

**НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР  
«КУРЧАТОВСКИЙ ИНСТИТУТ»**

*На правах рукописи*



**Фуркина Екатерина Борисовна**

**Получение радионуклидов медицинского назначения  $^{186}\text{Re}$  и  $^{161}\text{Tb}$**

Специальность: Неорганическая химия (1.4.1.), Радиохимия (1.4.13.)

Диссертация

на соискание ученой степени кандидата химических наук

Научный руководитель:  
нач. лаб., к.х.н. Алиев Р.А.

Москва — 2024 год

# Оглавление

<b>Список условных обозначений и сокращений .....</b>	<b>4</b>
<b>Введение .....</b>	<b>5</b>
<b>1. Обзор литературы.....</b>	<b>13</b>
<b>1.1. Применение радионуклидов в медицине .....</b>	<b>13</b>
<b>1.2. Медицинские радионуклиды рения.....</b>	<b>17</b>
1.2.1. Способы получения радионуклидов рения .....	18
1.2.2. Выделение рения из вольфрамовых мишеней .....	21
1.2.3. РФЛП на основе рения.....	29
<b>1.3. Медицинские радионуклиды тербия .....</b>	<b>32</b>
1.3.1. Способы получения радионуклидов тербия .....	33
1.3.2. Выделение тербия из гадолиниевых мишеней.....	38
1.3.3. РФЛП на основе $^{161}\text{Tb}$ .....	51
<b>2. Материалы и методы .....</b>	<b>55</b>
<b>2.1. Материалы и оборудование.....</b>	<b>55</b>
2.1.1. Реактивы.....	55
2.1.2. Оборудование .....	57
2.1.3. Облучательные установки.....	57
2.1.4. Гамма-спектрометрический анализ.....	59
2.1.5. Атомно-эмиссионная спектрометрия.....	60
2.1.6. Тонкослойная хроматография.....	60
<b>2.2. Получение <math>^{186}\text{Re}</math> .....</b>	<b>61</b>
2.2.1. Сорбционное поведение W и Re в статических условиях на TEVA.....	61
2.2.2. Нарботка $^{186}\text{Re}$ на циклотроне У-150.....	63
2.2.3. Выделение $^{186}\text{Re}$ из облученных вольфрамовых мишеней .....	64
2.2.4. Автоматизация методики выделения $^{186}\text{Re}$ .....	64
2.2.5. Регенерация обогащенного $^{186}\text{W}$ .....	68
<b>2.3. Получение <math>^{161}\text{Tb}</math>.....</b>	<b>70</b>

2.3.1.	Наработка радиоактивных меток и $^{161}\text{Tb}$ на реакторе ИР-8.....	70
2.3.2.	Хроматографическое поведение Gd и Tb на сорбенте LN.....	72
2.3.3.	Хроматографическое поведение Gd и Tb на сорбенте DGA .....	74
2.3.4.	Выделение $^{161}\text{Tb}$ из облученной гадолиниевой мишени .....	75
2.3.5.	Комплексообразование тербия с конъюгатами к ПСМА.....	76
<b>3.</b>	<b>Результаты и обсуждение .....</b>	<b>83</b>
<b>3.1.</b>	<b>Получение <math>^{186}\text{Re}</math>.....</b>	<b>83</b>
3.1.1.	Сорбционное поведение W и Re в статических условиях на TEVA.....	83
3.1.2.	Выделение $^{186}\text{Re}$ из облученных вольфрамовых мишеней .....	85
3.1.3.	Автоматизация методики выделения $^{186}\text{Re}$ .....	88
3.1.4.	Регенерация обогащенного $^{186}\text{W}$ .....	89
<b>3.2.</b>	<b>Получение <math>^{161}\text{Tb}</math>.....</b>	<b>93</b>
3.2.1.	Хроматографическое поведение Gd и Tb на сорбенте LN.....	94
3.2.2.	Хроматографическое поведение Gd и Tb на сорбенте DGA .....	98
3.2.3.	Выделение $^{161}\text{Tb}$ из облученной гадолиниевой мишени .....	102
3.2.4.	Комплексообразование тербия с конъюгатами к ПСМА.....	106
	<b>Выводы.....</b>	<b>114</b>
	<b>Список литературы.....</b>	<b>115</b>
	<b>Благодарности.....</b>	<b>130</b>
	<b>Приложение А .....</b>	<b>131</b>
	<b>Приложение В .....</b>	<b>133</b>

## Список условных обозначений и сокращений

РФЛП – радиофармацевтический лекарственный препарат

ПЭТ – позитронно-эмиссионная томография

ОФЭКТ – однофотонная эмиссионная компьютерная томография

КТ – компьютерная томография

ТАТ – таргетная альфа-терапия

ЕОВ - время окончания облучения

ТСХ – тонкослойная хроматография

ICP-AES – атомно-эмиссионная спектрометрия с индуктивно связанной плазмой

Д2ЭГФК – ди-(2-этилгексил)-фосфорная кислота

TEVA – экстракционно-хроматографический сорбент на основе метилтриалкиламмония

LN – экстракционно-хроматографический сорбент на основе ди-(2-этилгексил)-фосфорной кислоты

DGA – экстракционно-хроматографический сорбент на основе N,N,N',N'-тетра-N-октилдигликомида

ПСМА – простатспецифический мембранный антиген

DOTA – 1,4,7,10-тетраазациклододекан-N,N',N'',N'''-тетрауксусная кислота

## Введение

Ядерная медицина – это активно развивающаяся отрасль современной медицины, связанная с диагностикой и терапией злокачественных новообразований, а также кардиологических, ревматологических и иных заболеваний с помощью препаратов, включающих в себя радиоактивные атомы. Особое внимание уделяется развитию тераностических методов – совмещению процедур диагностики и терапии при введении одного препарата. Применение тераностических препаратов позволяет снизить дозовую нагрузку на организм пациента, контролировать распределение препарата при его введении, корректировать стратегию лечения и оценивать его эффективность в процессе действия препарата.

Одна из важных задач при создании тераностических радиофармацевтических лекарственных препаратов (РФЛП) – это подбор подходящих радионуклидов. Их ядерно-физические свойства должны соответствовать ряду критериев: оптимальный период полураспада, отсутствие или минимизация жесткого гамма-излучения, наличие эмиссии позитронов или низкоэнергетических гамма-квантов для возможности регистрации с помощью позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) или однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (ОФЭКТ). В связи с довольно жесткими критериями подходящих для использования в тераностике радионуклидов мало. Однако существует подход, подразумевающий использование в одном препарате тераностической пары радионуклидов, один из которых испускает излучение, подходящее для терапии, а второй – для диагностики и визуализации. В качестве тераностических пар рассматривают разные изотопы одного химического элемента или радионуклиды элементов, схожих по химическим свойствам.

В данный момент в составе терапевтических РФЛП применяется очень узкий круг радионуклидов – альфа- ( $^{225}\text{Ac}$ ) и бета-эмиттеров ( $^{131}\text{I}$ ,  $^{90}\text{Y}$ ,  $^{177}\text{Lu}$ ,  $^{188}\text{Re}$ ). Расширение этого списка позволит расширить область применимости РФЛП: разработка препаратов на основе новых радионуклидов с более оптимальными ядерно-физическими свойствами позволит добиться лучшего терапевтического эффекта при меньшей радиотоксичности.

Данная работа посвящена разработке способов получения двух новых терапевтических радионуклидов:  $^{186}\text{Re}$  и  $^{161}\text{Tb}$ . Оба этих радионуклида являются бета-

излучателями с низкой энергией электронов, а также испускают гамма-кванты, которые могут быть зарегистрированы с помощью ОФЭКТ, что позволяет рассматривать данные радионуклиды как тераностические. Исследуется возможность применения  $^{186}\text{Re}$  и  $^{161}\text{Tb}$  в различных типах РФЛП, ряд препаратов уже проходят клинические исследования. Новые оптимальные пути получения данных радионуклидов будут способствовать расширению клинических исследований и переходу к применению РФЛП на основе  $^{186}\text{Re}$  и  $^{161}\text{Tb}$  в клинической практике.

Рений – это элемент, чьи химические свойства очень близки к химическим свойствам технеция. Таким образом, изотопы рения можно рассматривать как терапевтическую пару к  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  – наиболее применяемому радионуклиду для ОФЭКТ. Два изотопа рения –  $^{188}\text{Re}$  и  $^{186}\text{Re}$  – обладают подходящими ядерно-физическими характеристиками для терапии.  $^{188}\text{Re}$  получают с помощью изотопного генератора  $^{188}\text{W}/^{188}\text{Re}$ , на его основе разработан ряд РФЛП для радиосиноэктомии (Синорен, МСА 5-10 мкм  $^{188}\text{Re}$ ), терапии костных метастаз (Золерен, Фосфорен) и радиоэмболизации гепато-клеточной карциномы ( $^{188}\text{Re}$ -SSS/липиодол, Гепарен).  $^{186}\text{Re}$  обладает рядом преимуществ по сравнению с  $^{188}\text{Re}$ : бóльший период полураспада лучше подходит для таргетной эндоррадиотерапии, бета-частицы обладают меньшей энергией и, как следствие, меньшим пробегом в биологической ткани, что снижает дозовую нагрузку на здоровые ткани и позволяет поражать микроопухоли и метастазы. Таким образом, существует интерес к наработке  $^{186}\text{Re}$  и дальнейшей разработке РФЛП на его основе, однако на данный момент нет широко распространённых методов производства данного радионуклида.

Тербий – уникальный элемент с точки зрения ядерной медицины. Четыре изотопа тербия обладают подходящими для медицины ядерно-физическими характеристиками распада, что позволяет составлять различные тераностические пары.  $^{149}\text{Tb}$  – альфа- и позитронный эмиттер, подходящий для таргетной альфа-терапии (ТАТ) с одновременной ПЭТ-визуализацией.  $^{152}\text{Tb}$  испускает позитроны и подходит для ПЭТ, а  $^{155}\text{Tb}$  испускает мягкие гамма-кванты, которые можно зарегистрировать с помощью ОФЭКТ, и Оже-электроны, которые могут оказывать локальный терапевтический эффект.  $^{161}\text{Tb}$  рассматривается как терапевтический радионуклид и более эффективный аналог  $^{177}\text{Lu}$  благодаря испусканию не только  $\beta$ -частиц, но и Оже- и конверсионных электронов.

Помимо этого, у  $^{161}\text{Tb}$  есть мягкая гамма-линия, которая может быть зарегистрирована с помощью ОФЭКТ. Для производства  $^{149,152,155}\text{Tb}$  используют различные реакции под действием заряженных частиц,  $^{161}\text{Tb}$  эффективнее всего получать в ядерном реакторе на обогащенном  $^{160}\text{Gd}$  по реакции  $^{160}\text{Gd}(n,\gamma)^{161}\text{Gd}\rightarrow^{161}\text{Tb}$ . В данном случае одна из важных проблем – это очистка микроколичеств образовавшегося тербия от макроколичеств другого лантанида с близкими химическими свойствами – гадолиния. Для производства тербия необходимо использовать довольно массивные – десятки и сотни мг – гадолиниевые мишени, и это также затрудняет процесс выделения.

Таким образом, **целью** данной работы является разработка новых эффективных способов получения и выделения  $^{186}\text{Re}$  и  $^{161}\text{Tb}$  без носителя для ядерной медицины. Для достижения данной цели были поставлены следующие **задачи**:

- 1) Определение оптимальных условий разделения W и Re на сорбенте на основе метилтриалкиламмония (TEVA) и создание методики выделения  $^{186}\text{Re}$  из вольфрамовых мишеней на данном сорбенте;
- 2) Разработка и тестирование полуавтоматической установки для выделения  $^{186}\text{Re}$ ;
- 3) Разработка методики регенерации  $^{186}\text{W}$  после выделения  $^{186}\text{Re}$ ;
- 4) Определение оптимальных условий разделения тербия и гадолиния на сорбенте на основе ди-2-этилгексилфосфорной кислоты (LN);
- 5) Разработка метода выделения  $^{161}\text{Tb}$  из облученной нейтронами  $^{160}\text{Gd}$  мишени массой 12 мг;
- 6) Синтез комплексов  $^{161}\text{Tb}$  и конъюгатов на основе хелатирующего агента DOTA и высокоселективных лигандов, направленных на ПСМА, определение оптимальных условий синтеза комплексов, а также исследование стабильности полученных комплексов *in vitro* в физиологическом растворе, среде биогенных катионов и фетальной телячьей сыворотке.

#### **Положения, выносимые на защиту**

- 1) Определены коэффициенты распределения W и Re на сорбенте на основе метилтриалкиламмония (TEVA) в солянокислой, азотнокислой и щелочной средах.

Разработана методика выделения микроколичеств рения из облученных дейтронами вольфрамовых мишеней с выходом более 97%. Методика автоматизирована и позволяет получать  $^{186}\text{Re}$  с высокой радиоизотопной чистотой в количестве, достаточном для доклинических исследований. Разработана трёхстадийная методика регенерации мишенного металлического вольфрама из раствора после переработки мишени с выходом 89%;

2) Определены коэффициенты распределения  $^{160}\text{Tb}$  в азотнокислой среде на сорбенте на основе ди-2-этилгексилфосфорной кислоты (LN) в присутствии макроколичеств гадолиния. Определены коэффициенты распределения Gd на сорбенте LN в области высоких концентраций (10-20 мг Gd/ 1 г LN). Разработан метод получения  $^{161}\text{Tb}$ , основанный на последовательном экстракционно-хроматографическом выделении на сорбентах DGA на основе N,N,N',N'-тетра-N-октилдигликомида, LN и Prefilter из облученных нейтронами  $^{160}\text{Gd}$  мишеней, позволяющий получить  $^{161}\text{Tb}$  с выходом более 95% в количестве и качестве, достаточном для доклинического применения;

3) Определены оптимальные условия синтеза комплексов  $^{161}\text{Tb}$  с конъюгатами на основе DOTA и высокоселективных ПСМА-лигандов. Синтезированы 5 комплексов  $^{161}\text{Tb}$  с разными конъюгатами, устойчивых в физиологических средах.

### **Теоретическая и практическая значимость работы**

- Разработанная методика выделения  $^{186}\text{Re}$  и полуавтоматическая установка на её основе могут быть использованы для получения  $^{186}\text{Re}$  для доклинических исследований, а также могут быть масштабированы для промышленного производства. На основании методики создан лабораторно-технологический регламент;

- Впервые в России были получены пробные партии  $^{161}\text{Tb}$  и использованы для проведения доклинических исследований;

- Разработанная методика получения  $^{161}\text{Tb}$  может быть масштабирована для промышленного производства. На основании методики создан технологический регламент;

- Полученные комплексы  $^{161}\text{Tb}$  могут быть исследованы в качестве потенциальных таргетных препаратов, направленных на терапию рака простаты.



### **Научная новизна работы**

- Впервые определены коэффициенты распределения ( $K_d$ ) W и Re на сорбенте TEVA в широком диапазоне концентраций азотной и соляной кислот, а также в щелочной среде; определены оптимальные условия разделения макроколичеств W и микроколичеств Re на сорбенте TEVA;
- Создана оригинальная методика выделения  $^{186}\text{Re}$  из облученных дейтронами вольфрамовых мишеней, основанная на экстракционно-хроматографическом разделении на сорбенте TEVA;
- Впервые определены коэффициенты распределения ( $K_d$ ) Gd и Tb на сорбенте LN при разных концентрациях гадолиния в азотнокислой среде, определены оптимальные условия разделения Gd и Tb в присутствии макроколичеств Gd;
- Создана новая методика выделения  $^{161}\text{Tb}$  из облученных гадолиниевых мишеней в количествах, достаточных для проведения доклинических исследований, с требуемой химической и радиоизотопной чистотой и в оптимальной среде;
- Проведено исследование комплексообразования  $^{161}\text{Tb}$  с конъюгатами на основе хелатирующего агента DOTA и высокоселективных лигандов, направленных на ПСМА, исследована стабильность полученных комплексов в физиологическом растворе, среде биогенных катионов и фетальной телячьей сыворотке.

### **Личный вклад автора**

- Критический обзор литературных данных;
- Изготовление вольфрамовых мишеней;
- Обработка результатов гамма-спектрометрии;
- Проведение исследований по сорбционному поведению W, Re, Gd, Tb и расчет коэффициентов распределения;
- Проведение динамических экспериментов по разделению W и Re, Gd и Tb и концентрированию Gd и Tb;
- Подготовка и апробация методик выделения Re и Tb;
- Переработка облученных мишеней  $^{160}\text{Gd}$  и получение пробных партий  $^{161}\text{Tb}$ ;
- Разработка методики регенерации  $^{186}\text{W}$ ;

- Исследования комплексообразования  $^{161}\text{Tb}$  и конъюгатов;
- Проведение экспериментов по определению стабильности комплексов *in vitro* с помощью ТСХ и гамма-спектрометрии.

### **Методология и методы исследования**

В работе использовали современные инструментальные методы анализа: гамма-спектрометрия, атомно-эмиссионная спектрометрия, радиотонкослойная хроматография. Для наработки радионуклидов использовали изохронный циклотрон У-150 и реактор ИР-8. Для выделения радионуклидов использовали экстракционную хроматографию.

### **Соответствие паспорту научной специальности**

Диссертационная работа соответствует паспорту специальности:

1.4.1 – Неорганическая химия по области исследований: фундаментальные основы получения объектов исследования неорганической химии и материалов на их основе; процессы комплексообразования и реакционная способность координационных соединений.

1.4.13 – Радиохимия по области исследований: методы выделения, разделения и очистки радиоактивных элементов и изотопов; сорбционные и хроматографические процессы разделения в радиохимии; получение и идентификация меченых соединений; методы радиохимического анализа; метод радиоактивных индикаторов; химические аспекты использования радионуклидов в биологии и медицине.

### **Степень достоверности**

Достоверность полученных результатов определяется сходимостью и воспроизводимостью полученных результатов и обеспечена использованием современных расчетных и инструментальных методов исследования. Для калибровки оборудования использовали стандартные образцы. Для анализа данных использовали современные методы статистической обработки. Достоверность подтверждена оценкой международных экспертов при рецензировании публикаций по тематике диссертации.

## **Апробация результатов**

Основные результаты работы были представлены в виде устных и стендовых докладов на следующих конференциях: Международная научная конференция студентов, аспирантов и молодых учёных «Ломоносов-2020», «Ломоносов-2023», «Ломоносов-2024» (Москва, Россия); V Всероссийский конгресс с международным участием «Онкорadiология, лучевая диагностика и терапия» (2022, Москва, Россия); X Российская конференция с международным участием «Радиохимия» (2022, Санкт-Петербург, Россия), XVII Курчатовская междисциплинарная молодежная научная школа (2023, Москва, Россия), Первый Курчатовский форум синхротронно-нейтронных исследований (2023, Москва, Россия), 66-я Всероссийская научная конференция МФТИ (2024, Москва, Россия).

## **Публикации**

Всего по материалам диссертации опубликовано 10 печатных работ, из них 3 статьи в рецензируемых научных изданиях, индексируемых международными базами данных (Web of Science, Scopus, RSCI), 1 патент и 6 тезисов докладов на российских и международных научных конференциях.

Алиев Р.А., Кормазева Е.С., **Фуркина Е.Б.**, Моисеева А.Н., Загрядский В.А. Радиоизотопы рения – получение, свойства и направленная доставка с помощью наноструктур // Российские нанотехнологии, 2020, т. 15, с. 428–436. DOI: 10.1134/S1995078020040023

**Furkina E.B.**, Moiseeva A.N., Aliev R.A., Zagryadskiy V.A., Makoveeva K.A., Novikov V.I., Unezhev V.N. Chromatographic separation of rhenium radioisotopes from irradiated tungsten cyclotron target // Journal of Radioanalytical and Nuclear Chemistry, 2022, Vol. 331, P. 4563–4568. DOI: 10.1007/s10967-022-08526-4

**Фуркина Е.Б.**, Курочкин А.В., Алиев Р.А., Загрядский В.А., Маламут Т.Ю., Новиков В.И., Унежев В.Н. Лабораторная установка для хроматографического выделения  $^{186}\text{Re}$  без носителя из облученных мишеней из вольфрама // Приборы и техника эксперимента, 2022, № 3 с.117-120. DOI: 10.31857/S0032816222030016

Патент N 2803641C1 Российская Федерация, МПК G21G 1/10 (2006.01). Способ получения радиоизотопа тербий-161 : N 2022134247 : заявл. 26.12.2022: опубликовано 19.09.2023 / Алиев Р.А., Загрядский В.А., Коневега А.Л., Курочкин А.В., Маковеева К.А., Моисеева А.Н., **Фуркина Е.Б.** ; заявитель НИЦ "Курчатовский институт" - ПИЯФ. — 11 с. : 3 ил. — Текст : непосредственный.

### **Структура и объем диссертации**

Диссертация выполнена на 139 листах печатного текста и состоит из:

- Введения;
- Обзора литературных данных;
- Описания материалов и методов исследования;
- Обсуждения полученных результатов исследования;
- Выводов;
- Списка цитируемой литературы;
- Благодарностей;
- Приложений.

Список цитируемой литературы включает 151 источник. Работа содержит 74 рисунка, 10 таблиц и 2 приложения.

# 1. Обзор литературы

## 1.1. Применение радионуклидов в медицине

Ядерная медицина – это отрасль медицины, связанная с использованием открытых источников ионизирующего излучения (радиофармацевтических лекарственных препаратов, РФЛП) в диагностических и терапевтических целях. Смежными направлениями являются лучевая терапия (использование внешних источников излучения для терапии, в основном – злокачественных опухолей) и брахитерапия (введение закрытых источников излучения в организм пациента для терапии), однако в настоящее время данные методы выделяют в отдельный класс и не относят к ядерной медицине.

История ядерной медицины началась вскоре после открытия явления радиоактивности – уже в 1901 году французские ученые Анри-Александр Данло и Эжен Блок предложили применять радий для лечения кожных проявлений туберкулеза [1]. Одновременно с развитием ядерной физики как науки изучалось и влияние ионизирующих излучений на человеческий организм как при внешнем воздействии, так и при внутреннем. В 1906 году Бергонье и Трибондо сформулировали правило, используемое в радиобиологии и по сей день: наиболее чувствительны к облучению те клетки, которые наиболее интенсивно делятся, с самой продолжительной фазой митоза и наименьшей дифференциацией [2]. В начале XX века активно исследовалась возможность использования радия для лечения и оздоровления: помимо медицинских процедур, в продаже имелась радийсодержащая минеральная вода, косметика, еда и различные бытовые предметы. К середине 30-х годов увлечение радием сошло на нет в связи с довольно резонансными случаями заболеваний и смертей от активного употребления радийсодержащих продуктов. Тем не менее, радий всё ещё используется для медицинских целей -  $^{223}\text{Ra}$  применяют для терапии костных метастаз, в том числе при раке предстательной железы.

В первой половине XX века успешных исследований применения радионуклидов было довольно мало, однако они вызывали большой интерес: исследования Лоуренса о применении  $^{32}\text{P}$  для борьбы с лейкемией [3] и работы по диагностическому и

терапевтическому применению  $^{131}\text{I}$  демонстрировали перспективность использования внутренних источников ионизирующего излучения в медицине [4].

В начале 50-х создаются первые прототипы сканеров, позволяющих отследить распределение различных радионуклидов в организме, и именно с этого момента можно говорить о создании ядерной медицины как отдельной отрасли [5].

Два направления ядерной медицины – диагностика и терапия – основаны на использовании различных типов испускаемого излучения применяемых в РФЛП радионуклидов (рис. 1.1):

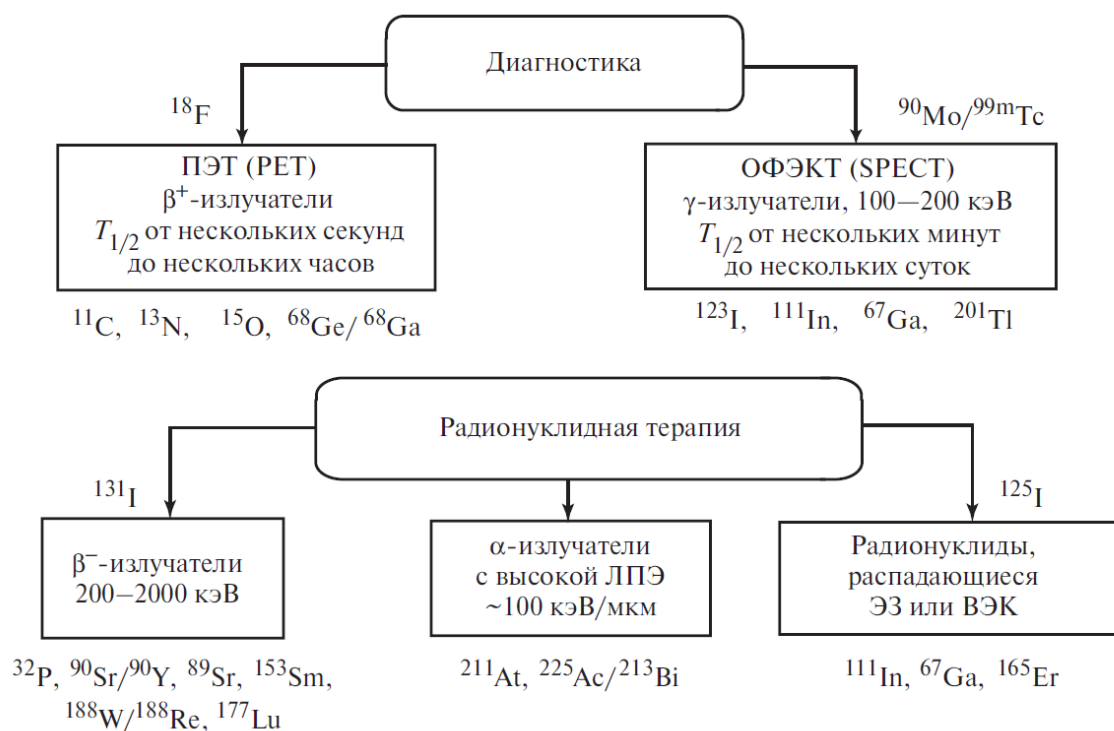


Рисунок 1.1. Классификация направлений ядерной медицины [6]

Диагностику с помощью РФЛП можно осуществлять двумя способами – с использованием позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) или однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (ОФЭКТ). В ПЭТ используется эффект аннигиляции позитрона, испускаемого при распаде нейтронно-дефицитных ядер, при взаимодействии с электроном среды. При аннигиляции одновременно образуются два гамма-кванта с энергией 511 кэВ, которые испускаются в противоположных направлениях, под углом  $180^\circ$ . Эти гамма-кванты одновременно регистрируются детекторами, и после математической реконструкции возможно получить трехмерное

изображение распределения РФЛП в организме. В ОФЭКТ регистрируют отдельные гамма-кванты, образующиеся при распаде введенного радионуклида. Изначально сканеры, работающие по данному принципу, позволяли получить только двумерное распределение, однако в современных ОФЭКТ-сканерах реализован принцип вращения вокруг пациента нескольких детекторов, что позволяет получить большое количество двумерных проекций и реконструировать трехмерное изображение.

Оба диагностических метода выдвигают схожие требования к радионуклиду: небольшой период полураспада и отсутствие жесткого излучения для минимизации дозовой нагрузки. Для ОФЭКТ необходимо наличие гамма-излучения высокой интенсивности в диапазоне 100-200 кэВ, для ПЭТ – высокий выход позитронов небольшой энергии и, как следствие, с небольшим пробегом в биологических тканях, что позволяет получить более четкое изображение. Также немаловажным фактором является простота и доступность получения радионуклида.

Наиболее часто применяемым радионуклидом в ОФЭКТ является  $^{99m}\text{Tc}$  ( $t_{1/2} = 6.01$  ч.,  $E_{\gamma} = 140.5$  кэВ, 89.1 %) [7]. Более 80% процедур ОФЭКТ проводятся с данным радионуклидом. Это связано с простотой и экономичностью его получения (в изотопном генераторе из материнского реакторного  $^{99}\text{Mo}$  [8]), оптимальными ядерно-физическими свойствами (распад через изомерный переход с испусканием только гамма-излучения, удобный период полураспада), а также с тем, что технеций может принимать различные степени окисления (от -1 до +7), что способствует разнообразию РФЛП на его основе. Помимо  $^{99m}\text{Tc}$ , используют препараты на основе  $^{123,131}\text{I}$ ,  $^{111}\text{In}$ ,  $^{67}\text{Ga}$ ,  $^{201}\text{Tl}$ ,  $^{133}\text{Xe}$  [9].

Самым используемым в ПЭТ радионуклидом является  $^{18}\text{F}$  ( $t_{1/2} = 109.8$  мин., 96.9%  $\beta^+$ , 2.4 мм пробег позитронов в биологических тканях). Данный изотоп нарабатывают на циклотроне путем облучения мишеней из  $^{18}\text{O}$  протонами. Наиболее распространенный РФЛП –  $[^{18}\text{F}]\text{ФДГ}$  (фтордезоксиглюкоза), однако благодаря близким ван-дер-ваальсовым радиусам фтора и водорода можно проводить замещение водорода на  $^{18}\text{F}$  и в других биологически значимых молекулах. Помимо  $^{18}\text{F}$ , также применяются короткоживущие изотопы биогенных элементов ( $^{11}\text{C}$ ,  $^{15}\text{O}$ ,  $^{13}\text{N}$ ) – они нашли свое применение в тех исследованиях, где требуется повторение через небольшой промежуток времени (например, оценке регионарной скорости и объема кровотока). Для исследования

более длительных процессов используют радионуклиды с бóльшим периодом полураспада:  $^{124}\text{I}$ ,  $^{89}\text{Zr}$ ,  $^{68}\text{Ga}$  [5,6].

Требования к радионуклидам для терапии отличаются: необходимо, чтобы при распаде радионуклид испускал излучение, вызывающее гибель клетки либо существенное повреждение её структуры. В качестве такого излучения рассматриваются электроны (испускаемые в процессе распада нейтронов в нейтронно-избыточных ядрах, а также конверсионные электроны и электроны Оже) и альфа-частицы. Количество изотопов, применяемых в терапии, существенно меньше диагностических: в клинической практике используют эмиттеры электронов  $^{32}\text{P}$ ,  $^{89}\text{Sr}$ ,  $^{90}\text{Y}$ ,  $^{117\text{m}}\text{Sn}$ ,  $^{131}\text{I}$ ,  $^{153}\text{Sm}$ ,  $^{177}\text{Lu}$ ,  $^{188}\text{Re}$  и альфа-излучатели  $^{223}\text{Ra}$  и  $^{225}\text{Ac}$  [10–12]. В настоящий момент ведется активное исследование способов наработки новых радионуклидов, которые потенциально могут стать основой для терапевтических РФЛП. Особое внимание привлекают те радионуклиды, чье испускаемое излучение имеет небольшие пробеги в биологической ткани. Это связано с меньшей радиотоксичностью РФЛП на их основе и меньшими дозовыми нагрузками на пациента. Активно ведется исследование возможности создания РФЛП на базе эмиттеров Оже-электронов ( $^{161}\text{Tb}$ ,  $^{165}\text{Tm}/^{165}\text{Er}$ ,  $^{135}\text{La}$ ,  $^{193\text{m}},^{195\text{m}}\text{Pt}$ ,  $^{169}\text{Er}$ ,  $^{119}\text{Sb}$ ) [13,14] и альфа-излучающих радионуклидов ( $^{211}\text{At}$ ,  $^{149}\text{Tb}$ ,  $^{213}\text{Bi}$ ,  $^{212}\text{Pb}/^{212}\text{Bi}$ ) [12,15].

Отдельный интерес представляет разработка комплексных препаратов, позволяющих визуализировать распределение терапевтических РФЛП с целью отслеживания хода лечения. Такие препараты называют тераностическими, а сам подход – тераностикой (терапия + диагностика). Некоторые применяемые и перспективные терапевтические радионуклиды сами испускают гамма-кванты или позитроны, другие могут применяться совместно с изотопом того же элемента либо радионуклидом схожего по химическим свойствам элемента, который испускает излучение, подходящее для диагностики. Такие радионуклиды называют тераностическими, а пары радионуклидов – тераностической парой. В качестве примера можно привести тераностические радионуклиды  $^{131}\text{I}$ ,  $^{153}\text{Sm}$ ,  $^{161}\text{Tb}$ ,  $^{47}\text{Sc}$ , а также тераностические пары  $^{99\text{m}}\text{Tc}/^{188}\text{Re}$ ,  $^{68}\text{Ga}/^{225}\text{Ac}$ ,  $^{86}\text{Y}/^{90}\text{Y}$ ,  $^{152}\text{Tb}/^{149}\text{Tb}$  [16].

Список активно применяемых в клинической практике радионуклидов не очень велик. Некоторые из них из-за особенностей своих свойств используются только для решения конкретной диагностической или терапевтической задачи и плохо применимы



для других целей. Таким образом, поиск новых радионуклидов, особенно тераностических или способных образовывать тераностические пары с уже используемыми в клинической практике радионуклидами, а также разработка способов их получения в количествах, достаточных для клинического применения, представляет собой важную задачу для развития ядерной медицины.

## 1.2. Медицинские радионуклиды рения

Существуют два изотопа рения, которые обладают подходящими физико-химическими свойствами для ядерной медицины:  $^{188}\text{Re}$  и  $^{186}\text{Re}$ .

$^{186}\text{Re}$  – перспективный радиоизотоп для применения в ядерной медицине благодаря мягкому бета-излучению и удобному периоду полураспада ( $t_{1/2} = 3.72$  сут.,  $E_{\beta\text{max}} = 1069$  кэВ). Кроме того, мягкое гамма-излучение ( $E_{\gamma} = 137$  кэВ, 9.42%) позволяет визуализировать распределение радионуклида в организме [7]. Пробег  $\beta$ -частиц в тканях составляет порядка 3.6 мм, и это позволяет эффективно бороться с небольшими опухолями и метастазами.

$^{188}\text{Re}$  также является  $\beta$ -эмиттером, имеет период полураспада 16.9 часов, максимальную энергию  $\beta$ -частиц 2.12 МэВ, гамма-излучение с  $E_{\gamma} = 155$  кэВ и выходом 15% [7]. Большая энергия бета-частиц приводит к большему (11 мм) пробегу в тканях и большей дозовой нагрузке на пациента, что является недостатком в сравнении со  $^{186}\text{Re}$ . Помимо этого, большой период полураспада  $^{186}\text{Re}$  лучше подходит для применения в таргетной эндордиотерапии.

Отдельный интерес представляет использование терапевтических изотопов рения в паре с диагностическим  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ . Это возможно благодаря схожим химическим свойствам данных элементов. Существует ряд работ по изучению комплексообразования рения и технеция [17,18] с одинаковыми лигандами, а также по изучению биохимических особенностей и распределения данных комплексов в опухолях [19,20], которые демонстрируют обнадеживающие результаты в случае совместного применения данной тераностической пары.

## 1.2.1. Способы получения радионуклидов рения

### *Получение $^{188}\text{Re}$*

Общепринятый способ получения  $^{188}\text{Re}$  – это изотопный генератор  $^{188}\text{W}/^{188}\text{Re}$ .  $^{188}\text{W}$  ( $T_{1/2} = 69.8$  сут.) получают облучением обогащенного  $^{186}\text{W}$  по реакции двойного захвата нейтронов:  $^{186}\text{W}(n,\gamma)^{187}\text{W}(n,\gamma)^{188}\text{W}$ . Для наработки требуемых (5 Ки/г = 185 ГБк/г) количеств  $^{188}\text{W}$  требуются длительные (несколько десятков дней) облучения в высокопоточных реакторах (более  $10^{14}$  тепловых нейтронов/( $\text{см}^2 \cdot \text{с}$ )) в связи с тем, что сечения реакций невелики (38 и 64 барн), а наработка  $^{188}\text{W}$  прямо пропорциональна квадрату плотности потока нейтронов.

В мире существует всего несколько реакторов, обеспечивающих необходимую плотность потока нейтронов и, как следствие, наработку требуемого количества  $^{188}\text{W}$ : высокопоточный реактор в Окридже ( $1.8 \cdot 10^{15}$  нейтронов/( $\text{см}^2 \cdot \text{с}$ ), 4-10 Ки/г) [21], реактор СМ-3 в Димитровграде ( $3 \cdot 10^{15}$  нейтронов/( $\text{см}^2 \cdot \text{с}$ )) и BR2 в Моле, Бельгия ( $1 \cdot 10^{15}$  нейтронов/( $\text{см}^2 \cdot \text{с}$ )) [22].

### *Получение $^{186}\text{Re}$*

$^{186}\text{Re}$  может быть получен как в ядерном реакторе, так и на ускорителях заряженных частиц. Для получения рения в ядерном реакторе используется реакция нейтронного захвата  $^{185}\text{Re}(n,\gamma)^{186}\text{Re}$  [8,23]. При использовании данного метода рений получается с носителем (стабильный  $^{185}\text{Re}$ ), и, несмотря на то, что сечения реакции выше (112 барн), чем при наработке  $^{188}\text{Re}$ , на реакторах с малым потоком нейтронов не получится наработать удельную активность, достаточную для использования в препаратах направленной доставки [24]. Тем не менее,  $^{186}\text{Re}$  с носителем все еще может использоваться в паллиативной терапии для снятия болевого синдрома при наличии костных метастаз [25].

Получение  $^{186}\text{Re}$  с высокой удельной активностью и без носителя возможно с использованием ускорителей заряженных частиц.  $^{186}\text{Re}$  можно нарабатывать путем облучения мишеней из  $^{182}\text{Os}$  протонами средних энергий по реакции  $^{192}\text{Os}(p,\alpha 3n)^{186}\text{Re}$ . Максимум сечения приходится на энергию 25 МэВ и составляет 80 мбарн. Однако энергию налетающих протонов необходимо ограничивать сверху: порог протекания

побочной реакции  $^{192}\text{Os}(p,\alpha 5n)^{184}\text{Re}$  составляет 27.3 МэВ. Выход  $^{186}\text{Re}$  при соблюдении данного условия составляет 7.76 МБк/(мкА·ч) [26].

Основные способы наработки  $^{186}\text{Re}$  основаны на облучении вольфрамовых мишеней заряженными частицами: ядрами  $^4\text{He}$ ,  $^3\text{He}$ , протонами или дейтронами [27]. В литературных источниках очень мало данных об экспериментальных значениях сечений  $^{186}\text{Re}$  при облучении  $^{186}\text{W}$  ядрами  $^4\text{He}$  и  $^3\text{He}$ . При облучении изотопно-обогащенного  $^{186}\text{W}$  частицами  $^3\text{He}$  энергией 31.6 МэВ сечения  $^{186}\text{W}(^3\text{He},p)^{188}\text{Re}$  и  $^{186}\text{W}(^3\text{He},p2n)^{186}\text{Re}$  составляют 22.7 мбарн и 240 мбарн соответственно [28]. Облучение обогащенной  $^{186}\text{W}$  мишени в течение 8 часов ядрами  $^3\text{He}$  энергией 39 МэВ позволяет получить 19.4 МБк/мкА  $^{186}\text{Re}$  по реакции с ~0.2% примеси радиоизотопа  $^{184}\text{Re}$  [29]. Сечение реакции  $^{186}\text{W}(^4\text{He},p3n)^{186}\text{Re}$  при использовании  $\alpha$ -частиц энергией 70 МэВ не имеет максимума в рассматриваемом диапазоне энергий и, увеличиваясь с увеличением энергии, достигает ~20 мбарн при 63 МэВ [30], что не позволяет говорить о возможности наработки  $^{186}\text{Re}$  по данной реакции в среднем диапазоне энергий налетающих частиц.

В качестве основных способов получения  $^{186}\text{Re}$  рассматриваются реакции  $^{186}\text{W}(p,n)^{186}\text{Re}$  и  $^{186}\text{W}(d,2n)^{186}\text{Re}$  [31].

В качестве мишеней в различных работах использовали как вольфрам естественного изотопного состава [32–42], так и обогащенный по изотопу  $^{186}\text{W}$  [43–45]. Возможно использование мишеней из металлического вольфрама [32–36], оксида вольфрама (VI) [43], сульфида вольфрама [46] и вольфрамата алюминия [47].

В работах [32–36,43,44] авторы определяли сечения реакции  $^{186}\text{W}(p,n)^{186}\text{Re}$  при бомбардировке вольфрамовой мишени протонами различных энергий. Функции возбуждения, определенные в этих работах, приведены на рисунке 1.2.

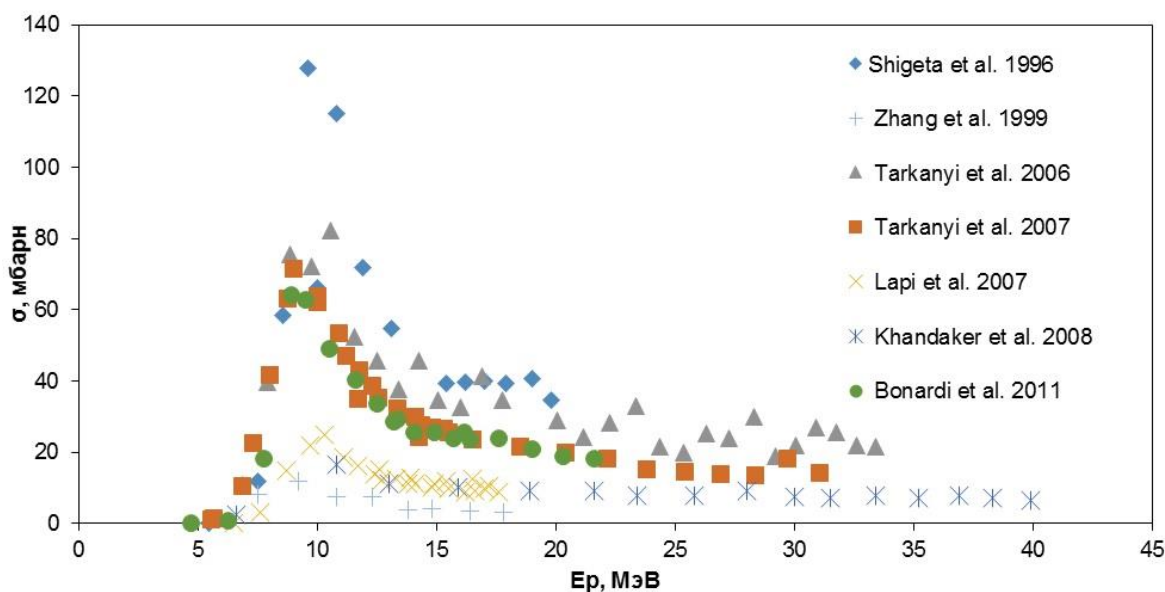


Рисунок 1.2. Зависимость сечения реакции  $^{186}\text{W}(p,n)^{186}\text{Re}$  от энергии протонов

Компиляция экспериментальных данных авторства МАГАТЭ [48] утверждает, что максимальное сечение реакции  $^{186}\text{W}(p,n)^{186}\text{Re}$  составляет 80 мбарн и достигается при 9 МэВ. При энергии протонов более 15.3 МэВ наработанный  $^{186}\text{Re}$  будет загрязнен побочным  $^{184}\text{Re}$  ( $t_{1/2} = 38$  сут.), получаемым по реакции  $^{186}\text{W}(p,3n)^{184}\text{Re}$ . При ограничении энергии протонов выход целевого  $^{186}\text{Re}$  составляет 3.7 МБк/(мкА·ч).

Для реакции  $^{186}\text{W}(d,2n)^{186}\text{Re}$  характерны более высокие значения сечений (рис. 1.3).

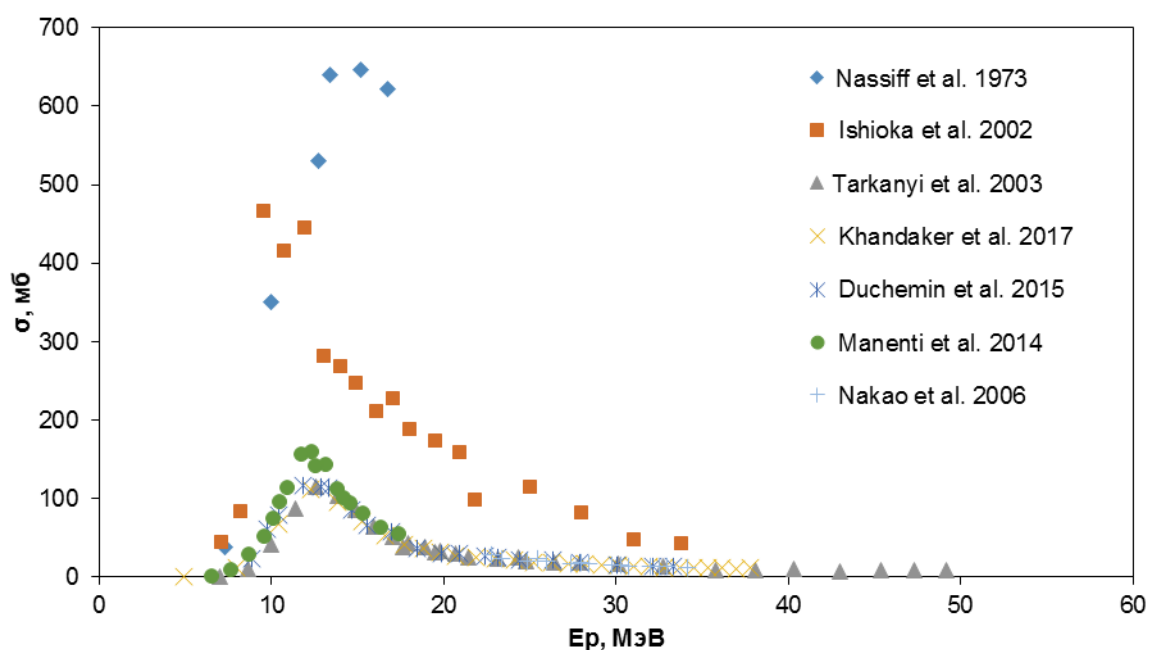


Рисунок 1.3. Зависимость сечения реакции  $^{186}\text{W}(d,2n)^{186}\text{Re}$  от энергии дейтронов

В работах [37,45] они превышают максимальные значения сечений реакции  $^{186}\text{W}(p,n)^{186}\text{Re}$  в несколько раз. Согласно обзору МАГАТЭ [48], максимум сечения достигается при 12 МэВ и составляет 400 мбарн.

