

**НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР  
«КУРЧАТОВСКИЙ ИНСТИТУТ»**

*На правах рукописи*



**МОИСЕЕВА Анжелика Николаевна**

**НОВЫЕ МЕТОДЫ ПОЛУЧЕНИЯ МЕДИЦИНСКИХ РАДИОНУКЛИДОВ  
 $^{149}\text{Tb}$ ,  $^{152}\text{Tb}$ ,  $^{155}\text{Tb}$  И ПЕПТИДОВ, МЕЧЕННЫХ  $^{155}\text{Tb}$**

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

Диссертация на соискание ученой степени кандидата химических наук

Научный руководитель:  
Кандидат химических наук  
Алиев Рамиз Автандилович

Москва — 2022 год

## Оглавление

|                                                                                                                                           |     |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| Введение.....                                                                                                                             | 4   |
| 1. Обзор литературы.....                                                                                                                  | 12  |
| 1.1. Краткий экскурс в историю развития ядерной медицины .....                                                                            | 12  |
| 1.2. Свойства и получение радионуклидов тербия.....                                                                                       | 16  |
| 1.3. Выделение тербия из мишеней.....                                                                                                     | 46  |
| 1.4. Применение тербия в биологии и медицине.....                                                                                         | 58  |
| 2. Экспериментальная часть.....                                                                                                           | 83  |
| 2.1. Реактивы и оборудование .....                                                                                                        | 83  |
| 2.2. Исследование функций возбуждения циклотронных реакций .....                                                                          | 90  |
| 2.3. Экстракционная хроматография .....                                                                                                   | 96  |
| 2.4. Комплексообразование конъюгата DOTA-тетрапептид с<br>радионуклидом $^{155}\text{Tb}$ .....                                           | 99  |
| 2.5. Исследование стабильности комплекса.....                                                                                             | 101 |
| 3. Результаты и обсуждение.....                                                                                                           | 103 |
| 3.1. Исследование возможности получения $^{149}\text{Tb}$ облучением $^{151}\text{Eu}$<br>ядрами гелия-3.....                             | 103 |
| 3.2. Исследование возможности получения $^{152}\text{Tb}$ облучением $^{151}\text{Eu}$ $\alpha$ -<br>частицами .....                      | 114 |
| 3.3. Выделение $^{149}\text{Tb}$ из облучённой 63 МэВ $\alpha$ -частицами европиевой<br>мишени .....                                      | 124 |
| 3.4. Исследование возможности получения $^{155}\text{Tb}$ облучением гадолиния<br>природного изотопного состава $\alpha$ -частицами ..... | 126 |

|                                                                                                       |     |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| 3.5. Выделение $^{155}\text{Tb}$ из предварительно очищенной диспрозиевой фракции                     | 140 |
| 3.6. Комплексообразование радионуклида $^{155}\text{Tb}$ с конъюгатом DOTA-Phe-D-Trp-Lys-Thr-OMe..... | 144 |
| 4. Выводы .....                                                                                       | 148 |
| 5. Список сокращений.....                                                                             | 149 |
| 6. Литература .....                                                                                   | 152 |
| 7. Благодарности.....                                                                                 | 162 |

## Введение

### Актуальность работы

Совершенствование методов ядерной медицины, развитие органической и неорганической химии, а также новые достижения молекулярной биологии требуют расширения круга радионуклидов, применяемых для диагностики и терапии. Перспективным подходом является тераностика – сочетание терапевтического и диагностического подхода в одном препарате. Это важно для того, чтобы радиотерапия приобрела персонализированный характер, и наносила минимальный ущерб здоровым органам и тканям. Для тераностики можно использовать препараты на основе радионуклидов, пригодных и для терапии, и для визуализации. Например,  $^{149}\text{Tb}$ , при распаде испускает  $\alpha$ -частицы, играющие роль поражающего фактора, и позитроны, обеспечивающие визуализацию методом ПЭТ). В других случаях используют радионуклидные пары, в которых один радионуклид играет диагностическую, а второй – терапевтическую роль. Примером может служить диагностический  $^{152}\text{Tb}$  ( $\beta^+$ ) для ПЭТ или  $^{155}\text{Tb}$  (мягкие  $\gamma$ -линии) для ОФЭКТ в совокупности с  $^{161}\text{Tb}$  ( $\beta^-$ ) для терапии. По такому принципу уже активно используется пара радионуклидов  $^{124}\text{I}$  ( $\beta^+$ ) и  $^{131}\text{I}$  ( $\beta^-$ ).

Также велика потребность в новых радионуклидах для позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ). Предложенный в 70-х годах прошлого столетия, данный подход позволяет получать изображения с лучшим контрастом и разрешением, чем методы однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (ОФЭКТ) и сцинтилляционной камеры. Именно благодаря ПЭТ можно произвести визуализацию всего тела, определить местонахождение мельчайших метастазов, а также очертить положение крупных опухолей. Самый распространенный радиофармпрепарат (РФП), направленный на применение в ПЭТ,  $^{18}\text{F}$ -ФДГ имеет ряд недостатков. Во-первых, ФДГ - аналог глюкозы, вследствие чего создаёт повышенную дозовую нагрузку на те органы, которые в

норме физиологически поглощают глюкозу (например, головной мозг, миокард, желудок и печень). По той же причине введение этого препарата запрещено беременным и кормящим женщинам. Во-вторых, радионуклид  $^{18}\text{F}$  имеет очень короткий период полураспада (109,77 мин), и его поставки возможны только в места, находящиеся в непосредственной близости от циклотрона. Кроме того, этот радионуклид не пригоден для использования в виде РФП, медленно накапливающихся в опухоли, в первую очередь – антител. Также, химия неметаллов предполагает создание соединений на основе ковалентных связей, которые, безусловно, очень устойчивы, однако требуют значительно больше времени и усилий при производстве, чем синтез комплексных соединений с металлами. Для решения данных проблем могли бы подойти радионуклиды металлов, в частности  $^{149,152}\text{Tb}$ .

Наконец, важным фактором является локальность воздействия излучения при терапии. При исследовании терапевтических свойств  $\beta^-$ -эмиттеров эффект оказался не таким значительным, как ожидалось. Было сделано предположение, что это связано со слишком большим пробегом  $\beta^-$ -частиц в биологической ткани – до 12 мм, а значит, линейная передача энергии (ЛПЭ) слишком низкая для поражения конкретных клеток, к которым такие радионуклиды направляются. Однако, исходя из теоретических данных, было рассчитано, что альфа-эмиттеры примерно на два порядка эффективнее способны убивать клетки. Например, у  $^{149}\text{Tb}$  ЛПЭ составляет 140 кэВ/мкм, а сам пробег всего 26 мкм. И это влияет не только на то, что лечение проходит эффективнее, но и на то, что здоровые клетки в окружении пострадают значительно меньше. Таким образом, большее внимание обращено к радионуклидам, пробег испускаемых частиц которых меньше, а линейная передача энергии – больше (рис. 1).

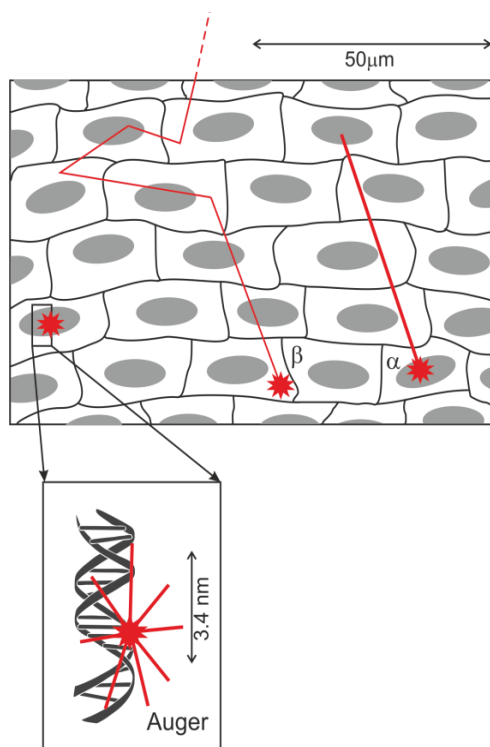


Рис. 1. Пробег частиц в биологической ткани

Радионуклиды тербия отвечают всем потребностям современной ядерной медицины. Радионуклид  $^{149}\text{Tb}$  проявляет тераностические свойства благодаря своим ядерным данным (Таблица 1).  $^{152}\text{Tb}$  хорошо зарекомендовал себя в визуализации с использованием ПЭТ, и уже прошел доклинические испытания.  $^{155}\text{Tb}$  имеет мягкие  $\gamma$ -линии, идентичные  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ , что позволяет применять его в ОФЭКТ, а высокая вероятность испускания Оже-электронов может впоследствии привести к применению данного радионуклида и в терапии.  $^{161}\text{Tb}$  является ближайшим аналогом наиболее популярного терапевтического бета-излучателя  $^{177}\text{Lu}$  по своим ядерным свойствам, однако более эффективен из-за дополнительного воздействия Оже-электронов. Эффективность всех вышеописанных радионуклидов в медицине была доказана ранее в опытах на животных, однако их производство связано с серьезными трудностями.

Таблица 1. Ядерные данные радионуклидов тербия

| Радионуклид       | $T_{1/2}$ | Тип распада (%)                               | Основные гамма-линии |          | Применение                          |
|-------------------|-----------|-----------------------------------------------|----------------------|----------|-------------------------------------|
|                   |           |                                               | Энергия, кэВ         | Выход, % |                                     |
| $^{149}\text{Tb}$ | 4,12 ч    | $\alpha$ (16,7)<br>$\beta^+$ (4,3)<br>ЭЗ (79) | 352,24               | 29,43    | Таргетная $\alpha$ -терапия, ПЭТ-КТ |
| $^{152}\text{Tb}$ | 17,5 ч    | ЭЗ (82)<br>$\beta^+$ (18)                     | 344,28               | 65       | ПЭТ-КТ                              |
| $^{155}\text{Tb}$ | 5,32 д    | ЭЗ (100)                                      | 86,54                | 32       | ОФЭКТ                               |
|                   |           |                                               | 105,3                | 25       |                                     |
| $^{161}\text{Tb}$ | 6,88 д    | $\beta^-$ (100)                               | 25,65                | 23,2     | Радиотерапия                        |
|                   |           |                                               | 74,56                | 10,2     |                                     |

Таким образом, **целью** данного исследования являлась разработка новых эффективных методов получения медицинских радионуклидов  $^{149}\text{Tb}$ ,  $^{152}\text{Tb}$ ,  $^{155}\text{Tb}$ .

Для достижения поставленной цели решались следующие **задачи**:

- 1) выбор ядерных реакций для получения  $\alpha$ -эмиттера  $^{149}\text{Tb}$ ,  $\beta^+$ -эмиттера  $^{152}\text{Tb}$  и оже/ $\gamma$ -эмиттера  $^{155}\text{Tb}$ ;
- 2) экспериментальное исследование функций возбуждения реакций  $^{151}\text{Eu}(\alpha, xn)^{155-x}\text{Tb}$ ,  $^{151}\text{Eu}(^3\text{He}, xn)^{154-x}\text{Tb}$ ,  $^{\text{nat}}\text{Gd}(\alpha, x)$ . Подбор на их основе оптимальных

условий облучения мишеней, чтобы получить наибольшую активность целевого продукта при наименьшем содержании радионуклидных примесей;

3) разработка радиохимических методик выделения радионуклидов тербия из облученных мишеней без носителя;

4) исследование комплексообразования радионуклидов тербия на примере  $^{155}\text{Tb}$  с биомолекулой – средством доставки (конъюгатом функциональной части соматостатина с лигандом DOTA), и исследование устойчивости данного комплекса *in vitro*.

#### **Научная новизна:**

- Получены сечения реакций образования  $^{149,150,151,152}\text{Tb}$  посредством облучения обогащённой мишени  $^{151}\text{Eu}$   $^3\text{He}$ -частицами с энергией от 70 МэВ до 20 МэВ;

- получены сечения реакций образования  $^{149,150,151,152,153}\text{Tb}$  посредством облучения обогащённой мишени  $^{151}\text{Eu}$   $\alpha$ -частицами с энергией от 60 МэВ до 19 МэВ;

- получены сечения реакций образования  $^{155,157}\text{Dy}$  и  $^{153,154,154m,154m2,155,156}\text{Tb}$  посредством облучения природной мишени  $^{\text{nat}}\text{Gd}$   $\alpha$ -частицами с энергией от 60 МэВ до 20 МэВ;

- создана методика двухстадийного выделения  $^{155}\text{Tb}$  из оксида гадолиния природного изотопного состава через промежуточное образование  $^{155}\text{Dy}$  с помощью колоночной хроматографии на сорбенте LN, обеспечивающая высокую радионуклидную чистоту  $^{155}\text{Tb}$ ;

- проведено исследование комплексообразования конъюгата функциональной части соматостатина с лигандом DOTA с радионуклидом  $^{155}\text{Tb}$ .

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

Данные по облучению европиевых и гадолиниевых мишеней с образованием  $^{149}\text{Tb}$ ,  $^{152}\text{Tb}$ ,  $^{155}\text{Tb}$  могут быть применены для оптимизации условий



производства указанных радионуклидов. Также приведенные результаты дополняют литературные данные о фундаментальных основах процессов получения радионуклидов с помощью ускорителей.

Предложенные пути получения радионуклидов  $^{149}\text{Tb}$ ,  $^{152}\text{Tb}$ ,  $^{155}\text{Tb}$  позволяют сделать их значительно более доступными. Это приведет к новым радиофармпрепаратам для персонализированной медицины, превосходящим по своим возможностям аналоги на основе  $^{177}\text{Lu}$  и других бета-излучателей.

Результаты исследования комплексообразования радионуклида  $^{155}\text{Tb}$  с конъюгатом DOTA-тетрапептид открывают путь к их дальнейшим исследованиям *in vivo*, а также позволяют синтезировать другие аналогичные меченые препараты ( $^{149, 152, 155}\text{Tb}$ -DOTA-TATE).

### **Методология диссертационного исследования**

В рамках данной работы были использованы следующие методы и подходы:

Разработанные радиохимические методики могут быть масштабированы для промышленного производства радионуклидов тербия. **Личный вклад автора** состоит в следующих пунктах:

- Проведение критического обзора литературных данных;
- изготовление гадолиниевых мишеней;
- сборка мишенных конструкций для облучения на циклотроне;
- обработка спектров, полученных при  $\alpha$ - и  $\gamma$ -спектрометрии;
- расчёт сечений образования и выходов радионуклидов;
- радиохимическая переработка облученных мишеней;
- исследование комплексообразования конъюгата DOTA-тетрапептид с радионуклидом  $^{155}\text{Tb}$ ;
- проведение экспериментов по определению стабильности комплекса *in vitro* с помощью ТСХ;

- подготовка публикаций по выполненной работе.

### **Степень достоверности и апробация результатов:**

Достоверность данных экспериментов обеспечена использованием современных методов исследования и стандартных образцов. Все эксперименты проводили несколько раз. Для анализа данных использовали современные методы статистической обработки. Полученные в работе результаты соответствуют результатам моделирования с помощью широко применяемых программных продуктов и подтверждаются современными исследованиями в данной тематике.

Результаты работы были представлены в виде устных докладов на конференциях: Обнинск, Россия; IV Международная научно-практическая конференция «Радиофарма-2021», Переславль-Залесский, Россия; VIII Всероссийский с международным участием Молодежный научный форум «Open Science» (2021), Гатчина, Россия, Международная научная конференция студентов, аспирантов и молодых учёных «Ломоносов-2019», «Ломоносов-2020», Москва, Россия; II Международный научно-технический семинар «Производство  $\alpha$ -эмиттеров и перспективы создания РФП на их основе» (2019).

### *Публикации*

По материалам диссертации опубликованы 4 статьи в международных журналах, индексируемых международными базами Web of Science, Scopus, и 5 тезисов докладов.

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

- 1) получение короткоживущего  $\alpha$ -эмиттера  $^{149}\text{Tb}$  возможно путём облучения мишеней, содержащих обогащенный изотоп  $^{151}\text{Eu}$ ,  $^3\text{He}$ -частицами, а процесс его выделения из материала мишени посредством экстракционной хроматографии на сорбенте LN занимает не более одного периода полураспада;

- 2) получение  $\beta^+$ -эмиттера  $^{152}\text{Tb}$  осуществимо при облучении мишеней, содержащих обогащенный изотоп  $^{151}\text{Eu}$ ,  $\alpha$ -частицами, а радионуклидная чистота может быть повышена путём уменьшения энергетического диапазона  $\alpha$ -частиц до промежутка 42-34 МэВ;
- 3) получение оже/ $\gamma$ -эмиттера  $^{155}\text{Tb}$  с высокой радионуклидной чистотой возможно при облучении гадолиниевых мишеней  $\alpha$ -частицами средней энергии через промежуточное образование  $^{155}\text{Dy}$ ;
- 4) выделение целевых радионуклидов из мишеней возможно с высоким коэффициентом разделения при помощи колоночной хроматографии с использованием смолы LN Resin;
- 5) комплексообразование конъюгата функциональной части соматостатина с лигандом DOTA с радионуклидом  $^{155}\text{Tb}$  приводит к образованию стабильного комплекса, пригодного для дальнейшего исследования в качестве кандидата на роль РФП.

### **Структура и объем диссертации**

Диссертация выполнена на 162 листах печатного текста и состоит из:

- введения;
- обзора литературных данных;
- описания материалов и методов исследования;
- результатов и их обсуждения;
- выводов;
- списка цитируемой литературы.

Список цитируемой литературы включает 118 источников. Работа содержит 77 рисунков и 13 таблиц.

## 1. Обзор литературы

### 1.1. Краткий экскурс в историю развития ядерной медицины

Рождение ядерной медицины относится к временному промежутку с 1934 года, когда Ф. Жолио и И. Кюри впервые искусственно получили новый радионуклид [1], до 1946 года, когда радионуклиды, наработанные в реакторе, стали доступны для исследований в Национальной Лаборатории Ок-Ридж. Несмотря на ранние открытия Лоуренсом поглощения  $^{32}\text{P}$  опухолями и его последующую доказанную терапевтическую ценность, радионуклид  $^{32}\text{P}$  имеет ограниченное диагностическое применение, поскольку его излучение плохо подходит для сканирования. Тем не менее, подсчитывая тормозное излучение  $^{32}\text{P}$ , было обнаружено, что повышенная скорость счета подозрительных поражений свидетельствует об их злокачественности [2].

Существенно подстегнула развитие ядерной медицины новость об успешной терапии случая метастатической аденокарциномы щитовидной железы, вылеченного по принципу специфического внутреннего облучения радионуклидом йода  $^{131}\text{I}$  [3]. После этого  $^{131}\text{I}$  пробовали использовать для диагностики и терапии других типов злокачественных новообразований, и в 1948 году было проведено исследование по распределению дийодофлуоресцеина с меткой  $^{131}\text{I}$  в организме, и доказано, что он способен определять злокачественные новообразования в мозге [4], однако значимого успеха в этой области достигнуто не было, в основном из-за непрочности связи йода с углеродом.