При облучении вольфрамовых мишеней дейтронами необходимо удерживать энергию налетающих частиц ниже 17.6 МэВ для предотвращения образования  $^{185}\text{Re}$  по реакции  $^{186}\text{W}(d,3n)$  и  $^{184}\text{Re}$  по реакции  $^{186}\text{W}(d,4n)$ . При соблюдении данных условий выход целевого  $^{186}\text{Re}$  составит 14.6 МБк/(мкА·ч), что примерно в 4 раза выше, чем в реакции с использованием протонов (рис. 1.4.)

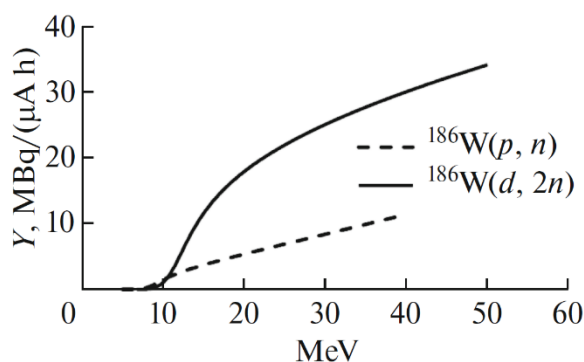


Рисунок 1.4. Выходы реакций  $^{186}\text{W}(p,n)^{186}\text{Re}$  и  $^{186}\text{W}(d,2n)^{186}\text{Re}$  в зависимости от энергии частиц [49]

Таким образом, самым оптимальным способом наработки  $^{186}\text{Re}$  с минимальным количеством радионуклидных примесей является облучение мишеней из обогащенного  $^{186}\text{W}$  дейтронами энергией ниже 17.6 МэВ. Облучение при максимальном токе, доступном на циклотроне У-150 НИЦ «Курчатовский Институт» для дейтронов (40 мкА) в течение 8 часов позволит наработать 4.6 ГБк  $^{186}\text{Re}$ .

## 1.2.2. Выделение рения из вольфрамовых мишеней

### *Изотопные генераторы $^{188}\text{W}/^{188}\text{Re}$*

В связи с тем, что  $^{188}\text{W}$  для загрузки в генератор нарабатывается с носителем (мишенным  $^{186}\text{W}$ ), в генератор загружают довольно большую массу облученного материала. Это приводит к получению элюата с довольно низкой удельной активностью  $^{188}\text{Re}$ , поэтому используется двухстадийный процесс с дополнительным концентрированием элюата, полученного с первой колонки [50]. Как правило, в качестве

сорбента используют оксид алюминия, однако рассматриваются и альтернативные варианты генераторов, основанные на геле вольфрамата титана [51] либо с использованием наночастиц оксида циркония в качестве сорбента [52].

### *Выделение $^{186}\text{Re}$ из облученных вольфрамовых мишеней*

В литературе представлены различные способы выделения рения из облученных вольфрамовых мишеней. Существует методика разделения, основанная на возгонке оксидов вольфрама и рения [53], однако большинство способов связано с методами мокрой химии. В водных растворах вольфрам и рений устойчивы в анионной форме в высших степенях окисления (+6 и +7, соответственно) в виде анионов  $\text{WO}_4^{2-}$  и  $\text{ReO}_4^-$ .

Оптимальным способом перевода в раствор металлического вольфрама или  $\text{WS}_2$  является растворение с помощью перекиси водорода в щелочной среде. В случае изготовления мишени из оксида вольфрама (VI) или вольфрамата алюминия её растворяют в горячей щелочи.

После растворения мишени можно использовать различные методы разделения рения и вольфрама. В литературе описаны осадительные, экстракционные и хроматографические методики. Самый распространенный способ – использование анионообменных сорбентов [43,54,55] для хроматографического разделения вольфрама и рения, однако другие методики также позволяют получить высокий химический выход рения.

Представлена осадительная методика [47], в которой облученную мишень из  $\text{Al}_2(\text{WO}_4)_3$  растворяли в горячей 2 М NaOH, после чего раствор нейтрализовали 2 М HCl. Получившийся в результате белый осадок  $\text{Al}_2(\text{WO}_4)_3$  отделяли от раствора центрифугированием и декантацией. Отделенный супернатант, содержащий радиоактивный рений ( $\text{ReO}_4^-$ ), загружали в колонку, заполненную активированным оксидом алюминия (100-200 меш). После этого  $\text{ReO}_4^-$  элюировали 10 мл 0.9% раствора NaCl. Химический выход составил 94.8 %.

Экстракционная методика, в которой производили разделение с использованием метилэтилкетона в щелочной среде (2 М NaOH), также подразумевает доочистку

полученного рения с использованием колонки на основе оксида алюминия (Bio-Rad, 100-200 меш). Химический выход составил 98% [56].

Коллектив авторов в работах [44,57] предлагают следующую схему разделения (рис. 1.5):

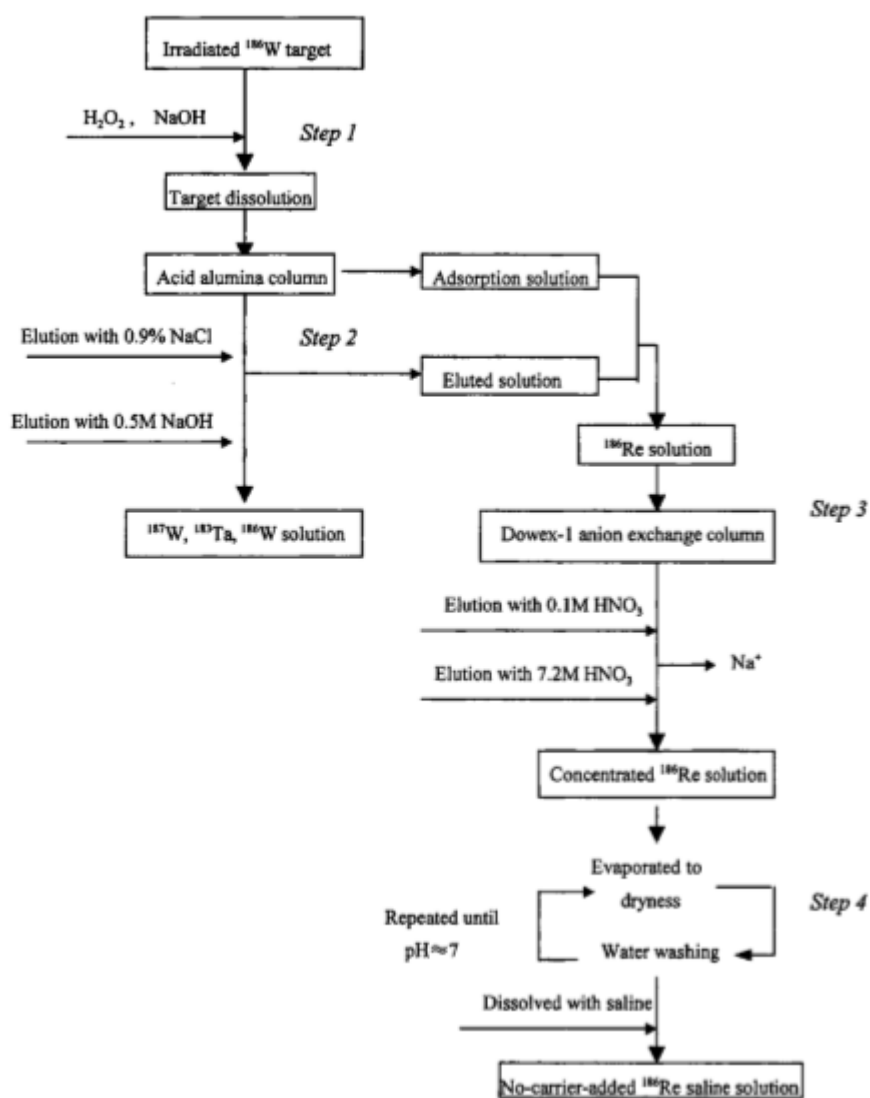


Рисунок 1.5. Схема разделения вольфрама и рения [44]

В качестве основной стадии выступает колонка с сорбентом из оксида алюминия (100-150 меш). После предварительного промывания колонки 0.9% NaCl раствор мишени с  $\text{pH} = 3-4$  пропускали через колонку со скоростью потока 1.5 мл/мин. В данных условиях вольфрам сорбируется на колонке, а рений элюируется. После полного элюирования рения  $^{187}\text{W}$ ,  $^{183}\text{Ta}$  и  $^{186}\text{W}$  элюировали 0.5 М NaOH (рис. 1.6). Химический выход рения на

данной стадии составил более 95%. Фактор очистки от загрязняющих элементов  $^{187}\text{W}$  и  $^{183}\text{Ta}$  превышал  $6 \cdot 10^4$  и  $1 \cdot 10^4$ , соответственно.

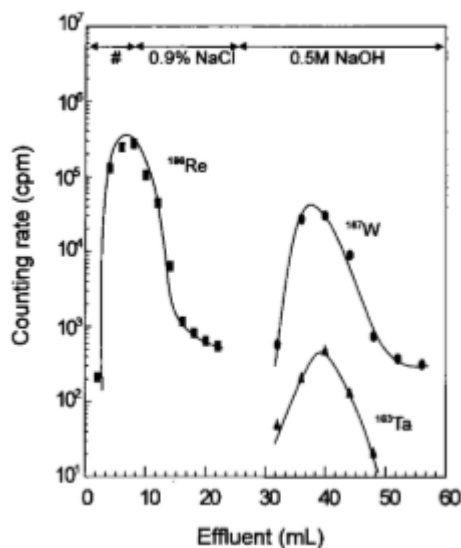


Рисунок 1.6. Элюирование вольфрама, рения и тантала с колонки с силикагелевым сорбентом [44]

Следующая стадия включает концентрирование рения. Авторы приводят два способа концентрирования:

- 1) Концентрирование  $^{186}\text{Re}$  на анионообменной смоле Dowex 1 (100-200 меш). Элюат  $^{186}\text{Re}$  загружали на колонку, после чего пропускали 0.1 М  $\text{HNO}_3$  для удаления ионов  $\text{Na}^+$ . Затем  $^{186}\text{Re}$  был элюирован с колонки 7.2 М  $\text{HNO}_3$ . Общий выход рения составил 85% [44];
- 2) Концентрирования рения с помощью жидко-жидкостной экстракции с использованием жидкого анионита N-235 (смесь третичного амина с углеводородами  $\text{C}_8\text{-C}_{10}$ ) После подкисления  $\text{HCl}$  до концентрации 0.2 М раствор  $^{186}\text{Re}$  дважды экстрагировали 4 мл N-235 а затем  $^{186}\text{Re}$  реэкстрагировали три раза 3 мл 13 М аммиака. Раствор  $^{186}\text{Re}$ , полученный в результате реэкстракции, промывали эфиром. Химический выход рения на этой стадии составил около 88%. Он ниже, чем выход на аналогичной стадии с использованием ионообменной колонки, однако процесс экстракции и реэкстракции занимает гораздо меньше времени [57].



В работе [43] представлена методика с использованием анионообменной смолы DIAION SA100 (100-200 меш). Схема данной методики приведена на рисунке 1.7.

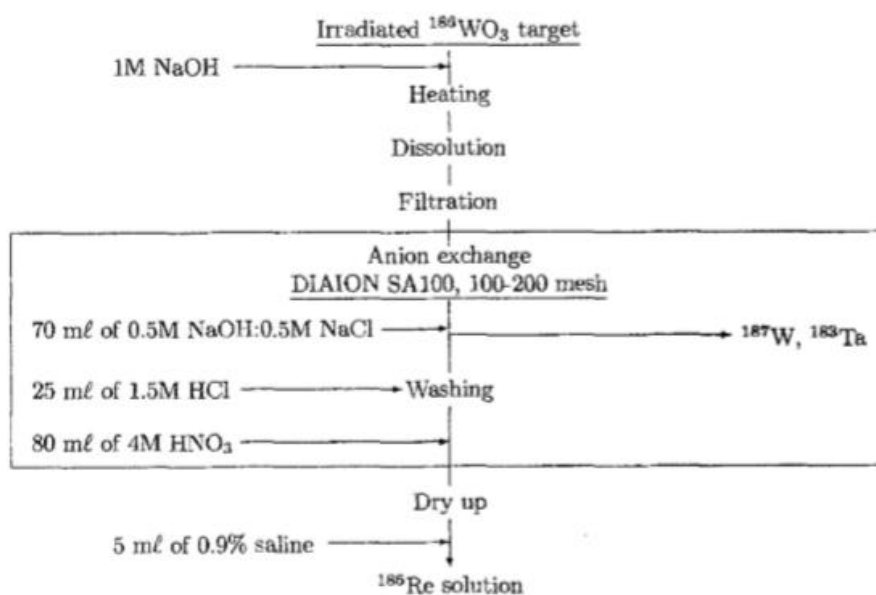


Рисунок 1.7. Схема разделения вольфрама и рения [43]

При пропускании сквозь колонку раствора щелочи и хлорида натрия элюировался вольфрам и тантал, затем колонку промывали соляной кислотой и элюировали рений азотной кислотой (рис. 1.8.):

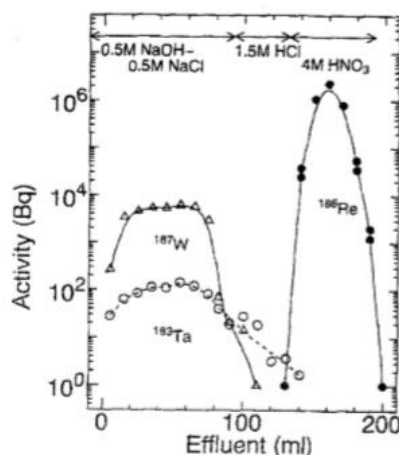


Рисунок 1.8. Элюирование вольфрама, рения и тантала с колонки DIAION SA100 [43]

В ряде работ используют анионообменную смолу AG 1×8 [46,54,55]. В работе [55] довольно массивную мишень (21.5 г) из оксида вольфрама перерабатывали с

использованием колонки с сорбентом Bio-Rad AG 1 × 8 размером 1.2 см × 13.3 см (рис. 1.9).

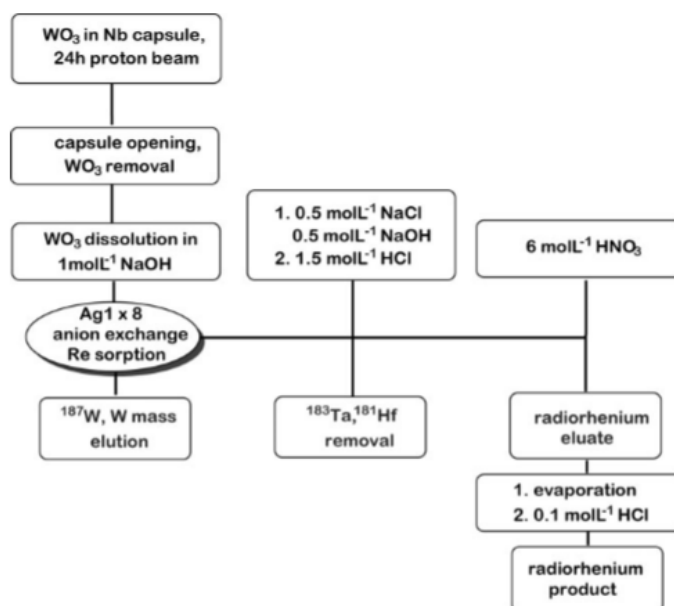


Рисунок 1.9. Схема переработки вольфрамовой мишени с использованием AG 1 × 8 [55]

Сквозь колонку пропускали 150 мл раствора 0.5 М NaOH/0.5 М NaCl, а затем 75 мл раствора 1.5 М HCl. В данных условиях рений сорбируется на колонке, а Na<sub>2</sub>WO<sub>4</sub> – элюируется. В элюате, содержащем вольфрам, не обнаружено даже следовых количеств рения. Изотопы рения были впоследствии элюированы из колонки 100 мл 6 М HNO<sub>3</sub>. Полученный элюат упаривали и остаток растворяли в 20 мл 0.1 М HCl. Этот конечный продукт анализировали на концентрацию W, Ta, Hf и Re с помощью ICP-AES. Было обнаружено, что содержание W в конечном образце продукта составляют 95 ± 4 ppb, следовательно, коэффициент очистки приблизительно равен 108 по отношению к исходной концентрации W в целевом растворе.

Проведено подробное изучение сорбционных свойств AG 1 × 8 по отношению к рению с использованием радиоактивных меток <sup>183</sup>Re (*t*<sub>1/2</sub> = 71 сут.) и <sup>184g</sup>Re (*t*<sub>1/2</sub> = 38 сут.) в форме перрената (<sup>183,184g,188</sup>ReO<sub>4</sub><sup>-</sup>): изучена сорбция рения в широком диапазоне концентраций щелочи и азотной кислоты (рис. 1.10), оценено изменение сорбции рения в зависимости от различных факторов (времени контакта с сорбентом, температуры, ионной силы раствора).

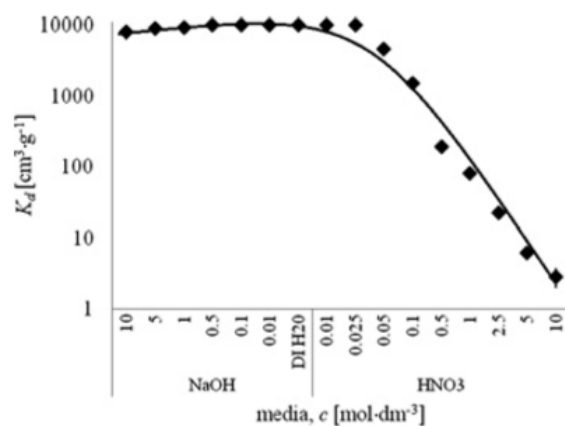


Рисунок 1.10. Коэффициент распределения рения на сорбенте AG 1×8 в зависимости от концентрации щелочи и азотной кислоты [54]

Помимо этого, авторы приводят также данные о сорбции  $WO_4^{2-}$  в щелочной среде (рис. 1.11), дана оценка возможности разделения вольфрама и рения (рис. 1.12).

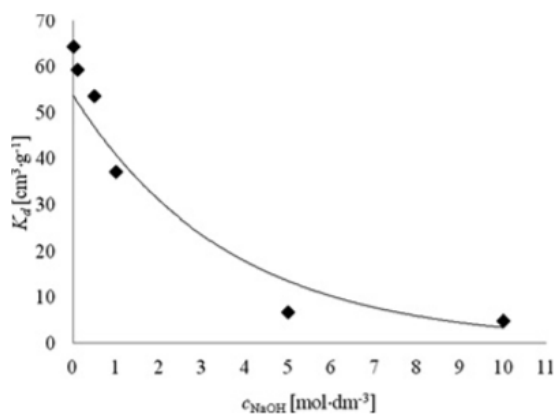


Рисунок 1.11. Коэффициент распределения вольфрама на сорбенте AG 1×8 в зависимости от концентрации щелочи [54]

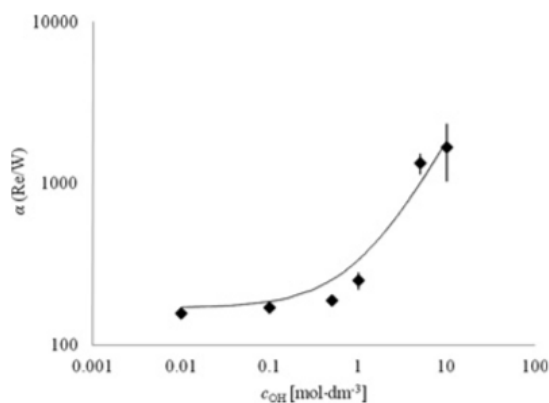


Рисунок 1.12. Факторы разделения рений/вольфрам при различных концентрациях щелочи [54]

Таким образом, демонстрируется возможность разделения вольфрама и рения при пропускании их слабощелочного раствора через колонку с ионообменным сорбентом. Элюированный вольфрамсодержащий раствор может быть использован для регенерации мишенного материала, а сорбированный на колонке рений может быть элюирован с использованием кислых сред. Благодаря своей быстрой и высокоселективной адсорбции рения из растворов NaOH и его полному высвобождению при контакте с 6 М HNO<sub>3</sub> сильноосновный анионит AG 1×8 является перспективным в качестве основы для конструкции с потенциалом для автоматизации и возможностью выделять большие активности рения.

В следующей работе этого коллектива [46] авторы используют мишень из сульфида вольфрама и приводят методику полного цикла переработки и регенерации мишени (рис. 1.13). Разделение вольфрама и рения проводят на колонке с AG 1×8 в щелочной среде, десорбцию рения проводят азотной кислотой. Вольфрам из элюата осаждают в виде вольфрамовой кислоты, смешивают с тиомочевинной и прокаливают при 500°C. Авторы предполагают, что данный способ позволит заново использовать более 89% исходного обогащенного вольфрама.



Рисунок 1.13. Схема выделения рения из облученной сульфидной вольфрамовой мишени и регенерации мишенного материала [46]

В связи с тем, что химические свойства пар молибден-технеций и вольфрам-рений довольно схожи [58], интересной возможностью представляется адаптация методов отделения технеция от молибдена для вольфрама и рения. В качестве примера можно привести методику выделения рения с использованием сорбента AnaLig Tc-02 [59], который ранее использовали для выделения технеция из различных сред [60,61], в том числе в рамках работ по разделению молибдена и технеция [62–65]. Данная методика подразумевает разделение вольфрама и рения на колонке с AnaLig Tc-02 в среде 1 М  $(\text{NH}_4)_2\text{CO}_3$  с достаточно низким химическим выходом (70-79%).

Перспективным способом выделения рения из вольфрама является использование в качестве сорбента экстракционно-хроматографических смол, широко применяемых в радиохимии [66]. В нашей работе предложена экстракционно-хроматографическая методика разделения, основанная на использовании TEVA Resin (Triskem). Хорошо изучены сорбционные свойства этого сорбента по отношению к молибдену [67] и технецию [68]. TEVA Resin использовали для концентрирования  $^{99}\text{Tc}$  из природных образцов [69,70], поэтому с целью оценки его применимости для выделения микроколичеств рения из макроколичеств вольфрама в данной работе было проведено изучение сорбционных свойств данного сорбента в различных средах (NaOH, HCl,  $\text{HNO}_3$ ) и широком диапазоне концентраций.

### 1.2.3. РФЛП на основе рения

Рений принадлежит к 7 группе периодической системы наряду с технецием и очень близок к нему по химическим свойствам [58], однако восстановление рения проходит сложнее, чем технеция, и это может оказать своё влияние на процесс синтеза РФЛП. Как правило, рений в составе РФЛП находится в степени окисления +1 или +5, несмотря на то, что в водных растворах он наиболее устойчив в степени окисления +7 в виде  $\text{ReO}_4^-$ .

Комплексы пятивалентного рения на основе катионов  $[\text{Re}=\text{O}]^{3+}$ ,  $[\text{Re}\equiv\text{N}]^{2+}$  и трикарбонильные комплексы  $\text{Re}^{+1}$  (рис. 1.14) довольно часто используются как основа для РФЛП.

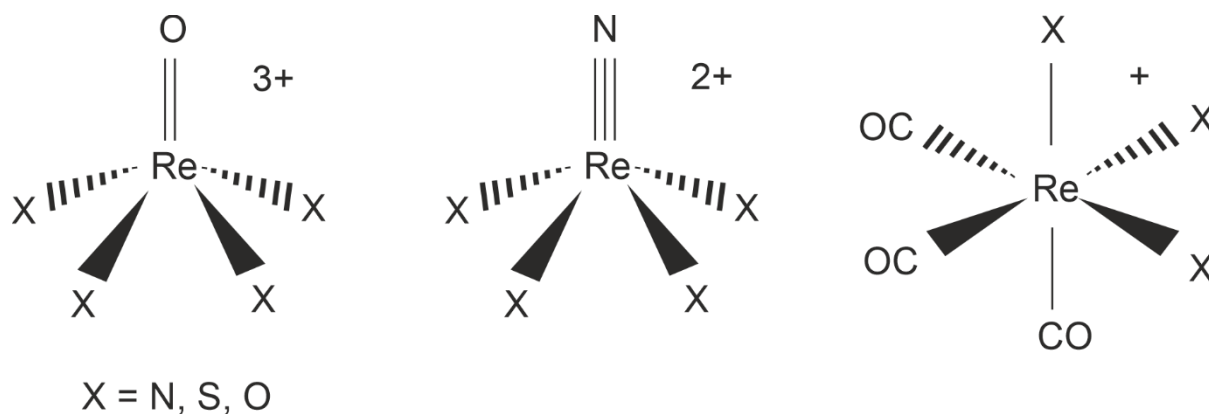


Рисунок 1.14. Структура комплексов рения (V) и (I)

Использование трикарбонильных комплексов представляет большой интерес благодаря их высокой стабильности и простоте синтеза с использованием боранокарбоната  $K_2[H_3BCO_2]$  [71,72]. Предложено довольно много вариантов использования этих комплексов для дальнейшей разработки возможных РФЛП благодаря возможности связывания трикарбонильного рениевого ядра с различными моно- [18], би- [17] и полидентатными лигандами [19,20]. Помимо этого, аналогичные комплексы стабильного рения обладают противораковыми свойствами и способны к интеркаляции ДНК [73].

Одним из хорошо развитых направлений является использование различных дифосфонатов (Re-HEDP - гидроксиэтилиден дифосфонат рения, Re-золендроновая кислота) в сочетании с рением для терапии костных метастаз [74–76]. Препараты этого класса с  $^{188}\text{Re}$  применяются в мировой клинической практике.

Отдельным направлением является использование наночастиц для таргетной доставки изотопов рения. Радионуклиды рения в коллоидной форме представляют большой интерес для радиосинонэктомии – внутрисуставного введения радиофармпрепаратов для купирования болевого синдрома [77,78]. Обсуждается использование РФЛП на основе липидов и рения для терапии карциномы печени. В работе [79] большое внимание как транспортирующему агенту уделяется липиодол (йодированный и этерифицированный липид масла мака), который селективно накапливается в раковых клетках печени благодаря своей вязкости. Рассматривается также использование липосом и липопротеинов [80,81]. В статье [82] в качестве носителя рения использовали поли-L-лизин дендример 5-го поколения, смешанный с

нитроимидазол-метил-1,2,3-триазол-метил-ди-(2-пирилил)амином, проведено исследование эффективности накопления препарата на мышцах с использованием ОФЭКТ-КТ. Помимо этого, меченые рением липосомы можно использовать для нанобрахитерапии глиобластомы [83]. Изучалась возможность использования комплексного препарата на основе  $^{186}\text{Re}$  и липосомального доксорубина для терапии плоскоклеточной карциномы головы и шеи: дана оценка токсичности, эффективности, дозовой нагрузки на опухоль и здоровые органы, также рассчитаны терапевтические дозы [84].

$^{186}\text{Re}$  предложено применять для терапии костных метастаз [74,76], рака простаты [76] и рака толстой кишки [85], а также в радиосиновиэктомии [77,86]. Рассматривается применение меченых  $^{186}\text{Re}$  липосом [80] и других наночастиц [87].

В России на данный момент в клинической практике применяется только  $^{188}\text{Re}$ . Это связано с тем, что для его наработки используется радионуклидный генератор, что обеспечивает высокую доступность радионуклида. Применяются или находятся на стадии клинических исследований много различных РФЛП с радионуклидом  $^{188}\text{Re}$ :

- «Фосфорен,  $^{188}\text{Re}$ »,  $^{188}\text{Re}$ -К-гидроксиэтилидендифосфонат ( $^{188}\text{Re}$ -КОЭДФ), используется в терапии костных метастаз;
- «Гепарен,  $^{188}\text{Re}$ », микросферы альбумина (20-40 мкм) с  $^{188}\text{Re}$  (внутриартериальная терапия первичных опухолей гепато-клеточной карциномы или метастаз печени);
- «МСА,  $^{188}\text{Re}$ , 5-10 мкм», микросферы альбумина (5-10 мкм) с  $^{188}\text{Re}$  (радиосиновиэктомия резистентных синовитов);
- «Золерен,  $^{188}\text{Re}$ »,  $^{188}\text{Re}$ -золедроновая кислота (терапия костных метастаз, ревматоидного артрита и других неонкологических заболеваний суставов с выраженным болевым синдромом);
- « $^{188}\text{Re}$ -SSS/липиодол» (внутриартериальная радионуклидная терапия (радиоэмболизация) гепато-клеточной карциномы);
- «Синорен,  $^{188}\text{Re}$ », нанокolloид  $^{188}\text{Re}$  (радиосиновиэктомия при ревматических заболеваниях суставов) [88,89].

### 1.3. Медицинские радионуклиды тербия

Четыре изотопа тербия интересны для ядерной медицины благодаря своим ядерно-физическим свойствам [90,91] (таблица 1.1):  $^{149}\text{Tb}$  может быть использован для ТАТ и ПЭТ [92–94],  $^{152}\text{Tb}$  может применяться в ПЭТ [95],  $^{155}\text{Tb}$  – в ОФЭКТ [96] и в терапии как Оже-эмиттер [13], а  $^{161}\text{Tb}$  можно применять для терапии и одновременной визуализации с помощью ОФЭКТ [97]. Наличие довольно интенсивных гамма-линий у каждого из изотопов позволяет облегчить работу с ними как в процессе разработки РФЛП, так и в процессе производства благодаря возможности детектирования с помощью гамма-спектрометрии.

Таблица 1.1. Ядерно-физические свойства радионуклидов тербия [7]

Радионуклид	$T_{1/2}$	Тип распада (%)	Основные гамма-линии	
			Энергия, кэВ	$I_\gamma$ , %
$^{149}\text{Tb}$	4.12 ч.	$\alpha$ (16.7) $\beta^+$ (4.3) ЭЗ (79)	352.24	29.43
$^{152}\text{Tb}$	17.5 ч.	ЭЗ (82) $\beta^+$ (18)	344.28	65
$^{155}\text{Tb}$	5.32 сут.	ЭЗ (100)	86.54 105.3	32 25
$^{161}\text{Tb}$	6.89 сут.	$\beta^-$ (100)	25.65 74.56	23.2 10.2

Все изотопы тербия можно использовать в различных комбинациях как тераностические пары, в зависимости от диагностических или терапевтических потребностей [98]. Помимо этого, диагностические изотопы тербия можно использовать в паре с активно применяемым в клинической практике  $^{177}\text{Lu}$ , поскольку тербий и лютеций обладают близкими химическими свойствами. Также  $^{161}\text{Tb}$  рассматривают как более эффективную альтернативу  $^{177}\text{Lu}$  благодаря более мягкому бета-излучению и



испусканию Оже-электронов, оказывающих дополнительный терапевтический эффект [14,99].

### 1.3.1. Способы получения радионуклидов тербия

#### *Получение $^{149,152,155}\text{Tb}$*

Ранние работы, посвященные наработке  $^{149}\text{Tb}$ , рассматривали использование ускорителей тяжелых ионов ( $^{10,11}\text{B}$ ,  $^{12}\text{C}$ ,  $^{14,15}\text{N}$ ,  $^{16,18}\text{O}$ ,  $^{19}\text{F}$ ) для облучения мишенных ядер в диапазоне от Ba до Pr [100–102]. Процессы, приводящие к прямому образованию  $^{149}\text{Tb}$ , обладают довольно маленькими сечениями и не могут быть использованы для наработки  $^{149}\text{Tb}$  в количествах, достаточных для медицинского применения. Однако возможна наработка  $^{149}\text{Tb}$  косвенным путем: при облучении мишени из обогащенного  $^{142}\text{Nd}$  ядрами  $^{12}\text{C}$  с образованием  $^{149}\text{Dy}$  ( $t_{1/2} = 4.20$  мин) и его последующим распадом в  $^{149}\text{Tb}$ . Данный способ позволяет наработать десятки ГБк тербия при достаточно долгом облучении (8-10 часов), высоких энергии (120 МэВ) и токе (50-100 мкА) [103,104]. Главным недостатком данного способа является крайне ограниченное число ускорителей, позволяющих его реализовать.

Альтернативные способы наработки  $^{149}\text{Tb}$  включают в себя облучение мишеней из различных легких стабильных либо долгоживущих изотопов европия и гадолиния протонами, ядрами гелия-3 или гелия-4. Получение  $^{149}\text{Tb}$  путем облучения гадолиниевых мишеней возможно по реакции  $^{152}\text{Gd}(p,4n)^{149}\text{Tb}$  с использованием протонов энергией 70 МэВ, однако необходимо использовать мишень из обогащенного  $^{152}\text{Gd}$ , который является дорогостоящим в связи с малым содержанием в естественной изотопной смеси (0.2%). Вклады реакций малы  $^{154}\text{Gd}(p,6n)$  и  $^{155}\text{Gd}(p,7n)$  малы и появляются выше 55 МэВ [105]. Нарботка с использованием европиевых мишеней возможна по реакциям  $^{151}\text{Eu}(^3\text{He},5n)$  [106,107] и  $^{151}\text{Eu}(^4\text{He},6n)$  [108,109], однако целесообразнее использовать реакцию с участием ядер гелия-3: выход реакции на толстой мишени составляет  $138.3 \pm 22.6$  МБк/(мкА·ч) для энергии  $70 \rightarrow 40$  МэВ, что позволяет рассматривать этот способ как наиболее перспективный для производства  $^{149}\text{Tb}$ .

Основные способы получения  $^{152}\text{Tb}$  также связаны с облучением гадолиниевых и европиевых мишеней легкими заряженными частицами. Нарботка данного изотопа

возможна по реакции  $^{152}\text{Gd}(p,n)$  с довольно большим сечением (300 мбарн при использовании необогащенной мишени), однако высокая цена мишенного материала делает этот способ неоптимальным [110,111]. Интерес представляет реакция  $^{155}\text{Gd}(p,4n)$  в связи с высокой доступностью (содержание  $^{155}\text{Gd}$  в естественной изотопной смеси составляет 14.8%) мишенного материала и высокими же выходами (2 ГБк/(мкА·ч)), однако недостатками данного способа являются требуемая большая энергия протонов (70 МэВ) и образующиеся примеси  $^{151,153,154}\text{Tb}$  в количествах, равных или превышающих количество  $^{152}\text{Tb}$  [105]. Наиболее интересным способом наработки представляется использование реакции  $^{151}\text{Eu}(\alpha,3n)^{152}\text{Tb}$ : выход в энергетическом диапазоне 42 → 34 МэВ составляет 222 МБк/мкА при восьмичасовом облучении, а содержание примесей других изотопов не превышает 18% от активности  $^{152}\text{Tb}$  на ЕОВ [108].

Наработка  $^{155}\text{Tb}$  возможна гораздо большим количеством способов. Возможно использование реакций  $^{\text{nat}}\text{Gd}(p,xn)$  [105,112],  $^{155}\text{Gd}(p,n)$  [112,113],  $^{\text{nat}}\text{Gd}(d,xn)$  [114],  $^{\text{nat}}\text{Gd}(\alpha,pxn)$ ,  $^{\text{nat}}\text{Gd}(\alpha,pxn)^{155}\text{Dy} \rightarrow ^{155}\text{Tb}$  [115],  $^{159}\text{Tb}(p,5n)^{155}\text{Dy} \rightarrow ^{155}\text{Tb}$  [105]. Все эти реакции обладают довольно большими выходами, однако главной проблемой является образования большого количества примесных изотопов тербия, в том числе  $^{156}\text{Tb}$ , обладающего близким периодом полураспада (5.35 сут.). Наиболее интересными являются косвенные способы получения, в которых происходит наработка  $^{155}\text{Dy}$  ( $t_{1/2} = 9.9$  ч.) и его распад в  $^{155}\text{Tb}$ . Из этих способов самое большое внимание привлекает получение по реакции  $^{\text{nat}}\text{Gd}(\alpha,pxn)^{155}\text{Dy} \rightarrow ^{155}\text{Tb}$ . Выход  $^{155}\text{Dy}$  составил 25 МБк/(мкА·ч), что позволяет наработать более 1 ГБк  $^{155}\text{Tb}$  после 12-часового облучения альфа-частицами средних энергий с током 50 мкА. Использование двухстадийной методики переработки мишени (выделение  $^{155}\text{Dy}$ , его выдержка для накопления  $^{155}\text{Tb}$  и выделение  $^{155}\text{Tb}$ ) позволяет получить продукт с высокой радионуклидной чистотой [116].

Возможно одновременное получение  $^{152}\text{Tb}$  и  $^{155}\text{Tb}$  с использованием тандемной мишени благодаря разнице в энергетических максимумах сечений реакций  $^{151}\text{Eu}(\alpha,3n)^{152}\text{Tb}$  и  $^{\text{nat}}\text{Gd}(\alpha,pxn)^{155}\text{Dy} \rightarrow ^{155}\text{Tb}$  [117]. Облучение толстой мишени из  $^{155}\text{Gd}$  пучком альфа-частиц с диапазоном энергий 54 - 42 МэВ в течение 11 часов и током 20 мкА позволяет получить 18 ГБк  $^{155}\text{Dy}$ , что после 40-часовой выдержки приведет к получению 1 ГБк  $^{155}\text{Tb}$  с радионуклидной чистотой более 99.7 %. При комбинировании гадолиниевой мишени с мишенью из  $^{151}\text{Eu}$ , облучение которой необходимо осуществлять

в диапазоне энергий 42 → 34 МэВ, можно совместно получить 5.8 ГБк  $^{152}\text{Tb}$  на ЕОВ с радионуклидной чистотой около 87%.

### *Получение $^{161}\text{Tb}$*

Подобно другим изотопам,  $^{161}\text{Tb}$  также может быть наработан в реакциях с использованием заряженных частиц. Наиболее интересной представляется реакция  $^{160}\text{Gd}(d,n)$ , которая довольно подробно изучена в ряде работ [114,118,119]. Она позволяет наработать довольно большие количества (10.3 МБк/мкА·ч)  $^{161}\text{Tb}$ , однако его радиохимическая чистота составляет всего 86%, причем главной примесью является долгоживущий  $^{160}\text{Tb}$  ( $t_{1/2} = 72.3$  сут.). Таким образом, данный способ подходит только для получения тербия для лабораторного применения и не может быть использован для наработки  $^{161}\text{Tb}$  медицинского качества.

Еще один способ предполагает облучение диспрозиевых мишеней тормозными фотонами энергией 55 МэВ [120]. Выход  $^{161}\text{Tb}$  составил 14.4 кБк·см<sup>2</sup>/(мкА·ч·г), а количество примесного  $^{160}\text{Tb}$  составило 7.3% от активности  $^{161}\text{Tb}$  на ЕОВ. Данный способ не позволяет нарабатывать  $^{161}\text{Tb}$  в количестве и качестве, подходящем для медицинского применения, однако применим для наработки тербия для лабораторных исследований.

Основной способ получения  $^{161}\text{Tb}$ , широко применяемый в мировой практике – облучение гадолиниевых мишеней нейтронами в ядерном реакторе [121,122]. Схема протекающих в мишени реакций представлена на рисунке 1.15:

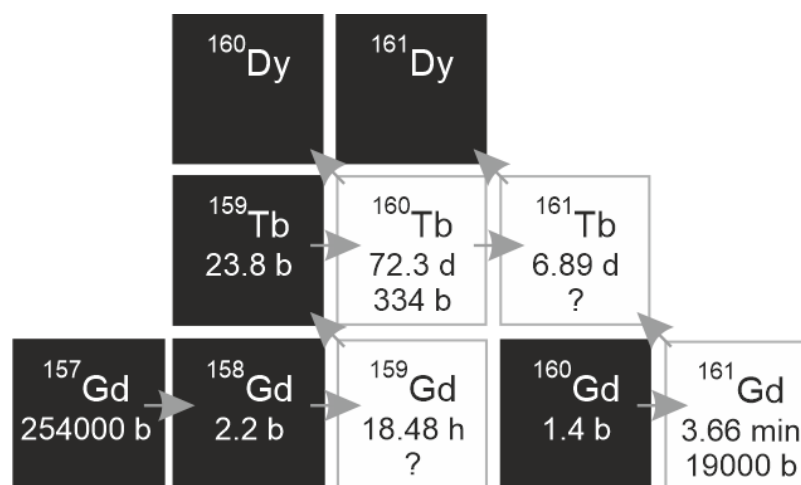


Рисунок 1.15. Схема реакций, протекающих при облучении на реакторе мишени, обогащенной по изотопу  $^{160}\text{Gd}$  [7]

При этом  $^{161}\text{Tb}$  образуется косвенным путем при бета-распаде короткоживущего радионуклида  $^{161}\text{Gd}$  ( $t_{1/2} = 3.66$  мин.), образующегося по реакции  $^{160}\text{Gd}(n,\gamma)$ . Изотопный состав природного гадолиния приведен в таблице 1.2.

Таблица 1.2. Природные стабильные изотопы гадолиния [7]

Массовое число	Содержание в природной смеси, %	Сечение захвата тепловых нейтронов, барн
152	0.20	735±20
154	2.18	85±12
155	14.80	60330±500
156	20.47	1.8±0.7
157	15.65	254000±815
158	24.84	2.2±0.1
160	21.86	1.4±0.3

Присутствие в мишени стабильного изотопа  $^{158}\text{Gd}$  (естественное содержание 24.84%;  $\sigma = 2.3$  барн) приводит к накоплению стабильного  $^{159}\text{Tb}$  во время облучения посредством ядерной реакции  $^{158}\text{Gd}(n,\gamma)^{159}\text{Gd} \rightarrow ^{159}\text{Tb}$ ; что снижает технически достижимую удельную активность  $^{161}\text{Tb}$ . Также необходимо учитывать содержание  $^{157}\text{Gd}$ , поскольку из-за аномально высокого сечения захвата нейтронов этот изотоп уже в начале облучения количественно преобразуется в  $^{158}\text{Gd}$ . Так, при потоках тепловых нейтронов  $10^{14}$  и  $10^{15}$  см<sup>-2</sup>с<sup>-1</sup> время полувыгорания составляет 7.5 ч и 45 мин соответственно. Таким образом, при длительном облучении интенсивным потоком нейтронов содержание  $^{158}\text{Gd}$  можно принять равным сумме  $^{157}\text{Gd}$  и  $^{158}\text{Gd}$ . При использовании обогащенной мишени  $^{160}\text{Gd}$  содержание радионуклидных примесей уменьшается, однако близкое к 100% обогащение приводит к значительному увеличению стоимости мишенного материала, в связи с чем в настоящее время используются мишени, содержащие небольшие примеси  $^{157,158}\text{Gd}$ . Также важно, чтобы материал мишени содержал как можно меньше стабильного  $^{159}\text{Tb}$ , уменьшающего удельную активность конечного продукта и снижающего радионуклидную чистоту за счет активации  $^{159}\text{Tb}$  до относительно долгоживущего  $^{160}\text{Tb}$ .

В работе [121] представлены оценки удельной активности, достижимой при использовании доступного в настоящее время  $^{160}\text{Gd}$  с 98.2% изотопным обогащением, при содержании 0.85%  $^{158}\text{Gd}$ , 0.27%  $^{157}\text{Gd}$  и при потоке нейтронов  $10^{14}$  и  $10^{15} \text{ см}^{-2}\text{с}^{-1}$ , в зависимости от времени облучения (рис. 1.16). Было сделано предположение о наличии 5 мкг/г  $^{159}\text{Tb}$  в качестве критической примеси в материале мишени.

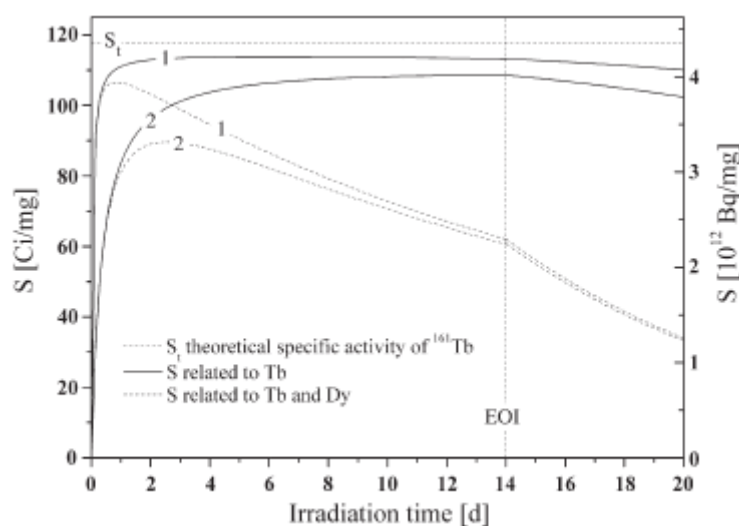


Рисунок 1.16. Удельная активность  $^{161}\text{Tb}$  при облучении потоком нейтронов  $10^{15}$  (1) и  $10^{14} \text{ см}^{-2}\text{с}^{-1}$  (2). Состав материала мишени: 98.2%  $^{160}\text{Gd}$ , 0.85%  $^{158}\text{Gd}$ , 0.27%  $^{157}\text{Gd}$ , 5 ppm  $^{159}\text{Tb}$  [121]

Теоретически через 14 дней облучения при  $10^{15}$  и  $10^{14} \text{ см}^{-2}\text{с}^{-1}$  может быть достигнута высокая удельная активность, равная 4.2 ТБк/мг (113 Ки/мг) и 4.03 ТБк/мг (109 Ки/мг) соответственно. При окончании облучения мишени, содержащей минимальное количество стабильного  $^{159}\text{Tb}$ , удельная активность медленно снижается, оставаясь на уровне  $\sim 4$  ТБк/мг (108 Ки/мг) даже после периода охлаждения в течение 5 дней. С другой стороны, использование природного гадолиния в качестве материала мишени при потоке нейтронов  $10^{14} \text{ см}^{-2} \text{ с}^{-1}$  обеспечит только  $\sim 0.74$  ТБк/мг (20 Ки/мг) к концу облучения. Кроме того, накопление стабильного изотопа  $^{161}\text{Dy}$ , являющегося продуктом распада  $^{161}\text{Tb}$ , приводит к значительному снижению качества продукта и необходимости разработки методики выделения тербия, которая позволяет очистить  $^{161}\text{Tb}$  от накопленного диспрозия.