Параллельно с исследованиями, направленными на изучение свойств и применимости  $^{131}\text{I}$ , был также впервые получен радионуклид технеция  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ . Создание генератора для производства этого радионуклида в 1960-х годах способствовало его медицинскому использованию [5,6]. Эта генераторная система приобрела популярность и сохранила её по сей день, так как у материнского радионуклида ( $^{99}\text{Mo}$ ) период полураспада составляет 66 часов, а у дочернего

( $^{99m}\text{Tc}$ ) период полураспада составляет 6 часов. Различия в периодах полураспада и химических свойствах молибдена и технеция подходят для их разделения в генераторе. Это разделение можно повторять много раз, и такая система обеспечивает почти непрерывную подачу радионуклидов по невысокой цене. Основные усилия были затрачены на развитие химии для включения технеция- $^{99m}\text{Tc}$  в полезные биологические молекулы. Результаты включают радиофармпрепараты, которые оценивают сердечную функцию, кровоток и костные метастазы с помощью ОФЭКТ. До сих пор  $^{99m}\text{Tc}$  используется в 85% всех диагностических сканирований в ядерной медицине, проводимых в мире – это около 30 миллионов обследований пациентов ежегодно [7] и занимает первое место в мире по нарабатываемой в год активности [8]. Однако низкая чувствительность, временное и пространственное разрешение ОФЭКТ в сочетании с непростой химией технеция являются ключевыми проблемами при разработке новых агентов  $^{99m}\text{Tc}$  для визуализации более конкретных мишеней. В настоящее время к этим проблемам прибавилась ещё одна, связанная с производством генератора. Материнский радионуклид  $^{99}\text{Mo}$  обычно выделяют в результате распада  $^{235}\text{U}$  в ядерных реакторах, однако периодические сбои поставок привели к поиску альтернативных вариантов.

В середине 1970-х годов был предложен новый метод визуализации радионуклидных индикаторов в организме, основанный на регистрации пары гамма-квантов, возникающих в процессе аннигиляции позитронов с электронами и разлетающихся в противоположных направлениях [9]. Так как данный метод подразумевает использование радионуклидов, испускающих позитроны, он был назван позитронно-эмиссионной томографией (ПЭТ). Первоначальные инструменты обеспечивали изображения в ограниченном осевом поле зрения и поэтому использовались для оценки небольших органов, таких как мозг и сердце. К началу 1980-х годов были предприняты усилия по созданию современных инструментов, которые могли бы отображать все тело с расширенными полями

обзора, которые были значительно улучшены за последние десятилетия. Кроме того, в конце 1970-х годов группа исследователей изучила ряд функций возбуждения эмиттеров позитронов, чтобы продемонстрировать, что простой низкоэнергетический ускоритель протонов может производить необходимые количества радионуклидов для ПЭТ-сканирования [10]. Был разработан и создан циклотрон, предназначенный для доставки больших количеств фтора-18, углерода-11 и кислорода-15 в ПЭТ-центры. В настоящее время более тысячи таких циклотронов расположены по всему миру, обеспечивая инфраструктуру для поставки  $^{18}\text{F}$ -ФДГ и других индикаторов ПЭТ [11]. Заняв свою нишу в ПЭТ-КТ,  $^{18}\text{F}$  стал лидером по числу стран, его производящих [8].

Тем не менее,  $^{18}\text{F}$ -ФДГ имеет ряд недостатков. ФДГ - аналог глюкозы, вследствие чего создаёт повышенную дозовую нагрузку на те органы, которые в норме физиологически поглощают глюкозу (например, головной мозг, миокард, желудок и печень). По той же причине введение этого препарата запрещено беременным и кормящим женщинам. Радионуклид  $^{18}\text{F}$  имеет короткий период полураспада (109,77 мин), и его поставки возможны только в места, находящиеся в непосредственной близости от циклотрона. Также, химия неметаллов предполагает создание соединений на основе ковалентных связей, которые, безусловно, очень устойчивы, однако требуют значительно больше времени и усилий при производстве, чем синтез комплексных соединений с металлами.

Не стоит также забывать, что визуализация опухоли – необходимое дополнение к главной роли ядерной медицины, заключающейся в лечении онкологических заболеваний. Вдохновлённые успехами в лечении рака щитовидной железы с помощью йода-131, учёные всего мира нацелены не просто подобрать оптимальный радионуклид для визуализации опухоли, но создать такую систему, которая была бы в то же время эффективна в терапии онкологических заболеваний. На основании этой идеи появилось понятие

тераностика – отрасль медицины, которая объединяет молекулярную диагностику и терапию. С её помощью возможно не только эффективное выявление и оценка заболевания на клеточном и молекулярном уровне, но и разработка соответствующей целевой терапии. Причём интересен не только прямой порядок действий диагностика – терапия, позволяющий спрогнозировать доставку лекарственного средства, но и терапия – диагностика, применимый для контроля ответа на терапию. К тому же, использование тераностических средств поспособствовало бы снижению дозовой нагрузки на организм, так как предварительное использование визуализирующего агента позволило бы (1) выделить группу пациентов, имеющих отклик на препарат, (2) оптимизировать дозировку радиотерапевтического препарата для конкретного пациента, что позволит снизить дозу облучения критических органов и здоровых тканей и тем самым уменьшить побочные эффекты

На данный момент существует несколько принципиальных задач, решение которых необходимо для развития тераностики. Один из основных вопросов состоит в эквивалентности диагностического и терапевтического препаратов. Безусловно, конечной целью служат химически и, следовательно, биологически идентичные соединения. Для этого подойдут как отдельные радионуклиды, по характеристикам распада применимые и для диагностики, и для терапии (например, при распаде  $^{149}\text{Tb}$  происходит испускание  $\alpha$ -частиц, применимых для терапии, и  $\beta^+$ -частиц для ПЭТ), так и радионуклиды одного элемента ( $^{152}\text{Tb}$  для ПЭТ или  $^{155}\text{Tb}$  для ОФЭКТ в совокупности с  $^{161}\text{Tb}$  для терапии, Таблица 1). В настоящее время применяется лишь одна тераностическая система на основе одного элемента – это пара  $^{123}\text{I}$  и  $^{131}\text{I}$ , которые, как уже было сказано ранее, крайне сложно адаптировать под разные виды рака в связи с его химическими свойствами. Несмотря на это, возможно использование неполных аналогов в виде радионуклидов различных металлов, например, диагностические  $^{111}\text{In}$  и  $^{68}\text{Ga}$ , и соответствующие им терапевтические  $^{90}\text{Y}$  и  $^{177}\text{Lu}$ . Они представляют собой

трехвалентные металлы, способные связываться с одним и тем же бифункциональным хелатором, через который возможно присоединение к биологическому вектору, отвечающему за адресную доставку РФП к опухоли. Тем не менее, существуют различия в их химических структурах, которые могут влиять на биологические свойства [12,13]. Например, при использовании тераностической пары  $^{68}\text{Ga}/^{177}\text{Lu}$ , основная идея тераностики выполняется, и при введении в организм сначала РФП  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA можно оценить эффективность последующего введения  $^{177}\text{Lu}$ -PSMA, а также оценить результат лечения [14]. Однако в данных условиях невозможна персонализация дозовой нагрузки на организм, и пациентов лечат стандартными действиями радиотерапевтического средства, меченного  $^{177}\text{Lu}$ .

Таким образом, необходимы новые подходы, чтобы, наконец, внутренняя лучевая терапия приобрела индивидуальный характер для каждого пациента и наносила меньший вред здоровым органам и тканям.

## 1.2. Свойства и получение радионуклидов тербия

### *Ядерные данные радионуклидов тербия*

Тербий имеет 4 радионуклида, перспективных для ядерной медицины. Например, возможна наработка уникального радионуклида  $^{149}\text{Tb}$  с периодом полураспада 4,118 ч, который испускает  $\alpha$ -частицы, применимые для терапии, и  $\beta^+$ -частицы, используемые в ПЭТ. Кроме него в диагностике может быть использован  $\beta^+$ -эмиттер  $^{152}\text{Tb}$  (17,5 ч) в ПЭТ или  $^{155}\text{Tb}$  (мягкие  $\gamma$ -линии) в ОФЭКТ, а для терапии также подойдёт  $^{161}\text{Tb}$ , испускающий  $\beta^-$ -частицы. Идентичные химические свойства этих радионуклидов позволяют получать радиофармацевтические препараты с идентичной фармакокинетикой, что так важно на текущей стадии развития тераностики [15].

О перспективе использования радионуклида тербия-149 впервые было сказано около 25 лет назад [16]. При исследовании терапевтических свойств  $\beta^-$ -



эмиттеров эффект оказался не таким значительным, как ожидалось. Было сделано предположение, что это связано со слишком большим пробегом  $\beta^-$ -частиц – до 12 мм, а значит, линейная передача энергии (ЛПЭ) слишком низкая для поражения конкретных клеток, к которым такие радионуклиды направляются. С другой стороны, у  $\alpha$ -частиц, испускаемых  $^{149}\text{Tb}$ , пробег всего 26 мкм, а ЛПЭ составляет 140 кэВ/мкм. Кроме того, исходя из теоретических данных, было рассчитано, что альфа-частицы примерно на два порядка эффективнее поглощаются в рассматриваемой ткани или слое клеток внутри органа [17]. И это влияет не только на то, что лечение проходит эффективнее, но и на то, что здоровые клетки в окружении пострадают значительно меньше. Также, как уже было сказано ранее, у  $^{149}\text{Tb}$  преимущество перед остальными  $\alpha$ -эмиттерами из-за способности к визуализации. Благодаря тому, что при распаде радионуклида  $^{149}\text{Tb}$  с вероятностью 83,3 % испускается позитрон, его местоположение в организме может быть определено с помощью ПЭТ-КТ, а наличие  $\gamma$ -линии с энергией 164,98 кэВ ( $I_\gamma$  26,4 %) способствует визуализации через ОФЭКТ.

Радионуклид  $^{152}\text{Tb}$  поначалу рассматривался как примесь  $^{149}\text{Tb}$ , однако с развитием ПЭТ-КТ ему стали уделять всё больше внимания. 100 % эмиттер позитронов, тербий-152 в сравнении с  $^{149}\text{Tb}$  имеет более долгий период полураспада (17,5 ч) и более вероятную  $\gamma$ -линию (344 кэВ – 63,5 %), в связи с чем его удобнее выделять из материала мишени, и проводить контроль радиохимического выхода с помощью  $\gamma$ -спектрометрии. На сегодняшний день именно со  $^{152}\text{Tb}$  были проведены клинические испытания [18], доказавшие эффективность радиофармпрепаратов на его основе.

Радионуклид  $^{155}\text{Tb}$  был предложен в качестве альтернативы  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  при ОФЭКТ, так как его наиболее вероятные гамма-линии 87 кэВ (32%) и 105 кэВ (25%) хорошо подходят для данного метода [19]. Возможность его использования в паре с терапевтическими радионуклидами, например,  $^{177}\text{Lu}$  ( $T_{1/2} = 6,65$  д),

который уже используется для лечения рака предстательной железы у мужчин [20], и тем более со  $^{149}\text{Tb}$  и  $^{161}\text{Tb}$ , которые хорошо себя показывают в доклинических исследованиях [21,22], подогревает интерес исследователей к данному радионуклиду. В настоящее время активно ведутся работы по использованию эмиттеров Оже-электронов в терапии онкологических заболеваний, и тербий-155 рассматривается как перспективный радионуклид [23]. Действительно, это возможно, так как все его гамма-линии не жёсткие, а вероятность их испускания невысокая. Сумма полной энергии «жестких» электронов с энергиями более 50 кэВ и полная энергия гамма-квантов и рентгеновских лучей превышает полную энергию «мягких» электронов с энергиями до 50 кэВ не более, чем в 10 раз.

Тем не менее, несмотря на впечатляющие ядерные данные и многочисленные примеры успешного применения РФП на основе радионуклидов тербия [15,18,19,21,22,24–38], полномасштабное производство не реализовано. Производство радионуклида в достаточных количествах и выделение без носителя из материала мишени являются двумя наиболее важными критериями использования радионуклида в области ядерной медицины. Существует несколько принципиально разных способов наработки радионуклидов, а именно: реакции, вызванные легкими частицами, реакции, протекающие под действием тяжелых ионов, и реакции скалывания. Первое упоминание в литературе по производству и исследованию функции возбуждения радионуклидов тербия относится к 1954 году, однако данная тема актуальна и на сегодняшний день [39,40]. Ниже будут рассмотрены основные исследованные способы получения протонно-избыточных радионуклидов тербия, а именно  $^{149,152,155}\text{Tb}$ .

#### *Производство радионуклида $^{149}\text{Tb}$*

Упоминания об изучении радионуклидов тербия начались с изучения  $^{149}\text{Tb}$ . Тогда данный радионуклид представлял интерес при исследовании наработки

радионуклидов в основном состоянии [41]. Дело в том, что единственное существующее метастабильное состояние  $^{149m}\text{Tb}$  распадается в  $^{149}\text{Gd}$  (99,978 %) и  $^{145}\text{Eu}$  (0,022 %). Таким образом, основное состояние  $^{149g}\text{Tb}$  может образоваться только в результате прямой ядерной реакции. Были представлены многочисленные сечения реакций под действием  $^{10,11}\text{B}$ ,  $^{12}\text{C}$ ,  $^{14,15}\text{N}$ ,  $^{16,18}\text{O}$ , а также  $^{19}\text{F}$  в энергетическом диапазоне от 150 МэВ до 35 МэВ на материале мишени от Ba до Nd. Материал мишени и вид тяжелых ионов подбирались таким образом, чтобы при каждом облучении образовывалось составное ядро тербия. Таким образом, рассматривались исключительно реакции  $\text{M}(\text{ТИ}, \text{xn})^{149}\text{Tb}$ , где М – материал мишени, ТИ – тяжелые ионы. Результаты данной работы свидетельствуют о том, что ни одна ядерная реакция по производству радионуклида  $^{149g}\text{Tb}$  с участием тяжелых ионов не дает высоких выходов целевого радионуклида. Наибольшее значение сечения реакции образования  $^{149g}\text{Tb}$  оказалось в реакции  $^{142}\text{Nd}(^{11}\text{B}, 4\text{n})^{149g}\text{Tb}$ , и составило менее 58 мб при средней энергии ионов  $^{11}\text{B}$  55,2 МэВ, что примерно на два порядка ниже теоретически рассчитанного. Напротив, в отношении  $^{149m}\text{Tb}$  ( $T_{1/2} = 4,16$  мин) было сделано предположение о том, что его функция возбуждения намного больше основного состояния. Также было отмечено, что отношение вероятности образования  $^{149m}\text{Tb}$  к  $^{149g}\text{Tb}$  очень быстро увеличивается с увеличением энергии, на основании чего был сделан вывод, что  $^{149m}\text{Tb}$  имеет более высокий спин, чем  $^{149g}\text{Tb}$ , а изомерный переход маловероятен.

Спустя несколько лет часть экспериментов была повторена группой учёных во главе с Kossakowski [42]. В частности, были измерены сечения ядерной реакции  $^{141}\text{Pr}(^{12}\text{C}, 4\text{n})^{149}\text{Tb}$ . Результат данной работы был гораздо более многообещающим для производства рассматриваемого медицинского радионуклида, значение сечения реакции составило 408 мб при энергии ионов  $^{12}\text{C}$  77,4 МэВ, что более чем на порядок превысило данные предыдущей работы. Учитывая, что  $^{141}\text{Pr}$  является единственным стабильным природным изотопом, а

максимальное значение функции возбуждения находится в области средних энергий, этот метод мог бы стать основным для рутинного производства  $^{149}\text{Tb}$ .

Тем не менее, позже данная реакция была исследована дополнительно [43], в результате чего был сделан заключительный вывод о том, что данный метод всё же не пригоден для наработки радионуклида  $^{149}\text{Tb}$  в количестве, достаточном для медицинских исследований. Выход данного радионуклида на толстой празеодимовой мишени составил 85 кБк/мкАч, при условии начальной энергии  $^{12}\text{C}$  71,5 МэВ, что соответствует результатам по сечению реакции, приведенным в работе [41]. Данные работы [42] не подтвердились.

Хотя производство  $^{149}\text{Tb}$  по прямым реакциям с тяжелыми ионами невозможно, альтернативный путь наработки данного радионуклида, задействующий косвенный маршрут получения через распад образующегося  $^{149}\text{Dy}$  представляет из себя исследовательский интерес.  $^{149}\text{Dy}$  ( $T_{1/2} = 4,20$  мин) полностью распадается в  $^{149}\text{Tb}$ , а сечения реакций образования данного радионуклида при участии тяжелых ионов на 1-2 порядка выше, чем для дочернего радионуклида [44]. В работе [45] были показаны результаты трёх схожих методов наработки и химической очистки  $^{149}\text{Tb}$ : мишени из  $^{\text{nat}}\text{Nd}$ ,  $^{142}\text{Nd}$  и  $^{141}\text{Pr}$  облучали ядрами  $^{12}\text{C}$ . Выяснилось, что при облучении мишени из  $^{142}\text{Nd}$  выход  $^{149}\text{Tb}$  выше, чем при облучении мишени из  $^{141}\text{Pr}$ . Празеодимовая мишень демонстрирует максимальное значение функции возбуждения при 65 МэВ, равное 37 мб [41]. Сечение реакции образования  $^{149}\text{Tb}$  на неодимовой мишени, обогащенной по изотопу  $^{142}\text{Nd}$ , достигает величины 446 мб при энергии налетающих частиц 97 МэВ. Таким образом, мишень  $^{\text{nat}}\text{Nd}$ , содержащая 27,152 %  $^{142}\text{Nd}$ , также даёт более высокий выход тербия-149 по сравнению с мишенью  $^{141}\text{Pr}$ . Сечение образования  $^{149}\text{Dy}$  в такой реакции составляет до 100 мб в точке максимума [44]. На основании сделанных выводов был проведён эксперимент по облучению неодимовой мишени природного изотопного состава ядрами  $^{12}\text{C}$  в

течение 75 мин. Полученные результаты показали, что количество  $^{149}\text{Tb}$  в описанных условиях эксперимента составило 2,6 МБк через 20 мин после окончания облучения. Из этого следует, что при облучении мишени, обогащенной по изотопу  $^{142}\text{Nd}$  (до 97 %), толщиной порядка 60 мг/см<sup>2</sup> ионами  $^{12}\text{C}$  с энергией 120 МэВ и интенсивностью 50-100 мкА в течение 8-10 часов можно получить на конец облучения ~ 15-30 ГБк  $^{149}\text{Tb}$  соответственно [46–48]. Такие количества считаются более чем достаточными для рутинной работы с этим радионуклидом, а значит, предложенный метод может быть пригоден для дальнейшего химического и биологического анализа радионуклида  $^{149}\text{Tb}$ .

В другой работе говорится об облучении мишени  $^{144}\text{Sm}$  моноизотопного состава ионами  $^7\text{Li}$ , при котором составное ядро  $^{151}\text{Tb}$  при отщеплении 2 нейтронов переходит в  $^{149}\text{Tb}$  [49]. Результат измерений, а также теоретические расчеты показали сечение реакции образования  $^{149}\text{Tb}$  до 45 мб при энергии налетающих частиц  $^7\text{Li}$  28 МэВ, однако в данной работе отсутствует указание, какое именно состояние, основное, метастабильное или суммарное, даёт такое сечение реакции. Тем не менее, даже при условии, что представленная функция возбуждения описывает только образование основного состояния, этого недостаточно для рутинного производства радионуклида  $^{149}\text{Tb}$  в медицинских целях.