### 1.3.2. Выделение тербия из гадолиниевых мишеней

Тербий и гадолий – соседние элементы лантаноидной группы, обладающие основной степенью окисления +3, что делает задачу по их полному разделению довольно непростой. Помимо этого, необходимо учесть специфику конкретной задачи: выделение микроколичеств тербия из макроколичеств гадолия, требования к химической чистоте, среде раствора и удельной активности получаемого тербия, а также высокую дозовую нагрузку при наработке количеств  $^{161}\text{Tb}$ , достаточных для проведения доклинических испытаний либо медицинского применения [123]. Совокупность этих особенностей привела к тому, что хроматографические методы являются наиболее оптимальными.

В литературе встречается два подхода – использование катионообменных сорбентов [121,122,124] либо экстракционно-хроматографических сорбентов [116,120,123,125–128].

#### *Выделение тербия с использованием катионообменных сорбентов и $\alpha$ -НІВА*

При применении катионообменников в качестве элюента используются растворы  $\alpha$ -НІВА (2-гидроксиизомасляной кислоты), которая является хелатирующим агентом, способным связывать трехвалентные катионы. Коэффициент разделения при использовании системы катионообменник- $\alpha$ -НІВА для Gd(III)/Tb(III) равняется 2.4, а для пары Dy(III)/Tb(III) – 2.3. В работе [121] приведены методики разделения для гадолиниевых мишеней различных масс. Авторы отмечают, что увеличение массы мишени затрудняет разделение. На рисунке 1.17 представлен профиль элюирования при переработке гадолиниевой мишени массой 5 мг. В данном процессе использовали колонку 150×5 мм с катионообменным сорбентом Aminex А6 в  $\text{NH}_4^+$ -форме. Облученную мишень растворили в 3 мл 0.05 М  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (рН 3) и поместили на колонку, после чего промывали колонку 2-3 мл воды и элюировали тербий раствором  $\alpha$ -НІВА (рН = 4.5) со скоростью потока 0.2 мл/мин. В 5 мл тербиевой фракции содержалось более 90% тербия, анализ на содержание гадолия в этой фракции продемонстрировал, что фактор очистки превысил  $10^5$ .

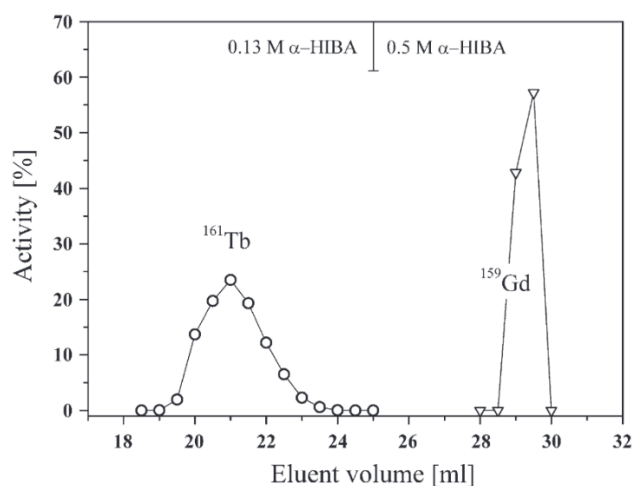


Рисунок 1.17. Выделение тербия из гадолиниевой мишени массой 5 мг на колонке с Aminex A6 [121]

На рисунке 1.18. представлено разделение более массивной мишени с добавлением диспрозия для того, чтобы можно было оценить возможность отделения диспрозия, накопившегося в результате распада  $^{161}\text{Tb}$  (40 мг  $^{160}\text{Gd}$  + 0.2 мг Dy). Авторы отмечают, что увеличение массы мишени привело к значительному смещению пиков: фракция диспрозия элюируется спустя 70 мл, а фракция тербия – спустя 80 мл. Также наблюдалось заметное увеличение объема фракции тербия. Несмотря на это, фактор очистки тербия от гадолиния также превысил  $10^5$ , а от диспрозия –  $10^2$ . Химический выход тербия находился в диапазоне 80%–90%.

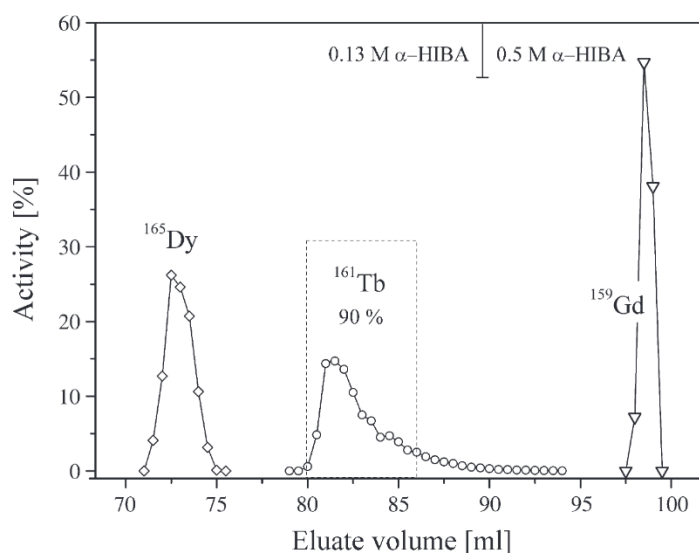


Рисунок 1.18. Выделение тербия из мишени 40 мг  $^{160}\text{Gd}$  + 0.2 мг Dy на колонке с Aminex A6 [121]

В работе [124] приведено исследование по оптимизации методики выделения изотопов тербия и диспрозия из облученных протонами массивных гадолиниевых или гадолиниево-тербиевых мишеней с использованием сорбента AG 50W × 8 (размер частиц 200–400 меш) в Na<sup>+</sup>-форме. Авторы используют два размера колонок: аналитическая (200 × 5 мм) и полупрепаративная (110 × 15 мм), а также экспериментируют со скоростью потока элюента через колонку. Оптимальная скорость потока для элюирования составила 0.6 мл/мин. На рисунке 1.19 представлено сравнение разделения гадолиниевой мишени массой 350 мг. Растворы мишеней в 0.5 мл (для аналитической колонки) или 2 мл (для полупрепаративной) 0.05 М NH<sub>4</sub>Cl были нанесены на колонки со скоростью 0.5 мл/мин, затем колонки были промыты водой. Тербий элюировали 0.2 М α-НИВА, гадолиний – 0.5 М.

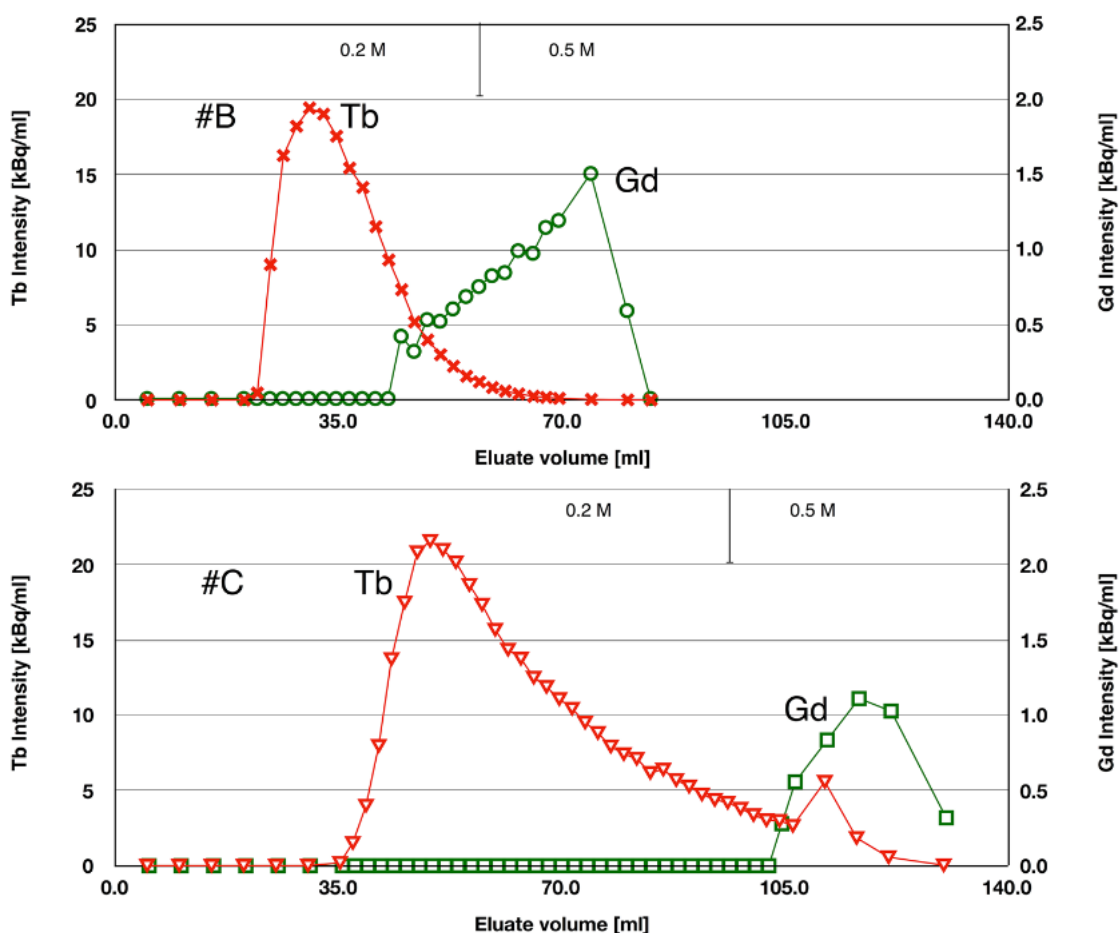


Рисунок 1.19. Выделение тербия из 350 мг гадолиниевой мишени на аналитической (#B) и полупрепаративной (#C) колонке с сорбентом AG 50W × 8 [124]



Увеличение размера колонки существенно повлияло на скорость элюирования тербия, но при этом увеличило химический выход тербия на 8%. Для полупрепаративной колонки он составил  $93 \pm 2\%$ . Также приведена методика, демонстрирующая возможность разделения диспрозия, тербия и гадолиния. Для её реализации облучали мишень из 175 мг оксида гадолиния и 175 мг оксида тербия (общая масса – 350 мг) для наработки радионуклидов всех трех элементов. Для разделения использовали полупрепаративную колонку, скорость элюента сквозь колонку составила 0.6 мл/мин, диспрозий элюировали 0.14 М  $\alpha$ -НІВА, гадолиний и тербий элюировали так же, как и в предыдущем эксперименте (рис. 1.20)

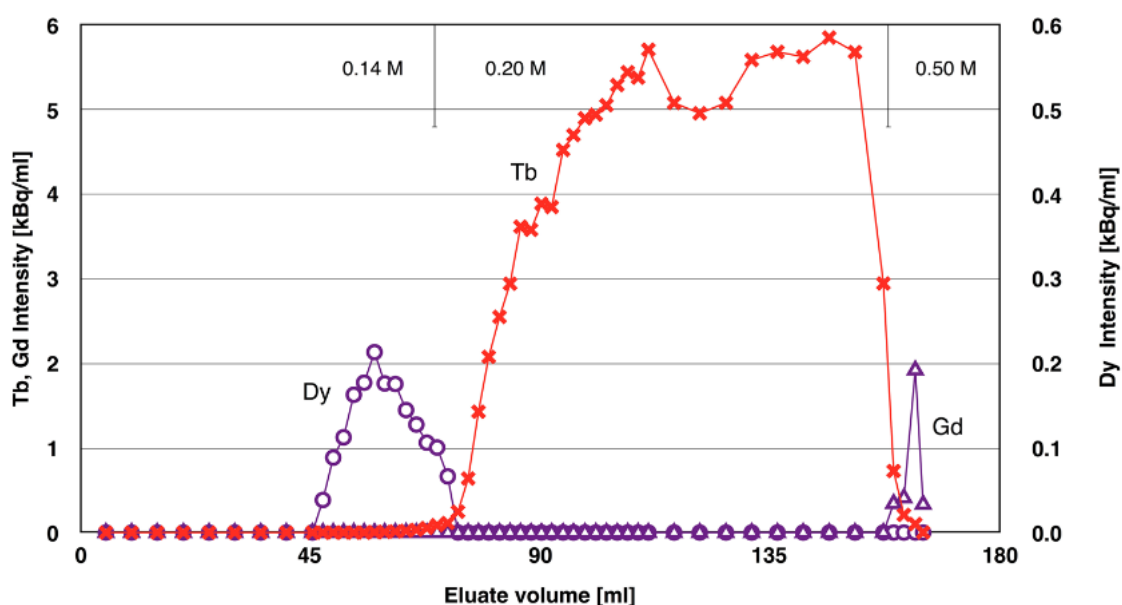


Рисунок 1.20. Отделение тербия от гадолиния и диспрозия из облученной гадолиниево-тербиевой мишени (175+175 мг, оксиды) на полупрепаративной колонке с сорбентом AG 50W  $\times$  8 [124]

Более 99% тербия было выделено в результате реализации данной методики. Пики радиоактивных изотопов гадолиния и диспрозия не были обнаружены в гамма-спектрах образцов из тербиевой фракции, однако авторы не дают оценку чистоты тербия и заключают, что необходим дополнительный масс-спектрометрический контроль.

В статье [122] приведено большое исследование, затрагивающее не только тербий, гадолиний и диспрозий, но и другие элементы, которые в следовых количествах содержатся в мишенном материале. Облученную мишень массой 8 мг из оксида гадолиния разделяли на колонке (10  $\times$  170 мм) с катионообменным сорбентом Sykam

(размер частиц 12–22 мкм,  $\text{NH}_4^+$ -форма). Мишень с добавленными долгоживущими радиоактивными метками примесных элементов наносили на колонку в среде 0.1 M  $\text{NH}_4\text{NO}_3$ , после чего колонку элюировали растворами  $\alpha$ -НИБА разных концентраций (рис. 1.21) (pH = 4.5, скорость потока 0.6 мл/мин).

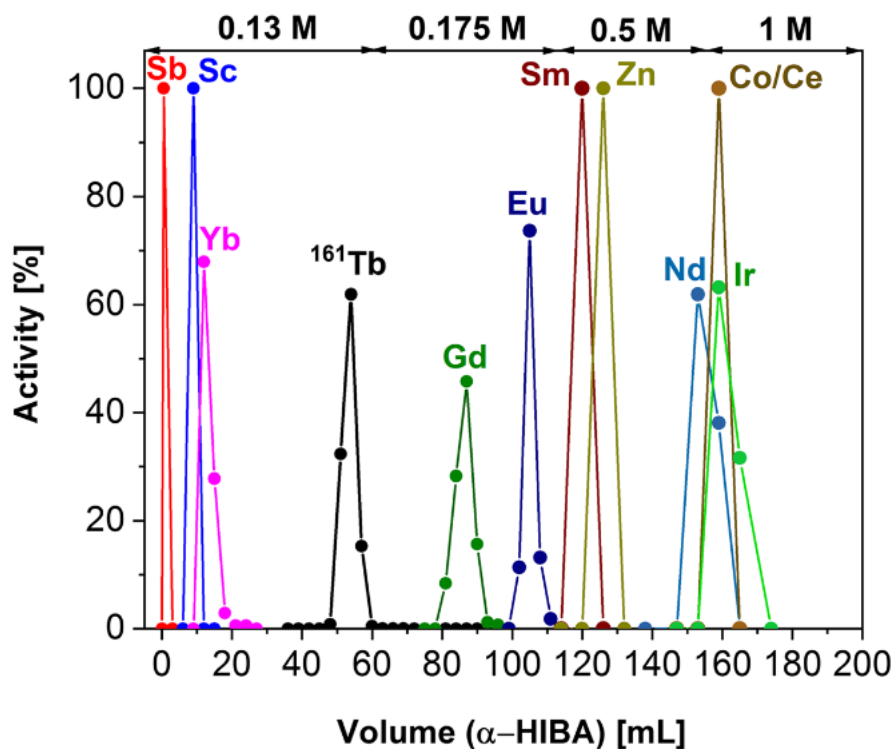


Рисунок 1.21. Элюирования тербия и элементов-микропримесей в мишенном материала с колонки с сорбентом Sykam [122]

Тербий элюировали 0.13 M  $\alpha$ -НИБА. Продемонстрирована возможность отделения тербия от других элементов, полученные растворы из фракции тербия были дополнительно измерены на гамма-спектрометре после полного распада  $^{161}\text{Tb}$ . Содержание примесного  $^{160}\text{Tb}$  составило 0.007% от общей активности  $^{161}\text{Tb}$  на ЕОВ. Данная методика легла в основу автоматического модуля для выделения  $^{161}\text{Tb}$  (рис. 1.22).

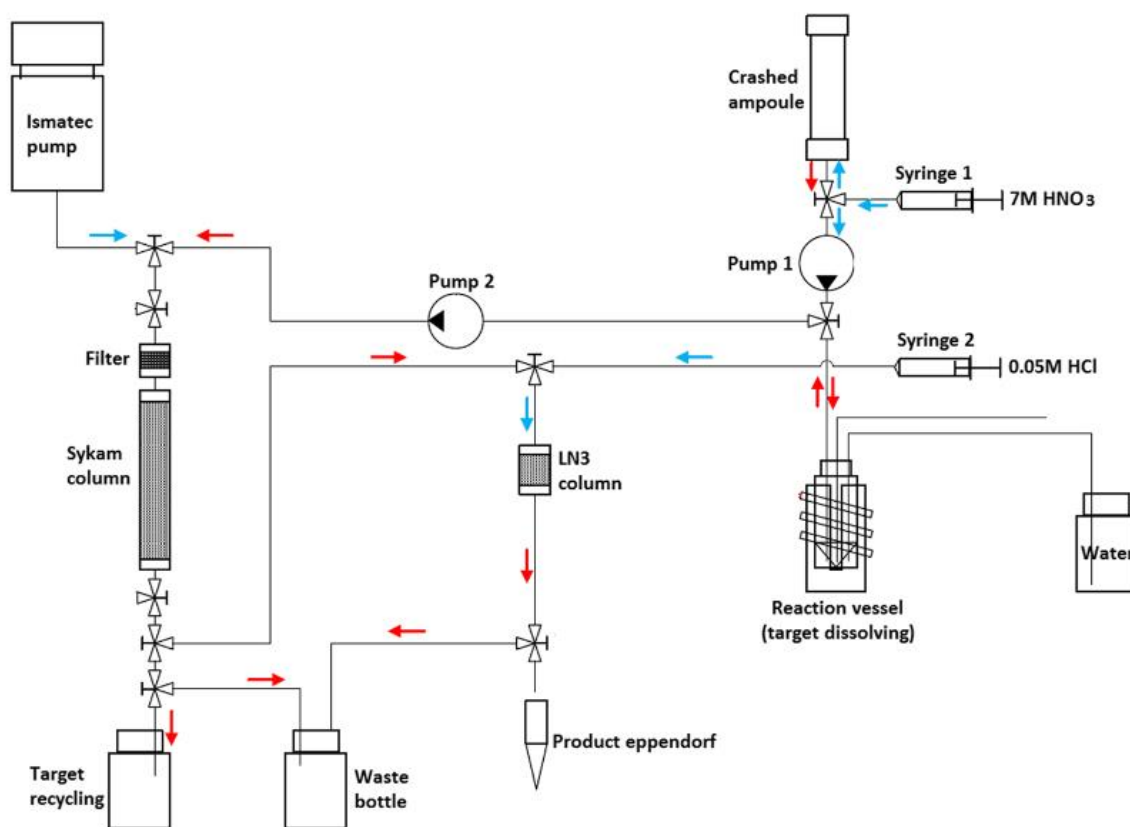


Рисунок 1.22. Автоматический модуль для выделения  $^{161}\text{Tb}$  из облученных гадолиниевых мишеней [122]

Реализовано автоматическое растворение мишени, её перевод в оптимальную для разделения среду и разделение гадолиния и тербия. Помимо основной колонки, использующейся для разделения гадолиния и тербия, в данной системе также используется колонка с экстракционно-хроматографическим сорбентом LN3 Resin (экстрагент - ди-(2,4,4-триметилпентил)фосфорная кислота,  $\text{H}[\text{TMPeP}]$ ) для концентрирования тербия в небольшом объеме 0.05 M HCl.

### ***Выделение тербия с использованием экстракционно-хроматографических сорбентов***

Аналог LN3 Resin – LN Resin со схожим экстрагентом (Д2ЭГФК, ди-2-этилгексилфосфорная кислота) широко используется для разделения лантаноидов. В работе [127] приведена методика, в которой церий окисляют до +4 с помощью бромата натрия для его удерживания на колонке, а остальные лантаноиды поэлементно или погруппно разделяют при варьировании концентрации азотной кислоты (рис. 1.23).

Методику разрабатывали с использованием колонки 31.5 см × 10 мм с сорбентом LN (50-100 мкм) и нерадиоактивных растворов лантаноидов, скорость потока раствора через колонку – 4 мл/мин.

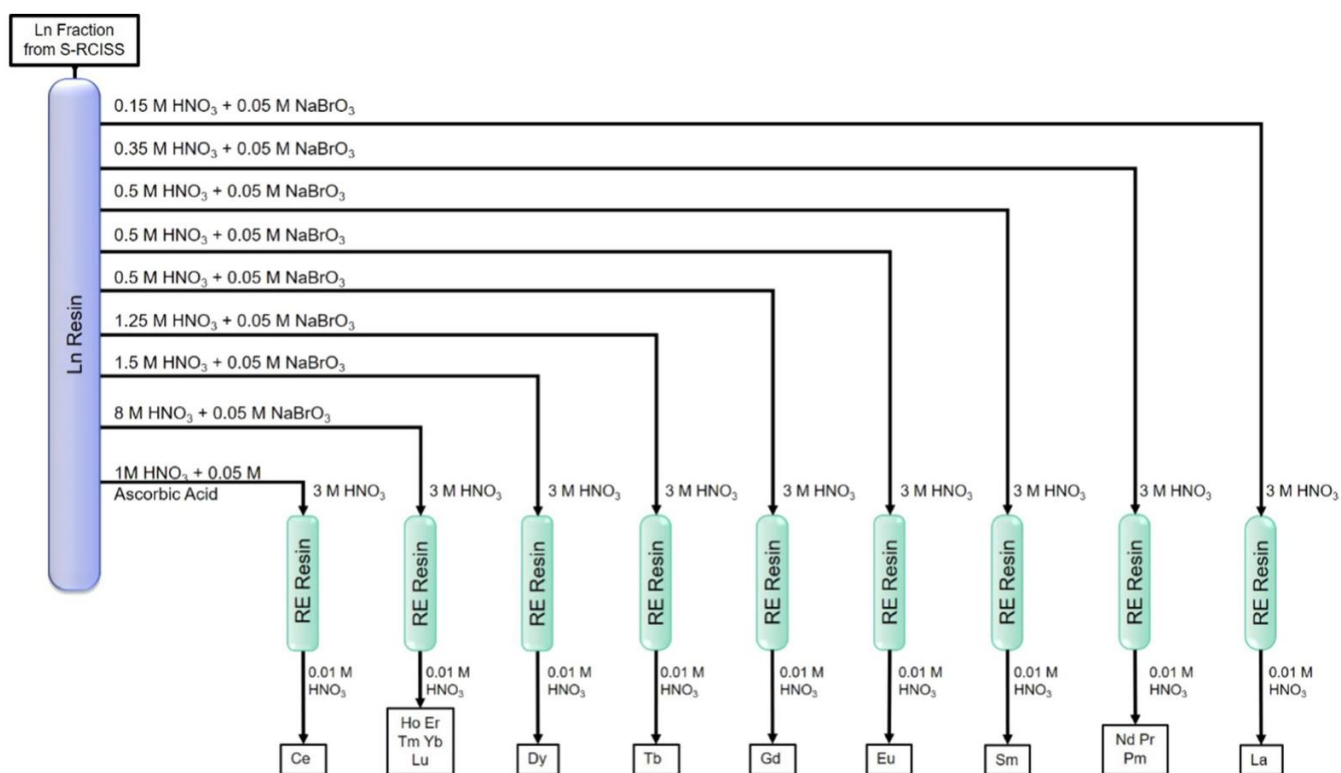


Рисунок 1.23. Разделение лантаноидов на колонке с сорбентом LN с последующим концентрированием на колонках с сорбентом RE [127]

La элюировали 190 мл 0.15 М  $\text{HNO}_3$  + 0.05 М  $\text{NaBrO}_3$ , Nd и Pr элюировали 40 мл 0.35 М  $\text{HNO}_3$  + 0.05 М  $\text{NaBrO}_3$ , Sm элюировали 60 мл 0.5 М  $\text{HNO}_3$  + 0.05 М  $\text{NaBrO}_3$ , Eu элюировали 100 мл 0.5 М  $\text{HNO}_3$  + 0.05 М  $\text{NaBrO}_3$ , Gd элюировали 200 мл 0.5 М  $\text{HNO}_3$  + 0.05 М  $\text{NaBrO}_3$ , Tb элюировали 60 мл 1.25 М  $\text{HNO}_3$  + 0.05 М  $\text{NaBrO}_3$ , Dy элюировали 60 мл 1.5 М  $\text{HNO}_3$  + 0.05 М  $\text{NaBrO}_3$  и Y/Ho/Er/Tm/Yb/Lu элюировали 30 мл 8 М  $\text{HNO}_3$  + 0.05 М  $\text{NaBrO}_3$ . Затем колонку промыли 30 мл 0.01 М  $\text{HNO}_3$  для удаления  $\text{NaBrO}_3$ , после чего Ce элюировали 40 мл 1 М  $\text{HNO}_3$  + 0.05 М аскорбиновой кислоты.

Эффективность данной методики продемонстрирована на облученной тормозными фотонами энергией до 38 МэВ (10 часов,  $\sim 2 \cdot 10^{14}$  актов деления) фольге из урана естественного изотопного состава. Выделенная из этой мишени фракция лантаноидов (15 мл в 0.01 М  $\text{HNO}_3$ ) была разделена на колонке 10 мм × 21.5 см с LN Resin (рис. 1.24), оптимальные параметры колонки были определены в предварительных экспериментах.

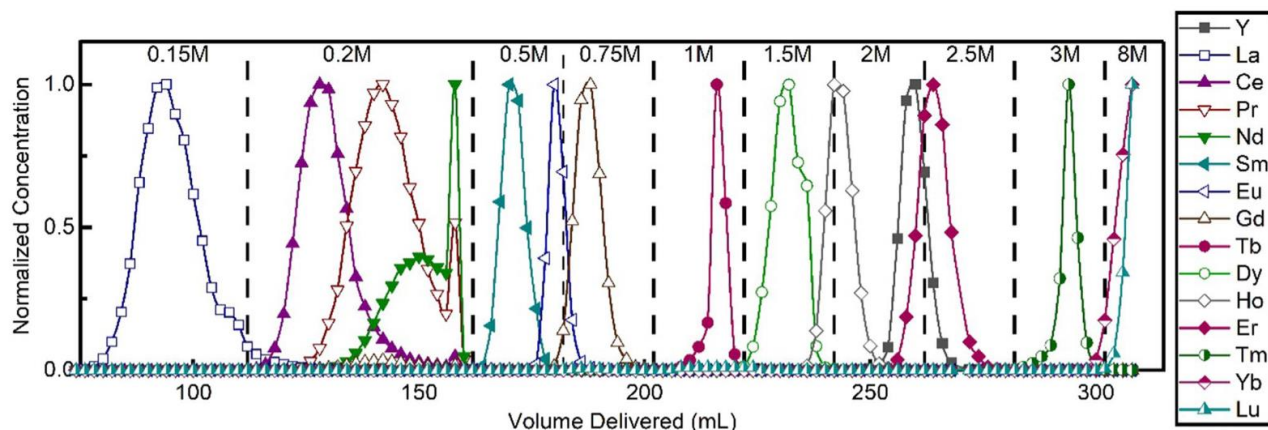


Рисунок 1.24. Разделение лантаноидов на колонке с LN Resin в различных концентрациях азотной кислоты [127]

Таким образом, авторам удалось провести разделение элементов подгруппы лантана на колонке с сорбентом LN Resin с довольно высокой эффективностью. Авторы заключают, что аккуратный подбор условий разделения играет очень важную роль при разделении лантаноидов.

В работе [123] рассматривается разделение нескольких пар лантаноидов с целью выделения перспективных медицинских изотопов:  $^{149}\text{Pm-Nd}$ ,  $^{161}\text{Tb-Gd}$ ,  $^{166}\text{Ho-Dy}$  и  $^{177}\text{Lu-Yb}$ . Рассчитаны коэффициенты распределения для данных элементов на сорбенте LN при различных концентрациях азотной кислоты (рис. 1.25)

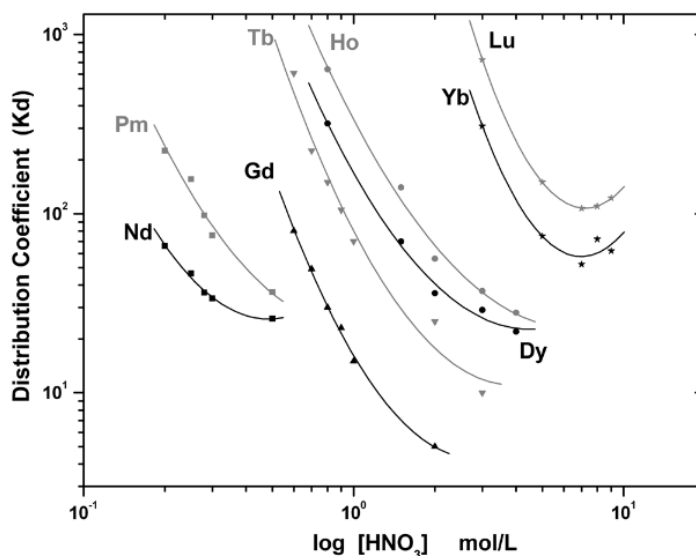


Рисунок 1.25. Коэффициенты распределения лантаноидов на LN в различных концентрациях азотной кислоты [123]

На основании полученных коэффициентов были рассчитаны факторы разделения. Для пары гадолиний-тербий фактор составил 5.5-5.7 при концентрации азотной кислоты 0.7-0.8 М. Было проведено разделение тербия и гадолиния в 0.8 М HNO<sub>3</sub> (рис. 1.26)

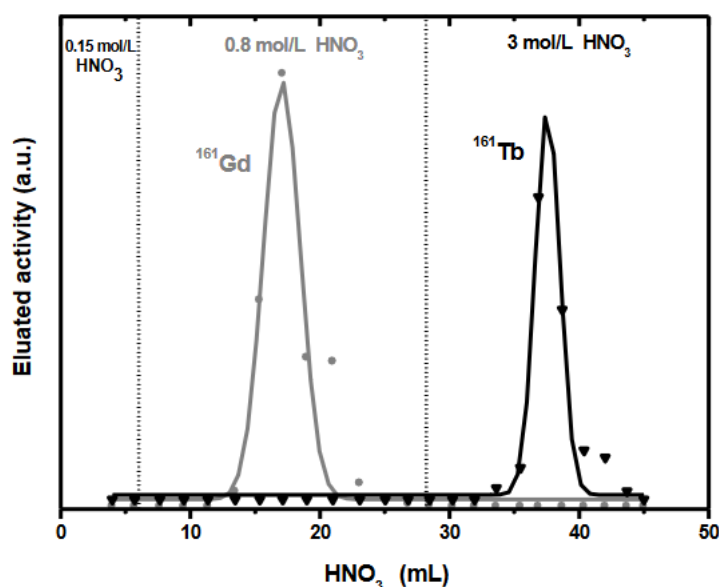


Рисунок 1.26. Разделение Gd и Tb на колонке с 2 г LN [123]

Авторы заявляют, что эффективность выделения тербия и радионуклидная чистота составили 100%, однако не приводят массу мишени (или части мишени), которую они использовали для методики разделения.

В работе [125] проведено несколько разделений гадолиния и тербия на одинаковых колонках с LN Resin с варьированием концентраций азотной кислоты (таблица 1.3). Мишень массой 100 мг из оксида гадолиния естественного изотопного состава облучали нейтронами в течение 4 дней.

Таблица 1.3. Разделение Gd и Tb на колонке с 1 г LN Resin [125]

Концентрация HNO <sub>3</sub> , М	Выход <sup>161</sup> Tb, %	Восстановленный Gd, %	Радионуклидная чистота <sup>161</sup> Tb, %
0.1; 3.0	71.68 ± 1.69	57.99 ± 3.31	98.32 ± 0.40
0.3; 3.5	59.27 ± 4.18	70.49 ± 2.53	99.52 ± 0.12
0.8; 3.0	61.21 ± 2.05	97.15 ± 2.23	99.27 ± 0.30
1.5; 3.0	44.41 ± 1.15	21.97 ± 5.21	99.21 ± 0.10
2.0; 3.0	97.76 ± 1.02	17.37 ± 1.54	94.48 ± 0.64
2.5; 3.0	85.71 ± 5.34	9.32 ± 2.69	88.38 ± 1.45

Наиболее оптимальные условия разделения аналогичны используемым в предыдущей работе: гадолиний элюировали 0.8 М  $\text{HNO}_3$ , а тербий – 3 М. Однако приведенные выходы тербия гораздо ниже – всего  $61.21 \pm 2.05 \%$  в связи с тем, что часть тербия элюируется в гадолиниевой фракции. Авторы заключают, что большую роль в выходе играет не только состав облученной мишени, но и отношение массы мишени к массе используемого сорбента.

В статье [126] объектом исследования является облученная альфа-частицами европиевая мишень, однако интересным в приложении к данному обзору является та часть работы, которая посвящена разделению европия, тербия и гадолиния на LN. Автор применяет осадительную методику для отделения основной массы мишенного европия, и доочистка наработанных изотопов тербия происходит с помощью экстракционной хроматографии в присутствии менее 2 % (менее 4 мг) мишенного европия. При учете того, что в работе использовали колонку объемом 3 мл (около 1 г LN), можно говорить о существенном снижении количества лантаноида на единицу массы сорбента относительно предыдущей работы (рис. 1.27).

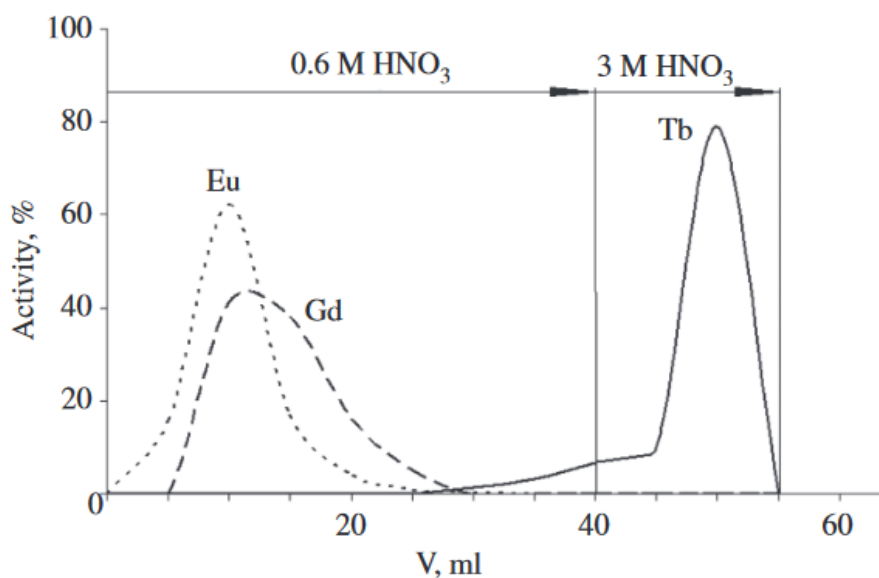


Рисунок 1.27. Разделение европия (4 мг), гадолиния и тербия на колонке с LN объемом 3 мл (~1 г) [126]



Проведен ряд экспериментов с варьированием концентрации кислоты для элюирования европия и гадолиния (0.5 – 0.9 М HNO<sub>3</sub>), оптимальным представляется использование 0.6 М HNO<sub>3</sub>. Выход тербия превысил 90%, коэффициент разделения Tb/Eu составил  $\sim 5 \cdot 10^5$ .

В работе [120] обсуждается применения LN для выделения изотопов тербия из облученных тормозными фотонами диспрозиевых мишеней. Эта задача актуальна в связи с тем, что <sup>161</sup>Tb распадается в стабильный <sup>161</sup>Dy, который накапливается в процессе облучения и выдержки мишени, и методика выделения тербия требует отделения не только гадолиния, но и диспрозия. На рисунке 1.28 приведено сравнение разделения тербия и диспрозия в одинаковых условиях при разных массах мишеней – 2 мг (слева) и 20 мг (справа).

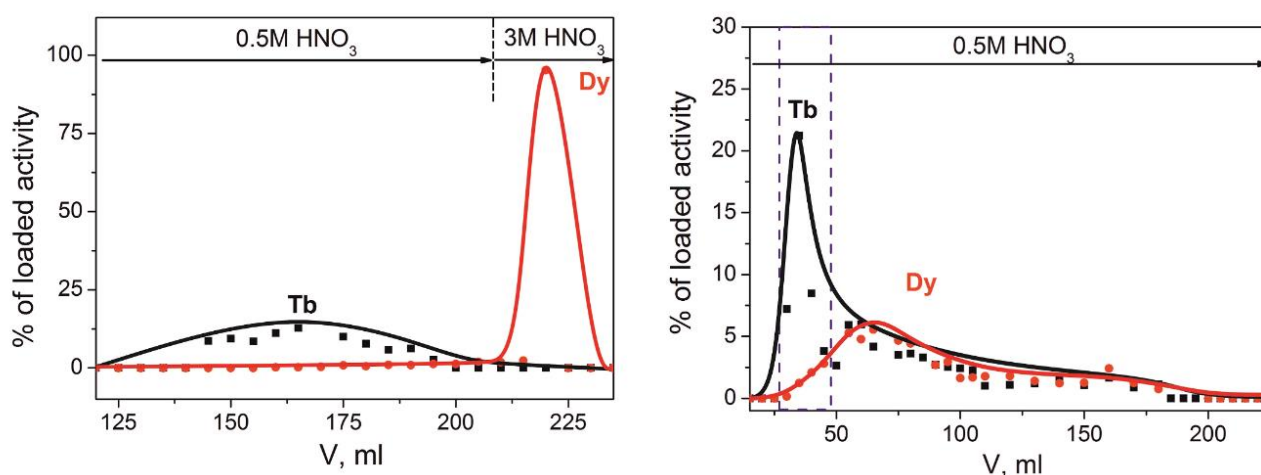


Рисунок 1.28. Выделение тербия из диспрозиевых (2 мг и 20 мг) мишеней на колонке с LN массой 1 г [120]

Удалось успешно выделить тербий из диспрозиевой мишени массой 2 мг. Очевидно, есть очень сильное влияние увеличения массы мишени на скорость и эффективность разделения, что связано с емкостью сорбента. Для успешного разделения более массивных мишеней требуется либо сильное увеличение размеров колонки и массы сорбента, либо применение двухстадийной методики разделения с использованием двух колонок LN: на первой происходит сброс основной массы мишенного материала, а на второй – доочистка тербия от мишенного элемента. Интересным представляется изучение



влияния количества массы мишенного лантаноида, приходящегося на единицу массы сорбента, на сорбцию тербия и гадолиния и подбор наиболее оптимальных условий разделения для мишеней средних масс без увеличения размера колонки.

Свежим направлением является использование новых экстракционно-хроматографических смол, изначально разработанных для производства  $^{177}\text{Lu}$ , для выделения тербия. В работе 2022 года [128] предложен автоматизированный метод выделения  $^{161}\text{Tb}$  из облученной нейтронами  $^{160}\text{Gd}_2\text{O}_3$  мишени. Для разделения используют сорбенты ТК212 и ТК211, которые представляют собой экстрагенты на основе смесей ортофосфорных, ортофосфоновых и ортофосфиновых кислот, нанесенные на инертный носитель. Авторы приводят коэффициенты распределения тербия, гадолиния и диспрозия от концентрации азотной кислоты для данных сорбентов (рис. 1.29).

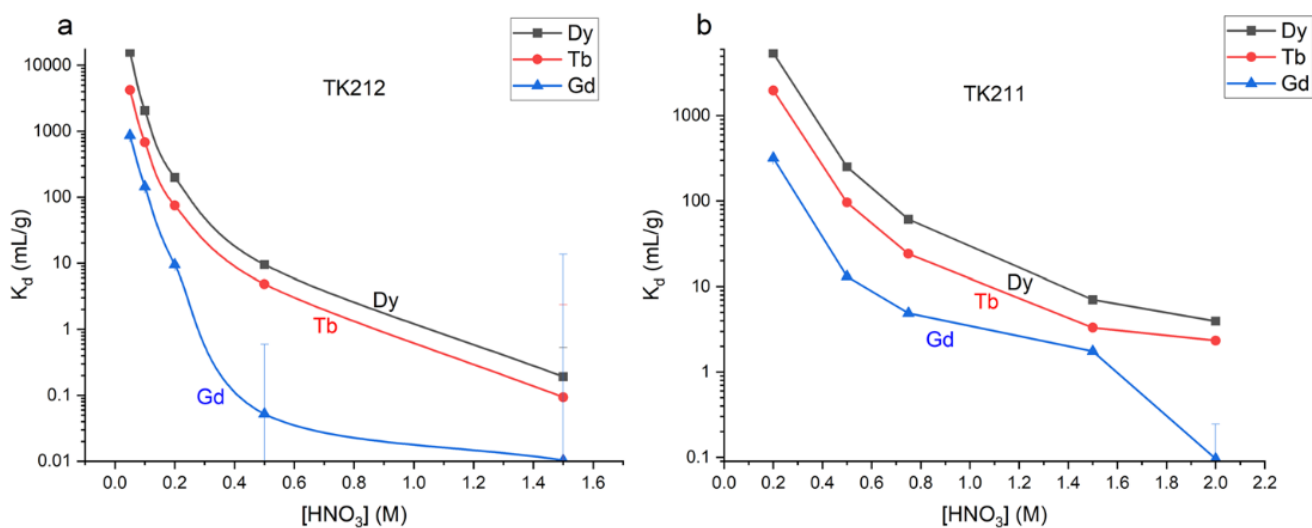


Рисунок 1.29. Коэффициенты распределения Gd, Tb, Dy в среде азотной кислоты на сорбентах ТК212 и ТК211 [128]

Предложена трехстадийная методика переработки облученной гадолиниевой мишени (рис. 1.30), опробованная на стабильных изотопах.

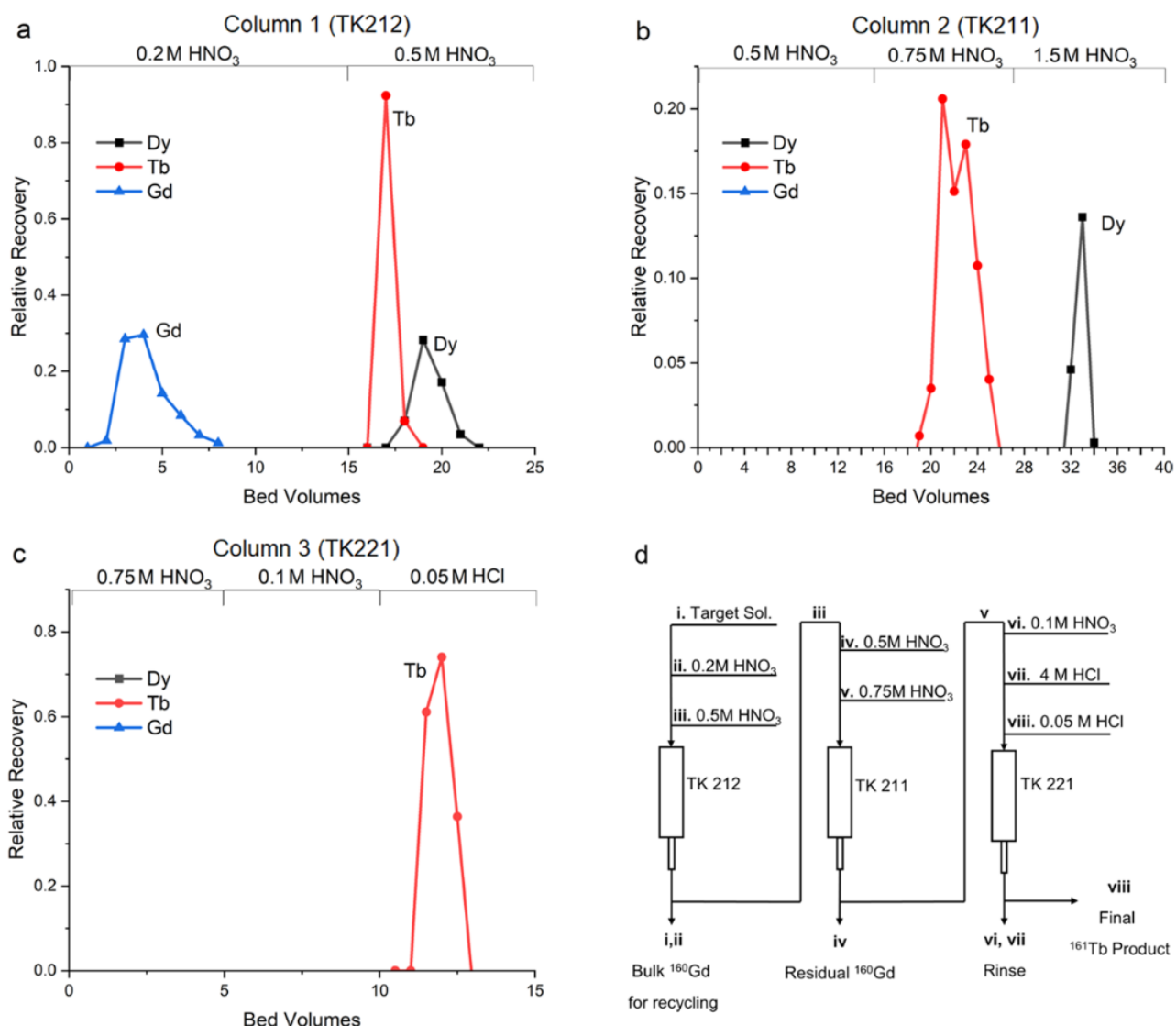


Рисунок 1.30. Профили элюирования и общая схема методики выделения <sup>161</sup>Tb с использованием сорбентов ТК212 и ТК211 для разделения лантаноидов [128]

Первую колонку с ТК212 используют для отделения мишенного гадолиния, вторую с ТК211 – для разделения тербия и дочернего диспрозия. На третьей колонке с ТК221 очищенный тербий концентрируют в 0.05 HCl для увеличения удельной активности полученного раствора. Данная методика была автоматизирована и опробована на реальной облученной мишени. На рисунке 1.31 продемонстрирована схема автоматизированного модуля для выделения тербия.

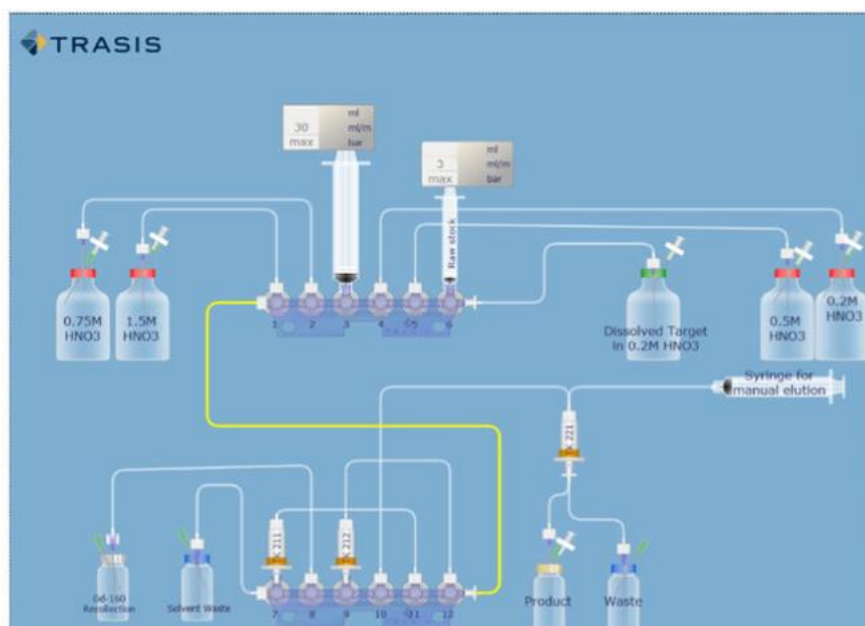


Рисунок 1.31. Автоматизированный модуль для выделения  $^{161}\text{Tb}$  с использованием сорбентов ТК212 и ТК211 [128]

С помощью данного модуля выделяли 50-110 МБк  $^{161}\text{Tb}$  с удельной активностью 0.164 - 0.763 МБк/мл на конец синтеза. Выход тербия составил  $77 \pm 13 \%$ . В заключении авторы говорят о необходимости провести ряд исследований для оптимизации параметров колонок для разделения или включения новых сорбентов, которые помогут очистить тербий от обнаруженного с помощью ICP-MS гадолиния ( $13.2 \pm 3.5$  нг в полученном тербии).

### 1.3.3. РФЛП на основе $^{161}\text{Tb}$

В связи со своей уникальностью – наличием целых четырех изотопов, охватывающих все отрасли ядерной медицины – тербий привлекает особое внимание в сфере разработки РФЛП [91].  $^{161}\text{Tb}$  благодаря возможности наработки в ядерном реакторе является самым доступным из всех изотопов тербия, а его терапевтические свойства вызывают большой интерес.

Тербий обладает основной степенью окисления +3 и координационными числами 8 и 9 [129]. Он образует довольно стабильные комплексы с различными хелаторами, что может быть использовано для мечения различных агентов таргетной доставки, которые

рассматриваются как перспективные для РФЛП. Наиболее часто для связывания тербия используют хелаторы DOTA и DTPA (рис. 1.32).

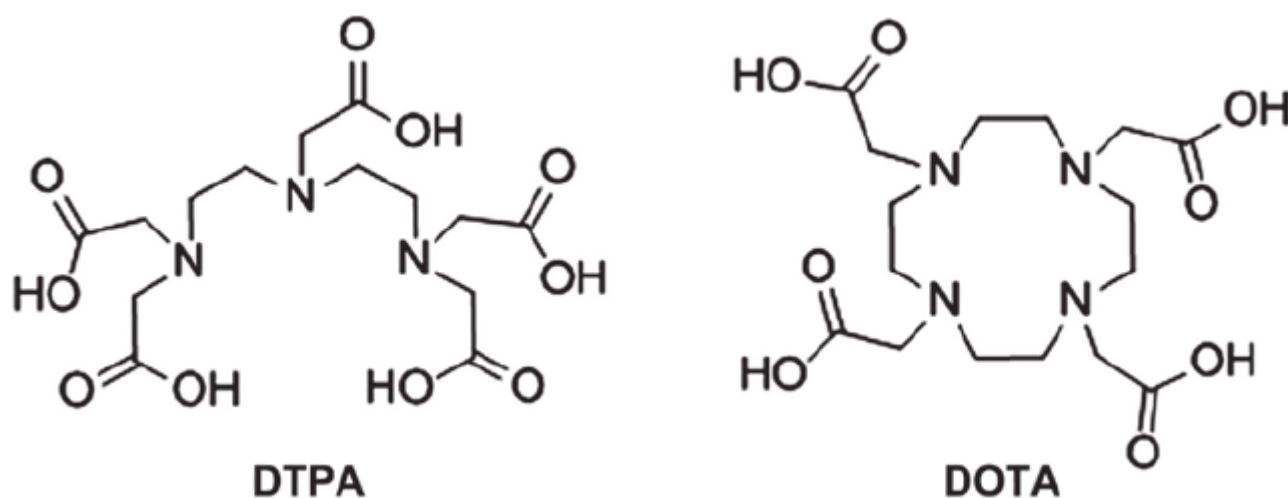


Рисунок 1.32. Структурные формулы хелаторов DOTA и DTPA

Первое исследование РФЛП на основе тербия изучало распределение  $^{161}\text{Tb}$ -DTPA-октреотида (синтетический аналог соматостатина, связывающийся со сверхэкспрессирующимися в нейроэндокринных опухолях соматостатиновыми рецепторами SSTR2) в организме мышей и продемонстрировало, что в сравнении с  $^{111}\text{In}$ -DTPA-октреотидом препарат на основе тербия имеет меньшую радиотоксичность и большую устойчивость в крови [130]. В дальнейшем исследовали и другие препараты на основе изотопов тербия и агонистов рецептора SSTR2.  $^{152}\text{Tb}$ Тб-DOTATOC был успешно использован для визуализации скелетных метастаз у пациента с нейроэндокринным новообразованием терминального отдела подвздошной кишки [95].  $^{161}\text{Tb}$ Тб-DOTATOC вводили пациентами с метастатической параганглиомой, что позволило визуализировать мелкие метастазы при использовании небольших активностей препарата [131].

Большой интерес вызывают также исследования, посвященные препаратам на основе антагонистов SSTR2 и изотопов тербия. Проводилось сравнение накопления в раковых клетках и жизнеспособности клеток для меченых  $^{161}\text{Tb}$  агонистов ( $^{161}\text{Tb}$ Тб-DOTATOC,  $^{161}\text{Tb}$ Тб-DOTATOC-NLS) и антагониста ( $^{161}\text{Tb}$ Тб-DOTA-LM3), параллельно исследовали аналогичные препараты на основе  $^{177}\text{Lu}$ . Препараты со  $^{161}\text{Tb}$  были более эффективны, чем препараты со  $^{177}\text{Lu}$ , а  $^{161}\text{Tb}$ Тб-DOTA-LM3 показал наилучшие результаты [132].

Заметное превосходство препаратов тербия над препаратами лютеция отмечается также при терапии метастатического рака простаты [90] с использованием таргетных агентов к простатическому специфическому мембранному антигену (ПСМА). Данный белок является трансмембранным и сверхэкспрессируется в опухолевых клетках, что делает его подходящей мишенью для адресной доставки различных диагностических и терапевтических агентов, в том числе радионуклидов [133].

Существует одобренный FDA препарат на основе  $^{177}\text{Lu}$  ( $^{177}\text{Lu}$ ]Lu-PSMA-617) (рис. 1.33) для терапии метастатического рака простаты, применение которого помогает увеличить выживаемость (15.3 месяца против 11.3 у контрольной группы) [134].

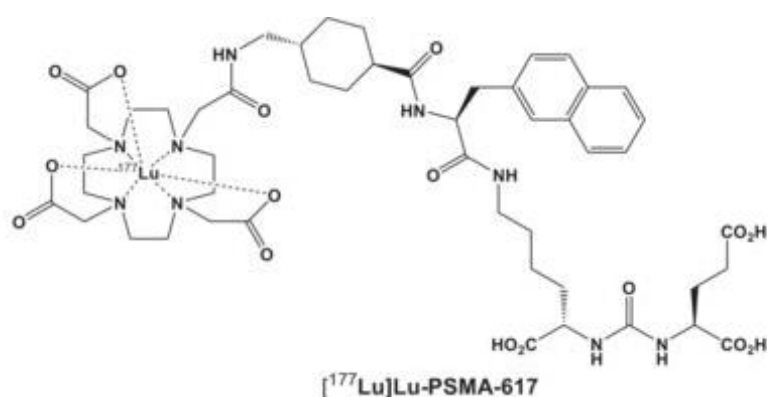


Рисунок 1.33. Структура  $^{177}\text{Lu}$ ]Lu-PSMA-617

Ряд работ посвящены РФЛП на основе PSMA-617 и различных изотопов тербия [94,135,136], которые показывают впечатляющую эффективность в терапии и диагностике. Исследователи сходятся в мнении, что препарат  $^{161}\text{Tb}$ ]Tb-PSMA-617 превосходит в своих терапевтических показателях аналогичный на основе лютеция [99,136,137]: замедление роста опухоли и выживаемость были существенно выше для тербиевого препарата.

Молекула PSMA-617 состоит из нескольких частей: в качестве вектора, связывающегося с ПСМА, выступает модифицированная мочевила (DCL), радионуклид удерживает хелатор DOTA, а связующим звеном служит линкер. В процессе разработки и исследования было определено, что структура линкера зачастую оказывает очень существенное влияние на способность всей молекулы связываться с ПСМА [138–140]. Изменение структуры линкера может улучшить терапевтические свойства РФЛП. Внимание привлекают конъюгаты, линкер в которых состоит из двух частей:

алифатической и дипептидной, обеспечивающей дополнительное связывание с ПСМА [141]. На рисунке 1.34 приведена схематическая структура такой молекулы.

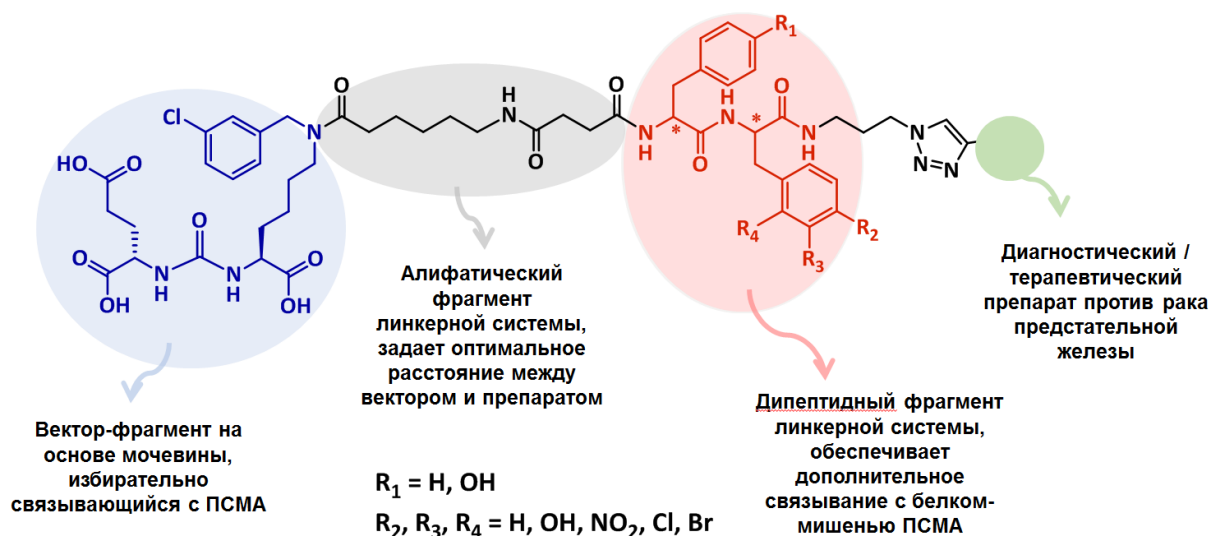


Рисунок 1.34. Структура таргетной молекулы к ПСМА на основе DCL и составного алифатического и дипептидного линкера

Изучение возможности комплексообразования  $^{161}\text{Tb}$  и новых конъюгатов подобной структуры, поиск оптимальных условий мечения и изучение стабильности полученных комплексов в различных средах необходимы для создания новых, более эффективных РФЛП для терапии метастатического рака простаты.

## 2. Материалы и методы

### 2.1. Материалы и оборудование

#### 2.1.1. Реактивы

Для приготовления всех растворов использовали деионизированную воду стандарта Milli-Q.

Для изготовления мишеней использовали порошок металлического вольфрама естественного изотопного состава (АО «Полема», чистота 99.986 – 99.987%), оксиды гадолиния и тербия естественного изотопного состава (99.99%) и обогащенный оксид  $^{160}\text{Gd}_2\text{O}_3$  (ФГУП «Комбинат «Электрохимприбор») (изотопный состав представлен в таблице 2.1, химический состав – в Приложении А).

Таблица 2.1. Изотопный состав  $^{160}\text{Gd}_2\text{O}_3$

Массовое число	Содержание, %
152	< 0.01
154	< 0.01
155	0.27
156	0.47
157	0.39
158	1.07
160	97.80 ± 0.20

В качестве покрывного материала для вольфрамовой мишени использовали алюминиевую фольгу толщиной 100 мкм (99.99%, «Мценскпрокат»).

Для приготовления растворов стабильных W и Re использовали порошок металлического вольфрама (АО «Полема», чистота 99.986 – 99.987%) и  $\text{NH}_4\text{ReO}_4$  (99.99%). Для приготовления раствора стабильного Gd использовали  $\text{Gd}_2\text{O}_3$  (99.99%).

Азотная и соляная кислоты, а также ацетон, перекись водорода (30%) и этиловый спирт соответствовали стандарту о.с.ч. Для титрования кислот и приготовления растворов щелочи использовали стандарт-титры NaOH («Экрос»). В качестве индикатора

для титрования использовали 1% раствор фенолфталеина натрия в этаноле. Для контроля рН использовали универсальную индикаторную бумагу.

Для сорбционных экспериментов и хроматографии использовали сорбенты компании Triskem:

- TEVA Resin: алифатический четвертичный амин Aliquat 336, нанесенный на полимерную смолу Amberchrom CG-71 с размером частиц 100-150 мкм;
- LN Resin: ди-(2-этилгексил)фосфорная кислота, нанесенная на сополимер стирола с дивинилбензолом с размером частиц 100-150 мкм;
- DGA Resin: N,N,N',N'-тетра-N-октилдигликомид, нанесенный на сополимер стирола с дивинилбензолом с размером частиц 100-150 мкм;
- Prefilter: гидрофильная, макропористая полимерная смола на основе акрилового эфира с размером пор около 25 нм.

В полуавтоматической установке использовали хроматографический картридж объемом 1 мл с сорбентом TEVA Resin (TE-B25-A 100-150 мкм), Triskem.

При восстановлении оксида вольфрама использовали водород производства газового завода ИЯР НИЦ «Курчатовский институт».

Все конъюгаты на основе модифицированной мочевины DCL с дипептидным линкером и хелатирующим агентом DOTA были синтезированы и охарактеризованы в лаборатории Биологически активных органических соединений (БАОС) химического факультета МГУ им. М.В. Ломоносова.

Неорганические реактивы для приготовления растворов ( $\text{Na}_3\text{C}_6\text{H}_5\text{O}_7$ ,  $\text{CH}_3\text{COONa}$  ( $\text{NaOAc}$ ),  $\text{FeCl}_3$ ,  $\text{ZnCl}_2$ ,  $\text{CuSO}_4$ ,  $\text{CaCl}_2$ ,  $\text{MgCl}_2$ ) соответствовали стандарту ч.д.а. В качестве изотонического раствора использовали 0.9%  $\text{NaCl}$  для инфузий (ООО «Гротекс»). Для исследования стабильности комплексов использовали фетальную телячью сыворотку (содержание гемоглобина < 300 мкг/мл, содержание эндотоксина < 5 EU/мл) двойной фильтрации через микропоры диаметром 100 нм (Technozerg).



## 2.1.2. Оборудование

Образцы взвешивали на аналитических весах AnD ER-182A (макс. 180 г,  $\delta = 0.1$  мг), аналитических весах Sartorius CP225D (макс 80 г.,  $\delta = 0.01$  мг) и ультрамикровесах Sartorius Cubis MSA2.7S-OCE-DM (макс 2.1 г,  $d = 0.0001$  мг).

Для приготовления и дозирования растворов использовали мерные колбы и мерные цилиндры класса А, а также механические дозаторы переменного объема 2 – 20 мкл, 20 – 200 мкл, 100 – 1000 мкл, 1 – 5 мл (Thermo Scientific).

При растворении мишеней и иных материалов использовали магнитную мешалку с подогревом PL-HR-basic (Primelab).

Для проведения динамических сорбционных экспериментов и выделения целевых радионуклидов использовали перистальтический насос LongerPump BT100-2J с головкой YZ1515X и пультом, а также фторопластовые и силиконовые трубки.

Образцы перемешивали на шейкере Heidolph Multi Reax, для разделения фаз использовали центрифугу ЦЛн16 (Changsha Xiangzhi).

В процессе синтеза комплексов и изучения их стабильности в различных средах использовали термостат Binder BF 56.

## 2.1.3. Облучательные установки

### *Изохронный циклотрон У-150*

Вольфрамовые мишени облучали на циклотроне У-150 НИЦ «Курчатовский Институт» (таблица 2.2.).

Таблица 2.2. Основные технические характеристики циклотрона У-150

Диаметр полюсов электромагнита	150 см
Средняя индукция магнитного поля	18 кГс
Диапазон частоты ВЧ генератора	6 – 20 мГц
ВЧ напряжение на каждом из дуантов	до 100 кВ
Энергетический разброс	$\Delta E/E = \pm 0,5\%$

Ускоряющая система циклотрона двухдуантная и 180-градусная, с двумя коаксиальными резонаторами. Вывод пучка из ускорителя осуществляется с помощью электростатического дефлектора с напряжением на отклоняющей пластине до 80 кВ; для получения многозарядных ионов используется модифицированный источник типа Пеннинга, с мощной импульсной системой питания ( $U_{\text{дуги}} = 3 \text{ кВ}$ ,  $I_{\text{дуги}} = 50 \text{ А}$ ). Возможность ускорения на третьей гармонике основной частоты позволяет получать ионы в широком диапазоне энергий: протоны – до 35 МэВ, дейтроны до 20 МэВ, ядра гелия-3 до 70 МэВ, альфа-частицы до 64 МэВ. Циклотрон имеет разветвленную систему транспортировки пучка. Максимальный ток выведенного пучка составляет 40 мкА для протонов и дейтронов и 20 мкА для ядер гелия-3 и альфа-частиц.

### ***Реактор ИР-8***

Гадолиниевые и тербиевые мишени облучали в реакторе ИР-8 НИЦ «Курчатовский Институт». Максимальная мощность реактора составляет 8.0 МВт, объем активной зоны - 47.4 л, число ТВС в активной зоне – 16 шт.

Для проведения облучений в первом ряду отражателей (ячейки 5-6 и ячейки 4-6) реактора ИР-8 (рис. 2.1) установлены специальные лифтовые устройства, позволяющие выполнять введение в зону облучения, позиционирование на заданной высоте во время облучения, выведение зоны облучения и выгрузку облучательных ампульных устройств (АУ) дистанционно с применением штатного оборудования для лифтовых устройств, без остановки реактора.

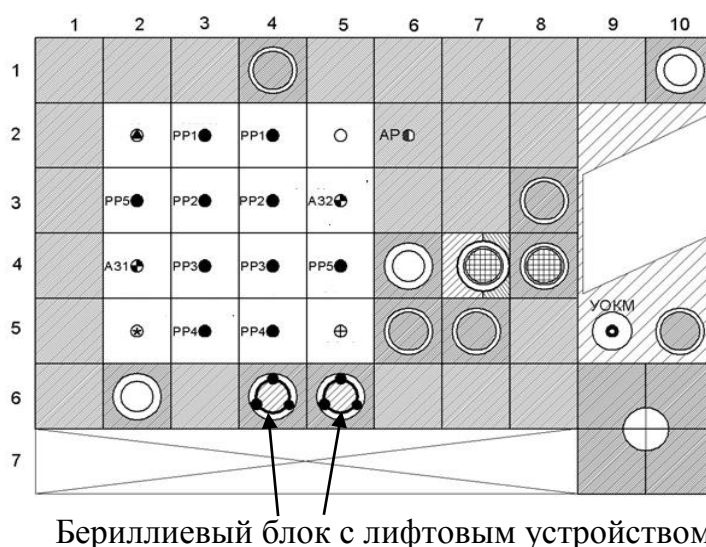


Рисунок 2.1. Схема поперечного сечения активной зоны и отражателя реактора ИР-8

Вертикальный экспериментальный канал с лифтовым устройством является штатным экспериментальным вертикальным каналом реактора ИР-8. Канал представляет из себя трубу  $\varnothing 45 \times 1.5$  мм длиной 10330 мм, изготовленной из алюминиевого сплава АД1 с приваренным дном. Дно канала и стенки трубы перфорированы для обеспечения свободного омывания теплоносителем ампульных устройств. Спектральные характеристики поля нейтронов в капсуле с облучаемым образцом представлены в таблице 2.3.

Таблица 2.3. Спектральные характеристики поля нейтронов в капсуле с облучаемым образцом

Энергия нейтронов, эВ		$\phi$ , нейтрон/( $\text{см}^2 \cdot \text{с}$ )·МВт
Минимальная	Максимальная	
$3.0 \cdot 10^6$	$1.7 \cdot 10^7$	$6.8 \cdot 10^{11}$
$5.5 \cdot 10^5$	$3.0 \cdot 10^6$	$4.5 \cdot 10^{12}$
$6.3 \cdot 10^{-1}$	$5.5 \cdot 10^3$	$9.3 \cdot 10^{12}$
$1.0 \cdot 10^{-5}$	$6.3 \cdot 10^{-1}$	$1.7 \cdot 10^{13}$

#### 2.1.4. Гамма-спектрометрический анализ

Измерение абсолютной активности радионуклидов в полученных растворах выполняли методом «невесомых» мишеней. «Невесомую» мишень изготавливали выкапыванием аликвоты раствора на полиамидную подложку толщиной 25 мкм с одновременным взвешиванием капли. При такой толщине подложки поглощение излучения 74.8 кэВ, 88.3 кэВ и 103.3 кэВ незначительно, и им можно пренебречь. После высушивания нанесенного раствора мишень герметизировали полиамидной пленкой с нанесенным клеевым составом и помещали в специальную изготовленную оправу из ABS пластика, повторяющую геометрию стандартных источников, используемых для калибровки гамма-спектрометра (рис. 2.2).



Рисунок 2.2. Невесомая мишень для измерения абсолютной активности радионуклидов.

Контроль за содержанием радиоактивных изотопов на каждой стадии осуществляли с помощью гамма-спектрометров с детекторами из сверхчистого германия ORTEC GEM 35P4 с энергетическим разрешением 850 эВ для энергии 122 кэВ и 1.8 кэВ для энергии 1.33 МэВ и ORTEC GMX10P4 с бериллиевым окном толщиной 0.5 мм и энергетическим разрешением 600 эВ для энергии 5.9 кэВ и 1.8 кэВ для энергии 1.33 МэВ. Обработку полученных спектров проводили с помощью программного пакета ЛСРМ SpectraLineGP.

### **2.1.5. Атомно-эмиссионная спектрометрия**

Измерение содержания вольфрама и рения в растворах после изучения их сорбции выполняли методом атомно-эмиссионной спектрометрии с индуктивно-связанной плазмой. Для выполнения анализов использовали спектрометр эмиссионный с индуктивно-связанной плазмой фирмы Perkin Elmer Avio 200 (госреестр №68141-17). Для приготовления калибровочных растворов использовали мультиэлементный калибровочный стандарт 5 (Perkin Elmer N9300235), содержащий 10 мкг/мл В, Ge, Мо, Nb, Р, Re, S, Si, Та, Ti, W, Zr в растворе H<sub>2</sub>O/след.HF/след.HNO<sub>3</sub>.

### **2.1.6. Тонкослойная хроматография**

Для изучения комплексообразования тербия с конъюгатами на основе DOTA использовали тонкослойную хроматографию. Пластины TLC Silica gel 60 F254 (Merck), представляющие собой силикагель на алюминиевой подложке, нарезали на полоски 1.4

на 10 см, линия старта находилась на 1.5 см. Перед использованием полоску насыщали подвижной фазой и высушивали. В качестве подвижной фазы использовали раствор 0.1 М цитрата натрия (ч.д.а.). Аликвоту исследуемого раствора выкапывали на полоску порциями по 5 мкл, высушивали и помещали полоску в подвижную фазу. После полного прохождения подвижной фазы по полоске её высушивали, герметизировали с помощью скотча и фиксировали на подложке (рис. 2.3). В качестве образца сравнения использовали пластину с выкапанным на неё исходным раствором  $^{161}\text{Tb}$  в 0.05 М HCl.

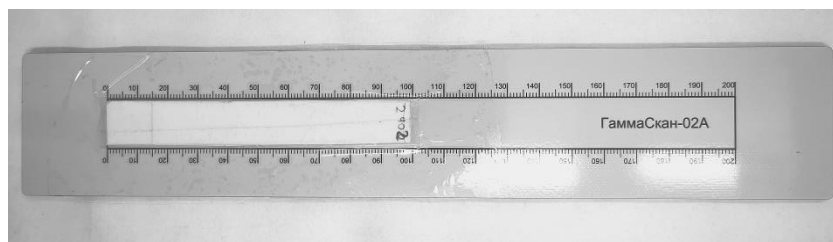


Рисунок 2.3. Полоска, зафиксированная на подложке для сканирования

Для детектирования распределения  $^{161}\text{Tb}$  использовали радиотонкослойный хроматограф «ГаммаСкан-02А» с датчиком бета-излучения (30-3500 кэВ) и диапазоном измеряемой активности 10-10000 кБк. Погрешность измерений составляет порядка 1-2% для всех измеренных проб.

## 2.2. Получение $^{186}\text{Re}$

### 2.2.1. Сорбционное поведение W и Re в статических условиях на TEVA

#### *Подготовка растворов вольфрама и рения*

Навеску металлического вольфрама массой 6.25 мг поместили в стеклянный стакан объемом 10 мл и растворили при нагревании в 30 %  $\text{H}_2\text{O}_2$ . Полученный раствор количественно перенесли в пробирку объемом 15 мл и разбавили деионизированной водой до суммарного объема 10 мл.

Навеску  $\text{NH}_4\text{ReO}_4$  массой 9 мг поместили в пробирку объемом 15 мл и растворили в 10 мл деионизированной воды.

### *Сорбционное поведение W и Re в статических условиях на TEVA*

К навескам  $25 \pm 1$  мг TEVA в пробирках типа эппендорф добавляли по 20 мкл растворов W и Re и рассчитанные объемы растворов азотной либо соляной кислоты или гидроксида натрия и деионизированной воды (таблица 2.4). Для каждой точки готовили по 3 пробирки. Общий объем раствора в пробирке составлял 1 мл. После добавления всех растворов пробирки помещали на шейкер и встряхивали в течение 1-2 часов. Эппендорфы выдерживали в течение 15 минут для оседания/всплытия сорбента, отбирали аликвоту 500 мкл и фильтровали её для отделения микрочастиц сорбента. Для каждой точки концентрации кислоты либо щелочи проводили три параллельных эксперимента. Для кислот проводили сорбцию при концентрации кислоты в пробирке 0.1, 0.5, 1, 5, 8 моль/л, для щелочи - 0.1, 0.5, 1, 5 моль/л. Растворы сравнения готовились аналогичным образом в пробирках без сорбента.

Таблица 2.4. Пример расчёта объемов исходных растворов для приготовления сорбционных растворов вольфрама и рения в азотнокислой среде

№ пробы	С HNO <sub>3</sub> , М	m сорб, г	Σ V р-ров W и Re, мкл	V H <sub>2</sub> O, мкл	V 1 М HNO <sub>3</sub> , мкл	Σ V, мкл
0.1-1	0.1	0.0256	40	860	100	1000
0.5-1	0.5	0.025	40	460	500	1000
№ пробы	С HNO <sub>3</sub> , М	m сорб, г	Σ V р-ров W и Re, мкл	V H <sub>2</sub> O, мкл	V 10 М HNO <sub>3</sub> , мкл	Σ V, мл
1-1	1	0.0244	40	860	100	1000
5-1	5	0.0248	40	460	500	1000
8-1	8	0.0256	40	160	800	1000

### *Подготовка аликвот к измерению на ICP-OES*

Из полученных аликвот растворов после сорбции либо растворов сравнения отбирали 400 мкл в пробирку на 15 мл и добавляли деионизированную воду и растворы кислот таким образом, чтобы финальный объем составил 7 мл, а рН находился в диапазоне 1-2.

Из мультикомпонентного стандарта с концентрацией элементов 10 мкг/мл готовили калибровочные растворы концентрацией 1 мкг/мл, 0.1 мкг/мл и 0.01 мкг/мл с использованием аналитических весов.

Полученные растворы после сорбции, растворы сравнения и калибровочные растворы измеряли на атомно-эмиссионном спектрометре с индуктивно-связанной плазмой. Для учета влияния температуры и промывки системы калибровочные растворы устанавливали до и после измерений проб. Промывку системы ввода проб атомно-эмиссионного спектрометра выполняли пропусканьем раствора 0.16 М HNO<sub>3</sub> в течение 5 минут с последующим измерением холостой пробы как образца и в качестве проверки на полную очистку тракта прибора.

### 2.2.2. Нарботка <sup>186</sup>Re на циклотроне У-150

Мишень в форме диска диаметром 8 мм и толщиной 4 мм из порошка вольфрама естественного изотопного состава упаковывали в мишенное устройство из алюминия, имеющее на входе пучка окно из алюминиевой фольги толщиной 0.1 мм (рис. 2.4). Насыпная плотность порошка вольфрама, определяемая взвешиванием, составляла 6.186 г/см<sup>3</sup>.



Рисунок 2.4. Мишенное устройство для облучения порошка вольфрама

Мишенное устройство устанавливали в камеру циклотрона и облучали дейтронами энергией 28 МэВ, током ~ 0.15 мкА до достижения суммарного заряда 0,1 мкА·ч. В качестве радиоактивных индикаторов вольфрама, рения и тантала использовали

радиоизотопы  $^{187}\text{W}$  ( $T_{1/2} = 23.72$  ч,  $E_{\gamma} = 686$  кэВ),  $^{181}\text{Re}$  ( $T_{1/2} = 19.9$  ч,  $E_{\gamma} = 366$  кэВ) и  $^{183}\text{Ta}$  ( $T_{1/2} = 5.1$  сут.,  $E_{\gamma} = 246$  кэВ).

### **2.2.3. Выделение $^{186}\text{Re}$ из облученных вольфрамовых мишеней**

#### ***Выделение $^{186}\text{Re}$ из 25 мг W на TEVA***

Часть облученной мишени массой 25 мг растворяли в 800 мкл 30 %  $\text{H}_2\text{O}_2$  и 200 мкл 6 М NaOH. Концентрация NaOH в растворе составила 1 М. Навеску TEVA массой 1 г, предварительно уравновешенную с 1 М NaOH, помещали в колонку длиной 8 см, диаметром 6.5 мм и объемом 2.7 мл, затем промывали 1 М NaOH в течение 15 мин со скоростью потока 1 мл/мин. Далее на колонку наносили раствор облученной мишени и промывали 24 мл 1 М NaOH, 7 мл  $\text{H}_2\text{O}$  и 14 мл 8 М  $\text{HNO}_3$ . Элюат собирали в пробирки типа эппендорф по 1 мл.

#### ***Выделение $^{186}\text{Re}$ из 2 мг W на TEVA***

Часть облученной мишени массой 2 мг растворяли 120 мкл 30 %  $\text{H}_2\text{O}_2$  и 180 мкл 6 М NaOH. Концентрация NaOH в растворе составила 3 М. Навеску TEVA массой 1 г, предварительно уравновешенную с 1 М NaOH, помещали в колонку длиной 8 см, диаметром 6.5 мм и объемом 2.7 мл, затем промывали 3 М NaOH в течение 15 мин со скоростью потока 1 мл/мин. Далее на колонку наносили раствор облученной мишени и промывали 8 мл 3 М NaOH, 6 мл  $\text{H}_2\text{O}$ , 9 мл 4 М  $\text{HNO}_3$  и 6 мл 8 М  $\text{HNO}_3$ . Элюат собирали в пробирки типа эппендорф по 1 мл.

### **2.2.4. Автоматизация методики выделения $^{186}\text{Re}$**

#### ***Схема установки***

Принципиальная схема установки представлена на рисунке 2.5. Установка состоит из четырех подающих и четырех приемных емкостей из полипропилена с химическими реагентами, хроматографической колонки (К) из полипропилена сечением  $0.65$  см<sup>2</sup>, перистальтического насоса (PP) компании LongerPump BT100-2J с головкой YZ1515X и



двух пятиходовых клапанов-переключателей компании Swagelok SS-43ZFS2 (А и В) с электрическим приводом Swagelok MS-142DCZE. Клапаны изготовлены из нержавеющей стали марки 316 с фторопластовыми уплотнениями. Управление клапанами осуществляли дистанционно. Установка была размещена в защитном вытяжном шкафу. Хроматографическая колонка имела объем 1 мл и была заполнена экстракционно-хроматографической смолой TEVA Resin (100-150 мкм). Смолу в колонке удерживал фильтр из стекловолкна. Расчетная скорость потока растворов через насос составила 1 мл/мин. До и после колонки установлены трехходовые краны с байпасной линией для удаления воздуха из коммуникаций перед началом работы.

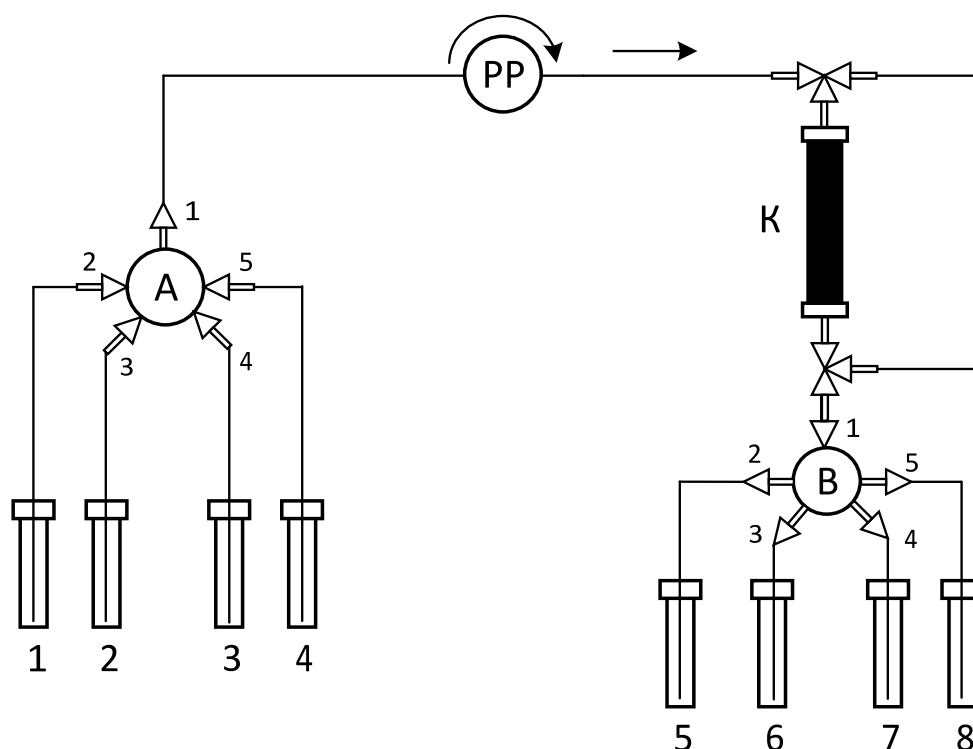


Рисунок 2.5. Схема установки для выделения рения из раствора облученной вольфрамовой мишени. Растворы к клапану А: 1 – мишенный раствор в 3 М NaOH; затем – раствор 3 М NaOH для элюирования, 2 – дистиллированная вода, 3 – раствор 4 М HNO<sub>3</sub>, 4 – раствор 8 М HNO<sub>3</sub>. Растворы от клапана В: 5 – элюат нанесения с основной массой вольфрама, 6 – элюат промывки водой, 7 – фракция с рением, 8 – сброс отходов. К – экстракционная колонка, с трехходовыми кранами и байпасной трубкой для удаления воздуха

Работа установки состояла из нескольких этапов: 1 - подготовка установки перед началом разделения, 2 - загрузка мишенного раствора на установку, 3 - элюирование вольфрама, 4 - промывка дистиллятом для смены среды, 5 - элюирование рения, 6 - промывка от кислоты и консервация установки после окончания разделения. Вся процедура разделения занимала ~ 1 час.

### ***Подготовка установки перед началом разделения***

Перед началом работы освобождали трассы от воздуха, заполняя их раствором 3 М NaOH из емкости 1 в емкость 8. Для этого установили клапан А в положение 2 и клапан В в положение 5. Трехходовые краны на колонке (К) были переключены в положение потока в емкость 8, минуя колонку. Затем трехходовые краны на колонке переключили в положение потока через колонку и промывали колонку 20 мл 3 М NaOH. Далее на место емкости 1 установили емкость с мишенным раствором.

### ***Растворение мишени***

К извлеченному из облученной мишени порошку металлического вольфрама массой 153 мг осторожно, по каплям добавили 1200 мкл раствора 30% H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> при нагревании до 80 °С. В связи с тем, что раствор очень сильно пенится, растворение проводили в стакане большого (100 мл) объема. После окончания реакции и растворения вольфрама к получившемуся раствору осторожно, по каплям добавили 1800 мкл 6 М NaOH. При добавлении щелочи раствор окрашивался в желтый цвет, затем становился прозрачным. После растворения выдерживали раствор для полного разложения щелочи и прекращения газообразования, так как пузырьки газа при попадании в колонку замедляют процесс разделения. Время выдержки составило около 1 часа.

### ***Загрузка мишенного раствора на установку***

Пропускали мишенный раствор из емкости 1 через колонку в емкость 5. Когда в емкости 1 оставалось несколько капель, остановили насос и долили в емкость 500 мкл

3 М NaOH, после чего продолжили пропускание раствора. Повторили промывку емкости с рабочим раствором 3 раза.

### *Элюирование колонки*

После нанесения мишенного раствора на колонку элюировали вольфрам раствором 3 М NaOH до полного удаления вольфрама с колонки. Суммарный объем вольфрамовой фракции составил 11 мл. Элюат собирали в пробирки типа эппендорф по 1 мл, расположенных на месте емкости 5. Содержание вольфрама в элюате контролировали с помощью гамма-спектрометрии.

Далее промывали колонку 15 мл дистиллированной воды из емкости 2 через трассы и колонку в емкость 6. Для этого установили клапаны А и В в положение 3. Элюат собирали в емкость 6. Контроль удаления щелочи осуществляли измерением рН элюата с помощью индикаторной бумаги.

Рений элюировали раствором 4 М HNO<sub>3</sub> объемом 11 мл из емкости 3. Для этого установили клапаны А и В в положение 4. Элюат собирали в пробирки типа эппендорф по 1 мл, расположенных на месте емкости 7. Содержание рения в элюате контролировали с помощью гамма-спектрометрии.

Для полной очистки колонки пропускали 5 мл 8 М HNO<sub>3</sub> из емкости 4 через колонку в емкость 8. Для этого установили клапаны А и В в положение 5.

### *Промывка и консервация установки*

Пропускали большой объем дистиллированной воды (около 20 колоночных объемов) из емкости 2 через трассы и колонку в емкость 8. Для этого установили клапан А в положение 3 и клапан В в положение 5. Контроль удаления кислоты осуществляли измерением рН раствора с помощью индикаторной бумаги. Консервация установки включала снятие и герметичную упаковку колонки и промывку всех отводящих и подводящих трубок дистиллированной водой.

## 2.2.5. Регенерация обогащенного $^{186}\text{W}$

### *Осаждение вольфрама из элюата в виде $\text{H}_2\text{WO}_4$ и разложение $\text{H}_2\text{WO}_4$ до $\text{WO}_3$*

Раствор вольфрама, полученный после элюирования колонки, поместили в стакан объемом 100 мл и упарили, избегая кипения, до двукратного уменьшения объема. В стакан с горячим раствором вольфрамата натрия при перемешивании, медленно, небольшими порциями вносили горячий раствор соляной кислоты (8 М) с трехкратным избытком к стехиометрическому количеству и выдерживали реакционный раствор при нагревании до  $\approx 50^\circ\text{C}$  в течение часа. Затем маточный раствор с осадком количественно переместили в пробирку для центрифугирования. В качестве промывного раствора для удаления осадка со стенок стакана и в дальнейшем для отмывки осадка от захваченного маточного раствора использовали 0.3 М  $\text{HCl}$ . Раствор с осадком центрифугировали в течение 10 минут на скорости 4000 об/мин. Осветлённый маточный раствор декантировали, а в пробирку заливали равное по объёму количество промывного раствора. Осадок взмучивали в промывном растворе, центрифугировали и декантировали. Промывку вольфрамовой кислоты новыми порциями промывного раствора повторяли 6 раз. Для определения потери осадка при декантации объединённые маточный и промывной растворы фильтровали через предварительно взвешенный стеклянный фильтр. Фильтр промывали и прокаливали при температуре  $400\text{-}450^\circ\text{C}$ .

Затем осадок однократно промыли ацетоном (3 мл) и декантировали осветленный раствор. После высыхания порошок переносили в кварцевую лодочку для термической обработки. Разложение вольфрамовой кислоты проводили в течение 3 часов при температуре  $400\text{-}450^\circ\text{C}$  в трубчатой печи, через которую помощью вентилятора был организован поток воздуха.

### *Восстановление $\text{WO}_3$ до $^{met}\text{W}$*

Для восстановления оксида вольфрама использовали газовый стенд (рис. 2.6). Основной частью стенда является кварцевый реактор, в котором осуществлялось взаимодействие  $\text{WO}_3$  с водородом.

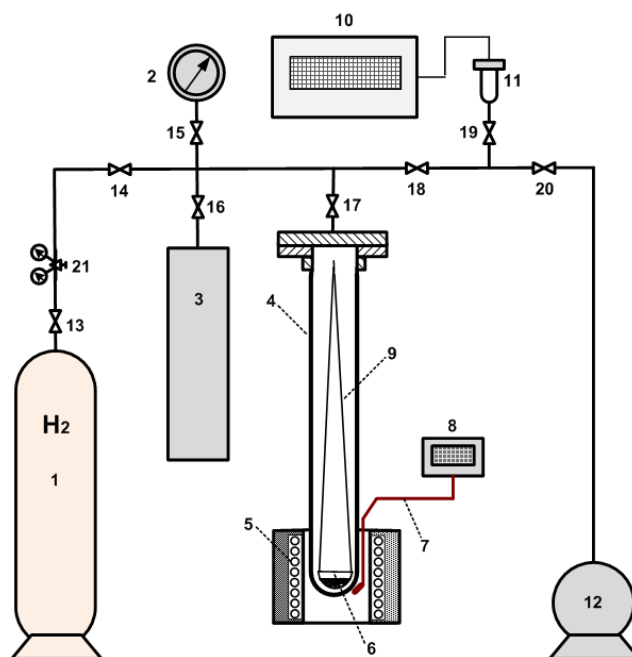


Рисунок 2.6. Схема газового стенда для восстановления W из WO<sub>3</sub>

- |                                       |                                       |
|---------------------------------------|---------------------------------------|
| 1. Баллон с водородом                 | 8. Блок измерения температуры ИРТ     |
| 2. Датчик давления АИР-20-М2-ДА       | 9. Нихромовые проволочки для подвески |
| 3. Мерная емкость                     | 10. Вакууметр термопарный ВТ-3        |
| 4. Кварцевая ампула - реактор         | 11. Термопарный преобразователь ПМТ-  |
| 5. Термостат – нагреватель            | 12. Форвакуумный насос АВЗ-20Д        |
| 6. Алундовый тигель с WO <sub>3</sub> | 13-20. Вентили ДУ-10                  |
| 7. Хромель-алюмелевая термопара       | 21. Редуктор GSE                      |

Последовательность операций при проведении реакции восстановления была следующей:

1. Навеску WO<sub>3</sub> загружали в алундовый тигель 6, который опускали в кварцевый реактор на нихромовых проволочках 9;
2. Систему прокачивали форвакуумным насосом 12 до давления 10<sup>-2</sup> мм рт.ст., что контролировалось по показаниям вакуумметра 10;
3. В систему напускали H<sub>2</sub> до давления 92 кПа, после чего рабочий объем 2273 см<sup>3</sup> отсекали перекрытием вентилей 14 и 18, а вентили 15, 16 и 17 оставляли открытыми;
4. Включали нагреватель 5 нижней зоны реактора с образцом WO<sub>3</sub>. Регулировку подаваемого на нагреватель 5 напряжения производили с помощью автотрансформатора;

5. Контроль температуры в зоне реакции осуществляли использованием хромель-алюмелевой термопары 7 и блока измерения температуры 8;
6. Газовое давление в рабочем объеме фиксировали по показаниям датчика давления 2;
7. По окончании процесса производили откачку газовой фазы с парами воды, после остывания реактор 4 вскрывали, тигель 6 с восстановленным W извлекали и взвешивали.