С другой стороны, помимо ядерных реакций с участием тяжелых ионов, были исследованы реакции получения  $^{149}\text{Tb}$  под действием легких частиц. Сечения образования медицинских радионуклидов в таких реакциях обычно относительно высоки (более 1 барн), однако производство  $^{149}\text{Tb}$  в значительной степени затруднено в связи с удалённостью данного радионуклида от стабильных изотопов на нуклидной карте (рис. 2).

|                              |                             |                                |                              |                                           |                               |                              |                              |                              |                              |                              |
|------------------------------|-----------------------------|--------------------------------|------------------------------|-------------------------------------------|-------------------------------|------------------------------|------------------------------|------------------------------|------------------------------|------------------------------|
| <sup>149</sup> Tb<br>4,118 ч | <sup>150</sup> Tb<br>3,48 ч | <sup>151</sup> Tb<br>17,609 ч  | <sup>152</sup> Tb<br>17,5 ч  | <sup>153</sup> Tb<br>2,34 д               | <sup>154</sup> Tb<br>21,5 ч   | <sup>155</sup> Tb<br>5,32 д  | <sup>156</sup> Tb<br>5,35 д  | <sup>157</sup> Tb<br>71 г    | <sup>158</sup> Tb<br>180 л   | <sup>159</sup> Tb            |
| <sup>148</sup> Gd<br>71,1 г  | <sup>149</sup> Gd<br>9,28 д | <sup>150</sup> Gd<br>1,79E+6 л | <sup>151</sup> Gd<br>123,9 д | <sup>152</sup> Gd<br>0,2 %<br>1,08E+14 л  | <sup>153</sup> Gd<br>240,4 д  | <sup>154</sup> Gd<br>2,18 %  | <sup>155</sup> Gd<br>14,80 % | <sup>156</sup> Gd<br>20,47 % | <sup>157</sup> Gd<br>15,65 % | <sup>158</sup> Gd<br>24,84 % |
| <sup>147</sup> Eu<br>24,1 д  | <sup>148</sup> Eu<br>54,5 д | <sup>149</sup> Eu<br>93,1 д    | <sup>150</sup> Eu<br>36,9 л  | <sup>151</sup> Eu<br>47,81 %<br>1,7E+18 л | <sup>152</sup> Eu<br>13,517 л | <sup>153</sup> Eu<br>52,19 % | <sup>154</sup> Eu<br>8,601 л | <sup>155</sup> Eu<br>4,753 л | <sup>156</sup> Eu<br>15,19 д | <sup>157</sup> Eu<br>15,18 ч |

Рис. 2. Нуклидная карта элементов в области нейтронодефицитных радионуклидов тербия. Белым цветом окрашены стабильные ядра, фиолетовым долгоживущие, зеленым нейтроноизбыточные ядра, а желтым нейтронодефицитные. Проценты показывают распространенность ядер в природе

В природе, помимо стабильных изотопов гадолиния и европия, из которых возможно получение <sup>149</sup>Tb по реакциям под действием лёгких частиц, встречаются также долгоживущие радионуклиды <sup>152</sup>Gd (0,20 %, T<sub>1/2</sub> = 1,08·10<sup>14</sup> лет) и <sup>151</sup>Eu (47,81 %, T<sub>1/2</sub> = 1,7·10<sup>18</sup> лет). Однако даже при их облучении легкими частицами требуется значительная энергия налетающих частиц для вылета необходимого количества нейтронов из составного ядра, а значит, открывается больше каналов реакций, вследствие чего уменьшается радионуклидная чистота.

В 2012 году группой учёных была проведена реакция получения <sup>149</sup>Tb посредством облучения мишени <sup>152</sup>Gd<sub>2</sub>O<sub>3</sub> протонами с энергией до 70 МэВ [50]. Максимум функции возбуждения реакции <sup>152</sup>Gd(p,4n)<sup>149</sup>Tb составил около 250 мб при энергии 42 МэВ в пересчёте на мишень <sup>152</sup>Gd без примесей. Однако мишень, используемая в данном эксперименте, имела уровень обогащения <sup>152</sup>Gd только 30,6 %. Дело в том, что производство мишени, обогащенной данным изотопом гадолиния, в настоящее время затруднено и очень затратно из-за низкого содержания в природной смеси (0,20 %). С другой стороны, все остальные стабильные изотопы гадолиния имеют бóльшую массу, вследствие чего пути образования <sup>149</sup>Tb (например, <sup>154</sup>Gd(p,6n) возможны при ещё большей энергии

протонов. В работе было показано, что вклады реакций  $^{154}\text{Gd}(p,6n)$  и  $^{155}\text{Gd}(p,7n)$  действительно малы и проявляются только при энергиях выше 55 МэВ. Несмотря на то, что реальная функция возбуждения составляла всего порядка 1/3 от теоретически рассчитанных значений, выход  $^{149}\text{Tb}$  на толстой гадолиниевой мишени моноизотопного состава  $^{152}\text{Gd}$  составил бы до 2,6 ГБк/мкАч при облучении мишени протонами с энергией до 70 МэВ. Этот метод приводит к образованию значительно большего количества  $^{149}\text{Tb}$ , чем описанные выше пути производства с использованием тяжелых ионов, однако имеет существенные недостатки. Во-первых, как уже было сказано ранее, важным вопросом является обогащение природной смеси гадолиния изотопом  $^{152}\text{Gd}$ . Во-вторых, стандартные ускорители частиц могут обеспечить энергию протонов до 30 МэВ, то есть рассчитаны на реакции  $(p,n)$  и  $(p,2n)$ . И наконец, исходя из теоретических расчетов, чистота получаемого продукта не будет высокой, в связи с протекающими реакциями  $(p,n)$ ,  $(p,2n)$  и  $(p,3n)$ . Таким образом, данный метод имеет большие перспективы развития, но в настоящее время практически не осуществим.

Другой возможный вариант был рассмотрен в статье [51], где европиевую мишень, обогащенную изотопом  $^{151}\text{Eu}$ , облучали  $^3\text{He}$ -частицами с энергией до 70 МэВ. Полученные результаты позволили определить активность радионуклидов тербия, которые могут быть получены исследуемым методом. Выход  $^{149}\text{Tb}$  на насыщение составил 129 МБк/мкА. В связи с этим можно сделать вывод, что предложенный способ позволяет получать  $\alpha$ -излучатель  $^{149}\text{Tb}$  в количествах, достаточных для доклинических и клинических исследований и, в конечном итоге, для практического использования в радиоиммунотерапии. Поскольку содержание  $^{151}\text{Eu}$  в природной смеси европия составляет 47,81%, такой метод наработки  $^{149}\text{Tb}$  имеет преимущество перед предыдущим, однако вопросы, связанные с ограниченностью подобных циклотронных установок в мире и радионуклидной чистотой конечного продукта, остаются открытыми. Помимо целевого радионуклида тербия-149 нарабатываются соседние радионуклиды,

значительно уменьшающие радиохимический выход, например,  $^{150,151}\text{Tb}$ . Превышение выхода  $^{151}\text{Tb}$  по сравнению с  $^{149}\text{Tb}$  составляло 6,5–12 раз для начальной энергии  $^3\text{He}$  50–70 МэВ и 2,6–5 раз для  $^{150}\text{Tb}/^{149}\text{Tb}$ .

В настоящее время для исследования перспектив радионуклида  $^{149}\text{Tb}$  в медицине используется реакция скалывания на танталовой мишени. К реакциям скалывания относят ядерные реакции, в которых легкая частица высокой энергии (как правило, сотни МэВ), сталкиваясь с тяжелым ядром, приводит к отщеплению большого числа лёгких фрагментов от ядра-мишени. С другой стороны, образуется второе ядро, имеющее значительно большую массу. Было обнаружено, что протоны с энергиями выше 20 МэВ могут вызывать реакции скалывания всех тяжелых ядер. В связи с чем такие реакции также стали использовать для получения перспективных радионуклидов, в том числе медицинских радионуклидов тербия.

Первые попытки производства  $^{149}\text{Tb}$  по реакции скалывания были проведены в 60-е годы XX века [52–55]. Тогда в качестве мишени использовали тантал, золото и висмут. Мишень подвергалась облучению протонов с высокой энергией (до 30 ГэВ). Стоит отметить, что реакция получения тербия-149 в реакциях скалывания изначально не являлась конечной целью, а использовалась в качестве мониторинговой реакции для оценки тока пучка протонов. Это связано с тем, что  $^{149}\text{Tb}$  легко идентифицировать благодаря его  $\alpha$ -излучению. Сечения реакции образования тербия были измерены в каждой из вышеприведенных статей. Чаще всего его давали на вероятность  $\alpha$ -распада, так как именно это было ключевым преимуществом  $^{149}\text{Tb}$ . Было обнаружено, что в энергетическом диапазоне протонов от 0,2 до 30 ГэВ наблюдается пик сечения данных реакций. Для реакции скалывания на танталовой мишени пик приходится на энергию протонов 1-1,7 ГэВ, на золотой мишени – 1,3-2 ГэВ, а на висмутовой – 2,0-3,2 ГэВ [52]. Однако вплоть до 30 ГэВ сечение данной реакции падает незначительно [53,54]. В работе



[55], напротив, показан быстрый рост сечения данной реакции на золотой мишени в области энергий 0,2-0,5 ГэВ.

Таким образом, к моменту появления интереса к данному радионуклиду со стороны ядерной медицины [16], имелась значительная информационная база о производстве  $^{149}\text{Tb}$  таким методом. Впервые тербий-149 был наработан по реакции скалывания для медицинских исследований в работе [56]. Параллельно с исследованием облучения неодимовых и празеодимовых мишеней ядрами тяжёлых элементов, в Европейском Центре ядерных исследований (CERN, Швейцария) был подобран оптимальный вариант для производства  $^{149}\text{Tb}$ . Для этого использовали протоны с энергией 1-1,4 ГэВ, в качестве мишени использовали танталовую пластину. Прогноз работоспособности данной установки был весьма оптимистичен [47]. С использованием установки ISOLDE (онлайн-сепаратор изотопов при нагревании мишени до  $2000^\circ\text{C}$  с последующим разделением ионов по атомной массе) были произведены партии радионуклида  $^{149}\text{Tb}$ , очищенного от примесей, до 1 ГБк. Безусловно, такой метод получения  $^{149}\text{Tb}$  очень эффективен, однако до сих пор установки, подобные CERN в Швейцарии, уникальны и немногочисленны.

Достоинства и недостатки основных вышеописанных методов наработки радионуклида тербия-149 представлены в Таблице 2.

Таблица 2. Основные методы получения радионуклида  $^{149}\text{Tb}$

| Реакция                             | Достоинства                       | Недостатки                                                                                               | Источник |
|-------------------------------------|-----------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------|
| $^{141}\text{Pr}(^{12}\text{C},4n)$ | Доступность облучаемого материала | Низкий выход реакции, низкая чистота продукта, необходимость ускорения тяжелых ядер до $> 70\text{ МэВ}$ | [43]     |

|                                                                                       |                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                              |      |
|---------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|
| $^{142}\text{Nd}(^{12}\text{C},5\text{n})^{149}\text{Dy} \rightarrow ^{149}\text{Tb}$ | Средний выход реакции, доступность облучаемого материала                                                  | Низкая чистота продукта, необходимость ускорения тяжелых ядер до $> 100$ МэВ                                                                                                                                                                                                                 | [44] |
| $^{152}\text{Gd}(\text{p},4\text{n})$                                                 | Высокий выход реакции                                                                                     | Распространение $^{152}\text{Gd}$ в природе – 0,2% $\Rightarrow$ невозможность использования обогащенного материала, присутствие примесей $^{150,151}\text{Tb}$ в количествах, сопоставимых или превышающих количество целевого радионуклида, необходимость ускорения протонов до $> 70$ МэВ | [50] |
| $^{151}\text{Eu}(^3\text{He},5\text{n})$                                              | Средний выход реакции, доступность облучаемого материала, отсутствие критических радиохимических примесей | Наличие примеси $^{150}\text{Tb}$ ( $\sim 650$ % по активности) и $^{151}\text{Tb}$ ( $\sim 260$ % по активности), необходимость ускорения $^3\text{He}$ -частиц до 70 МэВ                                                                                                                   | [51] |
| $^{\text{nat}}\text{Ta}(\text{p},\text{x})$                                           | Средний выход реакции, доступность облучаемого материала, получение ультрачистого продукта                | Необходимость ускорения протонов до 1,4 ГэВ, высокая стоимость оборудования для масс-сепарации                                                                                                                                                                                               | [56] |

Исходя из результатов сравнения существующих методов наработки  $^{149}\text{Tb}$ , можно сделать вывод, что все они имеют значительные недостатки, критически влияющие на распространение производства  $^{149}\text{Tb}$  в мировом масштабе. Это либо доступность циклотронных установок, позволяющих настраивать необходимые условия, либо доступность мишенного материала, либо радионуклидная чистота конечного продукта. Таким образом, необходим поиск перспективных методов получения радионуклида  $^{149}\text{Tb}$ .

### *Производство радионуклида $^{152}\text{Tb}$*

В то время как для наработки радионуклида  $^{149}\text{Tb}$  требуются преимущественно высокоэнергетические реакции с вылетом от 4 до 7 нейтронов (например,  $^{141}\text{Pr}(^{12}\text{C},4\text{n})$  или  $^{151}\text{Eu}(^3\text{He},5\text{n})$ ), а также существует проблема с экранированием  $^{149\text{m}}\text{Tb}$ , производство  $^{152}\text{Tb}$  происходит при гораздо более низких энергиях с вылетом на 3 нейтрона меньше в каждой аналогичной реакции. Одним из первых предложенных методов наработки  $^{152}\text{Tb}$  было облучение неодимовых и празеодимовых мишеней ядрами  $^{12}\text{C}$  [45]. Так как такой же метод был предложен для производства  $^{149}\text{Tb}$ , были проведены дополнительные расчеты для оптимизации наработки каждого из рассматриваемых радионуклидов. Отношение относительной активности  $^{149}\text{Tb}$  и  $^{152}\text{Tb}$  изменялось в зависимости от времени облучения. Было рассчитано, что более короткое время облучения менее шести часов минимизирует присутствие  $^{152}\text{Tb}$  в  $^{149}\text{Tb}$ . И наоборот, для достижения более высоких выходов  $^{152}\text{Tb}$  время облучения более 8-10 часов было бы подходящим. Таким образом, длительное облучение и длительное время выдержки мишени после облучения увеличат чистоту  $^{152}\text{Tb}$ .

Количественный эксперимент по облучению неодимовой мишени показал, что при облучении толстой мишени из неодима природного состава ядрами  $^{12}\text{C}$  с энергией 85 МэВ в течение 15,3 ч расчетная активность  $^{152}\text{Dy}$ , материнского радионуклида  $^{152}\text{Tb}$ , в конце цикла составила 100 МБк [57]. Период полураспада  $^{152}\text{Dy}$  составляет 2,38 ч, по отношению к периоду полураспада  $^{152}\text{Tb}$  время незначительное, поэтому перед началом разделения и подсчетом позитронной активности  $^{152}\text{Tb}$  мишень выдерживали до распада  $^{152}\text{Dy}$ . На основании проделанного эксперимента был проведён расчёт, позволяющий оценить активность  $^{152}\text{Tb}$  в зависимости от длительности облучения. Результат представлен на рис.3.

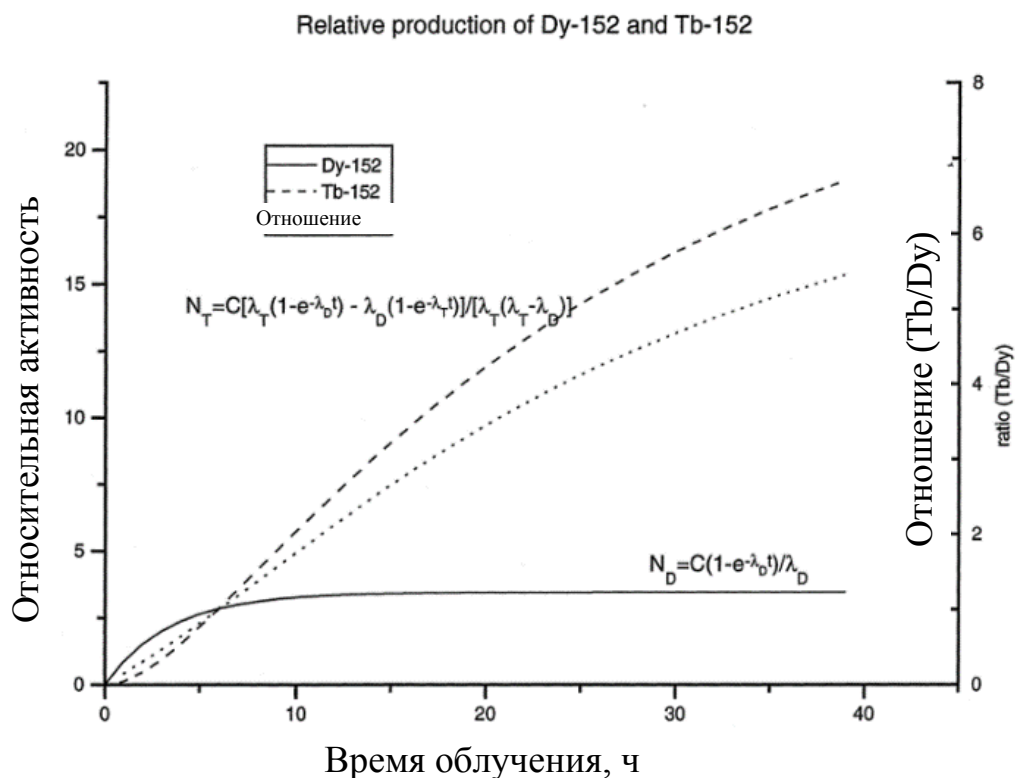


Рис. 3. Относительные выходы  $^{152}\text{Dy}$  и  $^{152}\text{Tb}$  при облучении неодимовой мишени ядрами  $^{12}\text{C}$  [57]

На рисунке 3 видно, что значение активности  $^{152}\text{Dy}$  выходит на плато при облучении мишени более 10 ч. В свою очередь, активность  $^{152}\text{Tb}$  растёт при увеличении времени облучения по экспоненциальному закону. При облучении мишени в течение 40 часов отношение активности  $^{152}\text{Tb}$  к  $^{152}\text{Dy}$  составит более 6. Дополнительная выдержка облучённой мишени в течение 10 ч позволит наработать активность  $^{152}\text{Tb}$ , достаточную для биологических экспериментов.

Стоит отметить, что на рубеже XX и XXI века было опубликовано сразу несколько работ индийского научного коллектива, изучающего производство  $^{152}\text{Tb}$ , а также наличие примесей в системе, при реакциях под действием тяжелых частиц [58–60]. Помимо исследования практической возможности наработки радионуклида  $^{152}\text{Tb}$ , данные работы также включают рекомендации по выделению тербия из облученной мишени. При облучении мишени  $\text{Nd}_2\text{O}_3$  ионами  $^{12}\text{C}$  с энергией до 80 МэВ были обнаружены радионуклиды  $^{150,151,152,153}\text{Tb}$ , а также

$^{152,153}\text{Dy}$  [58]. Так как радионуклиды тербия с гораздо большей вероятностью образуются результате распада радионуклидов диспрозия, нежели напрямую из ядерной реакции, был сделан вывод о том, что радионуклиды  $^{150,151}\text{Dy}$  также образуются в данной системе, однако в связи с их короткими периодами полураспада (7,17 мин и 17,9 мин соответственно) они не были обнаружены на  $\gamma$ -спектрах. В двух других работах проводится анализ метода получения радионуклидов тербия при облучении ядрами  $^{16}\text{O}$  с энергией 85 МэВ цериевой и лантановой мишеней [60,61]. Несмотря на то, что исходя из результатов расчётов программы RACE 2, значительное количество  $^{152}\text{Tb}$  ожидалось только после 90 МэВ, радионуклиды  $^{151,152}\text{Tb}$  в количестве 1 и 0,4 мкКи соответственно были обнаружены даже при облучении лантановой мишени ионами  $^{16}\text{O}$  с энергией 78,5 МэВ [59]. Таким образом, был сделан вывод о недостоверности данных программы RACE 2. Косвенная реакция получения радионуклидов тербия при облучении цериевых мишеней ионами  $^{16}\text{O}$  привела к образованию смеси радионуклидов  $^{151,152,153}\text{Tb}$  [60]. В  $\gamma$ -спектрах были также обнаружены материнские радионуклиды  $^{152,153}\text{Dy}$ , и сделан вывод о наработке короткоживущего  $^{151}\text{Dy}$  благодаря наличию  $^{151}\text{Tb}$  в системе.