## 2.3. Получение $^{161}\text{Tb}$

### 2.3.1. Нарботка радиоактивных меток и $^{161}\text{Tb}$ на реакторе ИР-8

Радиоактивные метки  $^{153}\text{Gd}$  и  $^{160}\text{Tb}$ , а также  $^{161}\text{Tb}$  были получены путем облучения оксидов соответствующих элементов, запаянных в кварцевые ампулы длиной 50 мм и диаметром 5 мм и помещенных в алюминиевые контейнеры.

Облученные мишени выдерживали для спада наведенной активности короткоживущих изотопов. Вскрытие кварцевых ампул выполнялось в вытяжном шкафу за локальной защитой на дистанционно-управляемом двухосевом станке (рис. 2.7).



Рисунок 2.7. Фотография станка для вскрытия кварцевой ампулы

### **Радиоактивные метки гадолия и тербия**

Для изучения сорбционного поведения Gd и Tb использовали радиоактивные метки  $^{153}\text{Gd}$  ( $t_{1/2} = 240.4$  сут.,  $E_{\gamma} = 97.43$  кэВ (30.0%)) и  $^{160}\text{Tb}$  ( $t_{1/2} = 72.3$  сут.,  $E_{\gamma} = 298.58$  кэВ (26.1%)). Исходные растворы меток представляли собой облученные оксиды Gd и Tb естественного изотопного состава, растворенные в концентрированной  $\text{HNO}_3$ . Для  $^{153}\text{Gd}$  концентрация стабильного Gd составила 9.83 мг/мл, объемная активность – 0.81 МБк/мл. Для  $^{160}\text{Tb}$  концентрация стабильного Tb составила 22.76 мг/мл, объемная активность – 16.24 МБк/мл. Аликвоты исходных растворов меток различного объема (в зависимости от требуемой активности) упаривали досуха и разводили в кислоте требуемой концентрации, прежде чем использовать в экспериментах.

### **Наработка $^{161}\text{Tb}$**

Навески  $^{160}\text{Gd}_2\text{O}_3$  запаивали в кварцевые ампулы и проводили процедуру облучения. Параметры облучений приведены в таблице 2.5. После вскрытия ампулы порошок оксида гадолия смывали несколькими порциями 4 М  $\text{HNO}_3$  в стакан из боросиликатного стекла и в течение нескольких минут осторожно нагревали до полного растворения. Из растворов отбирали аликвоты объемом 5 мкл в качестве образцов сравнения для гамма-спектрометрического анализа. Gd определяли по пику  $^{159}\text{Gd}$  363.54 кэВ (11.78 %), Tb - по пику  $^{161}\text{Tb}$  74.57 кэВ (10.2 %).

Таблица 2.5. Параметры наработки  $^{161}\text{Tb}$

	Облучение 1	Облучение 2
Масса мишени, мг	11.7	12
Время облучения, ч	18	62
Средняя мощность реактора, МВт	4.7	5.07
Поток тепловых нейтронов $\phi_{\text{тепл}}$ , нейтрон/(см <sup>2</sup> ·с)	$7.0 \cdot 10^{13}$	$9.6 \cdot 10^{13}$
Скорость реакции $RR \ ^{160}\text{Gd}(n,\gamma)^{161}\text{Gd}$ , с <sup>-1</sup>	$7.69 \cdot 10^{-11}$	$1.06 \cdot 10^{-10}$
Активность $^{161}\text{Tb}$ на ЕОВ, Бк	$2.23 \cdot 10^8$	$9.50 \cdot 10^8$
Выдержка после облучения, сут	5	4
Объем после растворения, мл	5	3

### **2.3.2. Хроматографическое поведение Gd и Tb на сорбенте LN**

#### ***Разделение Gd (11.7 мг) и <sup>161</sup>Tb на LN в 0.5 М HNO<sub>3</sub>***

Раствор мишени после первого облучения объемом 5 мл в 4 М HNO<sub>3</sub> упаривали до влажных солей и растворяли в 0.05 М HCl. Навеску LN массой 1 г, предварительно уравновешенную с 0.05 М HCl, помещали в колонку длиной 22 см и диаметром 4 мм, затем промывали 0.05 М HCl в течение 15 мин со скоростью потока 1 мл/мин. Далее на колонку наносили раствор облученной мишени объемом 20 мл. Колонку промывали 10 мл H<sub>2</sub>O, 70 мл 0.5 М HNO<sub>3</sub>, 40 мл 0.7 М HNO<sub>3</sub> и 10 мл 2 М HNO<sub>3</sub>. Элюат собирали во флаконы по 5 мл и измеряли на гамма-спектрометре.

#### ***Сорбционное поведение Gd и Tb в статических условиях на LN***

К навескам 25±1 мг LN в пробирках типа эппендорф добавляли 50 мкл раствора, содержащего <sup>153</sup>Gd и <sup>160</sup>Tb в 1 М HNO<sub>3</sub>, и рассчитанные объемы растворов стабильного Gd, азотной кислоты и деионизированной воды (таблица 2.6). При расчёте учитывали точную массу сорбента и содержание гадолиния в растворе меток. Для каждой точки готовили 3 пробирки.

Сорбцию проводили при концентрации азотной кислоты в пробирке 0.3, 0.4, 0.5 моль/л и при содержании стабильного гадолиния 0, 1, 5, 10, 20 мг в пересчете на 1 г LN Resin. Общий объем раствора в пробирке составлял 1 мл. После добавления всех растворов пробирки помещали на шейкер и встряхивали в течение 1-2 часов. Эппендорфы выдерживали в течение 15 минут, отбирали аликвоту 500 мкл, фильтровали и измеряли скорость счета несорбировавшейся фракции радионуклидов на гамма-спектрометре. Растворы сравнения готовились аналогичным образом в пробирках без сорбента.



Таблица 2.6. Пример расчёта объемов исходных растворов для смешивания сорбционных растворов гадолиния и тербия

С HNO <sub>3</sub> , М	m сорб, г	m Gd, мг/г Ln	V р-ра меток в 1 М HNO <sub>3</sub> , мкл	V H <sub>2</sub> O, мкл	V 1 М HNO <sub>3</sub> , мкл	V р-ра стаб. Gd в 1 М HNO <sub>3</sub> , мкл	Σ V, мкл
0.3	0.0252	0	50	700	250	0	1000
0.4	0.025	0	50	600	350	0	1000
0.5	0.0249	0	50	500	450	0	1000
0.3	0.0256	1	50	700	240.99	9.01	1000
0.4	0.0255	1	50	600	341.03	8.97	1000
0.5	0.0259	1	50	500	440.87	9.13	1000
0.3	0.0254	5	50	700	200.43	49.57	1000
0.4	0.0254	5	50	600	300.43	49.57	1000
0.5	0.0252	5	50	500	400.83	49.17	1000
0.3	0.026	10	50	700	147.23	102.77	1000
0.4	0.0254	10	50	600	249.63	100.37	1000
0.5	0.0254	10	50	500	349.63	100.37	1000
0.3	0.0249	20	50	700	52.03	197.97	1000
0.4	0.0259	20	50	600	144.03	205.97	1000
0.5	0.0258	20	50	500	244.83	205.17	1000

***Подбор условий разделения Gd (10 мг) и Tb на LN***

Провели три динамических эксперимента. Во всех экспериментах использовали раствор-имитатор облученной мишени объемом 5 мл, содержащий метки <sup>153</sup>Gd и <sup>160</sup>Tb и 10 мг стабильного Gd в 0.05 М HCl. Элюат собирали во флаконы по 5 мл.

а) Навеску LN массой 1 г, предварительно уравновешенную с 0.05 М HCl, помещали в колонку длиной 22 см и диаметром 4 мм, затем промывали 0.05 М HCl в течение 15 мин со скоростью потока 1 мл/мин. Далее на колонку наносили раствор-имитатор облученной мишени и промывали 5 мл H<sub>2</sub>O, 115 мл 0.4 М HNO<sub>3</sub> и 80 мл 0.7 М HNO<sub>3</sub>.

б) Навеску LN массой 1 г, предварительно уравновешенную с 0.05 М HCl, помещали в колонку длиной 22 см и диаметром 4 мм, затем промывали 0.05 М HCl в течение 15 мин со скоростью потока 1 мл/мин. Далее на колонку наносили раствор-имитатор облученной мишени и промывали 5 мл H<sub>2</sub>O, 210 мл 0.3 М HNO<sub>3</sub> и 100 мл 0.7 М HNO<sub>3</sub>.

в) Навеску LN массой 0.5 г, предварительно уравновешенную с 0.05 М HCl, помещали в колонку длиной 11 см и диаметром 4 мм, затем промывали 0.05 М HCl в течение 15 мин со скоростью потока 1 мл/мин. Далее на колонку наносили раствор-имитатор облученной мишени и промывали 5 мл H<sub>2</sub>O, 180 мл 0.3 М HNO<sub>3</sub> и 80 мл 0.7 М HNO<sub>3</sub>.

### **2.3.3. Хроматографическое поведение Gd и Tb на сорбенте DGA**

#### ***Хроматографическое поведение Gd и Tb в динамических условиях на DGA***

Провели два динамических эксперимента. Во всех экспериментах использовали раствор-имитатор облученной мишени объемом 5 мл, содержащий метки <sup>153</sup>Gd и <sup>160</sup>Tb и 10 мг стабильного Gd в 4 М HNO<sub>3</sub>. Элюат собирали во флаконы по 5 мл.

а) Навеску DGA массой 1 г, предварительно уравновешенную с 4 М HNO<sub>3</sub>, помещали в колонку длиной 24 см и диаметром 4 мм, затем промывали 4 М HNO<sub>3</sub> в течение 15 мин со скоростью потока 1 мл/мин. Далее на колонку наносили раствор-имитатор облученной мишени и промывали 5 мл H<sub>2</sub>O и 20 мл 0.05 М HCl.

б) Навеску DGA массой 0.5 г, предварительно уравновешенную с 4 М HNO<sub>3</sub>, помещали в колонку длиной 12 см и диаметром 4 мм, затем промывали 4 М HNO<sub>3</sub> в течение 15 мин со скоростью потока 1 мл/мин. Далее на колонку наносили раствор-имитатор облученной мишени и промывали 5 мл H<sub>2</sub>O и 20 мл 0.05 М HCl.

### ***Концентрирование Tb на DGA из растворов HNO<sub>3</sub>***

Провели два динамических эксперимента. Во всех экспериментах использовали раствор <sup>161</sup>Tb, полученный после разделения мишени из облучения 1. Аликвоту раствора <sup>161</sup>Tb разбавляли 0.7 М HNO<sub>3</sub> до 80 мл.

а) Навеску DGA массой 0.5 г, предварительно уравновешенную с 0.7 М HNO<sub>3</sub>, помещали в колонку длиной 12 см и диаметром 4 мм, затем промывали 0.7 М HNO<sub>3</sub> в течение 15 мин со скоростью потока 1 мл/мин. Далее на колонку наносили 80 мл <sup>161</sup>Tb в 0.7 М HNO<sub>3</sub>, элюат собирали во флаконы по 10 мл. Затем колонку промывали 30 мл 0.05 М HCl, элюат собирали во флаконы по 5 мл.

б) Навеску DGA массой 0.1 г, предварительно уравновешенную с 0.7 М HNO<sub>3</sub>, помещали в колонку длиной 2.2 см и диаметром 4 мм, затем промывали 0.7 М HNO<sub>3</sub> в течение 15 мин со скоростью потока 1 мл/мин. Далее на колонку наносили 80 мл <sup>161</sup>Tb в 0.7 М HNO<sub>3</sub>, элюат собирали во флаконы по 10 мл. Затем колонку промывали 12 мл 0.05 М HCl, элюат собирали в эппендорфы по 1 мл.

### **2.3.4. Выделение <sup>161</sup>Tb из облученной гадолиниевой мишени**

#### ***Смена среды мишенного раствора на DGA***

Навеску DGA массой 1 г, предварительно уравновешенную с 4 М HNO<sub>3</sub>, помещали в колонку длиной 24 см и диаметром 4 мм, затем промывали 4 М HNO<sub>3</sub> в течение 15 мин со скоростью потока 1 мл/мин. Мишенный раствор помещали на колонку, далее колонку промывали 5 мл H<sub>2</sub>O. Элюат собирали во флаконы по 5 мл. Затем элюировали Gd и Tb 40 мл 0.05 М HCl. Первые 5 мл собирали фракции по 1 мл, далее – по 5 мл. Фракции с 14 по 25 мл были объединены для последующего выделения <sup>161</sup>Tb.

#### ***Выделение <sup>161</sup>Tb из мишенного раствора на LN***

Навеску LN массой 1 г, предварительно уравновешенную с 0.05 М HCl, помещали в колонку длиной 22 см и диаметром 4 мм, затем промывали 0.05 М HCl в течение 15 мин со скоростью потока 1 мл/мин. Далее на колонку наносили раствор облученной мишени и промывали 5 мл H<sub>2</sub>O, 220 мл 0.3 М HNO<sub>3</sub>, 70 мл 0.8 М HNO<sub>3</sub> и 20 мл 2 М HNO<sub>3</sub>. Фракции

собирали по 5 мл. Фракции, начиная с 245 мл, объемом 40 мл были объединены для последующего концентрирования  $^{161}\text{Tb}$ .

### ***Концентрирование $^{161}\text{Tb}$ на DGA***

Навеску DGA массой 0.1 г, предварительно уравновешенную с 0.8 М  $\text{HNO}_3$ , помещали в колонку длиной 2.2 см и диаметром 4 мм, затем промывали 0.8 М  $\text{HNO}_3$  в течение 15 мин со скоростью потока 1 мл/мин. Далее на колонку наносили раствор  $^{161}\text{Tb}$  в 0.8 М  $\text{HNO}_3$ , затем колонку промывали 5 мл  $\text{H}_2\text{O}$  и 45 мл 0.05 М  $\text{HCl}$ . Элюат собирали во флаконы по 5 мл. Фракции 55-60 мл и 60-65 мл использовали для дальнейшей очистки.

### ***Очистка $^{161}\text{Tb}$ на Prefilter***

Навеску Prefilter массой 0.1 г, предварительно уравновешенную с раствором 0.05 М  $\text{HCl}$ , помещали в колонку длиной 2 см и диаметром 4 мм, затем промывали 0.05 М  $\text{HCl}$  в течение 15 мин со скоростью потока 1 мл/мин. Далее на колонку наносили раствор  $^{161}\text{Tb}$  из фракции 55-60 мл, затем колонку промывали раствором из фракции 60-65 мл, после чего промывали колонку 40 мл 0.05 М  $\text{HCl}$ . Элюат собирали во флаконы по 5 мл.

### ***Анализ полученного раствора $^{161}\text{Tb}$***

Итоговый раствор Tb измеряли в виде невесомой мишени на гамма-спектрометре с целью определения абсолютной активности Tb. Аликвоту раствора выдерживали до полного распада  $^{161}\text{Tb}$  и измеряли гамма-спектрометрически с целью поиска пиков долгоживущих  $^{153}\text{Gd}$  и  $^{160}\text{Tb}$  и оценки чистоты полученного раствора тербия.

## **2.3.5. Комплексообразование тербия с конъюгатами к ПСМА**

### ***Конъюгаты на основе DOTA***

Все конъюгаты на основе модифицированной мочевины DCL с дипептидным линкером и хелатирующим агентом DOTA были синтезированы и охарактеризованы в

лаборатории Биологически активных органических соединений (БАОС) химического факультета МГУ им. М.В. Ломоносова.

В качестве конъюгата сравнения использовали **PSMA-617** (1498.2468 г/моль) (рис. 2.8).

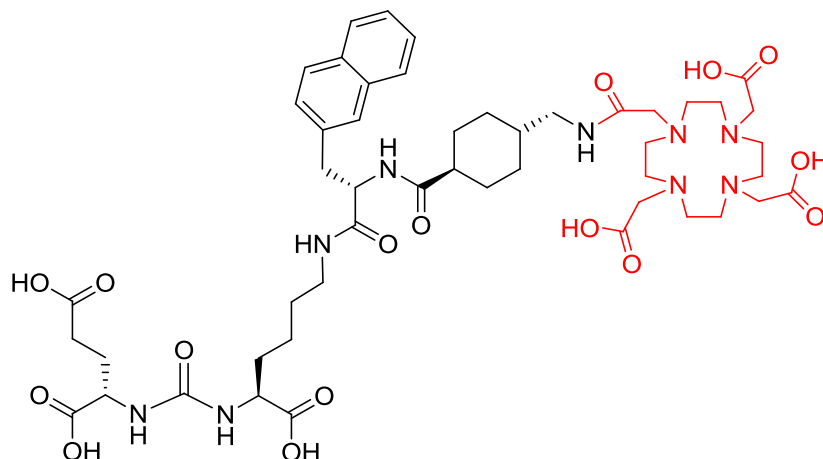


Рисунок 2.8. Структурная формула PSMA-617

Оптимизацию условий синтеза комплексов проводили с использованием конъюгата **m-Cl-DCL-L-Phe-L-Phe-DOTA** (1393.985 г/моль) (рис. 2.9).

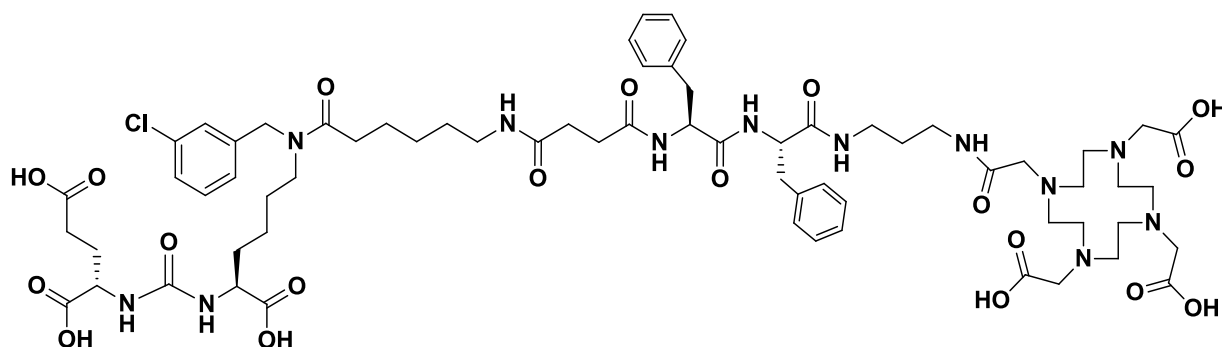


Рисунок 2.9. Структурная формула m-Cl-DCL-L-Phe-L-Phe-DOTA (конъюгат 1)

Комплексы тербия с данным конъюгатом также использовали для исследования стабильности в различных средах. Помимо этого, проводили синтез комплексов тербия и изучение стабильности комплексов с ещё четырьмя конъюгатами:

**o-NO<sub>2</sub>-DCL-L-Phe-L-Tyr-DOTA** (1876.6318 г/моль тетратрифторацетат, 1420.5390 г/моль без противоионов) (рис. 2.10).

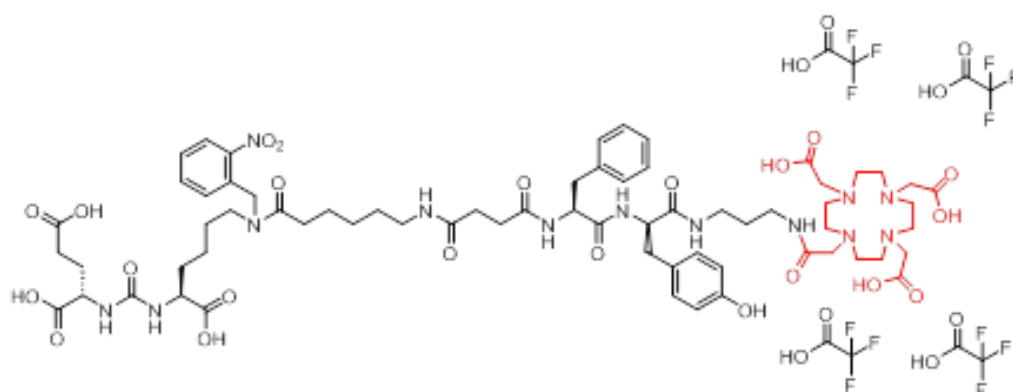


Рисунок 2.10. Структурная формула o-NO<sub>2</sub>-DCL-L-Phe-L-Tyr-DOTA (конъюгат 2)

**p-COOH-DCL-L-Tyr-L-Tyr-DOTA** (1891.6227 г/моль тетрагидроацетат, 1435.5299 г/моль без противоионов) (рис. 2.11).

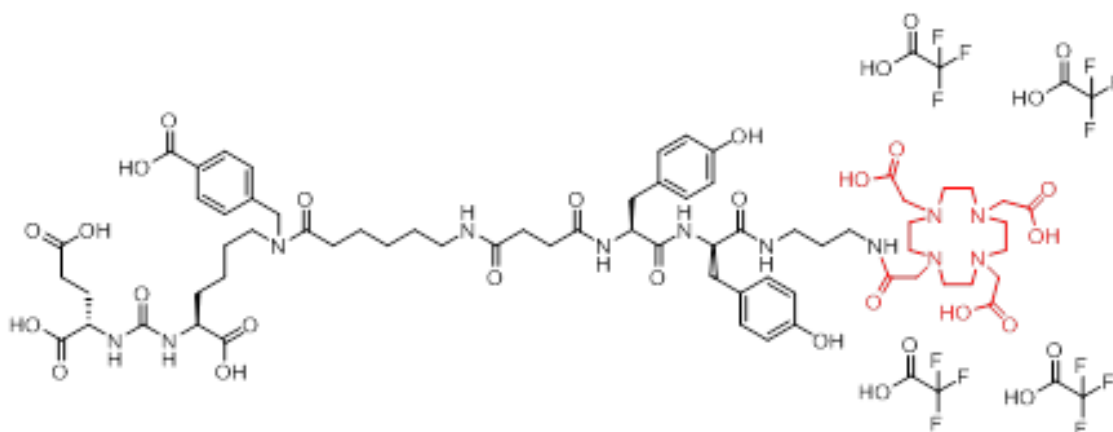


Рисунок 2.11. Структурная формула p-COOH-DCL-L-Tyr-L-Tyr-DOTA (конъюгат 3)

**p-Br-DCL-L-Phe-L-Tyr-DOTA** (1911.3502 г/моль тетрагидроацетат, 1454.4170 г/моль без противоионов) (рис. 2.12).

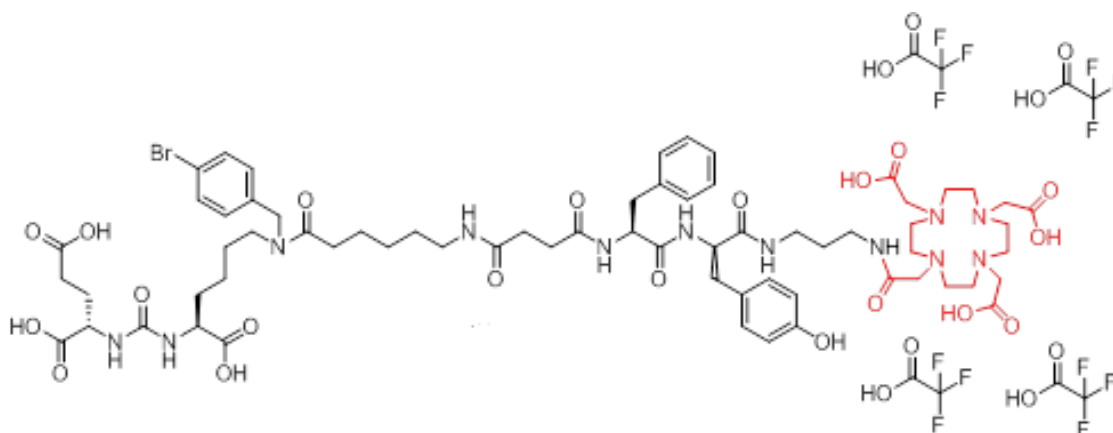


Рисунок 2.12. Структурная формула p-Br-DCL-L-Phe-L-Tyr-DOTA (конъюгат 4)

**p-COOH-DCL-L-Phe-L-Phe(4-Br)-DOTA** (1938.5199 г/моль тетрафторацетат, 1482.4271 г/моль без противоионов) (рис. 2.13).

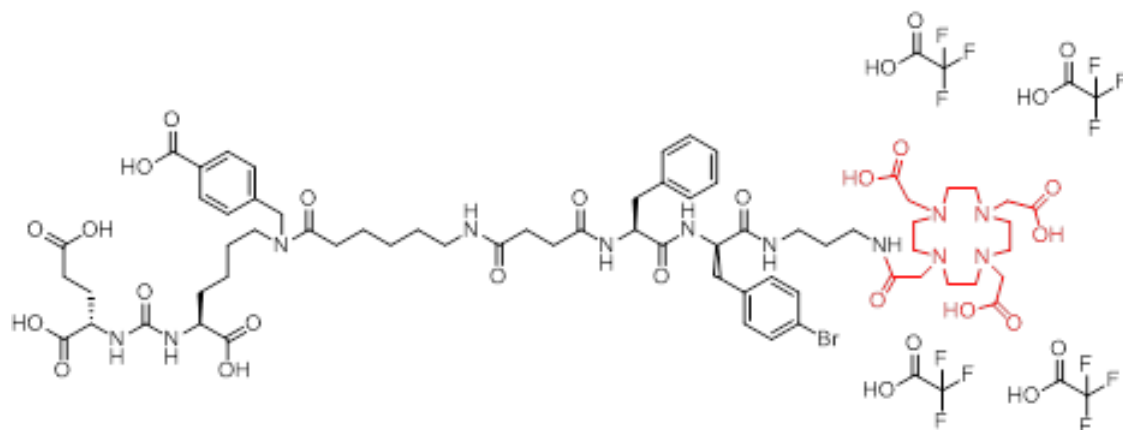


Рисунок 2.13. Структурная формула p-COOH-DCL-L-Phe-L-Phe(4-Br)-DOTA (конъюгат 5)

Растворы всех конъюгатов готовили с использованием деионизированной воды.

#### ***Синтез комплексов тербия с PSMA-617 и m-Cl-DCL-L-Phe-L-Phe-DOTA***

В пробирки типа эппендорф добавляли 10 мкл раствора конъюгата концентрацией  $10^{-3}$  моль/л, 70 мкл 0.5 М NaOAc и 20 мкл раствора  $^{161}\text{Tb}$  в 0.05 М HCl (200 кБк). Суммарный объем раствора составил 100 мкл, pH = 5.5, концентрация конъюгата в пробирке –  $10^{-4}$  моль/л. Пробирки помещали в термостат, нагретый до 80°C. Для нанесения на пластины отбирали аликвоты объемом 5 мкл спустя 5, 15, 30, 45, 60 минут после начала реакции.

#### ***Оптимизация условий синтеза комплекса тербия с m-Cl-DCL-L-Phe-L-Phe-DOTA***

Для оптимизации условий синтеза комплекса  $^{161}\text{Tb}$  с m-Cl-DCL-L-Phe-L-Phe-DOTA варьировали pH, температуру синтеза и концентрацию конъюгата в пробирке. Все компоненты добавляли в пробирки типа эппендорф, объемы реакционных растворов – 50 мкл. Для нанесения на пластины отбирали аликвоты объемом 5 мкл спустя 5, 15, 30, 45, 60 минут после начала реакции.

Варьирование pH: Концентрация конъюгата в пробирке составила  $10^{-4}$  моль/л. Пробирки помещали в термостат, нагретый до  $80^{\circ}\text{C}$ .

1) pH = 2: 5 мкл раствора конъюгата концентрацией  $10^{-3}$  моль/л, 35 мкл  $\text{H}_2\text{O}$ , 10 мкл раствора  $^{161}\text{Tb}$  в 0.05 М  $\text{HCl}$  (100 кБк);

2) pH = 4: 5 мкл раствора конъюгата концентрацией  $10^{-3}$  моль/л, 10 мкл 0.5 М  $\text{NaOAc}$ , 25 мкл  $\text{H}_2\text{O}$ , 10 мкл раствора  $^{161}\text{Tb}$  в 0.05 М  $\text{HCl}$  (100 кБк);

3) pH = 8: 5 мкл раствора конъюгата концентрацией  $10^{-3}$  моль/л, 30 мкл 0.01 М  $\text{NaOH}$ , 5 мкл 0.1 М  $\text{NaOH}$ , 10 мкл раствора  $^{161}\text{Tb}$  в 0.05 М  $\text{HCl}$  (100 кБк).

Варьирование концентрации конъюгата: pH = 5.5. Пробирки помещали в термостат, нагретый до  $80^{\circ}\text{C}$ .

1)  $10^{-5}$  моль/л: 5 мкл раствора конъюгата концентрацией  $10^{-4}$  моль/л, 40 мкл 0.5 М  $\text{NaOAc}$ , 5 мкл раствора  $^{161}\text{Tb}$  в 0.05 М  $\text{HCl}$  (50 кБк);

2)  $2.5 \cdot 10^{-5}$  моль/л: 12,5 мкл раствора конъюгата концентрацией  $10^{-4}$  моль/л, 32.5 мкл 0.5 М  $\text{NaOAc}$ , 5 мкл раствора  $^{161}\text{Tb}$  в 0.05 М  $\text{HCl}$  (50 кБк);

3)  $5 \cdot 10^{-5}$  моль/л: 25 мкл раствора конъюгата концентрацией  $10^{-4}$  моль/л, 20 мкл 0.5 М  $\text{NaOAc}$ , 5 мкл раствора  $^{161}\text{Tb}$  в 0.05 М  $\text{HCl}$  (50 кБк);

4)  $7.5 \cdot 10^{-5}$  моль/л: 3,75 мкл раствора конъюгата концентрацией  $10^{-3}$  моль/л, 41.25 мкл 0.5 М  $\text{NaOAc}$ , 5 мкл раствора  $^{161}\text{Tb}$  в 0.05 М  $\text{HCl}$  (50 кБк).

Варьирование температуры: в 3 пробирки типа эппендорф добавляли по 5 мкл раствора конъюгата концентрацией  $10^{-3}$  моль/л, 35 мкл 0.5 М  $\text{NaOAc}$ , 10 мкл раствора  $^{161}\text{Tb}$  в 0.05 М  $\text{HCl}$  (100 кБк). Концентрация конъюгата в пробирке составила  $10^{-4}$  моль/л, pH = 5.5. Пробирки помещали в термостат, нагретый до 20, 40,  $60^{\circ}\text{C}$  соответственно.

### ***Синтез комплексов тербия с конъюгатами на основе DOTA***

Для синтеза комплексов тербия с конъюгатами 1-5 в 5 пробирок типа эппендорф добавляли 100 мкл раствора  $^{161}\text{Tb}$  в 0.05 М  $\text{HCl}$  (3.5 МБк), 50 мкл 0.5 М  $\text{NaOAc}$ , 20 мкл раствора исследуемого конъюгата концентрацией  $10^{-3}$  моль/л и 30 мкл  $\text{H}_2\text{O}$ . Суммарный объем раствора составил 200 мкл, pH = 4. Пробирки помещали в термостат, нагретый до



80°C. Для нанесения на пластины отбирали аликвоты объемом 5 мкл спустя 5, 15, 30, 45, 60 минут после начала реакции.

Стандарт для контроля процесса синтеза готовили следующим образом: в пробирку типа эппендорф помещали 100 мкл раствора  $^{161}\text{Tb}$  в 0.05 М HCl (3.5 МБк), 50 мкл 0.5 М NaOAc и 50 мкл H<sub>2</sub>O. Раствор перемешивали и отбирали аликвоту объемом 5 мкл для нанесения на полоску.

### ***Стабильность комплексов в изотоническом растворе и в присутствии биогенных катионов***

Исследование стабильности комплексов проводят с использованием следующих водных растворов: 0.9% NaCl, 0.1 мМ FeCl<sub>3</sub>, 0.1 мМ ZnCl<sub>2</sub>, 0.1 мМ CuSO<sub>4</sub>, 5 мМ CaCl<sub>2</sub>, 5 мМ MgCl<sub>2</sub>. В пробирках типа эппендорф смешивали 20 мкл раствора полученного комплекса (350 кБк) и 200 мкл изотонического раствора либо раствора катиона. Пробирки помещали в термостат, нагретый до температуры 37°C. Для нанесения на пластины отбирали аликвоты объемом 42 мкл спустя 1, 2, 4, 24, 96, 165 часов после старта эксперимента.

Стандарт для контроля стабильности готовили следующим образом: в пробирку типа эппендорф помещали 20 мкл стандарта для контроля синтеза и 400 мкл изотонического раствора. Раствор перемешивали и отбирали аликвоту объемом 42 мкл для нанесения на полоску.

### ***Стабильность комплексов в фетальной телячьей сыворотке***

В пробирках объемом 5 мл смешивали 20 мкл раствора полученного комплекса (350 кБк) и 1000 мкл фетальной телячьей сыворотки. Пробирки помещали в термостат, нагретый до температуры 37°C. Для дальнейшей работы отбирали аликвоты объемом 150 мкл в пробирки типа эппендорф спустя 1, 2, 4, 24, 96, 165 часов после старта эксперимента.

В пробирку с аликвотой добавляли 600 мкл этанола, перемешивали и охлаждали 15 минут (4 °C). Пробирки центрифугировали в течение 5 минут при ускорении 2000

об/мин для осаждения сывороточного белка, отбирали 450 мкл супернатанта в пробирку типа эппендорф и измеряли отобранный раствор с помощью  $\gamma$ -спектрометра.

Стандарт для контроля стабильности в фетальной телячьей сыворотки готовили следующим образом: в пробирку объемом 5 мл добавляли 20 мкл стандарта для контроля синтеза и 1 мл воды. Перемешивали и отбирали 150 мкл в пробирку типа эппендорф. Затем добавляли 600 мкл спирта, перемешивали, отбирали 450 мкл в пробирку типа эппендорф и измеряли на гамма-спектрометре.

### 3. Результаты и обсуждение

#### 3.1. Получение $^{186}\text{Re}$

##### 3.1.1. Сорбционное поведение W и Re в статических условиях на TEVA

В качестве сорбента для изучения возможности разделения был выбран экстракционно-хроматографический сорбент TEVA Resin (Triskem), который ранее был неоднократно применен для выделения технеция, чьи химические свойства весьма схожи с рением [67,68,70]. Данный сорбент представляет собой алифатический четвертичный амин Aliquat 336 (метилтриалкиламмоний) (рис. 3.1), нанесенный на полимерную смолу Amberchrom CG-71 с размером частиц 100-150 мкм.

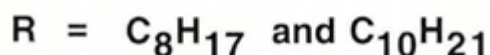
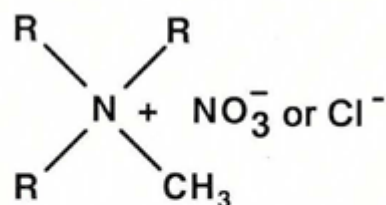
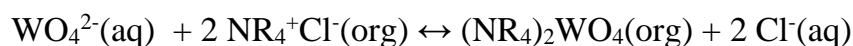
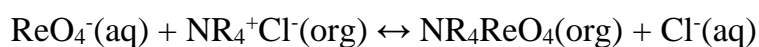


Рисунок 3.1. Структурная формула четвертичного амина Aliquat 336

Экстракция  $\text{ReO}_4^-$  и  $\text{WO}_4^{2-}$  метилтриалкиламмонием может быть описана следующими уравнениями:



Для определения условий выделения рения из вольфрамовых мишеней и сопоставления сорбционных свойств рения и приведенных в литературе данных по технецию был проведен сорбционный эксперимент в среде азотной и соляной кислоты (при концентрациях 0.1, 0.5, 1, 5, 8 моль/л), а также в щелочной среде (0.1, 0.5, 1, 5 моль/л).

Коэффициенты распределения вольфрама и рения определяли по формуле:

$$K_d = \frac{C_0 - C_s}{C_s} \cdot \frac{V}{m}$$

где  $C_0$  – концентрация вольфрама/рения до сорбции (мг/л),  $C_s$  – концентрация вольфрама/рения в растворе сравнения (мг/л),  $V$  – объем раствора (мл),  $m$  – масса сорбента (г),  $K_d$  – коэффициент распределения (мл/г).

Рассчитанные коэффициенты распределения для щелочной среды приведены на рисунке 3.2. Погрешности измерений не превышают 1 %

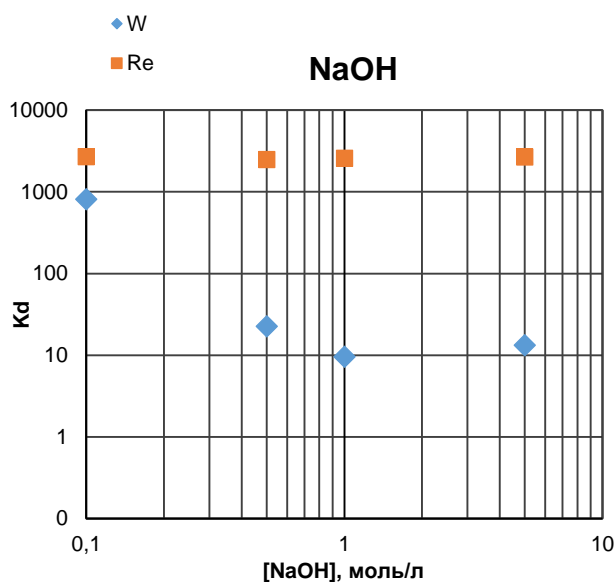


Рисунок 3.2. Коэффициенты распределения вольфрама и рения в щелочной среде

Рений сорбируется во всем диапазоне концентраций щелочи, при этом вольфрам не удерживается на сорбенте при концентрациях 1 М и более. Следовательно, оптимальным способом отделения мишенного вольфрама будет нанесение мишенного раствора в щелочной среде концентрацией 1 М и более и последующее элюирование вольфрама щелочью.

Рассчитанные коэффициенты распределения для азотно- и солянокислых сред приведены на рисунке 3.3 (a, b):

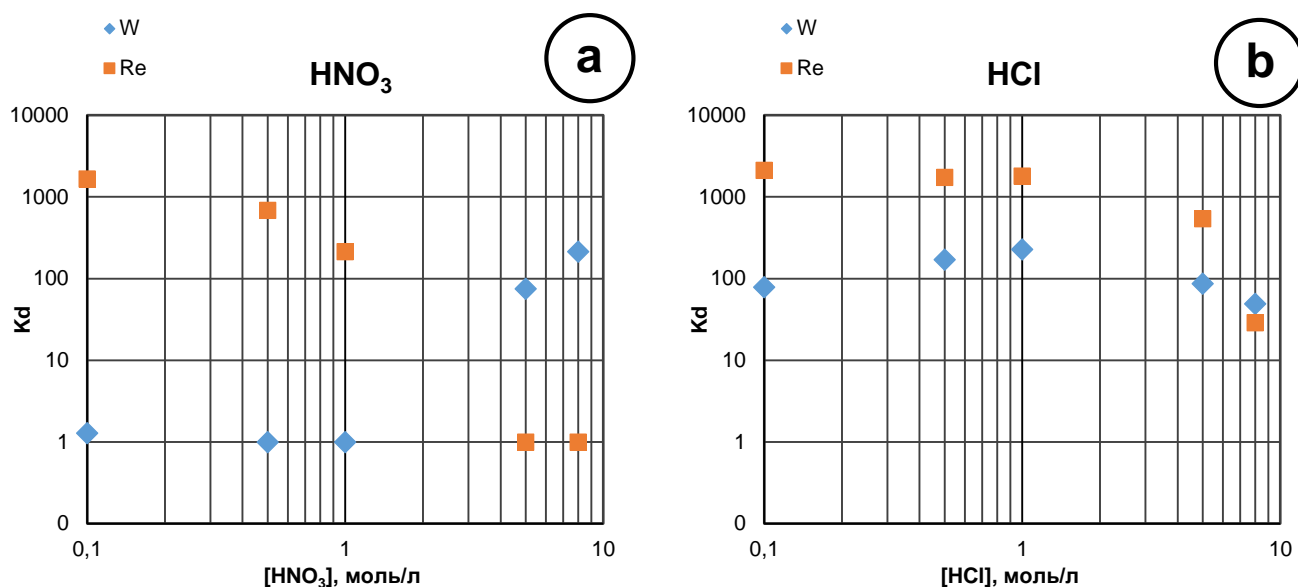


Рисунок 3.3. Коэффициенты распределения вольфрама и рения в (а) азотной кислоте, (б) соляной кислоте

Как и ожидалось, сорбционное поведение рения подобно поведению технеция [68]. Использование соляной кислоты для элюирования не представляется возможным в связи с высокими коэффициентами распределения как для вольфрама, так и для рения. В случае с азотной кислотой оптимально использовать довольно высокие концентрации для элюирования рения. Таким образом, возможно провести разделение вольфрама и рения на сорбенте TEVA с использованием щелочи концентрацией более 1 моль/л и азотной кислоты концентрацией 4 и более моль/л.

### 3.1.2. Выделение <sup>186</sup>Re из облученных вольфрамовых мишеней

Растворение мишени из металлического вольфрама осуществляли с помощью 30% H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> при небольшом, осторожном нагревании. Механизм данной реакции довольно сложный и приводит к образованию различных оксо- и пероксокомплексов вольфрама: [W<sub>2</sub>O<sub>3</sub>(O<sub>2</sub>)<sub>4</sub>(H<sub>2</sub>O)<sub>2</sub>]<sup>2-</sup>, [WO(O<sub>2</sub>)<sub>2</sub>(OH)]<sup>-</sup>, [WO<sub>2</sub>(O<sub>2</sub>)<sub>2</sub>]<sup>2-</sup> (окрашивает раствор в желтый цвет) [142–144]. При добавлении щелочи происходит разрушение данных комплексов с образованием анионов WO<sub>4</sub><sup>2-</sup>, устойчивых в водной среде.

В связи с тем, что в качестве мишенного материала использовали мелкодисперсный металлический вольфрам, процесс растворения даже довольно массивных (сотни мг)

мишеней занимает не более получаса. Количество добавленной щелочи рассчитывали таким образом, чтобы после растворения мишени получить раствор требуемой (1 М или 3 М NaOH) концентрации.

### ***Выделение $^{186}\text{Re}$ из 25 мг W на TEVA***

Раствор части мишени массой 25 мг в 1 М NaOH загружали на колонку и элюировали 1 М NaOH. Элюат собирали в эппендорфы по 1 мл и измеряли на гамма-спектрометре. Вольфрам элюировался достаточно медленно (рис. 3.4), общий объем пропущенного раствора щелочи составил 24 мл, а объем фракции, в которой с помощью гамма-спектрометрии идентифицировался вольфрам – 12 мл. Следовательно, необходимо повысить концентрацию щелочи для более быстрого элюирования вольфрама.

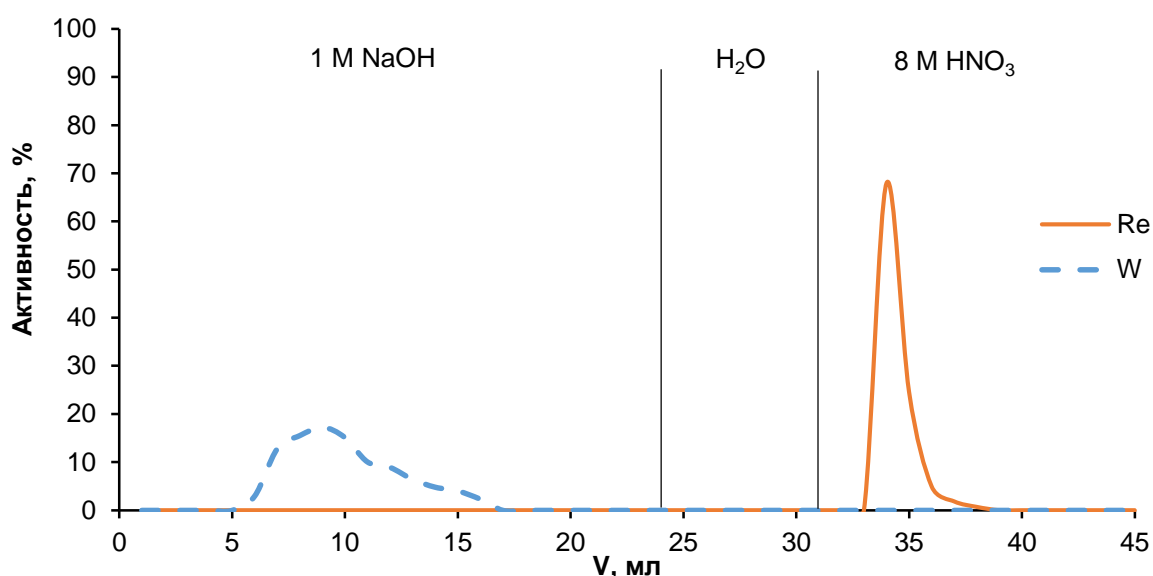


Рисунок 3.4. Разделение вольфрама и рения на колонке с сорбентом TEVA в 1 М NaOH

После полного элюирования вольфрама колонку промывали водой для снижения pH среды. Рений элюировали 8 М HNO<sub>3</sub>, он детектируется в первых эппендорфах после смены среды и элюируется в довольно небольшом (4 мл) объеме. Однако кислота такой концентрации может оказать деструктивное действие на сорбент при использовании больших объемов либо многократном использовании одной колонки, поэтому необходимо рассмотреть возможность снижения концентрации кислоты-элюента.

### Выделение $^{186}\text{Re}$ из 2 мг W на TEVA

Раствор части мишени массой 2 мг в 3 М NaOH загружали на колонку и элюировали 3 М NaOH. Элюат собирали в эппендорфы по 1 мл и измеряли на гамма-спектрометре. Элюирование вольфрама и тантала наблюдалось в первых же миллилитрах (рис. 3.5). После полного элюирования вольфрама и тантала колонку промывали дистиллированной водой до достижения pH 8. В элюате на данной стадии не было зафиксировано наличие вольфрама, тантала либо рения.

Рений элюировали с помощью 4 М HNO<sub>3</sub>. Наблюдался выход рения в первом же миллилитре после начала элюирования кислотой. После пропускания 5 мл кислоты наблюдалось следовое присутствие рения в элюате, а также наличие небольшого количества рения на колонке, поэтому было принято решение использовать концентрированную (около 10 М) азотную кислоту для очистки колонки. Удалось полностью очистить колонку от рения. Количество рения, оставшегося после элюирования 4 М HNO<sub>3</sub> и затем элюированного концентрированной кислотой, не превысило 3% от общего количества рения на колонке. На рисунке 3.5 представлен профиль элюирования вольфрама и рения. За 100% принималась активность изотопов в исходном растворе мишени, помещаемого на колонку.

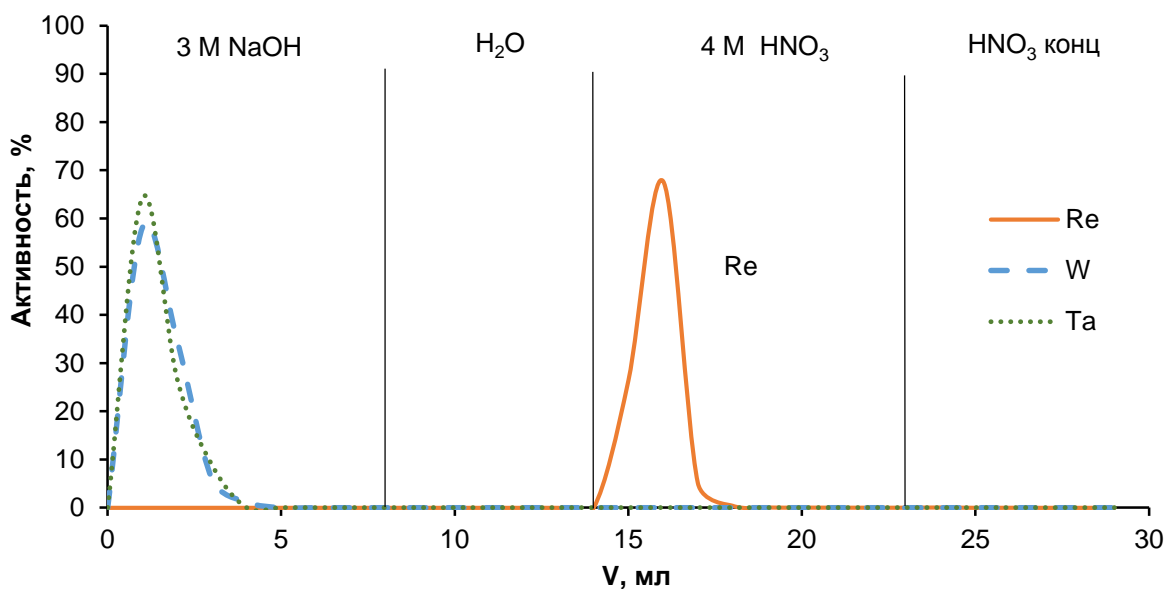


Рисунок 3.5. Разделение вольфрама и рения на колонке с сорбентом TEVA в 3 М NaOH

По итогам проведения хроматографического эксперимента можно утверждать, что вольфрам и тантал в щелочной среде не сорбируются на TEVA Resin, в то время как рений

прочно удерживается на сорбенте. Данную методику можно использовать для выделения микроколичеств рения из макроколичеств вольфрама с высоким (более 97%) химическим выходом.

### 3.1.3. Автоматизация методики выделения $^{186}\text{Re}$

Разработанная методика была применена для конструирования полуавтоматической установки для переработки облученных вольфрамовых мишеней (рис. 2.5) и опробована на мишени массой 153 мг. По горизонтальной шкале рисунка 3.6 приведены объемы пропущенных через хроматографическую колонку растворов. 0-11 мл – раствор 3 М NaOH, 12-26 мл – дистиллированная вода для смены среды, 27-37 мл – раствор 4 М HNO<sub>3</sub>, 38-43 мл – раствор 8 М HNO<sub>3</sub>. По вертикальной шкале – относительный выход радионуклида (отношение активности радионуклида в отдельной пробе к суммарной активности радионуклида в наносимом на колонку растворе). Из рисунка 3.6 следует, что на лабораторной установке удалось достичь полного разделения вольфрама и рения: гамма-линий рения не обнаружено в спектре вольфрамового элюата и, соответственно, гамма-линий вольфрама не обнаружено в спектрах рениевых образцов.

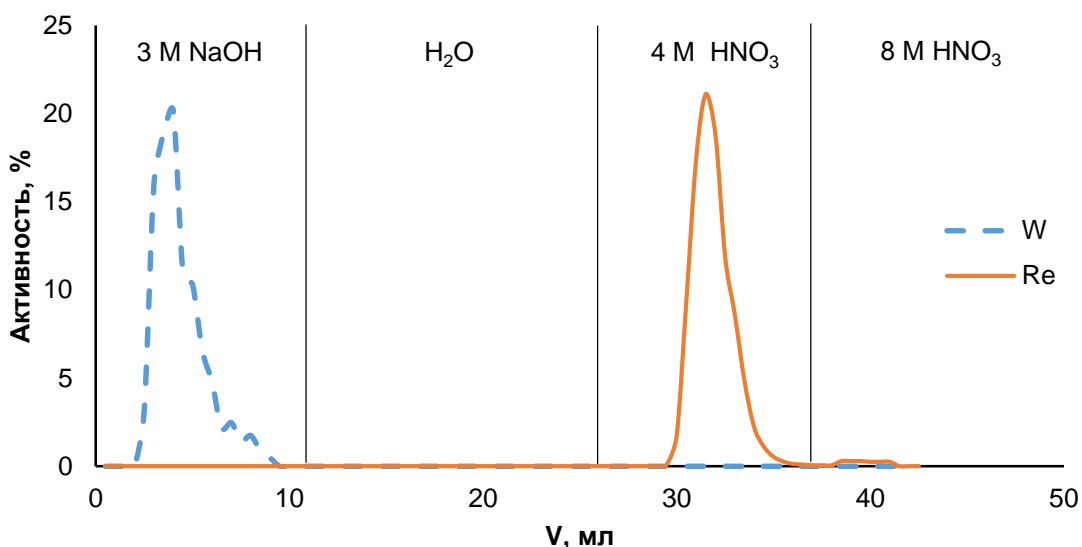


Рисунок 3.6. Элюирование вольфрама и рения в процессе автоматизированной переработки облученной вольфрамовой мишени

Весь вольфрам элюируется в первых 10 мл элюата, основная часть рения выходит в 5 мл элюата (с 30 по 35 мл). Ширина пика выхода вольфрама зависит от исходного



объема раствора, направляемого на колонку. Чем меньше будет объем раствора, тем в меньшем объеме будет выходить вольфрам. Ширина пика выхода рения не зависит от объема исходного раствора. Она обусловлена исключительно коэффициентом удерживания рения на сорбенте в данной среде. Можно предположить, что даже при значительно больших количествах рения (вплоть до единиц Ки) весь рений будет элюироваться в данном минимальном объеме. Содержание титана во фракции рения оценено гамма-спектрометрически и составляет менее  $2 \cdot 10^{-6}$  г/мл.

### 3.1.4. Регенерация обогащенного $^{186}\text{W}$

После проведения всех операций выделения рения был получен раствор вольфрамата натрия в 3 М растворе NaOH. Поскольку в качестве исходного сырья для наработки  $^{186}\text{Re}$  необходимо использовать дорогой высокообогащенный изотоп вольфрама  $^{186}\text{W}$ , представляется целесообразной отработка технологии выделения вольфрама из раствора и перевода его в оксидную либо металлическую форму для повторного использования в качестве мишенного материала, чтобы замкнуть технологический процесс обращения сырьевого изотопа  $^{186}\text{W}$ .

#### *Осаждение вольфрама из элюата в виде $\text{WO}_3 \times \text{H}_2\text{O}$ и разложение $\text{WO}_3 \times \text{H}_2\text{O}$ до $\text{WO}_3$*

Осаждение вольфрамовой кислоты из щелочного раствора вольфрамата натрия осуществляют путем добавления соляной кислоты:

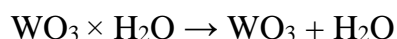


Однако, необходимо учитывать, что условия осаждения вольфрамовой кислоты влияют на характеристики получаемого осадка. При проведении осаждения при комнатной температуре и с использованием разбавленных растворов образуется мелкодисперсный белый осадок гидрата вольфрамовой кислоты ( $\text{WO}_3 \times 2 \text{H}_2\text{O}$ ). Полученный осадок медленно оседает, очень плохо фильтруется. Потери вольфрама в маточном растворе в этом случае достигают 50%. Концентрирование реакционных растворов, а также проведение процесса при температуре 90-95°C способствуют образованию крупного кристаллического желтого осадка вольфрамовой кислоты

( $\text{WO}_3 \times \text{H}_2\text{O}$ ), который легко отделяется от раствора с помощью центрифугирования и декантации.

На начальном этапе работы упаривали раствор, содержащий вольфрамат натрия, до двухкратного уменьшения исходного объёма. Дальнейшее упаривание приводило к выделению осадка хлорида натрия, что являлось нежелательным в связи с возможными потерями на нём вольфрама. Выдерживание реакционной смеси после добавления 8 М  $\text{HCl}$  при нагревании до  $50^\circ\text{C}$  в течение часа способствовало укрупнению осадка. Потери вольфрама на стенках стаканчика после переноса маточного раствора с осадком и промывания стакана составили 1.7 %. После центрифугирования и фильтрования маточных и промывных растворов и прокаливания фильтра выявлено, что потери, связанные с механическим уносом вольфрамовой кислоты в процессе промывания осадка, составили  $\approx 2\%$ . Потери на стенках пробирки для центрифугирования составили около  $\approx 5\%$ .

Разложение вольфрамовой кислоты до оксида вольфрама происходит при нагревании:



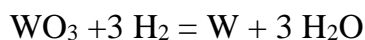
Суммарный выход оксида вольфрама составил  $\approx 90\%$ . Содержание хлорида натрия в порошке  $\text{WO}_3$  не превышает 0.03%.

Таблица 3.1. Потери оксида вольфрама на различных стадиях процесса его регенерации из раствора.

№	Стадии процесса регенерации	Потери, %
1	Потери оксида вольфрама на стенках стаканчика для осаждения вольфрамовой кислоты	1.7
2	Потери оксида вольфрама при проведении центрифугирования и декантации	2
3	Потери оксида вольфрама на стенках пробирки для центрифугирования.	5
4	Потери оксида вольфрама за счет растворимости вольфрамовой кислоты в маточном растворе	0.4

### Восстановление $WO_3$ до $^{met}W$

Суммарная реакция образования вольфрама из его высшего оксида при восстановлении водородом может быть описана уравнением:



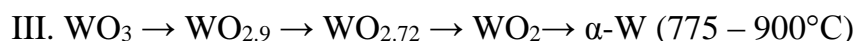
Однако существование промежуточных оксидов в действительности делает эту реакцию более сложной, протекающей в несколько стадий (таблица 3.2) [145].

Таблица 3.2. Равновесное состояние газовой фазы в системе W-H-O [145].

Реакция	Температура, °C	Состав газовой смеси, %		$K_p = P(H_2O)/P(H_2)$
		H <sub>2</sub> O	H <sub>2</sub>	
$\alpha-WO_3 \rightarrow$	630	74	26	2.5
$\beta-WO_{2.9}$	750	89	11	8.1
$\beta-WO_{2.9} \rightarrow$	630	57	43	1.3
$\gamma-WO_{2.72}$	150	83	17	4.9
$\gamma-WO_{2.72} \rightarrow$	630	45	55	0.8
$\delta-WO_2$	750	50	50	1.0
$\delta-WO_2 \rightarrow$	750	17	83	0.21
$\alpha-W$	880	30	70	0.43

С повышением температуры равновесие сдвигается в сторону восстановления. В равновесных условиях реакции протекают медленно, поэтому для их ускорения создают восьми-десятикратный избыток водорода.

Согласно выводам большинства исследователей, восстановление  $WO_3$  может протекать тремя путями [146]:



В условиях конкретного эксперимента скорость восстановления на последовательных стадиях определяется скоростью нарастания температуры, размерами твердых частиц, диффузией паров воды через слой порошка и т.д. [145].

В соответствии с уравнением реакции для навески  $m(\text{WO}_3) = 0.2018 \text{ г}$  ( $M(\text{W}) = 183.84 \text{ г/моль}$ ,  $M(\text{WO}_3) = 231.84 \text{ г/моль}$ ) ожидаемая масса восстановленного вольфрама:

$$m(\text{W}) = 0.2018 \times (183.84 / 231.84) = 0.160 \text{ г},$$

Необходимое количество  $\text{H}_2$  для конверсии  $0.2018 \text{ г}$   $\text{WO}_3$  в  $\text{W}$ :

$$\nu(\text{WO}_3) = 0.2018 / 231.84 = 8.7 \cdot 10^{-4} \text{ моль}, \nu(\text{H}_2) = 3 \cdot (\nu(\text{WO}_3)) = 2.61 \cdot 10^{-3} \text{ моль},$$

что при расчете по уравнению состояния идеального газа позволяет определить минимально необходимое давление водорода  $P(\text{H}_2)$  в рабочем объеме, соответствующее его расходу на реакцию восстановления:

$$P(\text{H}_2) = \frac{\nu(\text{H}_2) \times R \times T}{V \times (1.32 \times 10^3)}$$

где  $\nu(\text{H}_2) = 2.61 \cdot 10^{-3}$  молей;  $R = 8.31 \cdot 10^7 \text{ дин}\cdot\text{см}/(\text{моль}\cdot\text{К})$  (универсальная газовая постоянная);  $T = 295 \text{ К}$ ;  $V = 2273 \text{ см}^3$ ;  $1 \text{ мм рт.ст.} = 1.32 \cdot 10^3 \text{ дин}\cdot\text{см}^{-2}$ .

Отсюда минимально необходимое давление  $P(\text{H}_2)$ , задаваемое в рабочий объем, должно быть не менее  $21.3 \text{ мм рт.ст.}$  ( $2.8 \text{ кПа}$ ). Для увеличения скорости реакции и предупреждении утечек в рабочем объеме использовалось давление  $\text{H}_2$ , близкое к атмосферному.

На рисунке 3.7 приведены полученные графики изменения температуры в зоне реакции и давления газовой фазы в рабочем объеме. В соответствии с вышеупомянутой последовательностью основных элементарных актов реакции  $\text{WO}_3$  с  $\text{H}_2$  [146] температуру поднимали постепенно – от комнатной до  $780^\circ\text{C}$  за 90 мин. В течение этого времени  $\text{H}_2$  в замкнутом объеме нагревался и давление газа повышалось. При достижении в зоне  $\text{WO}_3$  температуры  $830^\circ\text{C}$  наблюдалось резкое падение давления на  $1.56 \text{ кПа}$ , обусловленное началом активного расхода водорода в реакции. Изменение давления обусловлено динамикой убыли водорода и поступлением в газовую фазу образующихся в реакции паров воды. Образующиеся в реакции пары конденсировались на стенках верхней, более холодной части реактора.

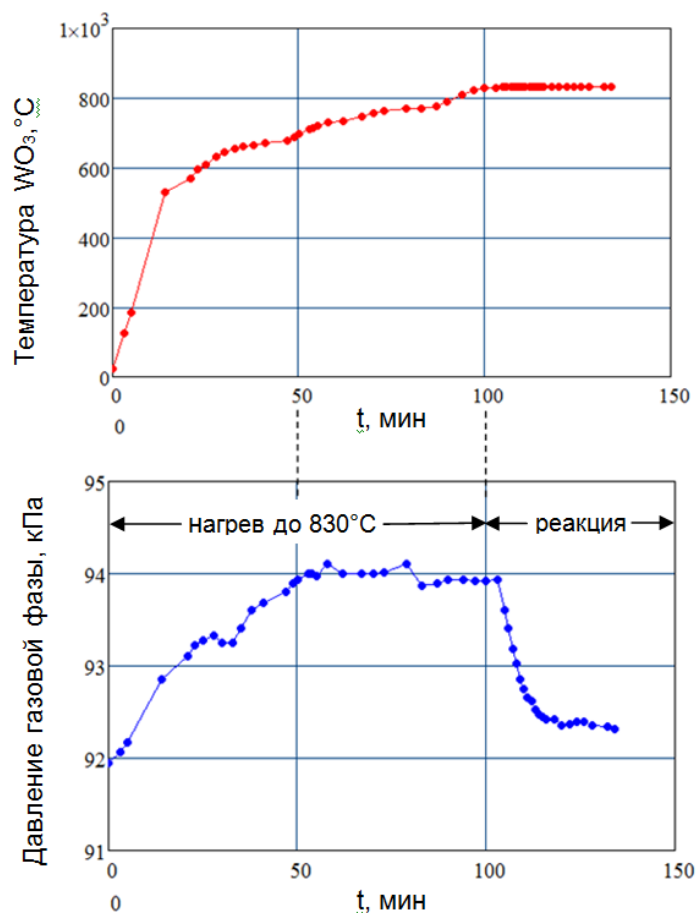
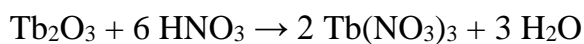
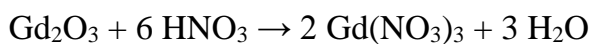


Рисунок.3.7. Графики изменения температуры  $WO_3$  и давления газовой фазы при проведении восстановления W в атмосфере  $H_2$

По окончании процесса производили откачку газовой фазы с парами воды, тигель с восстановленным W извлекали и взвешивали. По результатам взвешивания масса восстановленного W составила 159 мг против 160 мг расчетных, т.е. выход составил 99.4 % по весу. Результирующий выход металлического вольфрама после регенерации в атмосфере водорода составил 89.5 % – в две стадии: сначала из раствора  $Na_2WO_4$ , потом из порошка  $WO_3$ .

### 3.2. Получение $^{161}\text{Tb}$

Растворение облученных мишеней из оксида гадолиния и тербия осуществляли в концентрированной азотной кислоте:



Полученные растворы упаривали до влажных солей и растворяли в требуемой для дальнейшей работы кислоте.

### 3.2.1. Хроматографическое поведение Gd и Tb на сорбенте LN

В качестве сорбента для разделения гадолиния и тербия был выбран LN Resin (Triskem), который представляет собой экстрагент ди-(2-этилгексил)фосфорная кислота (Д2ЭГФК) (рис. 3.8), нанесенная на инертный носитель.

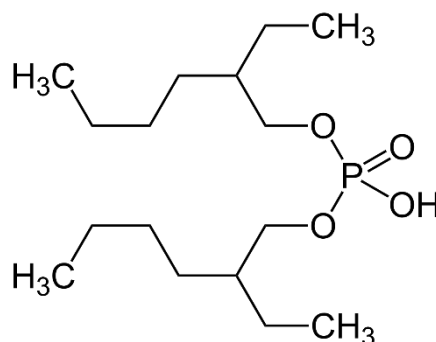
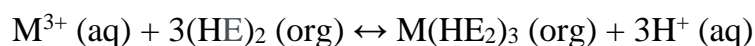


Рисунок.3.8. Структурная формула ди-(2-этилгексил)фосфорной кислоты (Д2ЭГФК)

Экстракция трехвалентных катионов Д2ЭГФК может быть описана следующим уравнением (E – экстрагент):



В процессе экстракции Д2ЭГФК образует стабильные димеры за счет водородных связей. Стабильность комплексов увеличивается в ряду La→Lu с уменьшением радиуса катиона из-за лантаноидного сжатия. Различия в константах устойчивости позволяют разделить соседние элементы.

В работе [68] приведены данные об удерживании различных элементов, в том числе тербия и гадолиния, на данном сорбенте в азотнокислой среде. На основании этих данных можно предполагать, что разделение гадолиния и тербия будет происходить в диапазоне концентраций 0.3-0.6 М HNO<sub>3</sub>.

### **Разделение Gd (11.7 mg) и <sup>161</sup>Tb на LN в 0.5 М HNO<sub>3</sub>**

Ранее в наших работах [116] для разделения гадолиния и тербия мы использовали 0.5 М HNO<sub>3</sub>, однако при увеличении массы гадолиния на 1 г сорбента началась наблюдаться десорбция тербия одновременно с элюированием гадолиния (рис. 3.9).

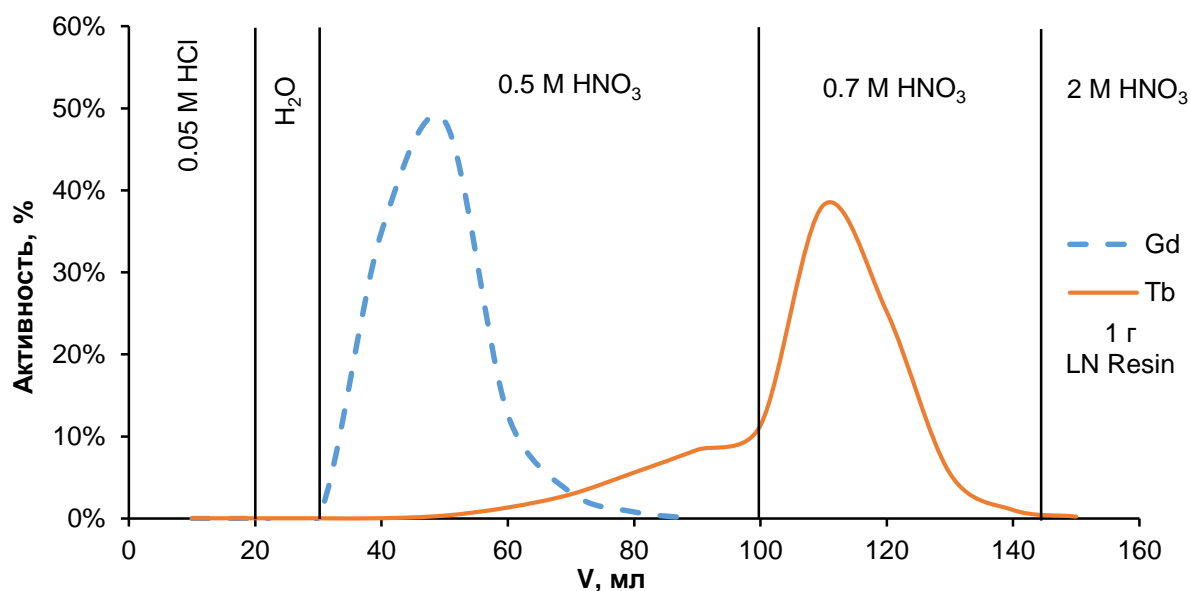


Рисунок 3.9. Элюирование гадолиния и тербия с сорбента LN Resin (1 г) при массе гадолиния в растворе 10 мг

Потери тербия при его элюировании совместно с гадолинием достигали 40% от общего количества. Таким образом, появилась необходимость оптимизации методики разделения для возможности проведения выделения тербия из более массивных гадолиниевых мишеней с минимизацией потерь <sup>161</sup>Tb.

### **Сорбционное поведение Gd и Tb в статических условиях на LN**

Для оптимизации была изучена совместная сорбция гадолиния и тербия в 0.3 – 0.5 М азотной кислоте и в присутствии различных количеств стабильного гадолиния: 1, 5, 10, 20 мг Gd в пересчете на 1 г сорбента.

Коэффициенты распределения рассчитывали по формуле:

$$K_d = \frac{(A_0 - A_s) \cdot V}{g \cdot A_s}$$

где  $A_0$  – активность раствора сравнения,  $A_s$  – активность раствора после проведения сорбции и отделения сорбента,  $V$  – объем раствора, использованного для сорбции, (мл),  $g$  – масса добавленного сорбента (г).

На рисунке 3.10 показана зависимость сорбции гадолиния (а) и тербия (b) от присутствия макроколичеств гадолиния в сорбционном растворе:

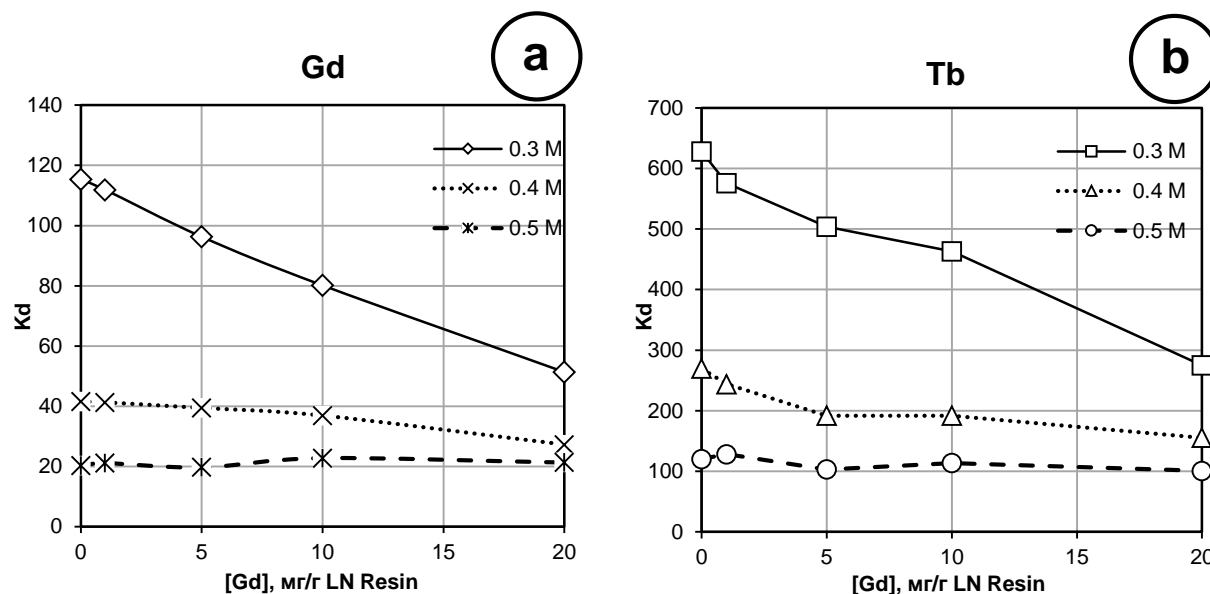


Рисунок 3.10. Сорбция гадолиния (а) и тербия (b) в присутствии макроколичеств гадолиния в среде HNO<sub>3</sub>

Из полученных результатов, можно оценить оптимальные условия разделения тербия и гадолиния. Использование 0.5 М азотной кислоты видится бесперспективным ввиду низких коэффициентов сорбции тербия и ожидаемых высоких потерь; интересным представляется изучение разделения тербия и гадолиния с использованием 0.4 и 0.3 М азотной кислоты.

### ***Подбор условий разделения Gd (10 mg) и Tb на LN***

Было проведено три разделения: а) в 0.4 М HNO<sub>3</sub> на колонке с 1 г LN Resin; б) в 0.3 М HNO<sub>3</sub> на колонке с 1 г LN Resin; в) в 0.3 М HNO<sub>3</sub> на колонке с 0.5 г LN Resin. Профили элюирования представлены на рисунке 3.11.



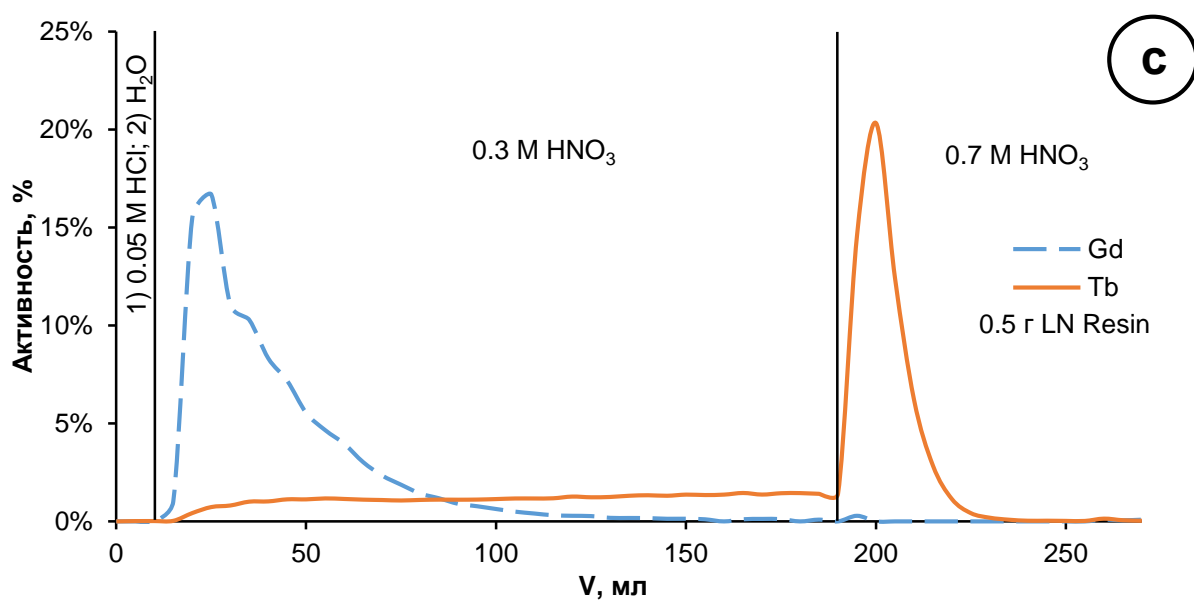
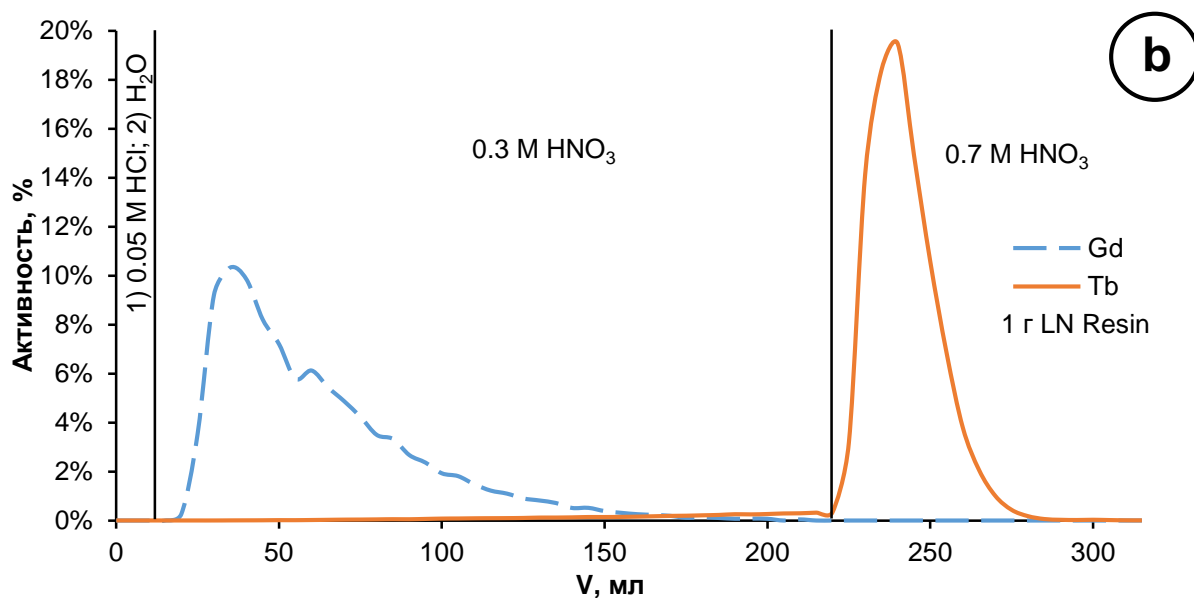
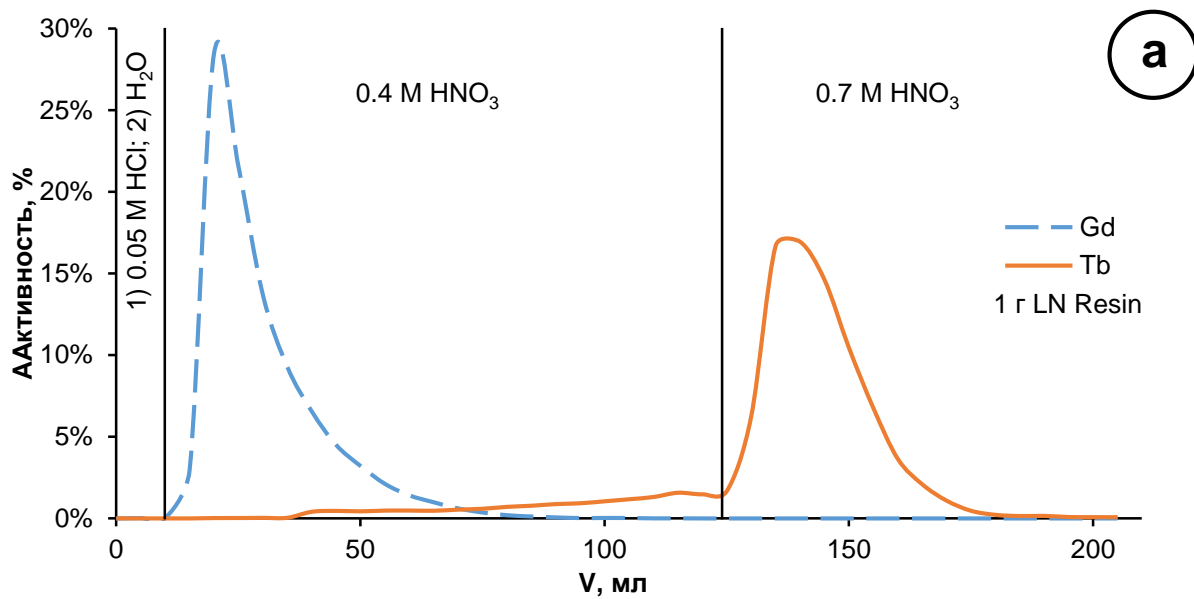


Рисунок 3.11. Элюирование Gd и Tb на колонках с LN Resin

В эксперименте (а) при использовании 0.4 М  $\text{HNO}_3$  и 10 мг Gd на 1 г LN Resin наблюдается разделение Gd и Tb, однако потери Tb в гадолиниевой фракции составляют более 16.5 %. В эксперименте (b) при уменьшении концентрации кислоты до 0.3 М  $\text{HNO}_3$  удалось существенно улучшить разделение. Потери Tb в гадолиниевой фракции составили менее 5 %, что является допустимым значением. В эксперименте (с) мы решили изучить возможность увеличения массы Gd на единицу массы сорбента и использовали 0.3 М  $\text{HNO}_3$  и 10 мг Gd на 0.5 г LN Resin (20 мг Gd/г LN Resin). Потери Tb составили более 41 %. Таким образом, оптимальные условия для выделения Tb из гадолиниевой мишени массой 10 мг – это элюирование Gd 0.3 М  $\text{HNO}_3$  и использование для разделения колонки с сорбентом LN Resin массой не менее 1 г (рис 3.12b).

### 3.2.2. Хроматографическое поведение Gd и Tb на сорбенте DGA

В нашей предыдущей работе [116] было показано, что растворение гадолиниевых мишеней оптимально производить в концентрированных растворах азотной кислоты при нагревании. Однако разделение тербия и гадолия необходимо проводить в 0.3 М  $\text{HNO}_3$ . При работе с малыми массами и активностями можно осуществлять смену среды путем упаривания досуха и дальнейшим растворением в кислоте требуемой концентрации, но при производстве изотопов подобный подход неприменим. Было принято решение разработать методику хроматографической смены среды.

После изучения литературы для данной процедуры был выбран коммерчески производимый экстракционно-хроматографический сорбент DGA Resin фирмы Triskem, который представляет собой N,N,N',N'-тетра-N-октилдигликомид (рис. 3.12), нанесенный на сополимер стирола с дивинилбензолом.

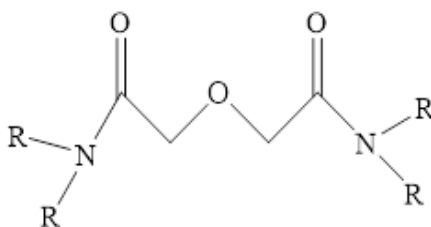
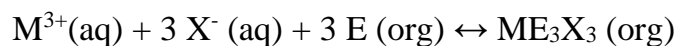


Рисунок 3.12. Структурная формула N,N,N',N'-тетра-N-октилдигликомида

Экстракция трехвалентных катионов N,N,N',N'-тетра-N-октилдигликоидом может быть описана следующим уравнением (E – экстрагент, X – анион-кислотный остаток):



В работе [147] приведены коэффициенты удерживания тербия и гадолиния на DGA Resin в солянокислой и азотнокислой средах, а также кривая реэкстракции тербия с данной смолы. Из этих экспериментальных данных очевидно, что тербий и гадолий сорбируются на DGA Resin из растворов HNO<sub>3</sub>, и при этом десорбируются в среде соляной кислоты низких концентраций.

### *Хроматографическое поведение Gd и Tb в динамических условиях на DGA*

Изучение поведения Gd и Tb на DGA Resin проводили в динамических условиях (рис. 3.13).

При использовании колонки с 0.5 г DGA Resin (рис. 3.13a) масса сорбента недостаточна для удержания 10 мг стабильного Gd. Суммарно во фракциях азотной кислоты и воды элюируется 51% Gd и 13% Tb. Колонка с сорбентом массой 0.5 г не позволяет эффективно сконцентрировать мишенный раствор.

При использовании колонки с 1 г DGA Resin (рис. 3.13b) раствор эффективно концентрируется на колонке; Gd начинает элюироваться первым, и во флаконе №3 (первые 5 мл после начала пропускания 0.05 М HCl) элюируется 40.8% Gd и 6.2% Tb. Таким образом, данную методику можно использовать не только для перевода мишенного раствора в оптимальную среду, но и для частичного сброса мишенного материала с минимальными потерями Tb.

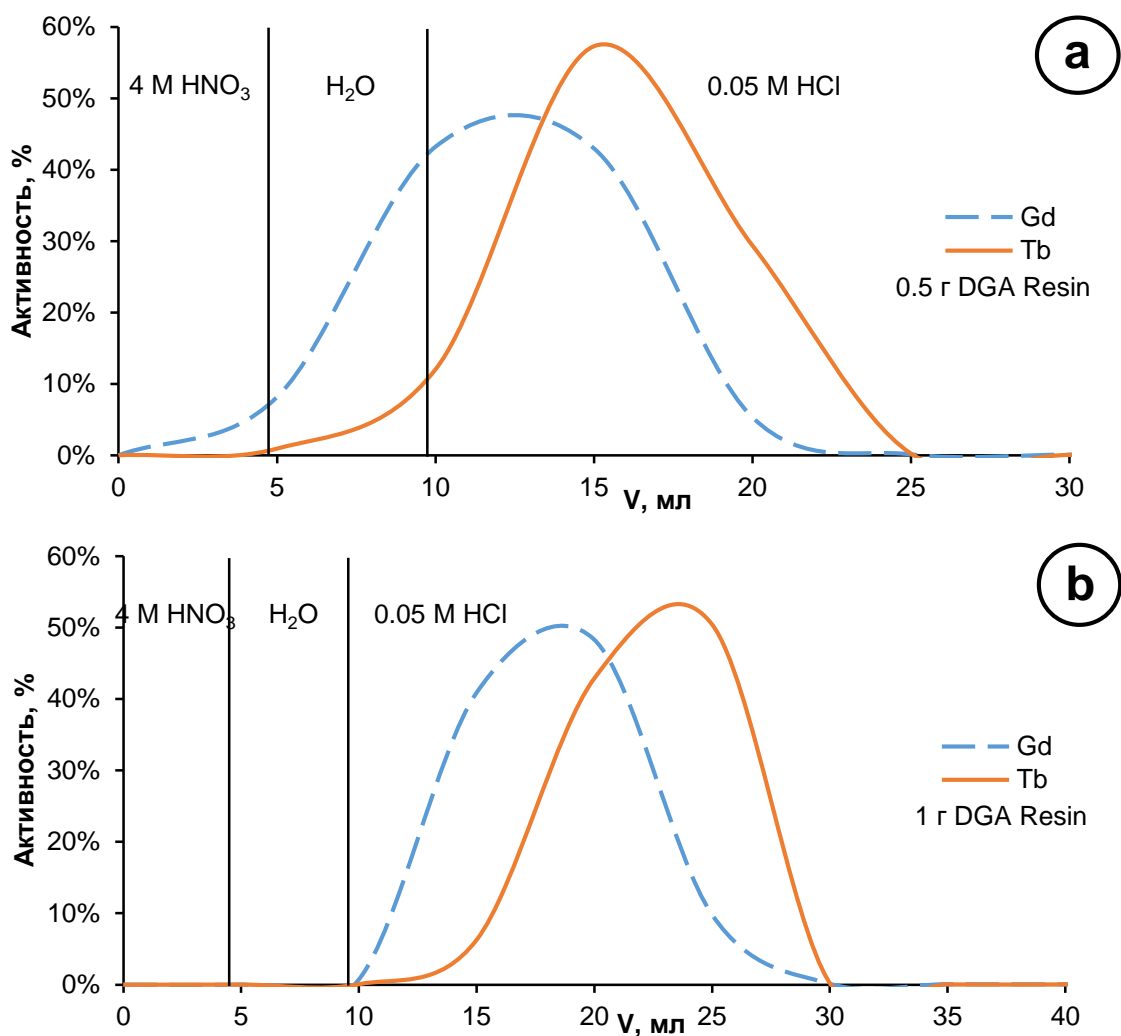


Рисунок 3.13. Элюирование Gd и Tb на колонках с а) 0.5 г DGA Resin; б) 1 г DGA Resin

### ***Концентрирование Tb на DGA из растворов HNO<sub>3</sub>***

После выделения тербия из раствора-имитатора мишени получается несколько десятков миллилитров раствора 0.7 М HNO<sub>3</sub>, содержащего тербий. При переработке реальной мишени для дальнейшего использования тербия его необходимо сконцентрировать в минимальном объеме, так как для создания РФП и его применения требуются растворы радионуклида с высокой удельной активностью.

При использовании колонки с 0.5 г смолы DGA Resin (рис. 3.14а) удалось сконцентрировать <sup>161</sup>Tb на колонке при пропускании 80 мл исходного раствора. В процессе пропускания исходного раствора Tb в элюате не обнаружено. После смены элюента на 0.05 М HCl Tb обнаружен в первой фракции объемом 5 мл; для полного

элюирования Tb потребовалось пропустить 30 мл 0.05 М HCl, что слишком много. Объем элюата с тербием напрямую зависит от колоночного объема и, как следствие, от массы сорбента в колонке. Суммарная масса Tb в исходном растворе после переработки мишени оценивается в рамках единиц нанограмм, следовательно, можно уменьшить массу сорбента без риска перегрузки колонки и десорбции Tb при пропускании исходного раствора.

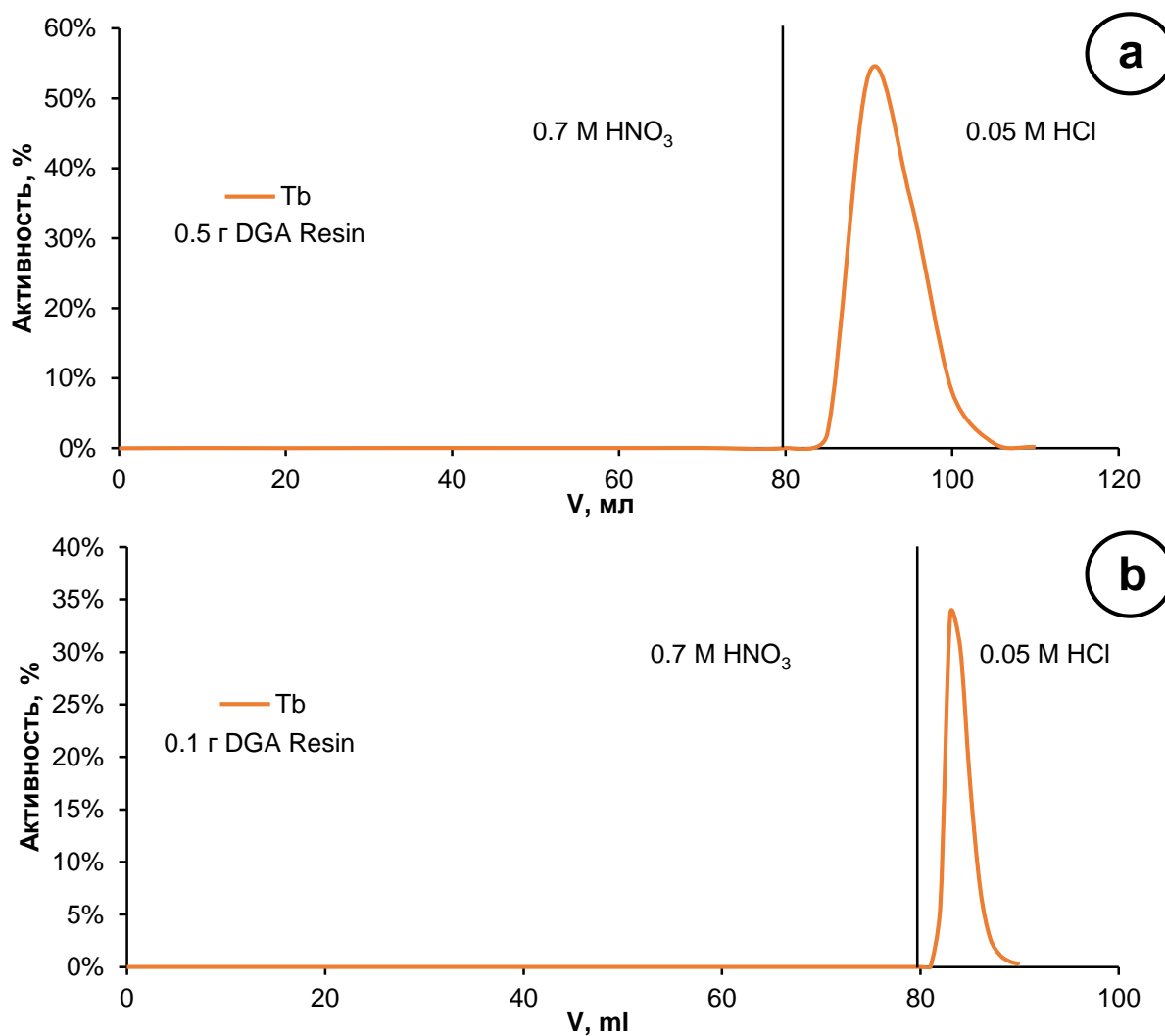


Рисунок 3.14. Концентрирование Tb на колонках с а) 0.5 г DGA Resin; б) 0.1 г DGA Resin

При использовании колонки с 0.1 г смолы DGA Resin удалось сконцентрировать <sup>161</sup>Tb на колонке при пропускании 80 мл исходного раствора. В процессе пропускания исходного раствора Tb в элюате не обнаружено. После смены элюента на 0.05 М HCl Tb обнаружен в первой фракции объемом 1 мл. В первых 6 мл элюировалось 97.75% Tb, в 7 мл – 98.90%. Для полного элюирования Tb потребовалось пропустить 12 мл 0.05 М HCl

(рис. 3.14b). Таким образом, удалось сконцентрировать Tb в небольшом объеме и в соляной кислоте низкой концентрации.