В целом, изучив реакции получения  $^{152}\text{Tb}$  под действием тяжелых ионов, можно сделать вывод, что они более осуществимы, чем производство  $^{149}\text{Tb}$  данным способом. Во-первых, это связано с преимущественным переходом  $^{152\text{m}}\text{Tb}$  в  $^{152}\text{Tb}$  (78,9 %) при распаде, в отличие от свойств распада  $^{149\text{m}}\text{Tb}$ . Во-вторых, реакции образования  $^{152}\text{Tb}$  чаще всего находятся в области более низких энергий для рассматриваемых систем, что предполагает большую доступность метода на циклотронных установках.

Кроме того, образование  $^{152}\text{Tb}$  по ядерным реакциям, протекающим под действием лёгких частиц, также достижимо гораздо легче в сравнении с радионуклидом  $^{149}\text{Tb}$ . Например, чтобы наработка  $^{152}\text{Tb}$  прошла при облучении

$^{152}\text{Gd}$  протонами, необходима реакция  $^{152}\text{Gd}(p;n)$  с порогом всего 4,8 МэВ. Впервые подобный эксперимент был описан в работе [62]. Сечения образования нуклидов на тонкой мишени из гадолиния природного изотопного состава измерялись в диапазоне энергий протонов от 7 до 18 МэВ. В связи с тем, что в природной мишени отсутствует изотоп  $^{153}\text{Gd}$ , это позволяет определять сечение реакции  $^{152}\text{Gd}(p;n)^{152}\text{Tb}$  в рассматриваемом диапазоне даже при использовании необогащенной мишени. Практически полученная функция возбуждения сравнивается с результатами теоретических расчётов программ ALICE и EMPIRE. Результаты приведены на рис. 4.

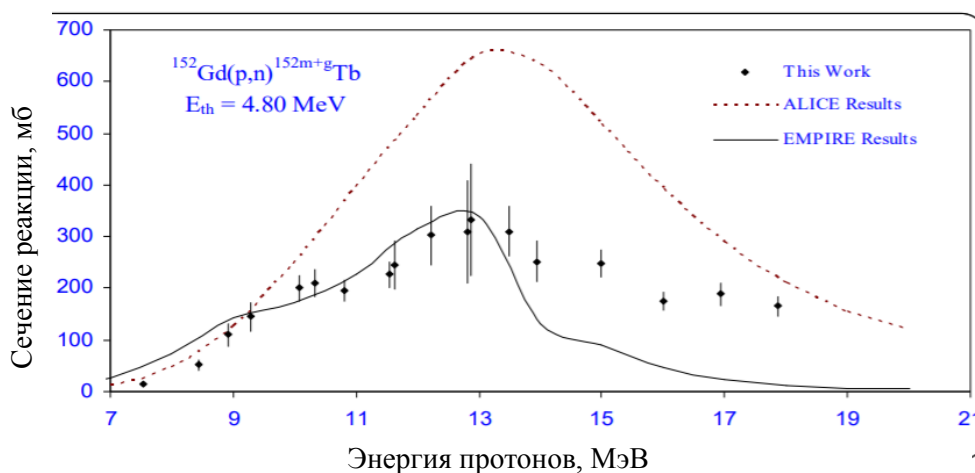


Рис. 4. Экспериментальная функция возбуждения образования  $^{152}\text{Tb}$  по реакции  $^{152}\text{Gd}(p;n)^{152}\text{Tb}$ , протекающей в необогащенной мишени, с данными, полученными в результате теоретических расчётов [62]

Форма представленных функций возбуждения, рассчитанных теоретически, немного отличается от расчетной. Авторы работы [62] предполагают, что причина этого связана с определением кумулятивных сечений. Обнаружено большое влияние варьирования различных параметров кодов на рассчитываемые функции возбуждения. Высокоэнергетическая хвостовая часть функций возбуждения может быть удовлетворительно воспроизведена, если в расчетах включена предравновесная составляющая. Из рисунка 4 хорошо видно, что измеренные

данные ниже теоретических предсказаний, полученных при использовании кода ALICE, и согласуются с EMPIRE, однако только до достижения максимального значения сечения. Тем не менее, сечение данной реакции на пике составило порядка 300 мб, что говорит о применимости данного метода для рутинного производства  $^{152}\text{Tb}$ . Реакции типа (p;n) широко распространены, что позитивно сказывается на доступности такого метода получения. С другой стороны, необходима предварительная очистка мишенного материала с целью увеличения содержания  $^{152}\text{Gd}$ , либо проведение масс-сепарации продукта из смеси радионуклидов тербия, нарабатываемых аналогичным путем на соседних, более распространенных в природе, изотопах гадолиния.

Позднее похожий эксперимент был проведен на циклотронном ускорителе Atomki [63]. Облучали гадолиниевую мишень, обогащенную по изотопу  $^{152}\text{Gd}$  до 30,6 %. В работе были исследованы функции возбуждения реакций  $^{152}\text{Gd}(p;n)^{152}\text{Tb}$  и  $^{152}\text{Gd}(p;\gamma)^{153}\text{Tb}$  в энергетическом диапазоне протонов от 8 МэВ до 3,5 МэВ. Было выяснено, что радионуклид  $^{153}\text{Tb}$  имеет наибольшее значение в данном энергетическом диапазоне, равное 3875 мб, а сечение реакции образования  $^{152}\text{Tb}$  в пересчёте на моноизотопную мишень из  $^{152}\text{Gd}$  достигло бы 101314 мб, или порядка 101 барн при энергии протонов 8 МэВ. Этот результат хорошо согласуется с данными, представленными в работе [62], что ещё раз доказало перспективность такого пути получения радионуклида  $^{152}\text{Tb}$ .

Другой интересный эксперимент с использованием протонов сравнительно низкой энергии для получения  $^{152}\text{Tb}$  был проведен на тандемном ускорителе Garching [64]. Здесь практический интерес скорее представляла пробоподготовка мишени, чем само облучение. Для эксперимента по наработке  $^{152}\text{Tb}$  была взята мишень  $^{152}\text{Gd}$  с чистотой выше 99 %. Мишень была изготовлена на изотопном сепараторе путем прямой ионной имплантации разделенного по массе пучка  $^{152}\text{Gd}$  в углеродную подложку  $40 \text{ мкг/см}^2$ , удерживаемую в раме из нержавеющей стали.

Пучки протонов с энергией 8,20 МэВ и 12,20 МэВ соответственно выводились через титановое окно толщиной 11  $\mu\text{м}$  на мишень  $^{152}\text{Gd}$ , за которой следовали мишени  $^{48}\text{Ti}$  и  $^{\text{nat}}\text{Cu}$ , служащие в качестве мониторов пучка. Потери энергии в титановом окне и в воздушном зазоре 1 см между ним и гадолиниевой мишенью составила 0,2 МэВ. Таким образом, энергия протонного пучка в слое  $^{152}\text{Gd}$  составляла 8,0 МэВ и 12,0 МэВ соответственно. Первое облучение при 8 МэВ длилось 2 ч при среднем токе 0,4 мкА. После 3 месяцев выдерживания мишени было проведено второе облучение при 12 МэВ, продолжительностью 2 часа при среднем токе 0,9 мкА.  $\gamma$ -спектрометрические анализы были выполнены на разных расстояниях и в течение разного времени после окончания облучения в течение 9 месяцев. Стоит отметить, что сечения реакции  $^{152}\text{Gd}(p,n)^{152}\text{Tb}$  не измерялись в данном эксперименте, так как это потребовало бы точного определения эффективной толщины мишени из  $^{152}\text{Gd}$ , что было затруднительно ввиду уникальности метода её производства. Однако основная цель этого эксперимента заключалась не в проверке известной функции возбуждения данной реакции, а в определении отношений активности потенциально нарабатываемых примесных радионуклидов по отношению к  $^{152}\text{Tb}$ . Кроме  $^{152}\text{Tb}$ , в работе были обнаружены радионуклиды  $^{151,153}\text{Tb}$ ,  $^{151}\text{Gd}$ , а также  $^{147-149}\text{Eu}$ . Тем не менее, все примеси составляли очень небольшое количество по отношению к целевому радионуклиду, а отношение активности соседних радионуклидов тербия-151,153 к  $^{152}\text{Tb}$  не превышало 0,28 % при энергии протонов 12 МэВ.

Были исследованы и другие возможные пути получения  $^{152}\text{Tb}$  при облучении гадолиниевых мишеней протонами. В работе [65] в качестве материала мишени брали гадолиний природного изотопного состава, и облучали протонами с максимальной энергией 70 МэВ. Результаты эксперимента были сопоставлены с теоретическими данными программы ALICE. На рис. 5 представлен результат эксперимента в сравнении с предыдущими экспериментальными данными и теоретическими расчётами.



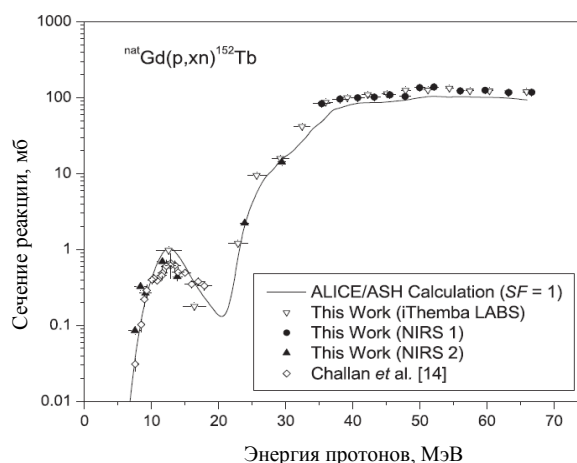


Рис. 5. Функция возбуждения для производства  $^{152}\text{Tb}$  при облучении  $^{\text{nat}}\text{Gd}$  протонами [65]

Бомбардировка природного гадолиния протонами с энергией до 66 МэВ открывает шесть каналов реакции, по которым образуется  $^{152}\text{Tb}$ , а именно  $^{152}\text{Gd}(p,n)$  ( $Q = 4,77$  МэВ);  $^{154}\text{Gd}(p,3n)$  ( $Q = 19,91$  МэВ);  $^{155}\text{Gd}(p,4n)$  ( $Q = 26,35$  МэВ);  $^{156}\text{Gd}(p,5n)$  ( $Q = 34,89$  МэВ);  $^{157}\text{Gd}(p,6n)$  ( $Q = 41,25$  МэВ) и  $^{158}\text{Gd}(p,7n)$  ( $Q = 49,18$  МэВ). Как было сказано ранее, возможно образование как основного состояния, так и метастабильного ( $T_{1/2} = 4,3$  мин), которое с вероятностью 78,9 % распадается до основного состояния. Функция возбуждения основного состояния, представленная в данной работе, оценена только после полного распада метастабильного состояния. Функция возбуждения имеет точку максимума при энергии протонов около 12 МэВ (около 1 мб) и увеличивается от 22 МэВ, постепенно выходя на плато в наблюдаемой области энергий от 35 до 66 МэВ. Значение сечения реакции при этом составляет около 100 мб. Следует отметить, что при энергии налетающих протонов выше 30 МэВ результаты программного расчёта ALICE кажутся систематически ниже экспериментальных данных, но расхождение относительно невелико.

В другой работе было определено сечение реакции образования  $^{152}\text{Tb}$  под действием протонов на обогащенную мишень  $^{155}\text{Gd}$  [50]. В связи с тем, что

уровень обогащения  $^{155}\text{Gd}$  был близок к 100%, был сделан вывод, что только реакция  $(p,4n)$  на  $^{155}\text{Gd}$  внесла значительный вклад в образование  $^{152}\text{Tb}$ . Экспериментальные сечения показаны на рис. 6 вместе с предсказаниями расчётных данных программы ALICE и соответствующими значениями TENDL-2012.

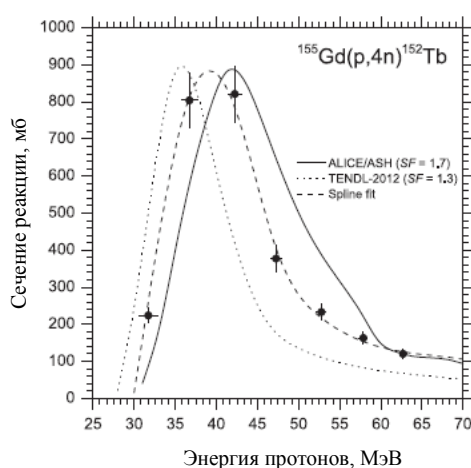


Рис. 6. Функция возбуждения образования  $^{152}\text{Tb}$  при облучении  $^{155}\text{Gd}$  протонами [50]

Результаты теоретических расчётов обеих программ оказались ниже реальной функции возбуждения и были перенормированы на измерения для целей сравнения (масштабные коэффициенты  $SF = 1,7$  и  $SF = 1,3$  для ALICE и TENDL). Оба прогноза несколько сдвинуты относительно измерений – TENDL-2012 в сторону более низких энергий, а ALICE в сторону более высоких энергий. Функция возбуждения достигает максимума около 900 мб при энергии около 39 МэВ. После определения функции возбуждения данной реакции, она была сопоставлена с реакцией  $^{152}\text{Gd}(p,4n)^{149}\text{Tb}$ . Для этого была проведена аппроксимация практических данных для расчета интегральной кривой выхода  $^{152}\text{Tb}$ . Результат сравнения выходов радионуклидов  $^{149}\text{Tb}$  и  $^{152}\text{Tb}$  в аналогичных реакциях  $(p,4n)$  представлен на рис. 7.

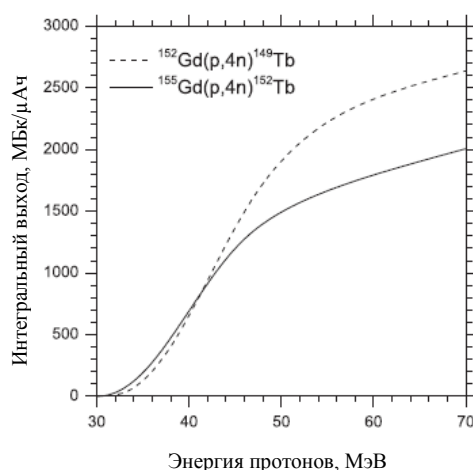


Рис. 7. Интегральные физические выходы для производства  $^{149}\text{Tb}$  и  $^{152}\text{Tb}$  посредством (p,4n) реакций на мишенях из  $^{152}\text{Gd}$  и  $^{155}\text{Gd}$  соответственно при 100% обогащении мишеней [50]

Безусловно, данный метод более пригоден для наработки  $^{152}\text{Tb}$ . Несмотря на более высокий выход  $^{149}\text{Tb}$  на толстой мишени, (2,6 ГБк/мкАч против 2 ГБк/мкАч), распространённость  $^{155}\text{Gd}$  почти на два порядка превышает  $^{152}\text{Gd}$  (14,8 %  $^{155}\text{Gd}$  в сравнении с 0,2 %  $^{152}\text{Gd}$  в природной смеси). Таким образом, описанный метод действительно может быть использован для производства  $^{152}\text{Tb}$ . Главные вопросы в данной работе представляет только распространение циклотронов, способных облучать мишени протонами не менее чем до 50 МэВ, а также количество примесей соседних радионуклидов тербия  $^{151}\text{Tb}$  и  $^{153}\text{Tb}$ , периоды полураспада которых сопоставимы с  $^{152}\text{Tb}$  ( $T_{1/2}^{151}\text{Tb} = 17,6$  ч) или даже превышают его ( $T_{1/2}^{153}\text{Tb} = 2,34$  д).

В то же время был описан эксперимент по облучению гадолиниевой мишени природного изотопного состава дейтронами с энергией до 50 МэВ [66]. Функция возбуждения также была измерена после распада короткоживущего изомерного состояния  $^{152m}\text{Tb}$ . Результаты эксперимента, а также теоретические данные, полученные с помощью программ ALICE и EMPIRE, и из библиотеки данных TENDL, представлены на рис. 8.

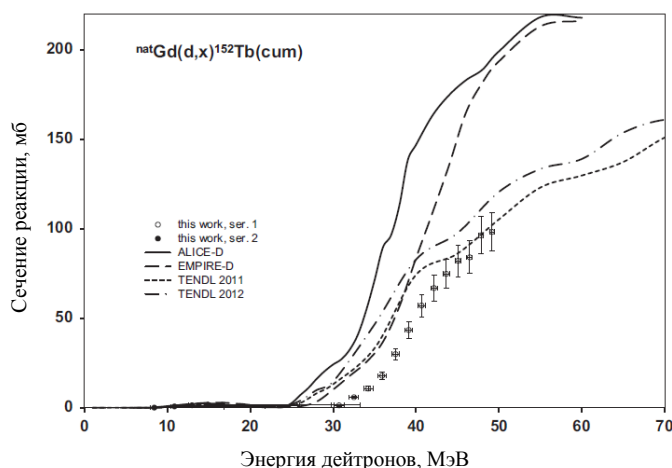


Рис. 8. Экспериментальная и теоретическая функция возбуждения реакции  ${}^{\text{nat}}\text{Gd}(d,x){}^{152}\text{Tb}$  [66]

Как видно из рис. 8, наибольшее согласие экспериментальных данных наблюдается с результатами библиотеки TENDL, в то время как расчёты с использованием программ ALICE и EMPIRE сильно завышают сечения реакции выше 40 МэВ. Тем не менее, результаты данной работы не могут быть использованы для рутинного производства  ${}^{152}\text{Tb}$ , так как существует мало ускорительных установок, способных получать дейтроны с энергией 50 МэВ, а также снова ожидается значительное количество примесного радионуклида  ${}^{153}\text{Tb}$ .

В работе [51] при облучении ядрами  ${}^3\text{He}$  европейской мишени, обогащенной по изотопу  ${}^{151}\text{Eu}$  был определён выход  ${}^{152}\text{Tb}$ , несмотря на то, что главной целью работы было определение функции возбуждения  ${}^{149}\text{Tb}$ . Однако он составил всего 22 МБк/мкА на насыщение, что в пять раз меньше выхода  ${}^{149}\text{Tb}$  и недостаточно для рутинного производства. Это связано с тем, что реакция  $({}^3\text{He};2n)$  маловероятна для любого облучаемого материала.