### 3.2.3. Выделение $^{161}\text{Tb}$ из облученной гадолиниевой мишени

Общая схема переработки облученной гадолиниевой мишени представлена на рисунке 3.15 и состоит из нескольких этапов: растворение облученной мишени, смена среды мишенного раствора на колонке с 1 г сорбента DGA, разделение гадолиния и тербия на колонке с 1 г сорбента LN, концентрирование выделенного тербия на колонке с 0.1 г сорбента DGA и очистка полученного раствора тербия от органических примесей на колонке с 0.1 г сорбента Prefilter.

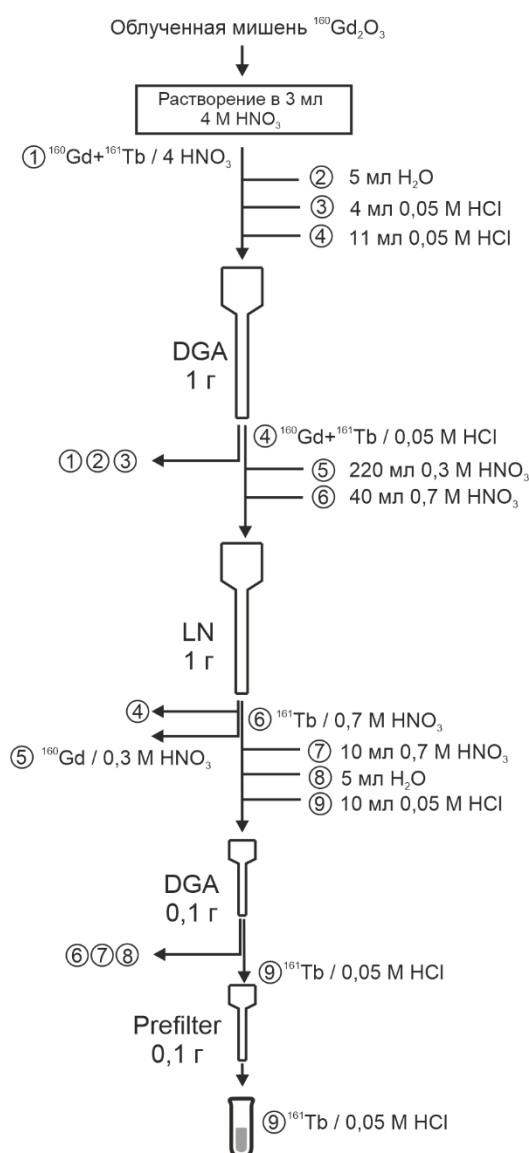


Рисунок 3.15. Схема методики выделения  $^{161}\text{Tb}$  из облученной гадолиниевой мишени

### ***Смена среды мишенного раствора на DGA***

Gd и Tb из мишенного раствора полностью сорбируются при нанесении на колонку. Gd начинает элюироваться при промывании водой, Tb - при смене среды на 0.05 М HCl. Для разделения была взята фракция 14-25 мл (рис. 3.16). На данной стадии удалось эффективно сменить среду с концентрированной азотной кислоты на 0.05 М HCl и отделить 29.98% Gd, потеряв при этом менее 3% Tb.

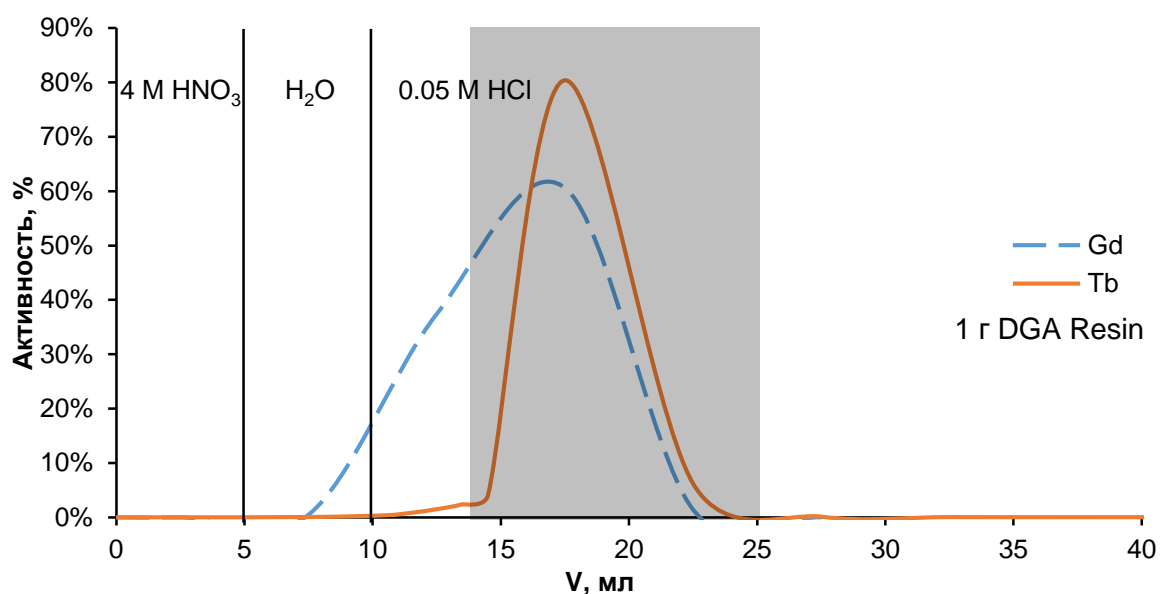


Рисунок 3.16. Элюирование Gd и  $^{161}\text{Tb}$  с колонки с DGA Resin массой 1 г

### ***Выделение $^{161}\text{Tb}$ из мишенного раствора на LN***

Растворы выбранной фракции объединили и нанесли на колонку с 1 г LN Resin. Гадолиний полностью элюируется 220 мл 0.3 М HNO<sub>3</sub>. Тербий элюировали 70 мл 0.8 М HNO<sub>3</sub>. Повышение концентрации кислоты для элюирования тербия способствует уменьшению объема фракции тербия и, как следствие, помогает ускорить последующие стадии. После элюирования тербия колонку промывали 20 мл 2 М HNO<sub>3</sub> для удаления остатков тербия и дочернего диспрозия [116]. Профиль элюирования представлен на рисунке 3.17. Удалось полностью разделить гадолиний и тербий. Потери тербия в гадолиниевой фракции составили 1.5%. 98% тербия содержится в фракции объемом 40 мл. Увеличение концентрации HNO<sub>3</sub> с 0.7 до 0.8 М сократило объем тербиевой фракции на 20 мл по сравнению с экспериментом из 3.2.1. (рис. 3.11b).

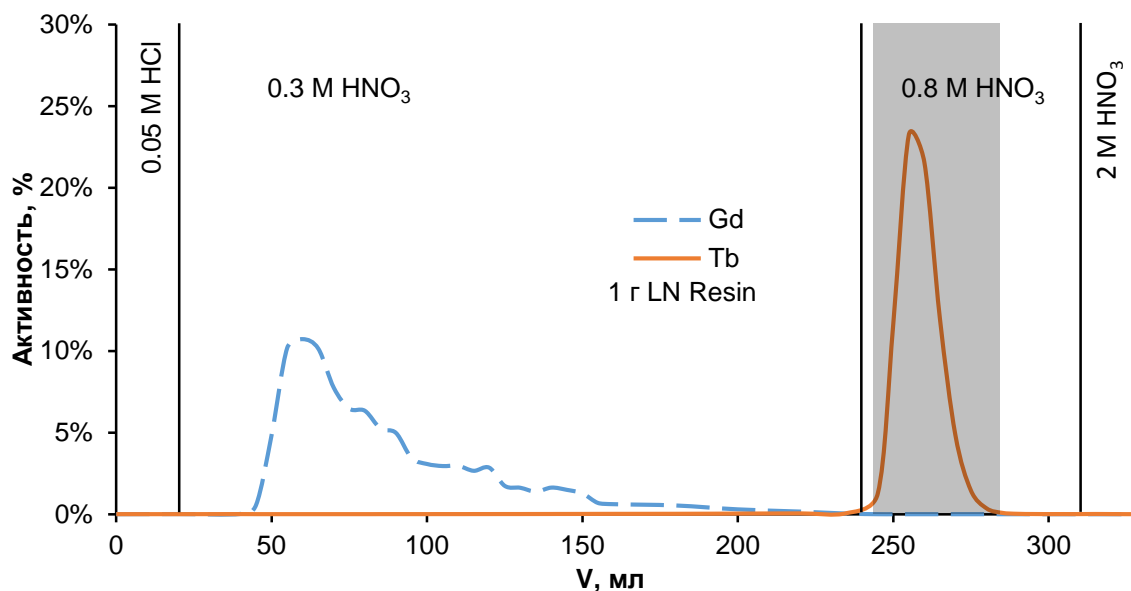


Рисунок 3.17. Разделение Gd и  $^{161}\text{Tb}$  на колонке с LN Resin массой 1 г

### **Концентрирование $^{161}\text{Tb}$ на DGA**

Полученный раствор  $^{161}\text{Tb}$  концентрировали на колонке с 0.1 г DGA Resin (рис. 3.18). Повышение концентрации  $\text{HNO}_3$  в растворе нанесения с 0.7 М до 0.8 М не повлияло на сорбцию Tb на колонку. Десорбция Tb при промывке колонки водой составила 0.5%. Удалось сконцентрировать 96% Tb в 5 мл раствора (фракция 55-60 мл). Ещё 3.2% содержатся в следующих 5 мл.

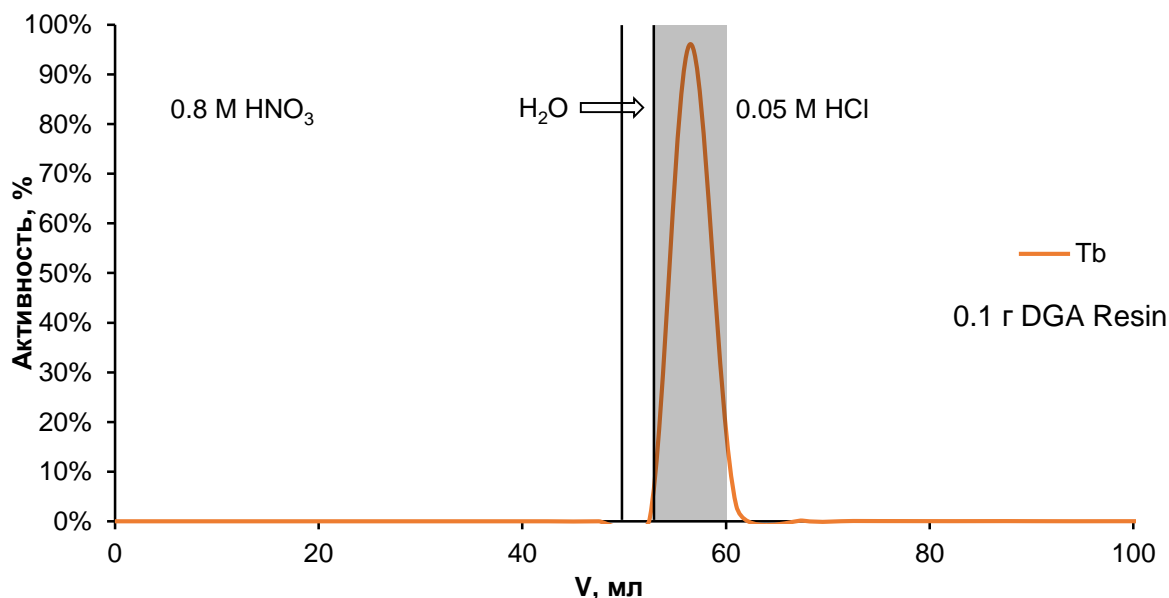


Рисунок 3.18. Концентрирование  $^{161}\text{Tb}$  на колонке с DGA Resin массой 0.1 г



### Очистка $^{161}\text{Tb}$ на Prefilter

Сорбент Prefilter (Triskem) представляет собой гидрофильную, макропористую полимерную смолу на основе акрилового эфира с размером пор около 25 нм. Он обладает высокой площадью поверхности (около  $500 \text{ м}^2/\text{г}$ ) и высокой способностью связывать различные органические соединения. Данный сорбент используется, как правило, для очистки растворов радионуклидов от различных органических примесей [148,149]. В нашей методике мы используем колонку с этим сорбентом для очистки раствора Tb от микроколичеств экстрагентов, смытых с предыдущих колонок. Это необходимо в связи с применением данного раствора для доклинических исследований и, впоследствии – для производства радиофармпрепаратов для массового применения.

Для очистки раствора  $^{161}\text{Tb}$  использовали колонку с 0.1 г Prefilter Resin (рис. 3.19). Первые 0.8 мл элюата с колонки сливали в отдельную пробу в связи с необходимостью удалить раствор, заполнявший трубки и саму колонку до начала нанесения на неё Tb. Далее элюат собирали во флаконы по 5 мл. Первые 5 мл содержали 70.12% от общего количества Tb, вторые 5 мл – 28.54%.

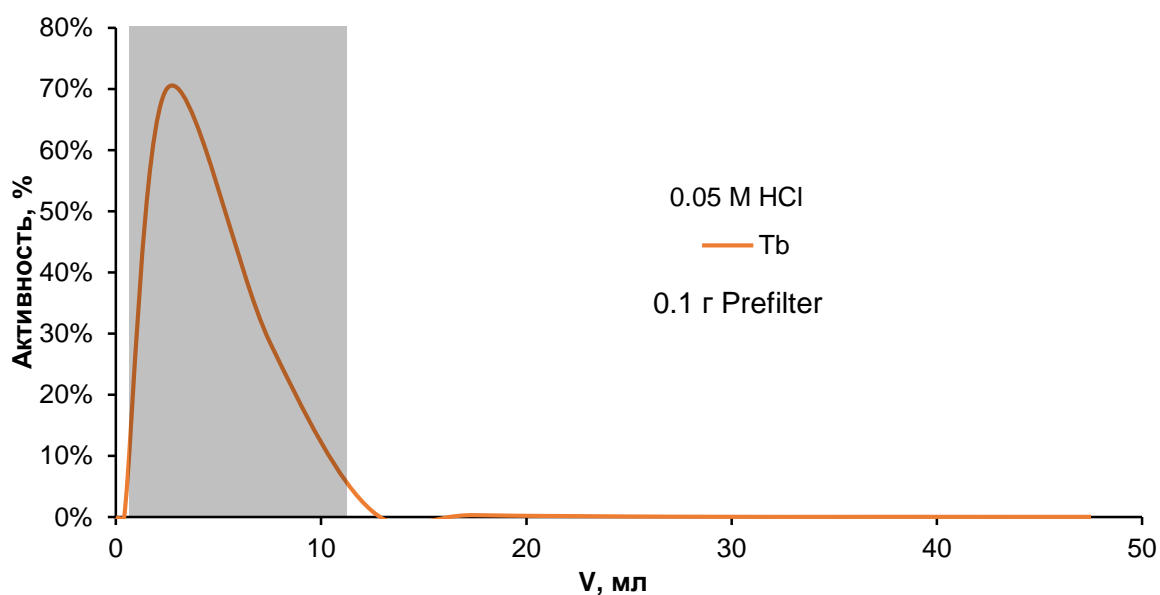


Рисунок 3.19. Очистка раствора  $^{161}\text{Tb}$  на колонке с Prefilter массой 0.1 г

### *Анализ полученного раствора $^{161}\text{Tb}$*

Расчеты после измерения невесомой мишени (рис. 3.20) показали, что активность  $^{161}\text{Tb}$  во флаконе, содержащем 70.12% от всего выделенного тербия, составляет 366.5 МБк (73.3 МБк/мл) (Приложение В). Суммарно в рамках данного эксперимента удалось выделить 522 МБк  $^{161}\text{Tb}$ .



Рисунок 3.20. Фрагмент гамма-спектра невесомой мишени  $^{161}\text{Tb}$

Проведено измерение раствора после полного распада  $^{161}\text{Tb}$ . Оценено содержание примесного  $^{160}\text{Tb}$ . Оно составило  $8.31 \cdot 10^{-5} \%$  от активности  $^{161}\text{Tb}$  на момент окончания выделения.

#### **3.2.4. Комплексообразование тербия с конъюгатами к ПСМА**

Возможность модификаций применяемого в клинической практике конъюгата PSMA-617 с целью улучшения аффинности, биораспределения и иных свойств в

настоящий момент вызывает большой интерес [139,140,150]. Перспективным направлением является добавление дипептидного линкера, обеспечивающего дополнительное связывание конъюгата с рецептором ПСМА [141]. В данной работе исследуется комплексообразование  $^{161}\text{Tb}$  с различными модификациями конъюгатов-аналогов PSMA-617 с присутствием дипептидных линкеров в структуре конъюгатов.

Для синтеза комплексов  $^{161}\text{Tb}$  с конъюгатами использовали аликвоты раствора  $^{161}\text{Tb}$  активностью 50-3000 кБк, что соответствует концентрации катионов 0.7-40 нМ. В процессе синтеза конъюгат присутствует в заведомом избытке (концентрация в пробирке составляет 0.1 мМ). В терапевтических препаратах на основе тербия используют сотни МБк - единицы ГБк  $^{161}\text{Tb}$  (0.01-0.1 мкМ) [131], что на несколько порядков превышает используемые в работе количества  $^{161}\text{Tb}$ . Однако, ожидаемая концентрация тербия всё ещё существенно меньше концентрации конъюгата. Таким образом, стоит ожидать, что синтез терапевтических количеств препарата будет аналогичен синтезу, проведенному в данной работе.

#### ***Синтез комплексов тербия с PSMA-617 и m-Cl-DCL-L-Phe-L-Phe-DOTA***

Для первоначального определения возможности связывания  $^{161}\text{Tb}$  был выбран один конъюгат из пяти - m-Cl-DCL-L-Phe-L-Phe-DOTA. В качестве сравнения использовали хорошо изученный конъюгат PSMA-617 [90,136,140]. Оба синтеза проводили параллельно и в идентичных условиях (концентрация конъюгата  $10^{-4}$  М, pH = 5.5, 80°C). В качестве образца сравнения использовали ТСХ полоску с нанесенным на неё исходным раствором  $^{161}\text{Tb}$ . Свободный тербий поднимается с фронтом элюента до конца полоски, связанный в комплекс остается в точке нанесения.

На рисунке 3.21 представлены изображения с прибора «Гамма-Скан», отражающие начало синтеза комплекса  $^{161}\text{Tb}$ -PSMA-617 (точка 5 минут) и завершение реакции с практически полным связыванием тербия в комплекс (точка 30 минут).

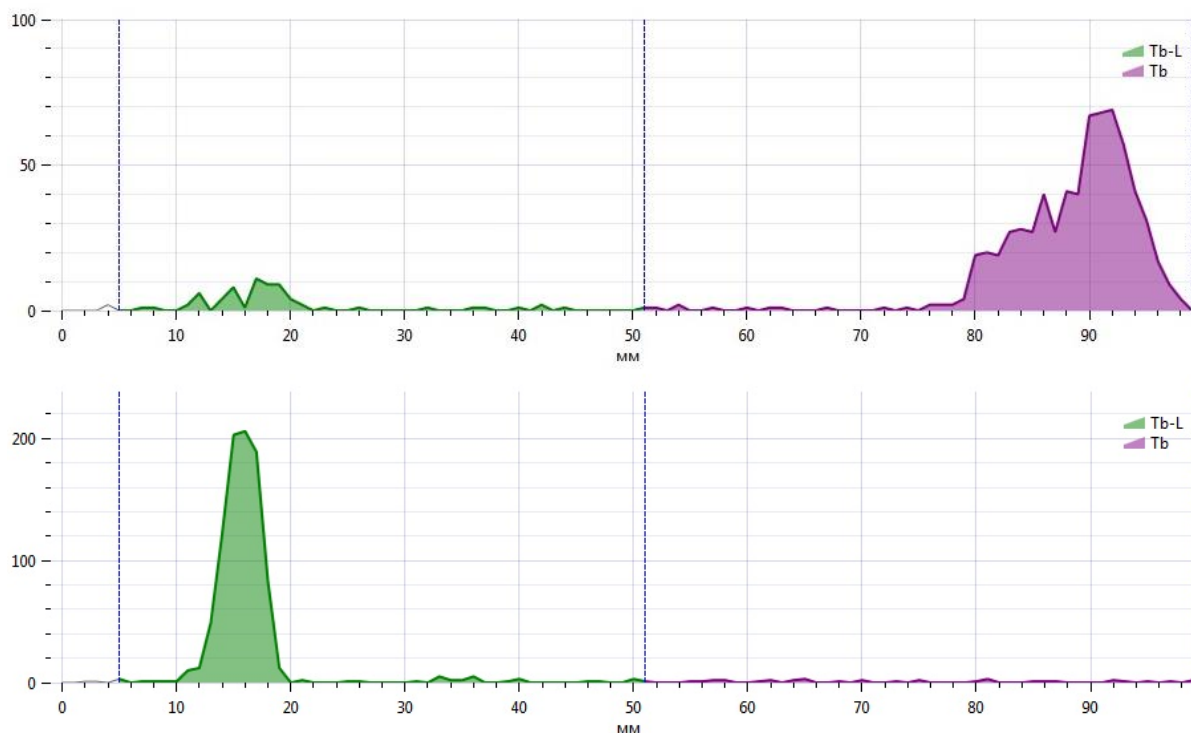


Рисунок 3.21. Начало синтеза комплекса  $^{161}\text{Tb}$ -PSMA-617 (сверху) и окончание синтеза (снизу)

Зависимость степени связывания тербия в комплекс для обоих конъюгатов представлена на рисунке 3.22. Оба конъюгата связывают 100% тербия в комплекс, однако комплекс  $^{161}\text{Tb}$ -m-CI-DCL-L-Phe-L-Phe-DOТА образуется быстрее, чем  $^{161}\text{Tb}$ -PSMA-617. Это может быть обусловлено более высокой стехиометрической доступностью цикла DOТА в m-CI-DCL-L-Phe-L-Phe-DOТА.

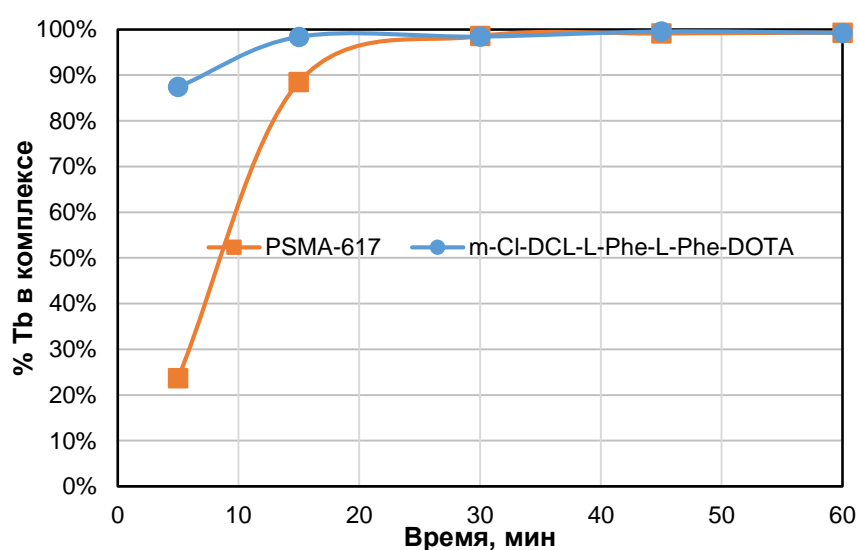


Рисунок 3.22. Кинетика синтеза комплексов  $^{161}\text{Tb}$ -PSMA-617 и  $^{161}\text{Tb}$ -m-CI-DCL-L-Phe-L-Phe-DOТА

Более высокая скорость связывания тербия в комплекс является преимуществом в связи с тем, что модифицированная мочевиная, являющаяся структурной частью PSMA-617 и исследуемых конъюгатов, способна к циклизации при нагревании [151]. Уменьшение времени синтеза уменьшает вероятность протекания данной реакции и образования побочных загрязняющих препарат продуктов. Таким образом, целесообразно изучить возможность оптимизации условий синтеза комплексов (и, следовательно, уменьшение времени синтеза)  $^{161}\text{Tb}$  с исследуемыми конъюгатами.

### ***Оптимизация условий синтеза комплекса тербия с *m*-Cl-DCL-L-Phe-L-Phe- DOTA***

Для выявления оптимальных условий синтеза варьировали следующие параметры: pH, температуру синтеза и концентрацию конъюгата. В качестве сравнения использовали данные, полученные в предыдущем эксперименте.

На рисунке 3.23 представлена зависимость связывания тербия в комплекс от pH раствора. Температура синтеза составила  $80^{\circ}\text{C}$ , концентрации конъюгата -  $10^{-4}$  М.

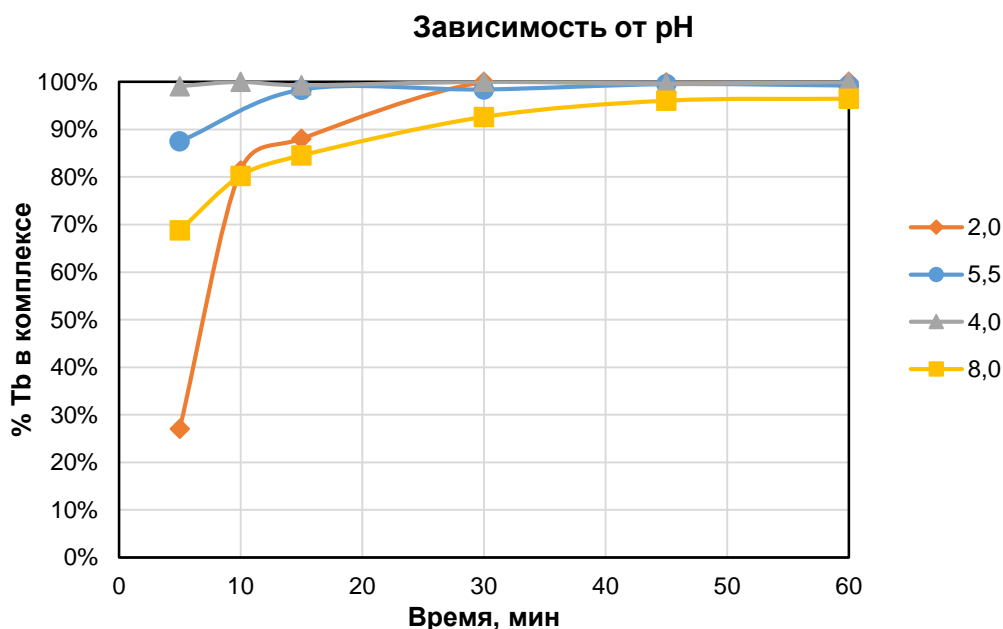


Рисунок 3.23. Зависимость кинетики синтеза комплексов  $^{161}\text{Tb}$ -*m*-Cl-DCL-L-Phe-L-Phe-DOTA от pH среды

Из полученных результатов очевидно, что наиболее оптимальным является синтез комплексов при  $\text{pH} = 4$ , что согласуется с представленными в литературе данными по комплексам Tb и Lu с PSMA-617 [90,135,137,150].

На рисунке 3.24 представлена зависимость связывания тербия в комплекс от концентрации конъюгата. Температура синтеза составила  $80^\circ\text{C}$ ,  $\text{pH} = 5.5$ .

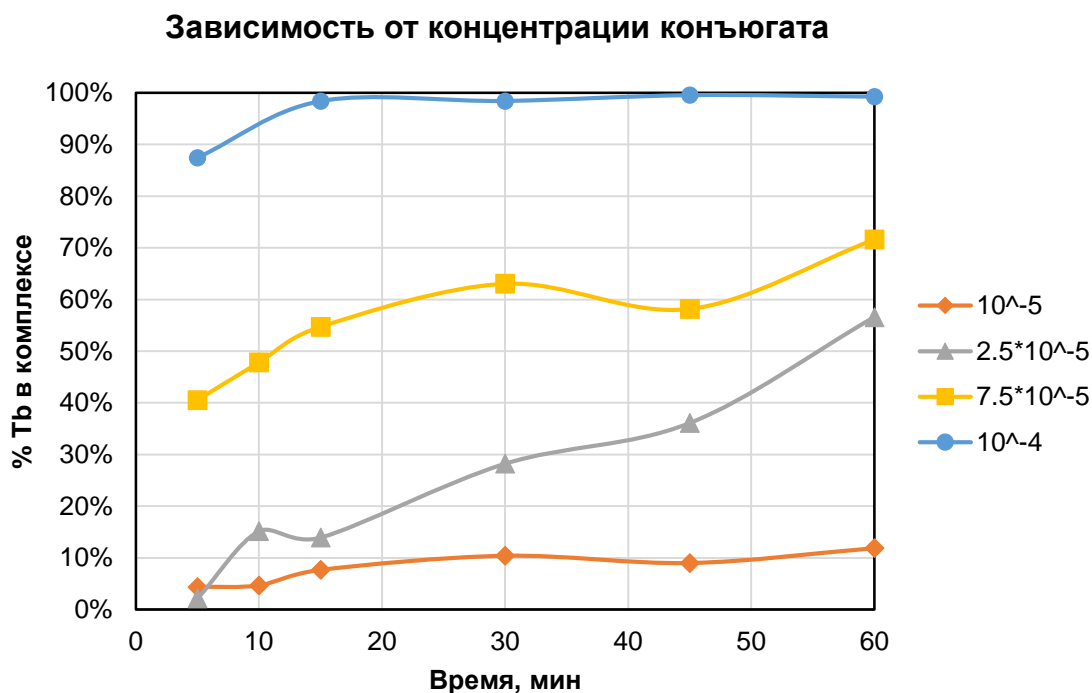


Рисунок 3.24. Зависимость кинетики синтеза комплексов  $^{161}\text{Tb-m-Cl-DCL-L-Phe-L-Phe-DOTA}$  от концентрации конъюгата

Очевидно, что снижение концентрации конъюгата приводит к снижению степени связывания тербия в комплекс. Это может быть обусловлено наличием на используемой лабораторной посуде, в полученном растворе тербия, в иных реактивах примесных металлов, способных конкурентно связываться с DOTA вместо тербия.

На рисунке 3.25 представлена зависимость связывания тербия в комплекс от температуры синтеза. Концентрации конъюгата -  $10^{-4}$  M,  $\text{pH} = 5.5$ .

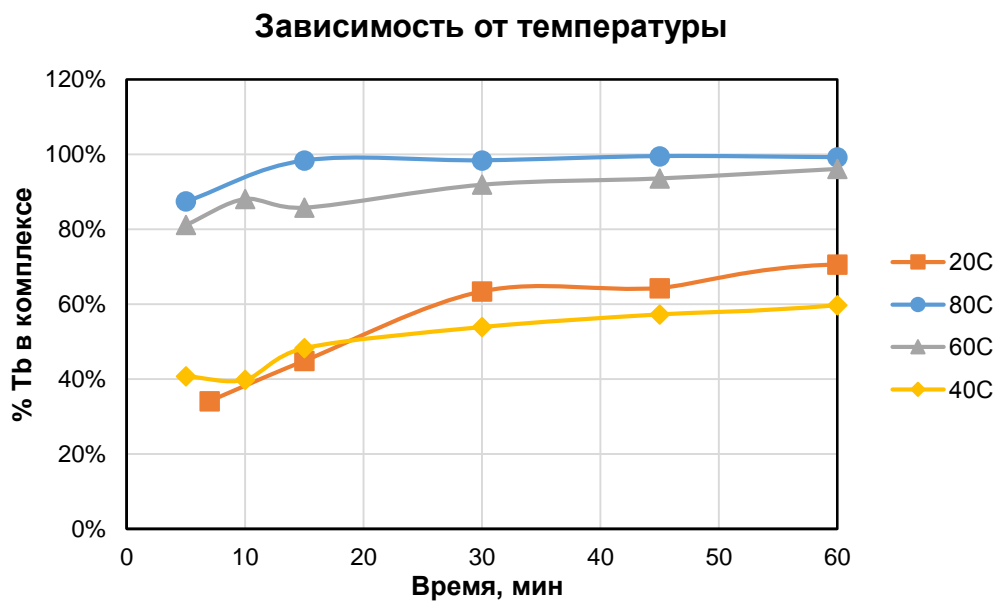


Рисунок 3.25. Зависимость кинетики синтеза комплексов  $^{161}\text{Tb}$ -m-Cl-DCL-L-Phe-L-Phe-  
DOTA от pH среды

При снижении температуры наблюдается замедление связывания  $^{161}\text{Tb}$  в комплекс, а при температуре меньше  $60^\circ\text{C}$  не удастся добиться полного связывания. При этом, при температуре  $60^\circ\text{C}$  связывание более 96% достигается только спустя 60 минут после начала синтеза.

Таким образом, оптимальными условиями синтеза комплексов  $^{161}\text{Tb}$  с конъюгатами на основе DOTA является pH = 4, температура  $80^\circ\text{C}$  и концентрация конъюгата не менее  $10^{-4}$  М.

### ***Синтез комплексов тербия с конъюгатами на основе DOTA***

Для удобства изложения в дальнейшем вместо названий будут использованы условные обозначения:

Конъюгат 1: m-Cl-DCL-L-Phe-L-Phe-DOTA

Конъюгат 2: o-NO<sub>2</sub>-DCL-L-Phe-L-Tyr-DOTA

Конъюгат 3: p-COOH-DCL-L-Tyr-L-Tyr-DOTA

Конъюгат 4: p-Br-DCL-L-Phe-L-Tyr-DOTA

Конъюгат 5: p-COOH-DCL-L-Phe-L-Phe(4-Br)-DOTA

Был проведен параллельный синтез комплексов  $^{161}\text{Tb}$  с вышеперечисленными конъюгатами в определенных оптимальных условиях:  $\text{pH} = 4$ , температура  $80^\circ\text{C}$  и концентрация конъюгата  $10^{-4}$  М. Используемая активность тербия для синтеза каждого комплекса составила 3 МБк. На рисунке 3.26 представлены данные о связывании тербия в комплексы.

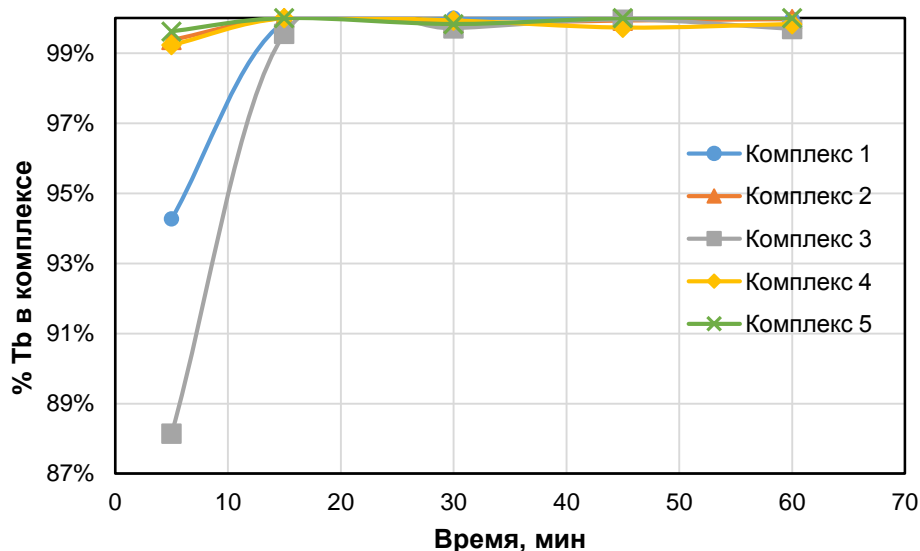


Рисунок 3.26. Кинетика синтеза комплексов  $^{161}\text{Tb}$  с исследуемыми конъюгатами

Все конъюгаты полностью связывают тербий за небольшое (менее 15 минут) время. Синтезированные комплексы были использованы в экспериментах по изучению их стабильности в различных средах.

### *Стабильность комплексов в изотоническом растворе и в присутствии биогенных катионов*

Изучение стабильности проводили в течение 1 периода полураспада  $^{161}\text{Tb}$  — 165 часов. Для исследования стабильности был выбран изотонический (физиологический, 0.9% NaCl) раствор в связи с тем, что он является наиболее часто используемой средой для инъекции медицинских препаратов. Помимо этого, изучали стабильность комплексов в растворах биогенных катионов 0.1 мМ  $\text{Fe}^{3+}$ , 0.1 мМ  $\text{Zn}^{2+}$ , 0.1 мМ  $\text{Cu}^{2+}$ , 5 мМ  $\text{Ca}^{2+}$ , 5 мМ  $\text{Mg}^{2+}$ . Выбор концентраций обусловлен содержанием данных катионов в крови. Все комплексы продемонстрировали высокую стабильность (более 98%) в вышеперечисленных средах в течение 165 часов.



### Стабильность комплексов в фетальной телячьей сыворотке

Стабильности комплексов в сыворотке изучали также в течение 165 часов путем осаждения сывороточных белков (которые могут перехелатировать тербий) этанолом и отделения маточного раствора, содержащего конъюгаты. На рисунке 3.27 представлены данные о диссоциации комплексов в данной среде. Погрешности обусловлены точностью гамма-спектрометрических измерений проб супернатанта.

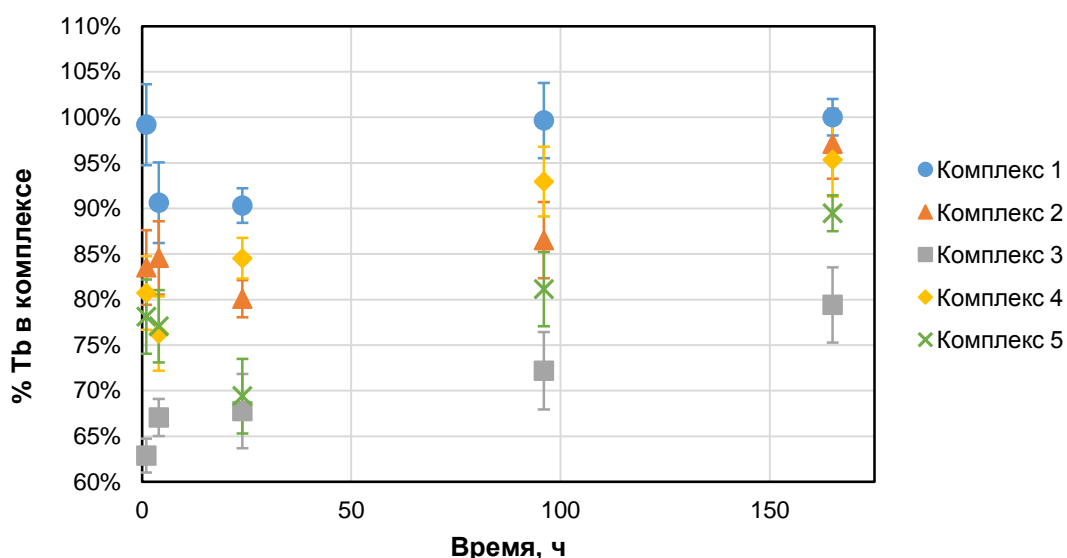


Рисунок 3.27. Стабильность комплексов  $^{161}\text{Tb}$  в фетальной телячьей сыворотке

Комплексы демонстрируют разный уровень устойчивости к фетальной телячьей сыворотке. Наибольшую устойчивость продемонстрировал комплекс 1 ( $^{161}\text{Tb}$ -m-Cl-DCL-L-Phe-L-Phe-DOTA): высвобождение тербия не превысило 10%, что является допустимым показателем для использования в качестве РФЛП. Устойчивая тенденция увеличения процента тербия в супернатанте спустя 96 и 165 часов после начала эксперимента может быть обусловлена как частичной деструкцией комплексов белков сыворотки с тербием и переходом тербия в супернатант, так и обратным перехелатированием не только за счёт DOTA, но и других структурных частей конъюгата (например, модифицированной мочевины).

## Выводы

- 1) Определены коэффициенты распределения W и Re на сорбенте TEVA в диапазоне 0.1 - 8 М HCl, 0.1 - 8 М HNO<sub>3</sub> и 0.1 - 5 М NaOH;
- 2) Создана автоматизированная экстракционно-хроматографическая методика выделения <sup>186</sup>Re из вольфрамовых мишеней с выходом более 97%. Мишенный вольфрам регенерирован с выходом 89%;
- 3) Определены коэффициенты распределения Tb и Gd на сорбенте LN в диапазоне концентраций 0.3 - 0.5 М HNO<sub>3</sub> в присутствии 0 - 20 мг Gd на 1 г сорбента;
- 4) Разработан метод получения <sup>161</sup>Tb, основанный на последовательном экстракционно-хроматографическом разделении и последующем концентрировании на сорбентах DGA, LN и Prefilter из облученных нейтронами <sup>160</sup>Gd мишеней с выходом тербия более 95%;
- 5) Методика выделения <sup>161</sup>Tb апробирована на мишени массой 12 мг, выделено 0.5 ГБк <sup>161</sup>Tb;
- 6) Синтезировано 5 комплексов <sup>161</sup>Tb с конъюгатами на основе DOTA и высокоселективных ПСМА-лигандов. Исследована устойчивость полученных комплексов в изотоническом растворе, растворах биогенных катионов и фетальной телячьей сыворотке.

## Список литературы

1. Patel P., Prabhu A.V., Oddis C.V. The Rise of Henri-Alexandre Danlos and His Contributions to Dermatologic Therapeutics and Radiation Research // *JAMA Dermatol.* 2016. Vol. 152, № 10. P. 1113.
2. Vogin G., Foray N. The law of Bergonié and Tribondeau: A nice formula for a first approximation // *International Journal of Radiation Biology.* 2013. Vol. 89, № 1. P. 2–8.
3. Low-Beer B.V.A. et al. Measurement of Radioactive Phosphorus in Breast Tumors in Situ; a Possible Diagnostic Procedure: Preliminary Report // *Radiology.* 1946. Vol. 47, № 5. P. 492–493.
4. Seidlin S.M. RADIOACTIVE IODINE THERAPY: Effect on Functioning Metastases of Adenocarcinoma of the Thyroid // *JAMA.* 1946. Vol. 132, № 14. P. 838.
5. Positron emission tomography: basic science and clinical practice / ed. Valk P.E. London ; New York: Springer, 2003. 884 p.
6. Кодина Г.Е., Красикова Р.Н. Методы получения радиофармацевтических препаратов и радионуклидных генераторов для ядерной медицины: учебное пособие для вузов. Издательский дом МЭИ, 214AD. 282 p.
7. IAEA. Live Chart of Nuclides [Electronic resource]. 2019. URL: <https://www-nds.iaea.org/relnsd/vcharthtml/VChartHTML.html>.
8. International Atomic Energy Agency IAEA-TECDOC-1340. Manual for reactor produced radioisotopes. 2003. № January. P. 1–254.
9. Zimmermann R. Nuclear medicine: Radioactivity for diagnosis and therapy. EDP Sciences, 2020.
10. Radzina M. et al. Novel radionuclides for use in Nuclear Medicine in Europe: where do we stand and where do we go? // *EJNMMI radiopharm. chem.* 2023. Vol. 8, № 1. P. 27.
11. Yeong C.-H., Cheng M., Ng K.-H. Therapeutic radionuclides in nuclear medicine: current and future prospects // *J. Zhejiang Univ. Sci. B.* 2014. Vol. 15, № 10. P. 845–863.