С другой стороны, после появления информации о перспективах  ${}^{152}\text{Tb}$  в диагностике онкологических заболеваний, его наработка также была осуществлена по реакции скалывания. Работа по производству  ${}^{152}\text{Tb}$  с использованием реакции скалывания на танталовой фольги толщиной 120 г/см<sup>2</sup>

при налетании протонов с энергией до 1 ГэВ была полностью описана и сопоставлена с реакцией  $^{nat}\text{Nd} (^{12}\text{C}; xn) ^{152}\text{Tb}$  [57]. Для извлечения продуктов реакции скалывания из материала мишени, фольгу нагревали до 2400° С и ионизировали источником поверхностной ионизации. Ионизированные продукты разделялись электромагнитным способом на установке ISOLDE в соответствии с соотношением массы и заряда. Продукты реакции скалывания с массовым числом 152 собирались на фольге улавливателя из алюминия высокой чистоты в течение 12 часов. Общая активность  $^{152}\text{Tb}$ , полученного после химического разделения, составила 770 МБк (21 мКи). Используя всего 22 МБк  $^{152}\text{Tb}$ , были проведены биологические эксперименты, доказывающие эффективность данного радионуклида в методе позитронно-эмиссионной томографии.

Достоинства и недостатки основных вышеописанных методов наработки радионуклида тербия-152 представлены в Таблице 3.

Таблица 3. Основные методы получения радионуклида  $^{152}\text{Tb}$

| Реакция                 | Достоинства                                                              | Недостатки                                                                                                                                                                  | Источник |
|-------------------------|--------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------|
| $^{152}\text{Gd}(p,n)$  | Высокий выход реакции, доступность получения на существующих циклотронах | Распространение $^{152}\text{Gd}$ в природе – 0,2% $\Rightarrow$ невозможность использования обогащенного материала                                                         | [63]     |
| $^{155}\text{Gd}(p,4n)$ | Высокий выход реакции, доступность облучаемого материала                 | Присутствие примесей $^{151,153,154}\text{Tb}$ в количествах, сопоставимых или превышающих количество целевого радионуклида, необходимость ускорения протонов до $> 70$ МэВ | [50]     |

|                                    |                                                                                            |                                                                                                                                                      |      |
|------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|
| $^{151}\text{Eu}(^3\text{He}, 2n)$ | Доступность облучаемого материала, доступность получения на существующих циклотронах       | Крайне низкий выход реакции, Присутствие примесей $^{151,153}\text{Tb}$ в количествах, сопоставимых или превышающих количество целевого радионуклида | [51] |
| $^{\text{nat}}\text{Ta}(p, x)$     | Средний выход реакции, доступность облучаемого материала, получение ультрачистого продукта | Необходимость ускорения протонов до 1,4 ГэВ, высокая стоимость оборудования для масс-сепарации                                                       | [57] |

Как видно из таблицы 3, существующие методы наработки имеют примерно одинаковое количество положительных и отрицательных моментов. С одной стороны, для производства  $^{152}\text{Tb}$  существует несколько реакций, имеющих высокие и средние выходы. С другой стороны, в данных реакциях остро стоит вопрос с чистотой целевого радионуклида. Кроме того, имеется негативный фактор со стороны доступности мишенных материалов (как в случае с  $^{152}\text{Gd}$ ) или распространенности циклотронных установок, способных поддерживать необходимые энергии налетающих частиц. Таким образом, необходим поиск перспективных методов получения радионуклида  $^{152}\text{Tb}$ .

#### *Производство радионуклида $^{155}\text{Tb}$*

Для производства радионуклида  $^{155}\text{Tb}$  рассматриваются в основном реакции, отличные от ранее рассмотренных, так как разница в числе нейтронов между ядрами  $^{155}\text{Tb}$  и  $^{149}\text{Tb}$  составляет 6.

Большое количество нейтронодефицитных клинически важных радионуклидов производится в ускорителях частиц за счет активации легкими заряженными частицами.

Радионуклид  $^{155}\text{Tb}$  не исключение. Его производство значительно более доступно по реакциям под действием легких частиц, чем производство  $^{149,152}\text{Tb}$ .

Это связано с тем, что в нуклидной карте данный радионуклид расположен гораздо ближе к стабильным изотопам европия, гадолиния, тербия и диспрозия. В связи с этим существует множество работ, посвящённых производству  $^{155}\text{Tb}$  по реакциям под действием протонов [65,67,68] и дейтронов [66,69,70] на изотопах гадолиния, альфа-частиц на изотопах европия [68,71,72], гадолиния природного изотопного состава [73,74] и диспрозия [75], а также описан метод получения  $^{155}\text{Tb}$  косвенными путями при облучении  $^{159}\text{Tb}$  [67] или диспрозия [76,77] протонами с образованием  $^{155}\text{Ho}$  или  $^{155}\text{Dy}$ , продуктом распада которого является  $^{155}\text{Tb}$ .

Исследование вопроса началось ещё в конце 80-х годов прошлого столетия, примерно на 10 лет раньше появления интереса к  $^{149,152}\text{Tb}$ . В первую очередь, это связано с более ранним интересом к диагностическому методу ОФЭКТ, а также доступностью описанных ядерных реакций. Производство  $^{155}\text{Tb}$  возможно по реакциям с вылетом всего 1-2 нейтронов из составного ядра. Например, реакция  $^{155}\text{Gd}(p,n)$  является одним из самых простых и высокоэффективных методов решения поставленной задачи. Теоретические расчёты показывают, что в данном случае реакция  $^{155}\text{Gd}(p,2n)$ , приводящая к образованию  $^{154,154m,154m2}\text{Tb}$ , вызовет значительное радиоактивное загрязнение при энергии налетающих протонов выше 11 МэВ. Облучение моноизотопной мишени  $^{155}\text{Gd}$  протонами с энергией до 11 МэВ должно обеспечить продукт  $^{155}\text{Tb}$  с расчетным физическим выходом около 5,6 МБк/мкАч (0,15 мКи/мкАч) и радионуклидной чистотой, близкой к 100 % [78]. Тем не менее, несмотря на выводы авторов данной работы, стоит обратить внимание на протекание побочной реакции  $^{155}\text{Gd}(p,\gamma)^{156}\text{Tb}$ , а также на важность 100 % обогащения мишени по изотопу гадолиния-155, так как реакция (p,n) на других изотопах гадолиния также протекает с высоким выходом и приводит к значительному загрязнению целевого радионуклида, например, соседним радионуклидом  $^{156}\text{Tb}$ , период полураспада которого аналогичен  $^{155}\text{Tb}$ , а жесткие  $\gamma$ -линии могут приводить к нежелательным последствиям введения в организм.

Также известно об исследовании реакции образования  $^{155}\text{Tb}$  на европиевой мишени, протекающей под действием  $\alpha$ -частиц [68]. Облучение  $^{151}\text{Eu}$   $\alpha$ -частицами будет приводить к незначительному образованию  $^{155}\text{Tb}$ , так как этот радионуклид составным ядром в этой реакции, однако сечение реакции  $^{153}\text{Eu}(\alpha, 2n)$  может быть измерено даже при облучении европиевой мишени природного изотопного состава. К сожалению, оригинал статьи, в которой впервые были представлены данные по этой реакции, найти не удалось. Однако в работе [68] публикуются выходы основных радионуклидов тербия, образующихся при данном облучении. Так, выход  $^{155}\text{Tb}$  в системе составил 4,8 МБк/мкАч, а основными примесями оказались  $^{154}\text{Tb}$  (32 %), основной путь образования которого, вероятно, был  $^{153}\text{Eu}(\alpha, 3n)$ , а также  $^{152}\text{Tb}$  (19 %), основной путь производства которого был  $^{151}\text{Eu}(\alpha, 3n)$ . Несмотря на доступность материала мишени, а также комфортные условия протекания реакции ( $\alpha, 2n$ ), реализация данного метода в качестве рутинного производства затрудняется наличием значительного количества радионуклидных примесей.

В работах [73,74] изучали функции возбуждения реакций на гадолиниевых мишенях природного изотопного состава под действием  $\alpha$ -частиц. Авторы работы [73] приводят значения кумулятивных сечений реакции образования тербиевых радионуклидов  $^{nat}\text{Gd}(\alpha; pxn)^{153,155,156,160,161}\text{Tb}$  при энергии налетающих  $\alpha$ -частиц до 76 МэВ. Выход  $^{155}\text{Tb}$  в данной работе составил 9 МБк/мкАч. В работе [74] начальная энергия  $\alpha$ -частиц была меньше, и составляла 50,3 МэВ, однако помимо радионуклидов тербия были измерены сечения реакции образования радионуклидов диспрозия  $^{155,157,159}\text{Dy}$ . Таким образом, несмотря на то, что измерены только кумулятивные сечения обнаруженных радионуклидов, благодаря данным по  $^{155}\text{Dy}$  возможно также определить индивидуальное сечение образования данного радионуклида.



Интересная работа была проведена группой ученых во главе с Steyn [50]. Так как тербий в природе имеет моноизотопный состав  $^{159}\text{Tb}$ , было предложено облучать его протонами для получения  $^{155}\text{Dy}$ , продуктом распада которого является  $^{155}\text{Tb}$ . Так как период полураспада  $^{155}\text{Dy}$  относительно длительный (9,9 ч), в статье приводится расчет по эффективному разделению мишени и накоплению  $^{155}\text{Tb}$  в выделенной диспрозиевой фракции. Определено оптимальное время выделения  $^{155}\text{Tb}$  из диспрозиевой фракции, которое составило 39,6 ч. При облучении тербиевой мишени протонами с энергией 66 МэВ выход  $^{155}\text{Tb}$  на толстой мишени составил 280 МБк/μАч, а радиохимическая чистота оказалась выше 90 %. Тем не менее, недостатком данного метода является присутствие носителя ( $^{159}\text{Tb}$ ) в конечной фракции  $^{155}\text{Tb}$ .

Также радионуклид тербия-155 был обнаружен при облучении протонами с энергией до 56 МэВ диспрозиевой мишени с природным изотопным составом [76,77]. В первой работе, при энергии протонов до 36 МэВ [76], описании причины появления  $^{155}\text{Tb}$  в виде продукта данной реакции, было высказано предположение, что основной путь образования данного радионуклида – последовательный распад сначала  $^{155}\text{Ho}$  ( $T_{1/2} = 48$  мин) до  $^{155}\text{Dy}$ , а затем и самого  $^{155}\text{Dy}$  ( $T_{1/2} = 9,9$  ч), так как стабильный изотоп диспрозия с самой низкой атомной массой –  $^{156}\text{Dy}$  – составляет всего 0,056 % в природной смеси. Однако при увеличении энергии налетающих протонов до 56 МэВ, было обнаружено, что сечение реакции образования  $^{155}\text{Tb}$  превосходит  $^{155}\text{Dy}$ , что свидетельствует о прямом получении  $^{155}\text{Tb}$ , например, по реакции  $^{156}\text{Dy}(p;2p)^{155}\text{Tb}$ . Тем не менее, сечение реакции образования  $^{155}\text{Tb}$  не превышает 50 мб при максимальной энергии протонов, налетающих на мишень в описанных экспериментах.

Помимо вышеописанных методов, исследованы и более классические методы получения  $^{155}\text{Tb}$  по реакциям под действием легких частиц. Речь идет о реакции под действием протонов и дейтронов на гадолиниевой мишени

природного изотопного состава. Известно несколько статей с описанием подобных экспериментов. Несмотря на то, что выход  $^{155}\text{Tb}$  на толстой гадолиниевой мишени даже при энергии протонов и дейтронов в районе 20 МэВ выше 12 МБк/мкАч [68–70], в каждой из описанных реакций велико содержание радионуклида  $^{156}\text{Tb}$ , радионуклидной примеси, от которой практически нельзя избавиться. Таким образом, очистка выдерживанием мишени в данном случае не принесет значимого результата. В настоящее время для решения данной проблемы предлагается использование моноизотопных гадолиниевых мишеней, обогащенных по изотопу  $^{155}\text{Gd}$  или  $^{156}\text{Gd}$  [79]. Использование мишеней с обогащением выше 99 % привело бы к радионуклидной чистоте целевого продукта выше 99 %, достаточной для медицинского применения. Тем не менее, в настоящее время чистота материалов  $^{155}\text{Gd}$  и  $^{156}\text{Gd}$  не превышает 92 %. Это приводит к загрязнению  $^{155}\text{Tb}$  радионуклидом  $^{156}\text{Tb}$  в количестве 8 % в случае реакции получения  $^{156}\text{Gd}(p,2n)^{155}\text{Tb}$  и 6 % по реакции  $^{155}\text{Gd}(p,n)^{155}\text{Tb}$  [79].

Исследования, направленные на получение радионуклида  $^{155}\text{Tb}$  под действием тяжелых ионов, немногочисленны. Например, о получении  $^{155}\text{Tb}$  упоминалось в работе [42]. По реакции  $^{150}\text{Sm}(^{12}\text{C},X)^{155}\text{Tb}$  удалось получить 19 мб при энергии ионов  $^{12}\text{C}$  85,2 МэВ, и 17 мб при энергии ионов 105,8 МэВ.

Кроме того,  $^{155}\text{Tb}$  был обнаружен в реакции облучения  $^{148}\text{Nd}$  ядрами  $^{16}\text{O}$  в энергетическом диапазоне от 100 МэВ до 84 МэВ [80]. Сечения реакции образования данного радионуклида описанным методом не превосходили 18 мб.

Принципиально другие результаты были получены при облучении  $^{152}\text{Sm}$  ядрами  $^6\text{Li}$  и  $^7\text{Li}$  [49,81]. В данном случае были рассмотрены реакции с вылетом 3 и 4 нейтронов из промежуточного составного ядра. При рассмотрении реакции  $^{152}\text{Sm}(^6\text{Li},3n)$  хорошо видно, что функция возбуждения, исследованная в диапазоне энергий от 40 МэВ до 20 МэВ, имеет ярко выраженный максимум при энергии 30 МэВ, составляющий 216 мб [81]. Тем не менее, в том же

энергетическом диапазоне протекает и реакция  $^{152}\text{Sm}(^6\text{Li}, 2n)^{156}\text{Tb}$ , хотя значения сечений данной реакции примерно на два порядка ниже. Начиная с 25 МэВ и выше значительный рост приобретает реакция  $^{152}\text{Sm}(^6\text{Li}, 4n)^{154}\text{Tb}$ , хотя стоит заметить, что периоды полураспада основного и метастабильных состояний данного радионуклида значительно меньше периода полураспада  $^{155}\text{Tb}$ . Облучение  $^{152}\text{Sm}$  ядрами  $^7\text{Li}$  проводилось в том же энергетическом диапазоне, от 40 МэВ до 20 МэВ [49]. В данном случае радионуклид  $^{155}\text{Tb}$  образуется по реакции  $^{152}\text{Sm}(^7\text{Li}, 4n)$ . Значимый результат виден при энергии  $^7\text{Li}$  выше 27 МэВ, однако скорость роста превышает предыдущую реакцию, и уже к 40 МэВ сечение реакции образования тербия-155 достигает 670 мб. Предположительно, наибольшее значение данной функции возбуждения находится в диапазоне энергий 35-45 МэВ, так что можно сказать, что значение 670 мб недалеко от наибольшего значения данной функции возбуждения. При проведении данного эксперимента также было рассчитано сечение реакции образования основного примесного радионуклида  $^{156}\text{Tb}$ , которое составило порядка 100 мб при энергии 27 МэВ. С увеличением энергии функция возбуждения  $^{156}\text{Tb}$  убывает, однако остается значительной на всём диапазоне до 40 МэВ.

Изучая методы производства радионуклидов тербия по реакциям под действием легких и тяжёлых частиц, можно сделать два вывода, касающихся активности и радионуклидной чистоты получаемых продуктов. В большинстве своём реакции под действием тяжелых частиц приводят к получению малого количества целевого продукта, а ускорители тяжелых частиц немногочисленны, в связи с чем такой метод производства не может быть масштабирован. Таким образом, необходимо изучение других путей получения медицинских радионуклидов. С другой стороны, все вышеописанные методы приводят к образованию целевого продукта, загрязненного соседними радионуклидами. В основном, их количество сопоставимо с количеством целевого радионуклида, вследствие чего существует необходимость использования таких дорогостоящих

методов, как масс-сепарация, для выделения индивидуального рассматриваемого радионуклида.

Радионуклид  $^{155}\text{Tb}$  был также наработан по реакции скалывания [19]. Это позволило получить наиболее чистый продукт по сравнению с альтернативными методами производства. В настоящее время медицинские исследования на основе  $^{155}\text{Tb}$  проводятся по реакции скалывания танталовой мишени с энергией 1-1,4 ГэВ с последующим выделением  $^{155}\text{Tb}$  методом масс-сепарации [19] и очисткой от изобар и псевдо-изобар [82].

Основная информация о методах производства радионуклида  $^{155}\text{Tb}$  представлена в Таблице 4.

Таблица 4. Основные методы получения радионуклида  $^{155}\text{Tb}$

| Реакция                         | Достоинства                                                                                                 | Недостатки                                                                                                                                           | Источник |
|---------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------|
| $^{153}\text{Eu}(\alpha, 2n)$   | Доступность получения на существующих циклотронах                                                           | Низкий выход реакции, присутствие примесей $^{154,156}\text{Tb}$                                                                                     | [68]     |
| $^{155}\text{Gd}(p, n)$         | Высокий выход реакции, доступность получения на существующих циклотронах                                    | Сложность получения чистого $^{155}\text{Gd}$ без примеси $^{156}\text{Gd} \Rightarrow$ значительное загрязнение целевого продукта $^{156}\text{Tb}$ | [79]     |
| $^{\text{nat}}\text{Gd}(p, xn)$ | Высокий выход реакции, доступность облучаемого материала, доступность получения на существующих циклотронах | Присутствие примесей $^{156,157,158,159,160}\text{Tb}$ в количествах, сопоставимых или превышающих количество целевого радионуклида                  | [76,77]  |
| $^{\text{nat}}\text{Gd}(d, xn)$ | Высокий выход реакции, доступность облучаемого материала                                                    | Присутствие примесей $^{156,157,158,159,160}\text{Tb}$ в количествах, сопоставимых или                                                               | [69]     |

|                                                                                                                                 |                                                                                                        |                                                                                                                                           |         |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------|
|                                                                                                                                 |                                                                                                        | превышающих количество<br>целевого радионуклида,<br>необходимость ускорения<br>дейтронов до > 30 МэВ                                      |         |
| $^{nat}\text{Gd}(\alpha, \text{pxn});$<br>$^{nat}\text{Gd}(\alpha, \text{pn})$<br>$^{155}\text{Dy} \rightarrow ^{155}\text{Tb}$ | Средний выход реакции,<br>доступность<br>облучаемого материала                                         | Присутствие примесей<br>$^{154,156,157,158}\text{Tb}$ и $^{158,159}\text{Dy}$ ,<br>необходимость ускорения $\alpha$ -<br>частиц до 60 МэВ | [73,74] |
| $^{159}\text{Tb}(\text{p}, 5\text{n})$<br>$^{155}\text{Dy} \rightarrow ^{155}\text{Tb}$                                         | Высокий выход<br>реакции, доступность<br>облучаемого материала                                         | Получение целевого<br>радионуклида с носителем,<br>необходимость ускорения<br>протонов до > 66 МэВ                                        | [50]    |
| $^{nat}\text{Ta}(\text{p}, \text{x})$                                                                                           | Средний выход реакции,<br>доступность<br>облучаемого материала,<br>получение<br>ультрачистого продукта | Необходимость ускорения<br>протонов до 1,4 ГэВ, высокая<br>стоимость оборудования для<br>масс-сепарации                                   | [19]    |

На основании Таблицы 4 можно сделать вывод, что в случае с радионуклидом  $^{155}\text{Tb}$  вопрос о получении чистого продукта, содержащего примесь  $^{156}\text{Tb}$  в количестве менее 1 %, стоит гораздо острее, чем изучение принципиальной возможности его наработки. Часто авторы работ, нацеленных на производство  $^{155}\text{Tb}$ , подчёркивают необходимость применения масс-сепарации для его выделения из материала мишени. К сожалению, использование данного метода, как и моноизотопных гадолиниевых мишеней, значительно увеличивает стоимость конечного продукта, тем самым уменьшая его доступность для рутинного производства.