12. Uccelli L. et al. Therapeutic Radiometals: Worldwide Scientific Literature Trend Analysis (2008–2018) // *Molecules*. 2019. Vol. 24, № 3. P. 640.
13. Filosofov D., Kurakina E., Radchenko V. Potent candidates for Targeted Auger Therapy: Production and radiochemical considerations // *Nuclear Medicine and Biology*. 2021. Vol. 94–95. P. 1–19.
14. Ku A. et al. Auger electrons for cancer therapy – a review // *EJNMMI radiopharm. chem.* 2019. Vol. 4, № 1. P. 27.
15. Qaim S.M., Spahn I. Development of novel radionuclides for medical applications // *Journal of Labelled Compounds and Radiopharmaceuticals*. 2018. Vol. 61, № 3. P. 126–140.
16. Qaim S.M., Scholten B., Neumaier B. New developments in the production of theranostic pairs of radionuclides // *J Radioanal Nucl Chem*. 2018. Vol. 318, № 3. P. 1493–1509.
17. North A.J. et al. Rhenium and Technetium-oxo Complexes with Thioamide Derivatives of Pyridylhydrazine Bifunctional Chelators Conjugated to the Tumour Targeting Peptides Octreotate and Cyclic-RGDfK // *Inorganic Chemistry*. 2017. Vol. 56, № 16. P. 9725–9741.
18. Shegani A. et al. Synthesis and evaluation of new mixed “2 + 1” Re, <sup>99m</sup>Tc and <sup>186</sup>Re tricarbonyl dithiocarbamate complexes with different monodentate ligands // *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. 2021. Vol. 47. P. 116373.
19. Makris G. et al. Somatostatin receptor targeting with hydrophilic [<sup>99m</sup>Tc/<sup>186</sup>Re]Tc/Re-tricarbonyl NODAGA and NOTA complexes // *Nuclear Medicine and Biology*. 2019. Vol. 71. P. 39–46.
20. Makris G. et al. Development and Preclinical Evaluation of <sup>99m</sup>Tc- and <sup>186</sup>Re-Labeled NOTA and NODAGA Bioconjugates Demonstrating Matched Pair Targeting of GRPR-Expressing Tumors // *Molecular Imaging and Biology*. 2021. Vol. 23, № 1. P. 52–61.
21. (Russ) Knapp F.F. et al. Production of therapeutic radioisotopes in the ORNL High Flux Isotope Reactor (HFIR) for applications in nuclear medicine, oncology and

- interventional cardiology // Journal of Radioanalytical and Nuclear Chemistry. 2005. Vol. 263, № 2. P. 503–509.
22. Lepareur N. et al. Rhenium-188 Labeled Radiopharmaceuticals: Current Clinical Applications in Oncology and Promising Perspectives // Frontiers in Medicine. 2019. Vol. 6.
23. (Russ) Knapp F.F., Mirzadeh S., Beets A.L. Reactor production and processing of therapeutic radioisotopes for applications in nuclear medicine // Journal of Radioanalytical and Nuclear Chemistry, Articles. 1996. Vol. 205, № 1. P. 93–100.
24. Ehrhardt G.J. et al. Experience with aluminum perrhenate targets for reactor production of high specific activity Re-186 // Applied Radiation and Isotopes. 1997. Vol. 48, № 1. P. 1–4.
25. Quirijnen J.M. et al. Efficacy of rhenium-186-etidronate in prostate cancer patients with metastatic bone pain // J Nucl Med. 1996. Vol. 37, № 9. P. 1511–1515.
26. Szelecsényi F. et al. Production possibility of  $^{186}\text{Re}$  via the  $^{192}\text{Os}(p, \alpha 3n)^{186}\text{Re}$  nuclear reaction // Journal of Radioanalytical and Nuclear Chemistry. 2009. Vol. 282, № 1. P. 261–263.
27. Zagryadskii V.A. et al. Measurement of  $^{186}\text{Re}$ ,  $^{188}\text{Re}$ ,  $^{189}\text{Re}$  Yield on  $^{186}\text{W}$  Target Irradiation by  $^4\text{He}$ ,  $^3\text{He}$ ,  $^1\text{H}$ , and  $^2\text{H}$  // Atomic Energy. 2020. Vol. 128, № 3. P. 162–165.
28. Cobble J.W., Daly P.J., Scott N.E. A COMPARISON OF REACTIONS INDUCED BY MEDIUM-ENERGY  $^3\text{He}$  AND  $^4\text{He}$  IONS IN HEAVY TARGET NUCLEI // Nuclear Physic. 1968. Vol. 9, № A119. P. 131–145.
29. Moiseeva A.N. et al. Cross sections of  $^3\text{He}$ -particle induced reactions on  $^{186}\text{W}$  // Applied Radiation and Isotopes. 2021. Vol. 170.
30. Aliev R.A. et al. Measurement of  $^{186}\text{W}(^4\text{He}, p3n)^{186}\text{Re}$ ,  $^{186}\text{W}(^4\text{He}, pn)^{188}\text{Re}$ ,  $^{186}\text{W}(^4\text{He}, p)^{189}\text{Re}$  Reaction Cross Sections By  $^4\text{He}$  Irradiation of  $^{186}\text{W}$  TARGET // Atomic Energy. 2021. Vol. 130, № 1. P. 36–39.

31. Khandaker M.U. et al. Cyclotron production of no carrier added  $^{186}\text{gRe}$  radionuclide for theranostic applications // *Applied Radiation and Isotopes*. 2020. Vol. 166. P. 109428.
32. Tárkányi F. et al. Excitation functions of proton induced nuclear reactions on natural tungsten up to 34 MeV // *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research, Section B: Beam Interactions with Materials and Atoms*. 2006. Vol. 252, № 2. P. 160–174.
33. Tárkányi F. et al. New measurement and evaluation of the excitation function of the  $^{186}\text{W}(p,n)$  nuclear reaction for production of the therapeutic radioisotope  $^{186}\text{Re}$  // *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research, Section B: Beam Interactions with Materials and Atoms*. 2007. Vol. 264, № 2. P. 389–394.
34. Lapi S. et al. Production cross-sections of  $^{181-186}\text{Re}$  isotopes from proton bombardment of natural tungsten // *Applied Radiation and Isotopes*. 2007. Vol. 65, № 3. P. 345–349.
35. Khandaker M.U. et al. Excitation functions of proton induced nuclear reactions on natW up to 40 MeV // *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research, Section B: Beam Interactions with Materials and Atoms*. 2008. Vol. 266, № 7. P. 1021–1029.
36. Bonardi M. et al. Excitation functions and yields for cyclotron production of rhenium via  $\text{natW}(p, xn)^{181-186}\text{gRe}$  nuclear reactions and tests on the production of  $^{186}\text{gRe}$  using enriched  $^{186}\text{W}$  // *Radiochimica Acta*. 2011. Vol. 99, № 1. P. 1–11.
37. Ishioka N.S. et al. Excitation functions of rhenium isotopes on the  $\text{natw}(d, xn)$  reactions and production of no-carrier-added  $^{186}\text{re}$  // *Journal of Nuclear Science and Technology*. 2002. Vol. 39, № October 2014. P. 1334–1337.
38. Tárkányi F. et al. Excitation functions of deuteron induced nuclear reactions on natural tungsten up to 50 MeV // *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research, Section B: Beam Interactions with Materials and Atoms*. 2003. Vol. 211, № 3. P. 319–330.
39. Khandaker M.U. et al. Study of deuteron-induced nuclear reactions on natural tungsten for the production of theranostic  $^{186}\text{Re}$  via AVF cyclotron up to 38 MeV // *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research, Section B: Beam Interactions with Materials and Atoms*. Elsevier B.V., 2017. Vol. 403. P. 51–68.

40. Duchemin C. et al. Cross section measurements of deuteron induced nuclear reactions on natural tungsten up to 34MeV // *Applied Radiation and Isotopes*. Elsevier, 2015. Vol. 97. P. 52–58.
41. Manenti S. et al. Excitation functions and yields for cyclotron production of radorhenium via deuteron irradiation:  $\text{NatW}(d,xn)$  181,182(A+B),183,184(m+g),186gRe nuclear reactions and tests on the production of 186gRe using enriched 186W // *Radiochimica Acta*. 2014. Vol. 102, № 8. P. 669–680.
42. Nakao M. et al. Measurements of deuteron-induced activation cross-sections for IFMIF accelerator structural materials // *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research, Section A: Accelerators, Spectrometers, Detectors and Associated Equipment*. 2006. Vol. 562, № 2. P. 785–788.
43. Shigeta N. et al. Production method of no-carrier-added 186Re // *Journal of Radioanalytical and Nuclear Chemistry*. 1996. Vol. 205, № 1. P. 85–92.
44. Zhang X. et al. Excitation Functions for  $\text{natW}(p,xn)$ 181–186Re Reactions and Production of No-Carrier-Added 186Re via 186W(p,n) 186Re Reaction // *Radiochimica Acta*. 1999. Vol. 86, № 1–2. P. 11–16.
45. Monzel H., Nassif S.J. Cross Sections for the Reactions  $^{66}\text{Zn}(d, n)^{67}\text{Ga}$ ,  $^{52}\text{Cr}(d, 2n)^{52}\text{Mn}$  and  $^{186}\text{W}(d,2n)^{186}\text{Re}$  // *RADIOCHIMICA ACTA*. 1973. Vol. 3, № 19. P. 15–17.
46. Gott M.D. et al. Accelerator-based production of the  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ - $^{186}\text{Re}$  diagnostic-therapeutic pair using metal disulfide targets ( $\text{MoS}_2$ ,  $\text{WS}_2$ ,  $\text{OsS}_2$ ) // *Applied Radiation and Isotopes*. Elsevier, 2016. Vol. 114. P. 159–166.
47. Zhu Z.H. et al. An improved Re/W separation protocol for preparation of carrier-free  $^{186}\text{Re}$  // *J Radioanal Nucl Chem*. 1997. Vol. 221, № 1–2. P. 199–201.
48. Nuclear data for the production of therapeutic radionuclides - Technical reports series, 473 / ed. Qaim S.M., Tárkányi F.T., Capote R. Vienna: IAEA, 2011. 1–395 p.
49. Mastren T. et al. Bulk production and evaluation of high specific activity  $^{186}\text{gRe}$  for cancer therapy using enriched  $^{186}\text{WO}_3$  targets in a proton beam // *Nuclear Medicine and Biology*. 2017. Vol. 49. P. 24–29.

50. Boschi A. et al.  $^{188}\text{W}/^{188}\text{Re}$  Generator System and Its Therapeutic Applications // Journal of Chemistry / ed. Osso Junior J.A. Hindawi Publishing Corporation, 2014. Vol. 2014. P. 529406.
51. Dadachov M.S. et al. Development of a titanium tungstate-based  $^{188}\text{W}/^{188}\text{Re}$  gel generator using tungsten of natural isotopic abundance // Applied Radiation and Isotopes. 2002. Vol. 57, № 5. P. 641–646.
52. Chakravarty R. et al. Nanocrystalline zirconia: A novel sorbent for the preparation of  $^{188}\text{W}/^{188}\text{Re}$  generator // Applied Radiation and Isotopes. 2010. Vol. 68, № 2. P. 229–238.
53. Zagryadskiy V.A. et al. An Apparatus for Extraction of Rhenium Radio Isotopes from an Irradiated Tungsten Target // Instruments and Experimental Techniques. 2021. Vol. 64, № 4. P. 615–618.
54. Gott M.D. et al. Radiochemical study of re/w adsorption behavior on a strongly basic anion exchange resin // Radiochimica Acta. 2014. Vol. 102, № 4. P. 325–332.
55. Fassbender M.E. et al. Proton irradiation parameters and chemical separation procedure for the bulk production of high-specific-activity  $^{186}\text{gRe}$  using  $\text{WO}_3$  targets // Radiochimica Acta. 2013. Vol. 101, № 5. P. 339–346.
56. Moustapha M.E. et al. Preparation of cyclotron-produced  $^{186}\text{Re}$  and comparison with reactor-produced  $^{186}\text{Re}$  and generator-produced  $^{188}\text{Re}$  for the labeling of bombesin // Nuclear Medicine and Biology. 2006. Vol. 33, № 1. P. 81–89.
57. Zhang X. et al. Production of no-carrier-added  $^{186}\text{Re}$  via deuteron induced reactions on isotopically enriched  $^{186}\text{W}$  // Applied Radiation and Isotopes. 2001. Vol. 54, № 1. P. 89–92.
58. Abram U., Alberto R. Technetium and rhenium: coordination chemistry and nuclear medical applications // J. Braz. Chem. Soc. 2006. Vol. 17, № 8. P. 1486–1500.
59. Balkin E.R. et al. Scale-up of high specific activity  $^{186}\text{gRe}$  production using graphite-encased thick  $^{186}\text{W}$  targets and demonstration of an efficient target recycling process // Radiochimica Acta. 2017. Vol. 105, № 12. P. 1071–1081.



60. Paučová V. et al. Determination of  $^{99}\text{Tc}$  in soil samples using molecular recognition technology product AnaLig® Tc-02 gel // *J Radioanal Nucl Chem.* 2012. Vol. 293, № 2. P. 675–677.
61. Remenec B. The selective separation of  $^{90}\text{Sr}$  and  $^{99}\text{Tc}$  in nuclear waste using molecular recognition technology products // *Czech J Phys.* 2006. Vol. 56, № 1. P. D645–D651.
62. Koźmiński P. et al. A semi-automated module for the separation and purification of  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  from simulated molybdenum target // *J Radioanal Nucl Chem.* 2021. Vol. 328, № 3. P. 1217–1224.
63. Pawlak D.W. et al. Application of AnaLig resin for  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  separation from  $^{100}\text{Mo}$  target irradiated in cyclotron // *Applied Radiation and Isotopes.* 2016. Vol. 113. P. 75–78.
64. Tymiński Z. et al. Impurities in Tc- $^{99\text{m}}$  radiopharmaceutical solution obtained from Mo-100 in cyclotron // *Applied Radiation and Isotopes.* 2018. Vol. 134. P. 85–88.
65. Wojdowska W. et al. Studies on the separation of  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  from large excess of molybdenum // *Nucl. Med. Rev.* 2015. Vol. 18, № 2. P. 65–69.
66. Philip Horwitz E., McAlister D.R., Dietz M.L. Extraction Chromatography Versus Solvent Extraction: How Similar are They? // *Separation Science and Technology.* 2006. Vol. 41, № 10. P. 2163–2182.
67. Snow M., Ward J. Fundamental distribution coefficient data and separations using eichrom extraction chromatographic resins // *Journal of Chromatography A.* Elsevier, 2020. Vol. 1620. P. 460833.
68. Horwitz E.P. et al. Separation and preconcentration of actinides by extraction chromatography using a supported liquid anion exchanger: application to the characterization of high-level nuclear waste solutions // *Analytica Chimica Acta.* 1995. Vol. 310, № 1. P. 63–78.
69. Kołacińska K. et al. A comparison study on the use of Dowex 1 and TEVA-resin in determination of  $^{99}\text{Tc}$  in environmental and nuclear coolant samples in a SIA system with ICP-MS detection // *Talanta.* 2018. Vol. 184, № November 2017. P. 527–536.

70. Zhang Z. lu et al. Preconcentration and separation of  $^{99}\text{Tc}$  in groundwater by using TEVA resin // *Journal of Radioanalytical and Nuclear Chemistry*. 2017. Vol. 314, № 1. P. 161–166.
71. Alberto R.  $[\text{Tc}(\text{CO})_3]^+$  chemistry: a promising new concept for SPET? // *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*. 2003. Vol. 30, № 9. P. 1299–1302.
72. Alberto R. et al. Synthesis and Properties of Boranocarbonate: A Convenient in Situ CO Source for the Aqueous Preparation of  $[\text{}^{99\text{m}}\text{Tc}(\text{OH})_2)_3(\text{CO})_3]^+$  // *J. Am. Chem. Soc.* 2001. Vol. 123, № 13. P. 3135–3136.
73. Konkankit C.C. et al. Anticancer activity of complexes of the third row transition metals, rhenium, osmium, and iridium // *Dalton Trans.* 2018. Vol. 47, № 30. P. 9934–9974.
74. Lam M.G.E.H., De Klerk J.M.H., Van Rijk P.P.  $^{186}\text{Re}$ -HEDP for metastatic bone pain in breast cancer patients // *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*. 2004. Vol. 31, № SUPPL. 1.
75. Pourhabib Z. et al. Appraisalment of  $^{186}/^{188}\text{Re}$ -HEDP, a new compositional radiopharmaceutical // *Journal of Radioanalytical and Nuclear Chemistry*. 2019. Vol. 322, № 2. P. 1133–1138.
76. Denis-Bacelar A.M. et al. Phase I/II trials of  $^{186}\text{Re}$ -HEDP in metastatic castration-resistant prostate cancer: post-hoc analysis of the impact of administered activity and dosimetry on survival // *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*. 2017. Vol. 44, № 4. P. 620–629.
77. Knut L. Radiosynovectomy in the Therapeutic Management of Arthritis // *World Journal of Nuclear Medicine*. 2015. Vol. 14, № 1. P. 10.
78. Querol-Giner M. et al. Effect of radiosynoviorthesis on the progression of arthropathy and haemarthrosis reduction in haemophilic patients // *Haemophilia*. 2017. Vol. 23, № 6. P. e497–e503.
79. Seelam S.R. et al. Re Labeled liver therapeutic drugs for hepatic carcinoma ( HCC ). 2019. Vol. 5, № 1. P. 26–35.

80. Aranda-Lara L. et al. Radiolabeled liposomes and lipoproteins as lipidic nanoparticles for imaging and therapy // *Chemistry and Physics of Lipids*. 2020. Vol. 230.
81. Weissig V. *Liposomes: Methods and Protocols* // *Methods in Molecular Biology*. 2017. Vol. 1522, № June. P. 1–15.
82. Yang G., Sadeg N., Tahar H.B. New Potential In Situ Anticancer Agent Derived from [188Re]rhenium Nitro-Imidazole Ligand Loaded 5th Generation Poly-L-Lysine Dendrimer for Treatment of Transplanted Human Liver Carcinoma in Nude Mice // *Drug Designing: Open Access*. 2017. Vol. 06, № 01. P. 1–7.
83. Phillips W.T. et al. Rhenium-186 liposomes as convectionenhanced nanoparticle brachytherapy for treatment of glioblastoma // *Neuro-oncology*. 2012. Vol. 14, № 4. P. 416–425.
84. Soundararajan A. et al. Chemoradionuclide therapy with 186Re-labeled liposomal doxorubicin: Toxicity, dosimetry, and therapeutic response // *Cancer Biotherapy and Radiopharmaceuticals*. 2011. Vol. 26, № 5. P. 603–614.
85. Kinuya S. et al. Locoregional radioimmunotherapy with 186Re-labeled monoclonal antibody in treating small peritoneal carcinomatosis of colon cancer in mice in comparison with 131I-counterpart // *Cancer Letters*. 2005. Vol. 219, № 1. P. 41–48.
86. Jalilian A.R. et al. Production and clinical applications of radiopharmaceuticals and medical radioisotopes in Iran // *Seminars in Nuclear Medicine*. Elsevier, 2016. Vol. 46, № 4. P. 340–358.
87. Aliev R.A. et al. Rhenium Radioisotopes: Production, Properties, and Targeted Delivery Using Nanostructures // *Nanotechnologies in Russia*. 2020. Vol. 15, № 7–8. P. 428–436.
88. <https://www.ippe.ru/production/isotopes/41-generator-re-188>.
89. Лиёпе К. et al. Радионуклидная терапия препаратами 188Re в онкологии // *Онкологический журнал*. 2018. Vol. 1, № 4. P. 34–42.
90. Müller C. et al. Terbium-161 for PSMA-targeted radionuclide therapy of prostate cancer // *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2019. Vol. 46, № 9. P. 1919–1930.

91. Müller C. et al. A Unique Matched Quadruplet of Terbium Radioisotopes for PET and SPECT and for  $\alpha$ - and  $\beta^-$ -Radionuclide Therapy: An In Vivo Proof-of-Concept Study with a New Receptor-Targeted Folate Derivative // *J Nucl Med*. 2012. Vol. 53, № 12. P. 1951–1959.
92. Allen B.J., Blagojevic N. Alpha- and beta-emitting radiolanthanides in targeted cancer therapy: The potential role of terbium-149 // *Nuclear Medicine Communications*. 1996. Vol. 17, № 1. P. 40–47.
93. Goddu S.M., Howell R.W., Rao D.V. Cellular dosimetry: absorbed fractions for monoenergetic electron and alpha particle sources and S-values for radionuclides uniformly distributed in different cell compartments // *J Nucl Med*. 1994. Vol. 35, № 2. P. 303–316.
94. Umbricht C.A. et al. Alpha-PET for Prostate Cancer: Preclinical investigation using  $^{149}\text{Tb}$ -PSMA-617 // *Sci Rep*. 2019. Vol. 9, № 1. P. 17800.
95. Baum R.P. et al. Clinical evaluation of the radiolanthanide terbium-152: first-in-human PET/CT with  $^{152}\text{Tb}$ -DOTATOC // *Dalton Trans*. 2017. Vol. 46, № 42. P. 14638–14646.
96. Müller C. et al. Future prospects for SPECT imaging using the radiolanthanide terbium-155 — production and preclinical evaluation in tumor-bearing mice // *Nuclear Medicine and Biology*. 2014. Vol. 41. P. e58–e65.
97. Müller C. et al. Direct in vitro and in vivo comparison of  $^{161}\text{Tb}$  and  $^{177}\text{Lu}$  using a tumour-targeting folate conjugate // *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2014. Vol. 41, № 3. P. 476–485.
98. Wharton L. et al. Preclinical Evaluation of [ $^{155}/^{161}\text{Tb}$ ]Tb-Crown-TATE—A Novel SPECT Imaging Theranostic Agent Targeting Neuroendocrine Tumours // *Molecules*. 2023. Vol. 28, № 7. P. 3155.
99. Verburg F.A. et al. Replacing Lu-177 with Tb-161 in DOTA-TATE and PSMA-617 therapy: potential dosimetric implications for activity selection // *EJNMMI Phys*. 2023. Vol. 10, № 1. P. 69.
100. Alexander J.M., Simonoff G.N. Excitation Functions for Tb 149 g from Reactions between Complex Nuclei // *Phys. Rev*. 1963. Vol. 130, № 6. P. 2383–2387.

101. Kossakowski R. et al. Heavy residues following 5–10 MeV/nucleon – 12 and – 14 induced reactions on Sm and Pr targets // *Phys. Rev. C*. 1985. Vol. 32, № 5. P. 1612–1630.
102. Maiti M., Lahiri S., Tomar B.S. Investigation on the production and isolation of  $^{149,150,151}\text{Tb}$  from  $^{12}\text{C}$  irradiated natural praseodymium target // *Radiochimica Acta*. 2011. Vol. 99, № 9. P. 527–534.
103. Beyer G.J. et al. Production routes of the alpha emitting  $^{149}\text{Tb}$  for medical application // *Radiochimica Acta*. 2002. Vol. 90, № 5. P. 247–252.
104. Zaitseva N.G. et al. Terbium-149 for nuclear medicine. The production of  $^{149}\text{Tb}$  via heavy ions induced nuclear reactions // *Czech J Phys*. 2003. Vol. 53, № S1. P. A455–A458.
105. Steyn G.F. et al. Cross sections of proton-induced reactions on  $^{152}\text{Gd}$ ,  $^{155}\text{Gd}$  and  $^{159}\text{Tb}$  with emphasis on the production of selected Tb radionuclides // *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section B: Beam Interactions with Materials and Atoms*. 2014. Vol. 319. P. 128–140.
106. Moiseeva A.N. et al. Cross section measurements of  $^{151}\text{Eu}(^3\text{He},5n)$  reaction: new opportunities for medical alpha emitter  $^{149}\text{Tb}$  production // *Scientific Reports*. Springer US, 2020. Vol. 10, № 1. P. 1–7.
107. Zagryadskii V.A. et al. Measurement of Terbium Isotopes Yield in Irradiation of  $^{151}\text{Eu}$  Targets by  $^3\text{He}$  Nuclei // *At Energy*. 2017. Vol. 123, № 1. P. 55–58.
108. Moiseeva A.N. et al. Alpha particle induced reactions on  $^{151}\text{Eu}$ : Possibility of production of  $^{152}\text{Tb}$  radioisotope for PET imaging // *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research, Section B: Beam Interactions with Materials and Atoms*. Elsevier B.V., 2021. Vol. 497, № April. P. 59–64.
109. Aliev R.A. et al. Production of a Short-Lived Therapeutic  $\alpha$ -Emitter  $^{149}\text{Tb}$  by Irradiation of Europium by 63 MeV  $\alpha$ -Particles // *Atomic Energy*. 2021. Vol. 129, № 6. P. 337–340.
110. Challan M.B. et al. EXCITATION FUNCTIONS OF RADIONUCLIDES PRODUCED BY PROTON INDUCED REACTIONS ON GADOLINIUM TARGETS.

111. Güray R.T. et al. Measurements of Gd 152 ( p ,  $\gamma$  ) Tb 153 and Gd 152 ( p , n ) Tb 152 reaction cross sections for the astrophysical  $\gamma$  process // *Phys. Rev. C*. 2015. Vol. 91, № 5. P. 055809.
112. Vermeulen C. et al. Cross sections of proton-induced reactions on Gd with special emphasis on the production possibilities of 152Tb and 155Tb // *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section B: Beam Interactions with Materials and Atoms*. 2012. Vol. 275. P. 24–32.
113. Favaretto C. et al. Cyclotron production and radiochemical purification of terbium-155 for SPECT imaging // *EJNMMI radiopharm. chem.* 2021. Vol. 6, № 1. P. 37.
114. Szelecsényi F. et al. Investigation of deuteron-induced reactions on natGd up to 30 MeV: possibility of production of medically relevant 155Tb and 161Tb radioisotopes // *J Radioanal Nucl Chem.* 2016. Vol. 307, № 3. P. 1877–1881.
115. Ichinkhorloo D. et al. Production cross sections of dysprosium, terbium and gadolinium radioisotopes from the alpha-particle-induced reactions on natural gadolinium up to 50 MeV // *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section B: Beam Interactions with Materials and Atoms*. 2021. Vol. 499. P. 46–52.
116. Moiseeva A.N. et al. New method for production of 155Tb via 155Dy by irradiation of natGd by medium energy alpha particles // *Nuclear Medicine and Biology*. Elsevier Inc., 2022. Vol. 106–107. P. 52–61.
117. Moiseeva A.N. et al. Co-production of 155Tb and 152Tb irradiating 155Gd/151Eu tandem target with a medium energy  $\alpha$ -particle beam // *Nuclear Medicine and Biology*. 2023.
118. Tárkányi F. et al. Cross-section measurement of some deuteron induced reactions on 160Gd for possible production of the therapeutic radionuclide 161Tb // *J Radioanal Nucl Chem.* 2013. Vol. 298, № 2. P. 1385–1392.
119. Nigrón E. et al. Can we reach suitable 161Tb purity for medical applications using the 160Gd(d,n) reaction? // *Applied Radiation and Isotopes*. 2023. Vol. 200. P. 110927.
120. Fedotova A.O. et al. Photonuclear production of medical radioisotopes 161Tb and 155Tb // *Applied Radiation and Isotopes*. 2023. Vol. 198. P. 110840.

121. Lehenberger S. et al. The low-energy  $\beta^-$  and electron emitter  $^{161}\text{Tb}$  as an alternative to  $^{177}\text{Lu}$  for targeted radionuclide therapy // *Nuclear Medicine and Biology*. 2011. Vol. 38, № 6. P. 917–924.
122. Gracheva N. et al. Production and characterization of no-carrier-added  $^{161}\text{Tb}$  as an alternative to the clinically-applied  $^{177}\text{Lu}$  for radionuclide therapy // *EJNMMI radiopharm. chem.* 2019. Vol. 4, № 1. P. 12.
123. Monroy-Guzman F. Separation of Micro-Macrocomponent Systems:  $^{149}\text{Pm} - \text{Nd}$ ,  $^{161}\text{Tb}-\text{Gd}$ ,  $^{166}\text{Ho}-\text{Dy}$  and  $^{177}\text{Lu}-\text{Yb}$  by Extraction Chromatography // *J. Mex. Chem. Soc.* 2017. Vol. 59, № 2.
124. Brezovcsik K., Kovács Z., Szelecsényi F. Separation of radioactive terbium from massive Gd targets for medical use // *J Radioanal Nucl Chem.* 2018. Vol. 316, № 2. P. 775–780.
125. Aziz A., Artha W.T. Radiochemical Separation of  $^{161}\text{Tb}$  from Gd/Tb Matrix Using Ln Resin Column // *Indones. J. Chem.* 2018. Vol. 16, № 3. P. 283.
126. Kazakov A.G. et al. Separation of radioisotopes of terbium from a europium target irradiated by 27 MeV  $\alpha$ -particles // *Radiochimica Acta.* 2018. Vol. 106, № 2. P. 135–140.
127. Ward J. et al. Exploring lanthanide separations using Eichrom's Ln Resin and low-pressure liquid chromatography // *J Radioanal Nucl Chem.* 2021. Vol. 327, № 1. P. 307–316.
128. McNeil S.W. et al. A simple and automated method for  $^{161}\text{Tb}$  purification and ICP-MS analysis of  $^{161}\text{Tb}$  // *EJNMMI radiopharm. chem.* 2022. Vol. 7, № 1. P. 31.
129. Peters J.A. et al. The chemical consequences of the gradual decrease of the ionic radius along the Ln-series // *Coordination Chemistry Reviews.* 2020. Vol. 406. P. 213146.
130. De Jong M. et al. Evaluation in vitro and in rats of  $^{161}\text{Tb}$ -DTPA-octreotide, a somatostatin analogue with potential for intraoperative scanning and radiotherapy // *Eur J Nucl Med.* 1995. Vol. 22, № 7. P. 608–616.
131. Baum R.P. et al. First-in-Humans Application of  $^{161}\text{Tb}$ : A Feasibility Study Using  $^{161}\text{Tb}$ -DOTATOC // *J Nucl Med.* 2021. Vol. 62, № 10. P. 1391–1397.

132. Borgna F. et al. Combination of terbium-161 with somatostatin receptor antagonists—a potential paradigm shift for the treatment of neuroendocrine neoplasms // *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2022. Vol. 49, № 4. P. 1113–1126.
133. Chekhonin V.P. et al. [Prostate-specific membrane antigen and its role in diagnosis of prostate cancer] // *Vopr Med Khim*. 2002. Vol. 48, № 1. P. 31–43.
134. Sartor O. et al. Lutetium-177-PSMA-617 for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer // *N Engl J Med*. 2021. Vol. 385, № 12. P. 1091–1103.
135. Müller C. et al. Preclinical investigations and first-in-human application of <sup>152</sup>Tb-PSMA-617 for PET/CT imaging of prostate cancer // *EJNMMI Res*. 2019. Vol. 9, № 1. P. 68.
136. Al-Ibraheem A., Scott A.M. <sup>161</sup>Tb-PSMA Unleashed: a Promising New Player in the Theranostics of Prostate Cancer // *Nucl Med Mol Imaging*. 2023. Vol. 57, № 4. P. 168–171.
137. Uygur E. et al. The Radiolabeling of [<sup>161</sup>Tb]-PSMA-617 by a Novel Radiolabeling Method and Preclinical Evaluation by In Vitro/In Vivo Methods.: preprint. In Review, 2023.
138. Machulkin A.E. et al. Small-molecule PSMA ligands. Current state, SAR and perspectives // *Journal of Drug Targeting*. 2016. Vol. 24, № 8. P. 679–693.
139. Gourni E., Henriksen G. Metal-Based PSMA Radioligands // *Molecules*. 2017. Vol. 22, № 4. P. 523.
140. Wester H.-J., Schottelius M. PSMA-Targeted Radiopharmaceuticals for Imaging and Therapy // *Seminars in Nuclear Medicine*. 2019. Vol. 49, № 4. P. 302–312.
141. Uspenskaya A.A. et al. The Importance of Linkers in the Structure of PSMA Ligands // *CMC*. 2022. Vol. 29, № 2. P. 268–298.
142. Nakajima H., Kudo T., Mizuno N. Reaction of Tungsten Metal Powder with Hydrogen Peroxide to Form Peroxo Tungstates, An Useful Precursor of Proton Conductor // *Chemistry Letters*. 1997. Vol. 26, № 8. P. 693–694.
143. Yang M. et al. Kinetics and Mechanism of the Reaction between H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> and Tungsten Powder in Water // *J. Phys. Chem. C*. 2015. Vol. 119, № 39. P. 22560–22569.



144. Lim G. et al. Oxidation Behavior of Tungsten in  $\text{H}_2\text{O}$ - and  $\text{Fe}(\text{NO}_3)_3$ -Base Aqueous Slurries // *J. Electrochem. Soc.* 2006. Vol. 153, № 5. P. B169.
145. В.С. Панов, Чувилин А.М. Технология и свойства спеченных твердых сплавов и изделий из них. Учебное пособие для вузов. Москва: МИСИС, 2001. 432 p.
146. Брауэр Г., Глемзер О., Грубе Г.-Л. Руководство по неорганическому синтезу. Москва: МИР, 1985. Vol. 5. 360 p.
147. Pourmand A., Dauphas N. Distribution coefficients of 60 elements on TODGA resin: Application to Ca, Lu, Hf, U and Th isotope geochemistry // *Talanta*. Elsevier, 2010. Vol. 81, № 3. P. 741–753.
148. Friebel M. et al. Efficient separation and high-precision analyses of tin and cadmium isotopes in geological materials // *J. Anal. At. Spectrom.* 2020. Vol. 35, № 2. P. 273–292.
149. Tazoe H. et al. Determination of Nd isotopic composition in seawater using newly developed solid phase extraction and MC-ICP-MS // *Talanta*. 2021. Vol. 232. P. 122435.
150. Banerjee S.R. et al.  $^{177}\text{Lu}$ -labeled low-molecular-weight agents for PSMA-targeted radiopharmaceutical therapy // *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2019. Vol. 46, № 12. P. 2545–2557.
151. Martin S. et al. Identification, Characterization, and Suppression of Side Products Formed during the Synthesis of [ $^{177}\text{Lu}$ ]Lu-PSMA-617 // *J. Med. Chem.* 2021. Vol. 64, № 8. P. 4960–4971.

## Благодарности

Автор выражает благодарность своему научному руководителю, Алиеву Рамизу Автандиловичу, за помощь и поддержку на всех стадиях выполнения работы, а также хочет поблагодарить:

Коллег из лаборатории радионуклидов и радиофармпрепаратов КК НБИКС-пт, в частности - Моисееву Анжелику Николаевну, Кормазеву Екатерину Сергеевну, Хоменко Ирину Анатольевну, а также студентов Масалимову Алию Рафаэлевну и Шпунтова Дениса Владимировича – за продуктивную совместную работу и помощь в проведении экспериментов.

Коллег из ККФХТ – Загрядского Владимира Анатольевича, Маковееву Ксению Александровну, Курочкина Александра Вячеславовича, Кузнецову Татьяну Михайловну, Кравец Якова Максимовича, а также коллег из КЯФК Новикова Владимира Ильича и Маламут Татьяну Сергеевну за помощь в проведении работ по  $^{186}\text{Re}$ .

Коллег из отделения реакторных материалов и технологий КК НБИКС-пт – Решетникова Александра Алексеевича, Артюшову Елизавету Васильевну, Согласова Ивана Александровича, Решетникова Алексея Алексеевича, Казенова Константина Борисовича и Кочкина Вячеслава Николаевича – за помощь в наработке изотопных меток и  $^{161}\text{Tb}$ .

Коллег из лаборатории биологически активных соединений Химического факультета МГУ им. М.В. Ломоносова, в частности, Мачулкина Алексея Эдуардовича и Успенскую Анастасию Алексеевну – за предоставление конъюгатов.

Работа выполнена в рамках тематического плана научно-исследовательских работ в НИЦ «Курчатовский Институт» по теме «Исследования и разработки в области ядерной медицины и лучевой терапии». Работа выполнена в рамках проекта № 075-15-2021-1360 Министерства науки и высшего образования Российской Федерации.

## Приложение А

Таблица П1. Химический состав обогащенного  $^{160}\text{Gd}_2\text{O}_3$ .

Элемент	Содержание, %	Элемент	Содержание, %
Li	< 0.0001	Cd	< 0.0001
Be	< 0.0005	In	< 0.0001
B	< 0.001	Sn	< 0.0001
Na	< 0.002	Sb	< 0.0001
Mg	< 0.0003	Te	< 0.0002
Al	0.0003	I	< 0.0005
Si	< 0.005	Cs	< 0.0001
P	< 0.005	Ba	< 0.0001
K	< 0.005	La	< 0.0001
Ca	< 0.005	Ce	< 0.0001
Sc	< 0.0002	Pr	< 0.0001
Ti	< 0.0004	Nd	< 0.0001
V	< 0.0001	Sm	< 0.0001
Cr	< 0.001	Eu	0.0011
Mn	< 0.0001	Tb	< 0.0009
Fe	0.006	Dy	< 0.0001
Co	< 0.0001	Ho	< 0.0001
Ni	< 0.0001	Er	< 0.0001
Cu	0.0003	Tm	< 0.0001
Zn	< 0.0002	Yb	< 0.03
Ga	< 0.0001	Lu	< 0.0007
Ge	< 0.0001	Hf	< 0.0001
As	< 0.0001	Ta	< 0.0001
Se	< 0.002	W	< 0.0001
Br	< 0.005	Re	< 0.0001
Rb	0.0001	Os	< 0.0001

Sr	< 0.0001	Ir	< 0.0001
Y	< 0.0001	Pt	< 0.0001
Zr	< 0.0001	Au	< 0.0001
Nb	< 0.0001	Hg	< 0.0001
Mo	< 0.0001	Ti	< 0.0001
Ru	< 0.0001	Pb	0.0001
Rh	< 0.0001	Bi	< 0.0001
Pd	< 0.0001	Th	< 0.0001
Ag	< 0.0001	U	< 0.0001

# Приложение В

НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР «КУРЧАТОВСКИЙ  
ИНСТИТУТ»  
(НИЦ «Курчатовский институт»)

УТВЕРЖДАЮ:  
Заместитель директора по ядерной и  
радиационной безопасности и эксплуатации  
ресурсных центров



В.А. Селищев  
2023 г.

ПАСПОРТ  
на изделие, содержащее РВ  
от « 13 » декабря 2023 г. № И-109.2-40/2023

1. Общие сведения:  
1.1. Номер (маркировка) источника: Ть-161 № 1  
1.2. Дата изготовления: 13.12.2023 г.  
1.3. Изготовитель: НИЦ «Курчатовский институт»

2. Основные технические характеристики:  
2.1. Тип источника: ОРИ  
2.2. Физическая и химическая форма: Раствор  
агрегатное состояние, порошок, металл и т.п.

Масса, гр.	Вид ОРИ
1.1033	Кроме отдельных изделий

2.3. Радиационные характеристики:  
Радионуклидный состав: Ть-161  
Тип излучения:  $\beta$ ,  $\gamma$ -излучение  
Активность (Бк):  $7,33E+07^*$   
Удельная Активность (Бк/г):  $7,23E+07$   
Погрешность определения активности:  $3,98E+06^*$   
Дата определения активности: 12.12.2023 – 13.12.2023\*  
Мощность дозы на  
0,1 м/0,5 м/1,0м (мкЗв/ч):  $33,5\pm 10,0/2,1\pm 0,6/0,6\pm 0,2$   
(Приложение 1)

2.5. Конструкционные характеристики: Полипропиленовая ампула (В соответствии с актом  
разделки № 109.2-89акт от 13.12.2023 г.)

2.6. Количество: 1 шт

3. Дополнительные сведения:

3.1. Измерение параметров:

дозиметр-радиометр ДКС-96 (зав. № 1474, поверен  
до 02.11.2024 г.)

наименование и тип прибора

13.12.2023

дата измерения

Подразделение

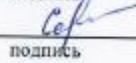
ОРМиТ КК НБИКС-пт

Ответственный исполнитель

  
подпись

Юсим Ф.А.  
(Ф.И.О.)

Измерения проводил

  
подпись

Сарычев Н.И.  
(Ф.И.О.)

\*В соответствии с протоколом № 01-07/2023 от 13.12.2023

Страница 2 из 3

Рисунок П1б. Паспорт на образец  $^{161}\text{Tb}$  №1, стр. 2

**НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР «КУРЧАТОВСКИЙ  
ИНСТИТУТ»  
(НИЦ «Курчатовский институт»)**

УТВЕРЖДАЮ:  
Заместитель директора по ядерной и  
радиационной безопасности и эксплуатации  
ресурсных центров



В.А. Селишев

2023 г.

**ПАСПОРТ**  
на изделие, содержащее РВ  
от « 13 » декабря 2023 г. № И-109.2-41/2023

1. Общие сведения:

1.1. Номер (маркировка) источника: Ть-161 № 2  
1.2. Дата изготовления: 13.12.2023 г.  
1.3. Изготовитель: НИЦ «Курчатовский институт»

2. Основные технические характеристики:

2.1. Тип источника: ОРИ  
2.2. Физическая и химическая форма: Раствор  
агрегатное состояние, порошок, металл и т.п.

Масса, гр.	Вид ОРИ
1.10189	Кроме отдельных изделий

2.3. Радиационные характеристики:

Радионуклидный состав: Ть-161  
Тип излучения: β, γ-излучение  
Активность (Бк): 7,33E+07\*  
Удельная Активность (Бк/г): 7,23E+07  
Погрешность определения активности: 3,97E+06\*  
Дата определения активности: 12.12.2023 – 13.12.2023\*  
Мощность дозы на  
0,1 м/0,5 м/1,0м (мкЗв/ч): 34,0±10,2/2,2±0,7/0,5±0,2  
(Приложение 1)

2.5. Конструкционные характеристики: Полипропиленовая ампула (В соответствии с актом  
разделки № 109.2-89акт от 13.12.2023 г.)

2.6. Количество 1 шт

Рисунок П2а. Паспорт на образец <sup>161</sup>Tb № 2, стр. 1

3. Дополнительные сведения:

3.1. Измерение параметров:

дозиметр-радиометр ДКС-96 (зав. № 1474, поверен  
до 02.11.2024 г.)

наименование и тип прибора

13.12.2023

дата измерения

Подразделение

ОРМЯТ КК НБИКС-пт

Ответственный исполнитель

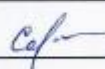


подпись

Юсим Ф.А.

(Ф.И.О.)

Измерения проводил



подпись

Сарычев Н.И.

(Ф.И.О.)

\*В соответствии с протоколом № 01-07/2023 от 13.12.2023

Страница 2 из 3

Рисунок П26. Паспорт на образец  $^{161}\text{Tb}$  № 2, стр. 2



**НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР «КУРЧАТОВСКИЙ  
ИНСТИТУТ»  
(НИЦ «Курчатовский институт»)**

УТВЕРЖДАЮ:

Заместитель директора по ядерной и  
радиационной безопасности и эксплуатации  
ресурсных центров



В.А. Селищев

2023 г.

**ПАСПОРТ**  
на изделие, содержащее РВ  
от « 13 » декабря 2023 г. № И-109.2-42/2023

1. Общие сведения:

1.1. Номер (маркировка) источника: Ть-161 № 3  
1.2. Дата изготовления: 13.12.2023 г.  
1.3. Изготовитель: НИЦ «Курчатовский институт»

2. Основные технические характеристики:

2.1. Тип источника: ОРИ  
2.2. Физическая и химическая форма: Раствор  
агрегатное состояние, порошок, металл и т.п.

Масса, гр.	Вид ОРИ
1.10119	Кроме отдельных изделий

2.3. Радиационные характеристики:

Радионуклидный состав: Ть-161  
Тип излучения: β, γ-излучение  
Активность (Бк): 7,32E+07\*  
Удельная Активность (Бк/г): 7,23E+07  
Погрешность определения активности: 3,97E+06\*  
Дата определения активности: 12.12.2023 – 13.12.2023\*  
Мощность дозы на  
0,1 м/0,5 м/1,0м (мкЗв/ч): 31,6±9,5/2,0±0,6/0,6±0,2  
(Приложение 1)

2.5. Конструкционные характеристики: Полипропиленовая ампула(В соответствии с актом  
разделки № 109.2-89акт от 13.12.2023 г.)

2.6. Количество: 1 шт

Страница 1 из 3

3. Дополнительные сведения:

3.1. Измерение параметров:

дозиметр-радиометр ДКС-96 (зав. № 1474, поверен  
до 02.11.2024 г.)

наименование и тип прибора

13.12.2023

дата измерения

Подразделение

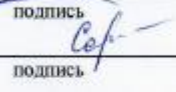
ОРМиТ КК НБИКС-пт

Ответственный исполнитель

  
подпись

Юсим Ф.А.  
(Ф.И.О.)

Измерения проводил

  
подпись

Сарычев Н.И.  
(Ф.И.О.)

\*В соответствии с протоколом № 01-07/2023 от 13.12.2023

Страница 2 из 3

Рисунок ПЗб. Паспорт на образец  $^{161}\text{Tb}$  № 3, стр. 2

**АКТ КОНТРОЛЯ РАДИАЦИОННЫХ ИЗМЕРЕНИЙ**  
от «13» декабря 2023 г. № 54-2023

Объект контроля: Ть-161 №1, Ть-161 №2, Ть-161 №3  
название объекта (ов) контроля и идентифицирующие признаки

1. Вид измерения: дозиметрия, мощность дозы  $\gamma$ -излучения  
вид радиационного контроля, измеряемый показатель
2. Средство измерения: ДКС-96 (зав. № 1474, поверен до 02.11.2024 г.)  
тип и номер средства измерения, сведения о поверке
3. Результаты измерения:

Наименование РВ	МАЭД на расстоянии 0,1м, мкЗв/ч	МАЭД на расстоянии 0,5м, мкЗв/ч	МАЭД на расстоянии 1,0м, мкЗв/ч
Ть-161 №1	33,5±10,0	2,1±0,6	0,6±0,2
Ть-161 №2	34,0±10,2	2,2±0,7	0,5±0,2
Ть-161 №3	31,6±9,5	2,0±0,6	0,6±0,2

Фон на месте измерений 0,21 мкЗв/ч

Измерения провел: нач. СРБиОТ ОИОМР ОРМиТ Сарычев Н.И.  
Должность, Ф.И.О.

  
подпись

Согласовал: начальник ОИОМР ОРМиТ Шишкарев К.С.  
Должность, Ф.И.О.

  
подпись

\*Дополнительная информация:  
Акт № 54-2023 от «13» декабря 2023 г. является неотъемлемой частью паспорта  
от «13» декабря 2023 г. № И-109.2-42/2023

Рисунок П4. Акт контроля радиационных измерений на образцы  $^{161}\text{Tb}$  № 1, 2, 3