Таким образом, все исследуемые в данной работе радионуклиды тербия в настоящее время в подавляющем большинстве случаев производятся по реакции скалывания. Количество  $^{149,152,155}\text{Tb}$ , получаемое в результате масс-сепарации, является достаточным для дальнейших химических и биологических

исследований. Однако рутинное производство медицинских радионуклидов тербия таким методом не представляется возможным в связи с уникальностью подобных установок и высокой стоимостью конечного продукта. Вследствие чего поиск оптимального пути производства каждого из радионуклидов  $^{149,152,155}\text{Tb}$  остается актуальным по сей день.

### 1.3. Выделение тербия из мишеней

В связи с многочисленными вариантами производства радионуклидов тербия, известны методы очистки тербия от различных лантаноидов, таких как лантан, церий, празеодим и неодим, а также европий, гадолиний и диспрозий.

В работе [59] описано выделение тербия из лантановой мишени экстракционным методом. При облучении мишени  $\text{La}_2\text{O}_3$  ядрами  $^{16}\text{O}$  с энергией 78,5 МэВ на  $\gamma$ -спектре идентифицировали радионуклиды  $^{151,152}\text{Tb}$ . Для их выделения использовали следующий метод. Мишень, растворенную в  $\text{HNO}_3 + \text{H}_2\text{SO}_4$ , упаривали досуха и растворяли в  $\text{HCl}$ . Для контроля основной массы лантана добавляли метку  $^{140}\text{La}$ . Солянокислый раствор объемом около 5 мл уравнивали таким же объемом 1 % раствора Д2ЭГФК в циклогексане, в течение примерно 5 мин. После чего проводили экстракцию.

Исследование жидкостно-жидкостной экстракции  $^{151,152}\text{Tb}$  без носителя из лантановой мишени с добавлением метки  $^{140}\text{La}$  показывает, что при понижении pH экстрагирующая способность радионуклидов тербия увеличивается, в то время как лантан показывает очень низкую экстракцию в  $\text{HCl}$ . На рис. 9 показаны профили элюирования рассматриваемых радионуклидов в диапазоне кислотности 0,001 М – 1 М  $\text{HCl}$ .

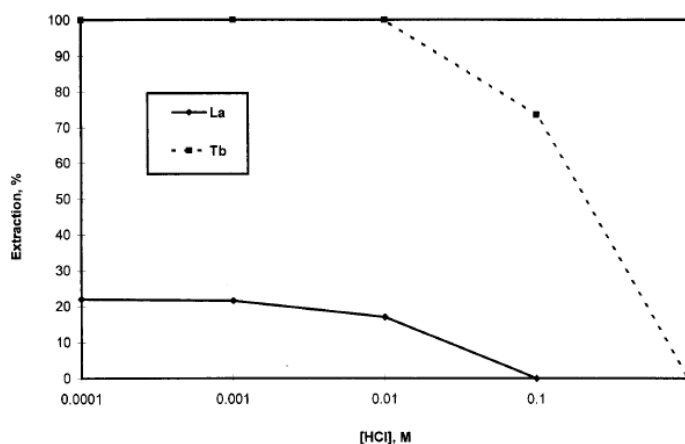


Рис. 9. Профили элюирования радионуклидов тербия и мишенного материала лантана в зависимости от концентрации HCl в 1 % Д2ЭГФК [59]

Как видно из рис. 9, экстракция тербия снижается при увеличении концентрации HCl от 0,01 М до 1 М. Экстрагирование радионуклидов тербия при более низком рН можно объяснить образованием катионных аквакомплексов, подобных  $[\text{Tb}(\text{H}_2\text{O})_x]^{3+}$ , которые, в свою очередь, образуют комплексы с катионным экстрагентом Д2ЭГФК. При оптимальных условиях, то есть при концентрации 1% Д2ЭГФК и 0,1 М HCl, был достигнут высокий коэффициент разделения ( $\sim 800$ ). Около 70% радионуклидов тербия перешли в органическую фазу за один цикл, полностью сохраняя макроколичество лантана в водной фазе. Было замечено, что извлечение обоих элементов увеличивается с увеличением концентрации реагента. Коэффициент распределения для тербия при данных условиях составил 2,776, в то время как для лантана – 0,0034. Также было замечено, что полная обратная экстракция  $^{151,152}\text{Tb}$  из органической фазы возможна водным раствором 1 М HCl. Обратное извлечение радионуклидов лантана было изучено с помощью растворов диэтилентриаминпентауксусной кислоты (ДТПА) и этилендиаминтетрауксусной кислоты (ЭДТА), так что их можно непосредственно применять *in vivo* без дальнейшей обработки. Количественная обратная экстракция возможна как с помощью 0,1 М ЭДТА при рН 8,5, так и 0,1 М ДТПА в 1 М NaOH. Таким образом, данная радиохимическая

методика приводит к высокому выходу радиохимически чистых радионуклидов тербия без носителя.

Другая работа этого же авторского коллектива описывает получение тербия из цериевой мишени, облученной ядрами  $^{16}\text{O}$  [60]. Данное разделение осложнено присутствием радионуклидов диспрозия, таким образом, требуется дополнительное разделение тербия и диспрозия, что значительно сложнее ввиду близости свойств данных элементов. Тем не менее, был предложен метод получения тербия из облученной мишени, похожий на предыдущее исследование [59]. Мишень после растворения переносили в солянокислый раствор, к которому добавляли 10 % раствор Д2ЭГФК в циклогексане. В зависимости от концентрации соляной кислоты определяли профили элюирования для микроколичеств диспрозия и тербия и макроколичеств церия (рис. 10).

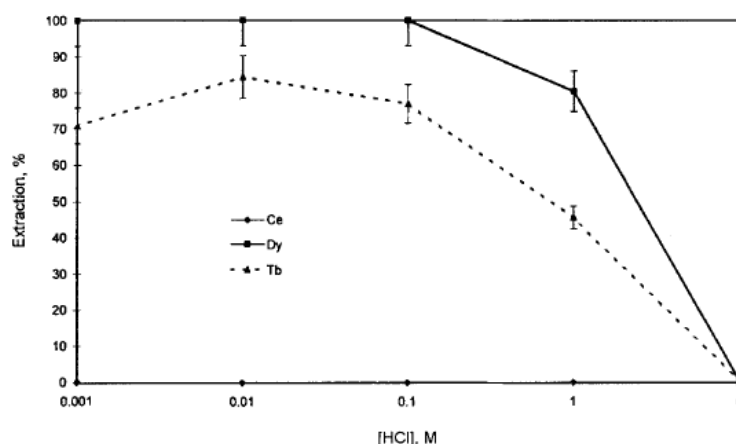


Рис. 10. Профили элюирования микроколичеств Tb и Dy и макроколичеств церия в зависимости от концентрации HCl в 10 % Д2ЭГФК [60]

Из рис. 10 видно, что радионуклиды тербия и диспрозия можно легко отделить от макроколичеств церия. Однако добиться очистки тербия от диспрозия данным методом невозможно без существенной потери выхода. На основании профилей элюирования авторами статьи было предложено проводить очистку микроколичеств тербия и диспрозия от макроколичеств церия в системе 10%



Д2ЭГФК и  $10^{-3}$  М HCl (с потерей 30 % тербия, остающегося в водной фазе) с дальнейшей многократной экстракцией и реэкстракцией диспрозия в водную фазу при сохранении радионуклидов тербия в органической фазе в системе 10% Д2ЭГФК и 1,5 М HCl (с потерей 10 % тербия, переходящего в водную фазу вместе с диспрозием). Итоговый количественный выход радионуклидов тербия из облученной цериевой мишени авторами данной работы не указан.

Похожее разделение приведено в работе [58], после облучения неодимовой мишени ядрами  $^{12}\text{C}$ . В данной работе также проводилась жидкостная экстракция солянокислого раствора 1 % раствором Д2ЭГФК. Профили элюирования микроколичеств Tb и Dy и макроколичеств неодима представлены на рис. 11.

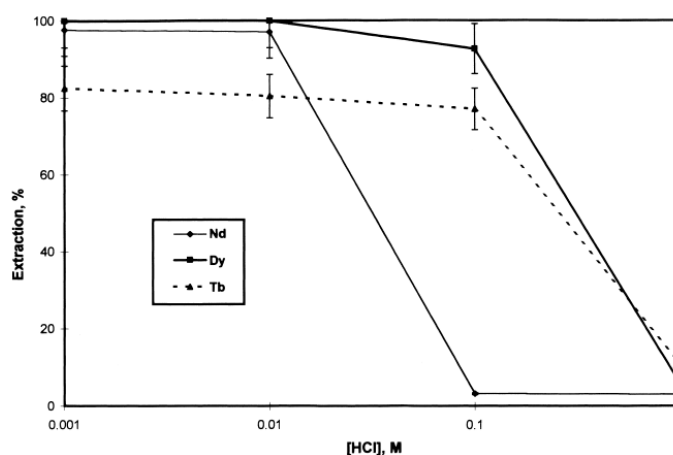


Рис. 11. Профили элюирования микроколичеств Tb и Dy и макроколичеств неодима в зависимости от концентрации HCl в 1 % Д2ЭГФК [58]

Как и в предыдущей работе, для сохранения чистоты конечного продукта пришлось жертвовать его количественным выходом. При отделении микроколичеств тербия и диспрозия от макроколичеств церия в системе 10% Д2ЭГФК и 0,1 М HCl с последующей многократной экстракцией и реэкстракцией диспрозия в водную фазу при сохранении радионуклидов тербия в органической фазе в системе 10% Д2ЭГФК и 1,5 М HCl выход тербия составляет не более 70%.

Другой группой ученых был предложен следующий подход получения радионуклидов тербия при облучении неодимовой мишени [46]. Выделение тербия из мишени производилось с помощью стандартной катионообменной хроматографии на колонке КУ-2 (сополимера сульфонированного дивинилбензола и стирола). Перед непосредственным элюированием тербия колонку промывали раствором 1,2 М  $\text{NH}_4\text{Cl}$ . Затем тербий смывали с колонки  $\alpha$ -гидроксиизомасляной кислотой ( $\alpha$ -НІВА). Химический выход тербия из облучённой неодимовой мишени составил более 90 % [48].

Метод очистки тербия от изобар после масс-сепарации продуктов облучения танталовой мишени протонами похож на предыдущий, однако имеет свои технологические доработки [47]. В результате масс-сепарации изобар с массовым числом 149, на алюминиевую пластинку налетали радионуклиды  $^{149}\text{Eu}$ ,  $^{149}\text{Gd}$ ,  $^{149}\text{Tb}$ , а также псевдоизобары  $^{133}\text{La}$  и  $^{133}\text{Ce}$  в виде  $\text{LaO}^+$  и  $\text{CeO}^+$ . После добавления 5 мл 100 мМ раствора  $\text{HCl}$  все лантаноиды сорбировались на небольшом количестве катионообменной смолы AMINEX A5 (аналог КУ-2). В этих условиях адсорбция микроколичеств лантаноидов происходит количественно в течение одной минуты. После промывания смолы водой и раствором 100 мМ  $\text{NH}_4\text{Cl}$  объемом 3 мл (для преобразования ионообменника в форму  $\text{NH}_4^+$ ), её переносили на хроматографическую колонку (высота 60 мм). Лантаноиды элюировали раствором  $\alpha$ -гидроксиизомасляной кислоты при рН 5,0 с использованием градиента концентрации. Небольшой размер частиц использованной обменной смолы (13 мкм) требует небольшого избыточного давления (1–1,5 бар), обеспечивающего скорость элюирования 100 мкл/мин. Фракции собирали по каплям и контролировали активность. Tb обнаруживался в 16 фракции при концентрации  $\alpha$ -гидроксиизомасляной кислоты 0,145 М в объеме 3-5 капель (~ 200 мкл). Типовая хроматограмма представлена на рис. 12.

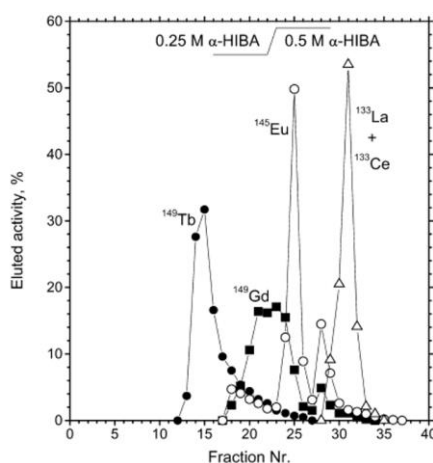
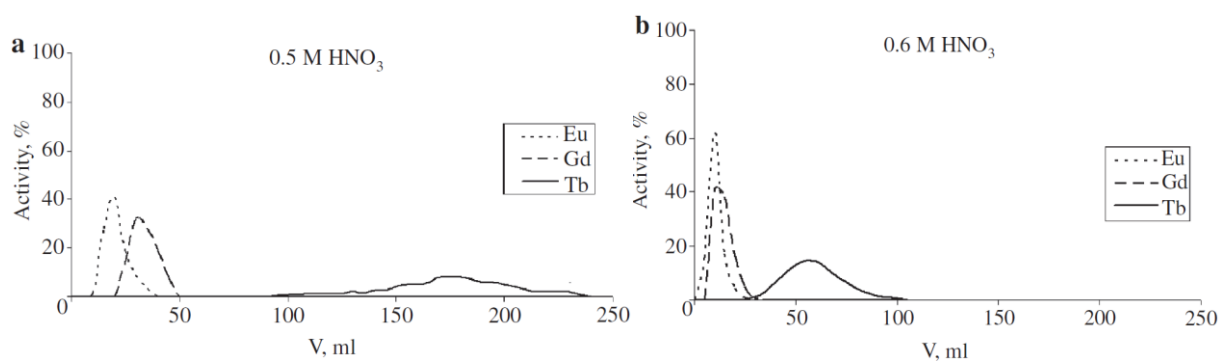


Рис. 12. Разделение изобар с массовым числом  $A = 149$ , полученных в процессе онлайн масс-сепарации радионуклидов с использованием катионообменной хроматографии. Колонка: Aminex A5 в растворе  $\text{NH}_4^+$ , элюент:  $\alpha$ -гидроксиизомасляная кислота, скорость потока 100  $\mu\text{л/мин}$  (одна капля около 35 мкл). Каждый радионуклид в каждой фракции детектировался с использованием  $\gamma$ -спектрометра с высоким разрешением [47]

Тербиевую фракцию объединяли и упаривали досуха на подложке из политетрафторэтилена (ПТФЭ). При дальнейшем нагревании элюирующий агент ( $\alpha$ -гидроксиизомасляная кислота) полностью высвобождается. Оставшуюся радиоактивность поглощали в 100 мкл 50 мМ раствора  $\text{HCl}$  и использовали непосредственно для мечения моноклональных антител, например, конъюгированных с ДТИА.

Позднее был представлен метод выделения тербия из европиевой мишени [72]. Для его осуществления было проведено облучение  $\text{Eu}_2\text{O}_3$   $\alpha$ -частицами с энергией 30 МэВ. После облучения и выдерживания материал мишени растворяли в смеси  $\text{HNO}_3(\text{конц})$  и  $\text{HCl}(\text{конц})$  (1 : 3) в присутствии следовых количеств  $\text{HF}$ . Раствор упаривали до влажных солей, а остаток растворяли в 10 мл 0,5 М  $\text{HCl}$ . К полученному раствору добавляли индикатор  $^{152}\text{Eu}$  ( $\sim 3,5$  кБк) для оценки распределения макрокомпонента раствора при дальнейших операциях. После

этого добавляли 0,45 г сульфата аммония. В колбу насыпали цинковый порошок (1,5 г) и добавляли 4 мл концентрированной HCl. Через 2 мин, не дожидаясь окончания завершения реакции, раствор фильтровали на бумажном фильтре. Концентрации европия и тербия в фильтрате рассчитывались по соотношению конечной и начальной скоростей счета по пикам при 121 кэВ ( $^{152}\text{Eu}$ ) и 199 кэВ ( $^{156}\text{Tb}$ ) соответственно. Фильтрат упаривали почти досуха, а остаток растворяли в минимальном объеме разбавленной азотной кислоты и снова добавляли метку  $^{152}\text{Eu}$  (3,5 кБк). Eu, Gd и Tb разделяли на колонке (3 мл), заполненной смолой LN (Triskem Int.) на основе Д2ЭГФК при следующих концентрациях  $\text{HNO}_3$ , определенных титрованием: 0,5 М, 0,6 М и 0,9 М. Разделение контролировали с помощью гамма-спектрометрии на приборе GR 3818 (Canberra Inc, США) с детектором из высокочистого Ge. Концентрации Eu, Tb и Gd во фракциях определялись по пику 121 кэВ радионуклида  $^{152}\text{Eu}$ ; пику 97 кэВ радионуклида  $^{153}\text{Gd}$ ; пикам 105, 199 и 212 кэВ для  $^{155}\text{Tb}$ ,  $^{156}\text{Tb}$  и  $^{153}\text{Tb}$  соответственно. Экстракционно-хроматографические материалы на основе Д2ЭГФК традиционно используются для разделения редкоземельных элементов. Коэффициент удерживания редкоземельных элементов на коммерчески доступном сорбенте LN Resin (Triskem Int.) определен в работе [83]. В другом исследовании смола Ln SPC (Eichrom) (на основе Д2ЭГФК) была последовательно использована [84] для отделения  $^{161}\text{Tb}$  от 10 мг Gd в 0,8 М  $\text{HNO}_3$ . В работе [72] было изучено разделение Eu, Gd и Tb на смоле LN в 0,5–0,9 М  $\text{HNO}_3$  (рис. 13 а – с).



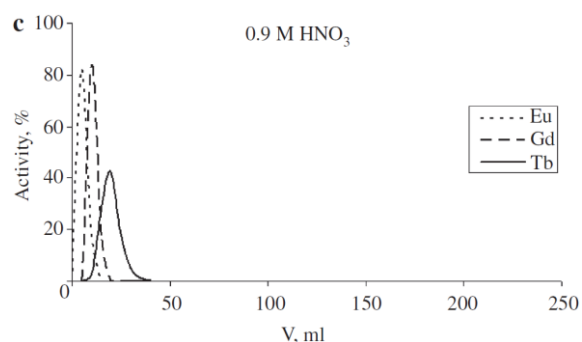


Рис. 13. Экстракционно-хроматографическое разделение Eu, Gd и Tb на смоле LN из азотнокислых растворов концентрацией 0,5 М (а), 0,6 М (b) и 0,9 М (с) [72]

Оптимальное разделение было получено при концентрации 0,6 М  $\text{HNO}_3$ . Для ускорения разделения было рекомендовано элюировать Eu и Gd с колонки 0,6 М  $\text{HNO}_3$  с последующим смывом тербия 3 М  $\text{HNO}_3$  (рис. 14).

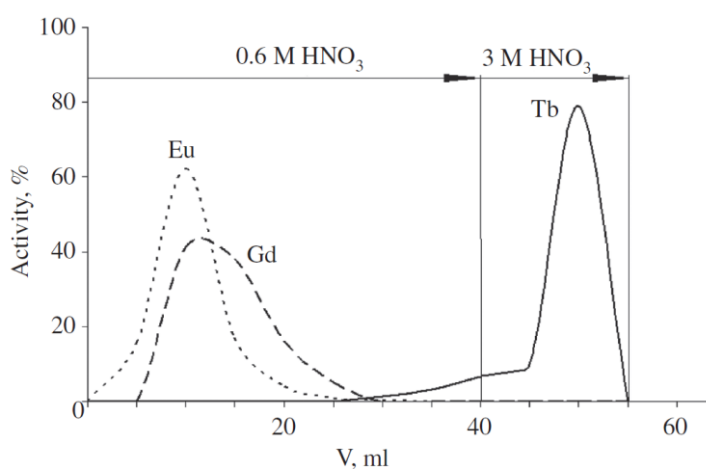


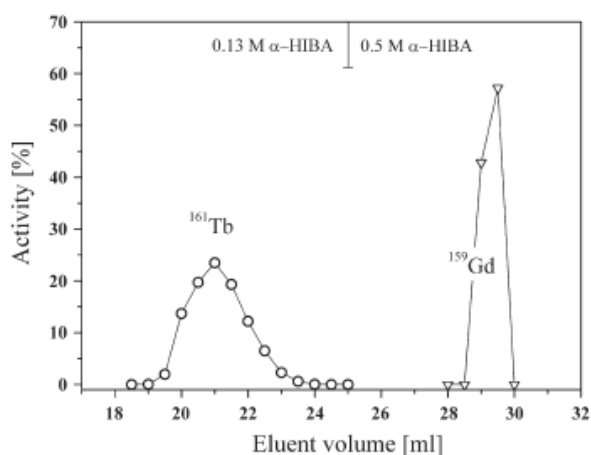
Рис. 14. Оптимальные условия отделения Tb от Eu и Gd на смоле LN из азотнокислых растворов [72]

Полученный образец Tb не содержал примесей Eu и Gd в пределах минимальной обнаруженной активности (менее 0,3 Бк). Исходя из этого значения, коэффициент разделения Eu и Tb можно оценить в  $5 \cdot 10^5$  в два этапа. Общее время, затраченное на радиохимические процедуры, не превышало 2 ч, что

позволило исключить значительные потери радионуклидов из-за распада. Это особенно важно для короткоживущих радионуклидов.

Также отдельно существуют работы по выделению тербия из облученных гадолиниевых мишеней [22,24,85,86]. В первую очередь, данная необходимость возникла для производства  $^{161}\text{Tb}$ , радионуклида, перспективного для ядерной медицины, основным методом получения которого является  $^{160}\text{Gd}(n;\gamma)^{161}\text{Gd} \rightarrow ^{161}\text{Tb}$  [34]. Разделение двух соседних лантаноидов затруднено из-за их химического сходства. Тем не менее система Tb (III) / Gd (III) показывает самый высокий возможный фактор разделения среди пар лантанидов.

В работе [24] для решения данной задачи использовали колоночную хроматографию с катионообменной смолой Aminex A6 с размером частиц 17,5  $\mu\text{m}$ , уравновешенным  $\text{NH}_4^+$ . Было проведено два эксперимента по разделению гадолиниевой мишени массой 5 мг и 40 мг + 0,2 мг Dy для проверки степени разделения диспрозия и тербия. Облученный материал растворяли в 2–3 мл 0,05 М раствора  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (pH 3) и загружали на колонку. После загрузки колонку промывали 2–3 мл  $\text{H}_2\text{O}$ . В качестве элюента был выбран раствор  $\alpha$ -гидроксизомасляной кислоты с pH 4,5, доведенным раствором аммиака. Абсолютная или относительная активность во фракциях определялась для радионуклидов  $^{161}\text{Tb}$ ,  $^{159}\text{Gd}$  и  $^{165}\text{Dy}$ . Результат разделения представлен на рис. 15.



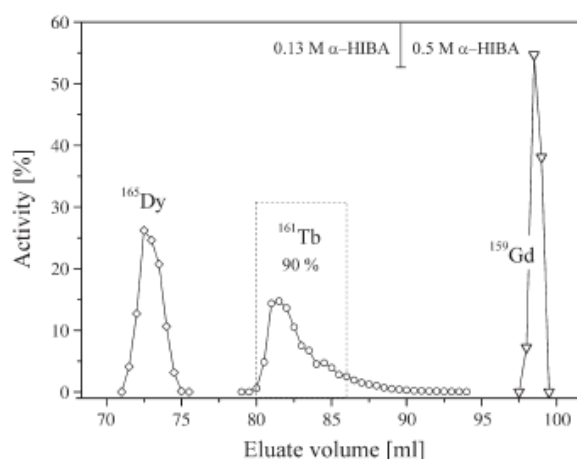


Рис. 15. Профили элюирования разделения Dy/Tb/Gd для а) облученной гадолиниевой мишени массой 5 мг; б) облученной гадолиниевой мишени массой 40 мг + 0,2 мг диспрозия с использованием катионообменной смолы Aminex A6 [24]

Основная активность тербиевой фракции содержалась в объеме 3-5 мл. Как видно из рис. 15, при увеличении массы мишени выход фракций смещается в область больших объемов элюента, также увеличивается объем, в котором выходит каждая фракция. Диспрозиевая метка была добавлена для контроля выхода диспрозия, образующегося в результате распада радионуклидов  $^{160,161}\text{Tb}$ . Так как изотопы  $^{160,161}\text{Dy}$  стабильные, они не несут вклад в радионуклидную чистоту, однако влияют на химическую чистоту и процесс производства РФП.

Для доочистки тербиевую фракцию загружали во вторичную колонку, заполненную катионитом Bio-Rad AG 50W-X8 в форме  $\text{H}^+$ . Колонку промывали 1 М раствором  $\text{HCl}$ .  $^{161}\text{Tb}$  в растворе соляной кислоты выпаривали в токе азота и повторно растворяли в 200-300 мкл 0,04 М  $\text{HCl}$ . Аналогичный способ очистки применен в работе [22].

В других работах для разделения системы Dy/Tb/Gd, также как и при разделении системы Eu/Gd/Tb, был использован метод экстракционной хроматографии на смоле LN Resin на основе Д2ЭГФК [84–86]. Первый

подробный эксперимент по разделению тербия и гадолиния был описан в работе [84]. Помимо системы Tb/Gd, рассматривались пары Pm/Nd, Ho/Dy и Lu/Yb. Гадолиниевую мишень облучали потоком нейтронов в течение 15 минут. Присутствие гадолиния отслеживали по наличию радионуклида  $^{159}\text{Gd}$  (363,543 кэВ (11,78 %)). При облучении гадолиния потоком нейтронов и его распаде образуется только один радионуклид тербия:  $^{161}\text{Tb}$ . Разделение соседних элементов проводили с использованием колоночной хроматографии с неподвижной фазой LN SPS Resin (размер частиц 50-100  $\mu\text{m}$ ) и подвижной фазой  $\text{HNO}_3$ . Из всех рассмотренных пар коэффициент разделения оказался самый высокий именно для пары Tb/Gd. Он составил 5,7-5,5 при концентрации  $\text{HNO}_3$  0,7-0,8 М. Далее авторами работы [84] был проведен эксперимент по эффективности разделения родительских/дочерних пар и определена радиохимическая чистота дочерних радионуклидов, полученных при различных концентрациях  $\text{HNO}_3$ . Результат эксперимента показал, что при концентрации азотной кислоты 0,8 М, гадолиний полностью смывается с колонки, а тербий удерживается на колонке. После выхода гадолиния концентрацию азотной кислоты повышали до 3 М, в результате чего получали чистую тербиевую фракцию в небольшом объеме. Эффективность данного разделения составила 100 %. Профиль элюирования показан на рис. 16.

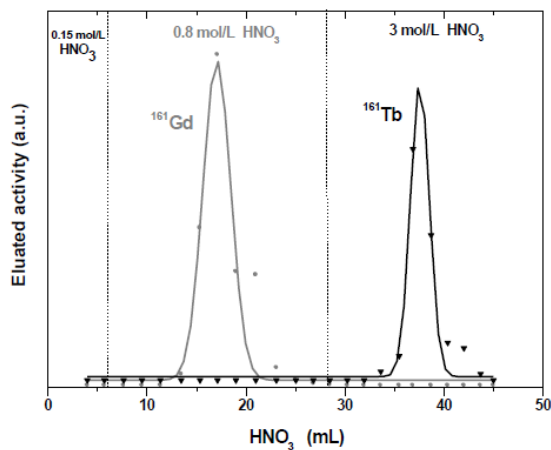




Рис. 16. Профиль элюирования системы Tb/Gd с использованием смолы LN SPS Resin [84]

Результат описанной работы был воспроизведен в статье [85]. В ней рассматривалось несколько вариантов разделения Tb и Gd с использованием различных комбинаций концентрации  $\text{HNO}_3$  (Таблица 5).

Таблица 5. Выход  $^{161}\text{Tb}$ , элюированного из колонки с использованием различных комбинаций концентраций  $\text{HNO}_3$  [85]

| Комбинация концентрации $\text{HNO}_3$ , М | Выход $^{161}\text{Tb}$ , % | Восстановление Gd, % | Радионуклидная чистота $^{161}\text{Tb}$ , % |
|--------------------------------------------|-----------------------------|----------------------|----------------------------------------------|
| 0,1:3,0                                    | $71,68 \pm 1,69$            | $57,99 \pm 3,31$     | $98,32 \pm 0,40$                             |
| 0,3:3,5                                    | $59,27 \pm 4,18$            | $70,49 \pm 2,53$     | $99,52 \pm 0,12$                             |
| 0,8:3,0                                    | $61,21 \pm 2,05$            | $97,15 \pm 2,23$     | $99,27 \pm 0,30$                             |
| 1,5:3,0                                    | $44,41 \pm 1,15$            | $21,97 \pm 5,21$     | $99,21 \pm 0,10$                             |
| 2,0:3,0                                    | $97,76 \pm 1,02$            | $17,37 \pm 1,54$     | $94,48 \pm 0,64$                             |
| 2,5:3,0                                    | $85,71 \pm 5,34$            | $9,32 \pm 2,69$      | $88,38 \pm 1,45$                             |

Как видно из Таблицы 5, условия разделения, представленные в работе [84], являются наиболее подходящими для дальнейших экспериментов по выделению  $^{161}\text{Tb}$  из обогащенной мишени  $^{160}\text{Gd}$ . Тем не менее, для получения высокоточных значений активности, выхода, а также радионуклидной чистоты  $^{161}\text{Tb}$  необходимы дальнейшие исследования с использованием обогащенной мишени  $^{160}\text{Gd}$ .

Такое исследование было описано в работе [86]. Мишень  $\text{Gd}_2\text{O}_3$ , обогащенную по изотопу  $^{160}\text{Gd}$ , облучали потоком нейтронов в течение 3 дней, выдерживали в течение 1 дня. Растворяли при добавлении 2 мл 2 М раствора  $\text{HCl}$  при аккуратном нагревании. После растворения упаривали почти досуха и добавляли 1 мл бидистиллированной воды. Раствор переносили на колонку,

представляющую из себя картридж, наполненный смолой LN Resin и смоченный 0,15 М раствором  $\text{HNO}_3$ . Дальнейшее разделение проводили также, как описано в предыдущих работах [84,85]. Тербиевую фракцию в растворе 3 М  $\text{HNO}_3$  упаривали почти досуха и растворяли в 1 мл 0,1 М  $\text{HCl}$ . Конечный раствор имел радиохимическую чистоту  $99,31 \pm 0,62 \%$  и радионуклидную чистоту  $99,96 \pm 0,03 \%$ . Эксперимент по устойчивости при комнатной температуре не выявил изменений в pH, прозрачности и радиохимической чистоте как минимум в течение 3 недель, а контроль радионуклидной чистоты с течением времени показал пригодность препарата в течение двух недель с момента приготовления раствора  $^{161}\text{TbCl}$ .

По результатам рассмотренной литературы можно сделать вывод, что существует два способа селективного выделения тербия из облученных мишеней лантаноидов: с помощью сорбционной колонки Sykam, заполненной катионообменной смолой, при использовании в качестве подвижной фазы  $\alpha$ -гидроксиизомасляной кислоты, и с помощью колонки, заполненной смолой LN resin, и подвижной фазы  $\text{HNO}_3$ . Степень выделения целевого радионуклида при этом составляет выше 99 %. Тем не менее, изученные методы подразумевают неоднократные выпаривания, что может привести к значительному увеличению длительности очистки и критически повлиять на дальнейшее применение короткоживущих радионуклидов, например,  $^{149}\text{Tb}$ . Таким образом, необходимы дополнительные эксперименты по очистке тербиевых радионуклидов из облучённых мишеней.

#### 1.4. Применение тербия в биологии и медицине

Тербий чаще всего встречается в виде трехвалентного катиона ( $\text{Tb}^{3+}$ ), который имеет ионный радиус 1,063 Å [87] и проявляет координационное число (КЧ) 8 или 9 [88]. Люминесцентное исследование водного раствора  $\text{Tb}^{3+}$  предполагает КЧ, равное 8,3. Такое диффузное распределение заряда приводит к

образованию гидроксильных форм в водных растворах. Как все лантаноиды,  $Tb^{3+}$  преимущественно связывается с жесткими донорами, например, О или F.

Также, как и многие другие лантаниды, тербий проявляет люминесцентные свойства и в настоящее время встречается в биомедицинских датчиках и супрамолекулярных люминесцентных датчиках [89]. Проявление данных свойств было проверено в комплексных соединениях, большинство из которых в качестве хелатора содержало DOTA, ДТРА или их аналоги [90,91]. Предполагается, что комплексы тербия с данными хелаторами имеют структуру скрученной односторонней квадратной антипризмы. Несмотря на то, что они напрямую не изучались, кристаллографические данные имеются для комплексов Tb-DO3A и Tb-DOTG [92,93]. Связывание тербия с лигандом происходит по 4-5 атомам кислорода, и 4-3 атомам азота так, чтобы КЧ составляло 8. Константа устойчивости комплекса с DOTA составляет 28,6 [94]. Комплекс с ДТРА устойчив на несколько порядков меньше,  $K_{ML} = 22,7$  [94], однако комплексообразование при комнатной температуре протекает значительно быстрее, а стабильность комплекса лишь немного хуже, чем у комплекса с DOTA [95]. Таким образом, комплекс с ДТРА является наиболее предпочтительным и обычно используется для связывания с чувствительными к нагреванию векторов, отвечающих за доставку, например, антител. Тем не менее, ведутся исследования новых лигандов, так как необходимо достижение обоих положительных факторов, а именно высокая устойчивость комплекса в совокупности с простыми условиями комплексообразования (комнатная температура, время мечения  $\sim 15$  минут, pH  $\sim 7$ ). Исследования проводятся на основе трехвалентных металлов, перспективных в радиофармацевтике, например,  $Lu^{3+}$  [96–98]. Тем не менее, подобные работы представляют интерес и для создания радиофармпрепаратов на основе тербия, с учетом химического сходства  $Tb^{3+}$  и  $Lu^{3+}$ .

Например, для решения текущих задач недавно был предложен биспидиновый лиганд на основе гексадентатной пиколиновой кислоты, имеющий сокращенное название биспа [99]. Вскоре после этого была произведена модификация данной структуры, куда были добавлены два ответвления пиколиновой кислоты, отчего лиганд приобрел название биспа<sup>2</sup> (рис. 17).

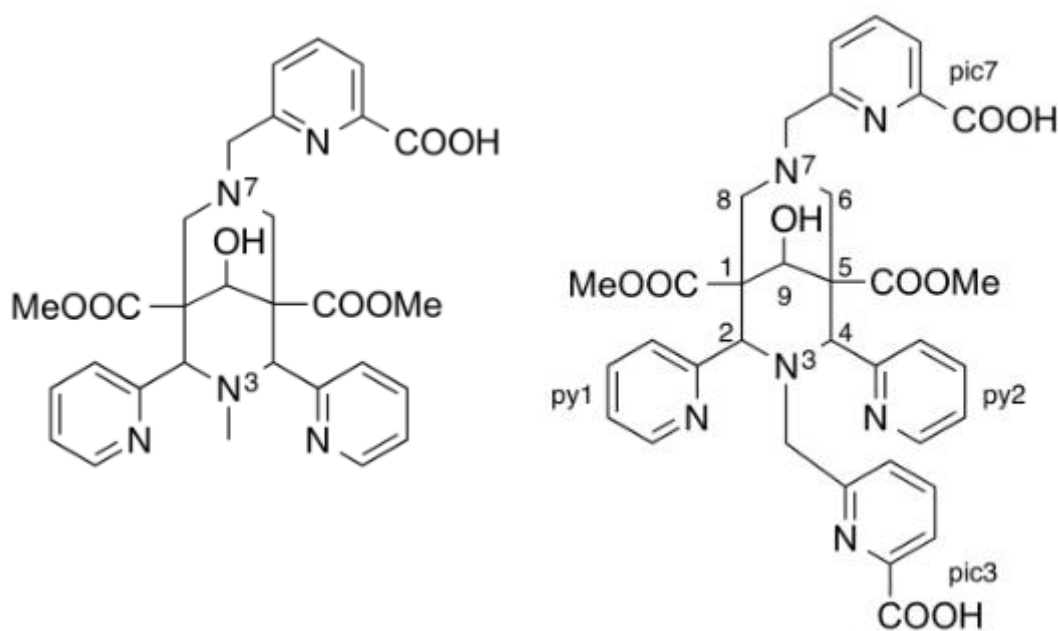


Рис. 17. Структурные формулы лигандов биспа (слева) и биспа<sup>2</sup> (справа)

С данным лигандом было проведено мечение  $^{111}\text{In}^{3+}$ ,  $^{177}\text{Lu}^{3+}$  и  $\text{Ln}^{3+}$  (в качестве аналога  $^{225}\text{Ac}$ ) [96]. Экспериментальные структурные данные, расчетный анализ, комплексная стабильность и радиохимическая стабильность, определенная конкурентными исследованиями в присутствии сыворотки крови человека, показали комплексную стабильность комплекса на основе  $\text{H}_2\text{bispa}^2$ , сравнимую со стабильностью комплексов на основе DOTA. Важно отметить, что в отличие от DOTA,  $\text{H}_2\text{bispa}^2$  количественно радиоактивно метится  $^{111}\text{In}^{3+}$  и  $^{225}\text{Ac}^{3+}$  в условиях окружающей среды, что является важным аспектом при работе с термочувствительными антителами в качестве векторов-мишеней.

В другой работе [97] было представлено исследование нового универсального октадентатного ациклического хелатирующего лиганда Н<sub>4</sub>октокс (рис. 18).

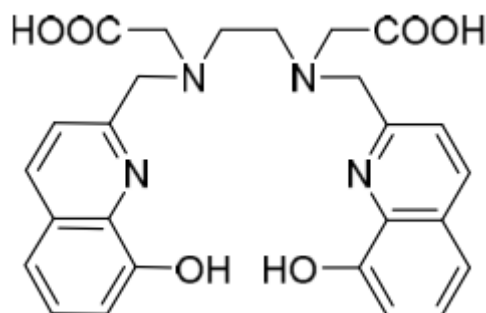


Рис. 18. Структурная формула лиганда октокс

Было проведено хелатирование ионов  $Y^{3+}$ ,  $In^{3+}$ ,  $La^{3+}$ ,  $Gd^{3+}$  и  $Lu^{3+}$ . Все полученные комплексы показали высокую устойчивость. Кроме того, было произведено мечение  $^{111}In^{3+}$ , показавшее возможность комплексообразования при комнатной температуре, за короткое время (15 минут) и при низких концентрациях лиганда (до  $10^{-7}$  М), что соответствует свойствам, необходимым для производства радиофармпрепаратов. Исследования стабильности сыворотки *in vitro* и *in vivo* подтвердили высокую комплексную стабильность  $[^{111}In(октокс)]^-$ .

Наконец, в работе [98] был представлен лиганд, названный Н<sub>2</sub>биспокс<sup>2</sup>, представляющий из себя совокупную структуру двух вышеописанных лигандов (рис. 19).

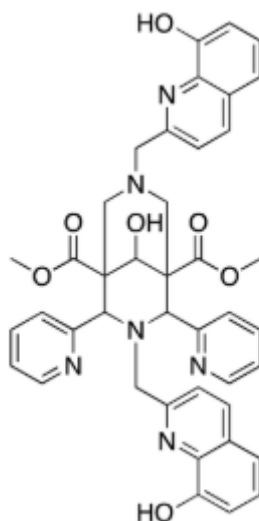


Рис. 19. Структурная формула лиганда биспокс<sup>2</sup>

Было показано, что  $^{111}\text{InCl}_3$  количественно метит лиганд в условиях окружающей среды за 15 мин (при концентрации лиганда  $10^{-5}$  М, комнатной температуре, pH 7), а анализ стабильности сыворотки крови человека *in vitro* продемонстрировал высокую стабильность комплекса  $[\text{}^{111}\text{In}(\text{биспокс}^2)]^+$  в течение 5 дней. Более того,  $\beta^-$ -эмиттер  $^{177}\text{Lu}$  радиоактивно метит лиганд при 37 °С за 30 мин (pH 8). Тем не менее, работа по изучению свойств комплексов на основе данного лиганда требует дальнейших исследований в области биологии.

Тем не менее, все вышеописанные лиганды только проходят исследования на пригодность и эффективность в качестве составной части РФП. С другой стороны, существует множество медицинских исследований с уже изученными лигандами DOTA и DTPA.

Медицинские исследования радионуклидов тербия начались с работы [34], в которой изучали распределение радиофармпрепарата  $^{161}\text{Tb}$ -DTPA-октреотид в мышцах. Было показано, что в первый момент времени данный РФП более специфично связывается с опухолью, меньше повреждая печень, чем исследованный до этого препарат  $^{111}\text{In}$ -DTPA-октреотид. Тем не менее, после

нахождения в организме РФП с радионуклидами  $^{161}\text{Tb}$  и  $^{111}\text{In}$  в течение 20 ч, содержание  $^{161}\text{Tb}$  в печени становится в 2 раза выше, чем  $^{111}\text{In}$ , и составляет 0,13 % от вводимой дозы на грамм ткани, что говорит о меньшей инертности комплекса  $^{161}\text{Tb}$ -ДТРА-октреотид по сравнению с  $^{111}\text{In}$ -ДТРА-октреотидом. Также исследование биораспределения в организме данных РФП спустя 20 ч после введения показало, что для органов, имеющих рецепторы октреотида, таких как поджелудочная железа и надпочечники, поглощение  $^{161}\text{Tb}$ -ДТРА-октреотида ниже, чем у  $^{111}\text{In}$ -ДТРА-октреотида. Однако нахождение  $^{161}\text{Tb}$  в крови примерно в 5 раз ниже, чем  $^{111}\text{In}$ , что приводит к увеличению соотношения ткань / кровь в случае  $^{161}\text{Tb}$ -ДТРА-октреотид, что говорит о большей устойчивости данного комплекса. В случае опухолей это благоприятная ситуация для интраоперационного сканирования.

Следующее исследование было направлено уже на изучение перспективы применения  $^{149}\text{Tb}$ , имеющего большой потенциал в таргетной  $\alpha$ -терапии (ТАТ) [16]. Тем не менее, в связи с затруднениями в области производства данного радионуклида, первое подобное исследование было проведено с радионуклидом тербия-152. В работе [35] представлены результаты экспериментов двух радиоиммуноконъюгатов (РИК) на основе  $^{153}\text{Sm}$  и  $^{152}\text{Tb}$ . Эффективность мечения антитела, отвечающего за адресную доставку к меланоме, составила 30 % для  $^{152}\text{Tb}$  и 47 % для  $^{153}\text{Sm}$ . В результате произошло ингибирование синтеза ДНК клеток меланомы на 72 %. Это позволило сделать вывод о перспективах применения  $^{149}\text{Tb}$  в медицине.

В следующей работе [36] смотрели на связывание комплексов ДТРА с висмутом и  $^{152}\text{Tb}$ . Мечение составило 90 %. Полученный комплекс был использован в экспериментах по определению устойчивости комплекса в сыворотке в течение 2,5 периодов полураспада для висмута и в течение 1 периода для  $^{152}\text{Tb}$  (различие во времени исследования связано со значительным различием

в периодах полураспада; тем не менее, так как  $T_{1/2}$  для  $^{149}\text{Tb}$  в 4 раза меньше, чем у  $^{152}\text{Tb}$ , это позволяет говорить об устойчивости комплекса в течение 4 периодов полураспада  $^{149}\text{Tb}$ ). Доля перехелатированных атомов составила всего 13% для тербия и 20% для висмута. Методом ТСХ в ацетате натрия определяли степень связывания радионуклидов с лигандами РИК. Также проверили эффективность связывания меченых и немеченых антител, в обоих случаях степень связывания составила более 92 %, что хорошо согласуется со связыванием немеченых антител. При этом связывание с обычными клетками, не принадлежащими злокачественной меланоме, отсутствовало, а именно составляло менее 0,1 %. Данная работа позволила сделать вывод о перспективе подобных РФП в лечении меланомы.

Начиная с 2003 года появились работы с использованием  $^{149}\text{Tb}$ , наработка которого и очистка которого проводилась в ЦЕРНе по методике, описанной ранее [47]. В работе [37] была сопоставлена эффективность двух  $\alpha$ -эмиттеров,  $^{213}\text{Bi}$  и  $^{149}\text{Tb}$ . Данные радионуклиды были связаны с опухолеспецифическим антителом, нацеленным на мутантный дельта 9 Е-кадгерин (d9-E-Cad). Такие антитела специфичны на 10% раковых клеток, и совершенно не экспрессируются в нормальных тканях, что делает их потенциально применимыми при терапии диффузного рака желудка. Соединения  $^{149}\text{Tb-d9-MAb}$  и  $^{213}\text{Bi-d9-MAb}$  использовали для проверки эффективности в терапии рака груди. Итоговая концентрация тербия составила 2 ГБк/мл (всего 100 МБк) с радионуклидной чистотой, близкой к 100 %. Выход мечения молекулы d9-MAb радионуклидом  $^{149}\text{Tb}$  составил 100 %. Однако результат по проверке эффективности оказался неутешительным: поскольку  $^{149}\text{Tb}$  испускает в пять раз меньше  $\alpha$ -частиц, чем  $^{213}\text{Bi}$ , даже высокие концентрации  $^{149}\text{Tb-d9-MAb}$  не давали достаточного количества  $\alpha$ -частиц, связанных с экспрессирующими d9-E-Cad клетками, для подавления пролиферации. Не было предпочтительного ингибирования роста клеток, экспрессирующих d9-E-Cad, при концентрациях активности,



обеспечивающих полное насыщение сайтов связывания; то есть выше 370 кБк/мл. Это свидетельствует о том, что при уровнях антител, превышающих уровни, необходимые для насыщения антигеном, пролиферация клеток подавлялась в первую очередь излучением, испускаемым несвязанными радиоактивно мечеными антителами в клеточной среде. Поскольку только 17 %  $^{149}\text{Tb}$  распадается с испусканием  $\alpha$ -частиц, 83 % иммуноконъюгатов  $^{149}\text{Tb}$ , нацеленных на опухолевые клетки, имеют меньший эффект. Следовательно, эффективное лечение иммуноконъюгатами  $^{149}\text{Tb}$  требует сильной экспрессии целевых антигенов. Эти недостатки  $^{149}\text{Tb}$  для радиоиммунотерапии могут быть компенсированы сниженным эффектом перекрестного огня, что приводит к меньшей токсичности для окружающей нормальной ткани, что позволяет более избирательно нацеливаться на отдельные клетки. Кроме того, более длительный период полураспада  $^{149}\text{Tb}$  по сравнению с  $^{213}\text{Bi}$  позволит лучше контролировать качество перед введением, а время транспортировки от места производства к месту применения будет менее критичным. Однако фактически, ответить на вопрос о том, существуют ли различия в терапевтической эффективности рассмотренных радиоиммуноконъюгатов, можно только с помощью сравнительных терапевтических исследований *in vivo*.

Первое успешное применение  $^{149}\text{Tb}$  было представлено годом позже [38]. Это исследование демонстрирует высокоэффективное уничтожение единичных раковых клеток на мышинной модели лейкемии SCID с использованием ритуксимаба, моноклонального антитела, нацеленного на CD20, меченного тербием-149. Радиоиммунотерапия конъюгатом меченых антител 5,5 МБк (1,11 ГБк/мг) через 2 дня после внутривенного трансплантата  $5 \cdot 10^6$  клеток Дауди привела к выживаемости без опухолей в течение более 120 дней у 89 % обработанных животных. Напротив, у всех контрольных мышей (нелеченных или получавших 5 или 300 мкг немеченого ритуксимаба) развивалась лимфома. Данные о выживаемости в течение 4 месяцев для обработанных мышей и

контрольных мышей показаны на рис. 20. У всех мышей в необработанной контрольной группе появились явные признаки лимфомы Беркитта, и их умерщвляли в течение 37 дней. У половины из них развились видимые макроскопические опухоли, в то время как другие были умерщвлены, когда у них были явные признаки паралича или потеря веса более, чем на 15% от первоначальной массы тела.

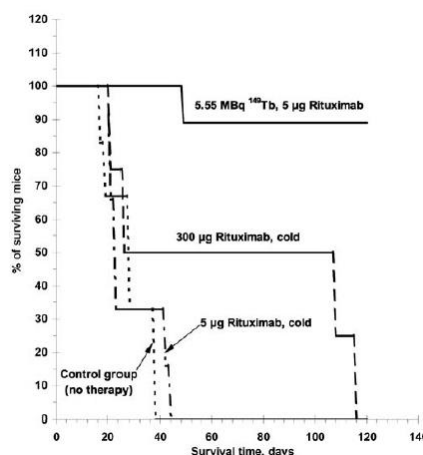


Рис. 20. График выживаемости мышей из контрольной группы и при лечении ритуксимабом, связанным с <sup>149</sup>Tb и не связанным, с разной концентрацией препарата [38]. Спустя 48 ч после введения ритуксимаба одна мышь скончалась из-за роста опухоли в брюшной полости. Остальные восемь мышей (89 %) показали нормальное поведение без каких-либо признаков заболевания в течение 4 месяцев после трансплантации. Всех этих мышей умерщвляли через 120 дней, и при вскрытии было обнаружено, что у них не было опухоли. Таким образом, однократная инъекция ритуксимаба, меченного 5,5 МБк <sup>149</sup>Tb (5 µг МоAb), что соответствует введенной дозе 280 МБк/кг массы тела (7,5 мКи/кг), обеспечила долгосрочную выживаемость без признаков какого-либо заболевания в 120 дней. Увеличение выживаемости по сравнению со всеми контрольными группами (без лечения, 5 мкг и 300 мкг немеченого ритуксимаба) было очень значимым в статистических сравнениях Ли-Десу. Также в работе

исследовали распределение остаточной активности спустя 120 дней после введения РФП. Результаты представлены на рис. 21.

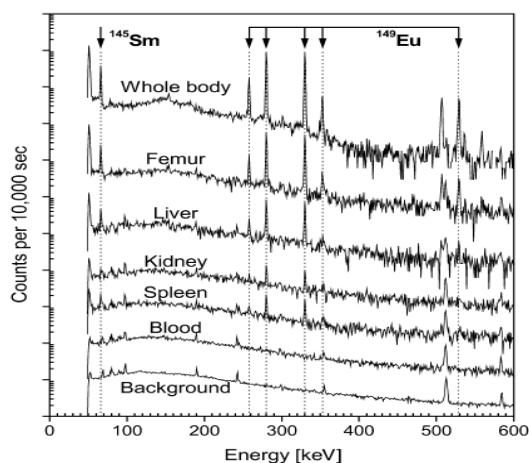


Рис. 21. Типичный  $\gamma$ -спектр дочерних радионуклидов после распада  $^{149}\text{Tb}$  [38]

Через 120 дней 71,6 % первично введенной радиоактивности было выведено из организма мышей. Удержание дочерних продуктов составило  $28,4 \pm 4$  %, из которых 91,1 %, как видно из рис. 21, осталось в костной ткани. Ещё 6,3 % было обнаружено в печени. Относительно высокая концентрация дочерней радиоактивности была обнаружена в селезенке ( $12 \pm 2$  %/г), что позволило предположить, что убитые раковые клетки в основном удаляются через селезенку. Это многообещающее предварительное исследование *in vivo* доказало, что таргетная  $\alpha$ -терапия с использованием  $^{149}\text{Tb}$  заслуживает рассмотрения как радиоиммунотерапевтический подход нового поколения.

Ядерная медицина не стоит на месте, и после освещения вопроса о важности тераностики в индивидуальном подходе к пациентам и меньшем нанесении вреда всему организму [100], появляется первая работа сразу о четырех радионуклидах тербия, полностью покрывающих все требования в диагностике и терапии раковых заболеваний [25]. Все радионуклиды тербия связывали с конъюгатом DOTA-фолат см09, который связывается с опухолевыми клетками,

имеющими фолатные рецепторы. Показано успешное применение радионуклидов  $^{152}\text{Tb}$ ,  $^{155}\text{Tb}$ ,  $^{161}\text{Tb}$  на фантомах Дерензо и в диагностике ксенотрансплантата опухоли у мышей при помощи ПЭТ-КТ (для  $^{152}\text{Tb}$ ) и ОФЭКТ (для  $^{155}\text{Tb}$ ,  $^{161}\text{Tb}$ ) (рис. 22), а также результат лечения мышей РФП на основе  $^{149}\text{Tb}$ ,  $^{161}\text{Tb}$  (рис. 23).

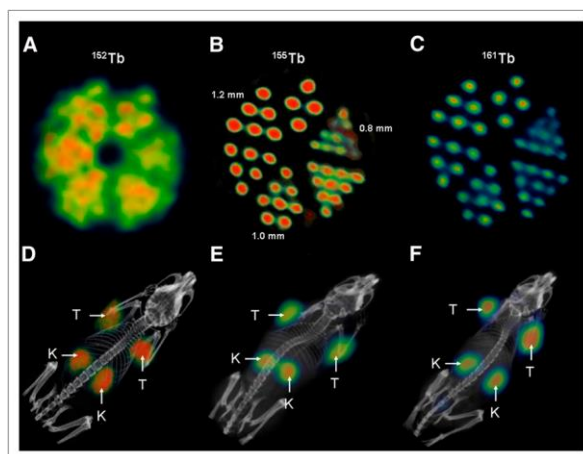


Рис. 22. (А) ПЭТ-изображение фантомов Дерензо ( $\sim 1,9$  МБк  $^{152}\text{Tb}$ ). (В и С) ОФЭКТ-изображения фантомов Дерензо ( $\sim 0,6$  МБк  $^{155}\text{Tb}$  и  $\sim 50$  МБк из  $^{161}\text{Tb}$ , соответственно). (D) ПЭТ-КТ-изображение мыши с ксенотрансплантантом опухоли через 24 часа после инъекции  $^{152}\text{Tb}$ -см09, (Е и F) ОФЭКТ-изображения мышей с ксенотрансплантантом опухоли через 24 часа после инъекции  $^{155}\text{Tb}$ -см09 (Е) и  $^{161}\text{Tb}$ -см09 (F) [25]

В связи с тем, что количество радионуклида  $^{149}\text{Tb}$  было ограничено, вводили всего лишь 1,1 МБк РФП в 0-й день, и 1,3 МБк в 4-й день. Тем не менее, даже такого небольшого количества оказалось достаточно для достижения видимых результатов.

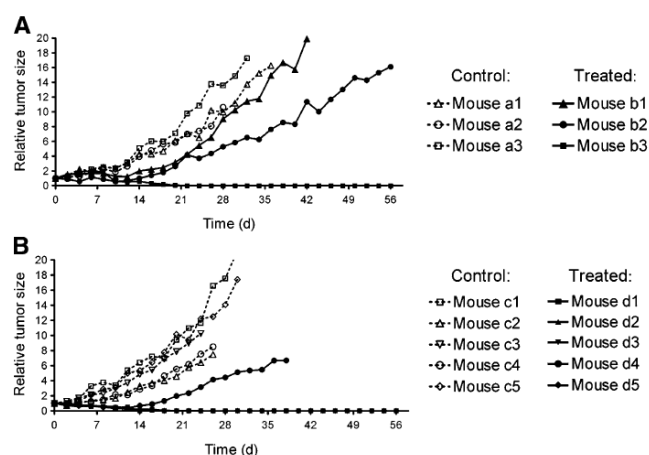


Рис. 23. Графики, представляющие средний размер опухоли каждой мыши из групп а – d относительно среднего размера опухоли, определенного в день 0. (А) Исследование терапии <sup>149</sup>Tb-sm09: мыши a1–a3 (необработанные контрольные мыши) и мыши b1–b3 (мыши, получавшие лечение 2,4 МБк <sup>149</sup>Tb). (В) Исследование терапии <sup>161</sup>Tb-sm09: мыши c1–c5 (необработанные контрольные мыши) и мыши d1–d5 (мыши, получившие 11 МБк <sup>161</sup>Tb) [25]

Рост опухоли остановился во всех трех мышах, которым был введен препарат <sup>149</sup>Tb-sm09. Затем, после прекращения лечения, у двух мышей продолжился рост опухоли, а у одной наблюдалась ремиссия. При лечении препаратом <sup>161</sup>Tb-sm09 наоборот, только у одной из пролеченных мышей наблюдался рост опухоли, хотя и замедленный по сравнению с нелечеными мышами, у остальных четырех мышей наблюдалась полная ремиссия опухоли.

Данное экспериментальное исследование является первым отчетом о 4 различных радионуклидах тербия, которые применялись *in vivo* с использованием одного и того же биогонъюгата. В ходе доклинического эксперимента был продемонстрирован терапевтический эффект нового радионуклида <sup>161</sup>Tb и напрямую сравнить терапию α- и β-эмиттерами на основе <sup>149</sup>Tb и <sup>161</sup>Tb. Была проведена диагностика распределения препаратов <sup>152</sup>Tb-sm09, <sup>155</sup>Tb-sm09 и <sup>161</sup>Tb-sm09 в организме с использованием ПЭТ-КТ и ОФЭКТ. Концепция данной

работы по использованию четырех радионуклидов тербия уникальна тем, что позволяет применять химически и биологически идентичные радиоконъюгаты для различных целей.

После данной публикации многие работы подчеркивали подходящие для тераностики свойства радионуклидов тербия [101–104].

Двумя годами позднее была опубликована ещё одна работа по применению  $^{149}\text{Tb-cm09}$  [26]. В данной работе сравнивали мышей, получивших 2,2 МБк препарата, с мышами, получившими 3,0 МБк препарата, а также с контрольной группой, не получавшей лечение. Индекс задержки роста опухоли для 5-кратного увеличения объема опухоли по сравнению с объемом опухоли в начале исследования (TGDI5) достиг значения 1,5 ( $p = 0,04$ ) для мышей группы В, которым вводили 2,2 МБк  $^{149}\text{Tb-cm09}$ . Это означает, что значение в 1,5 раза выше, чем для нелеченых контрольных мышей ( $\text{TGDI5} = 1$ ). У мышей группы С, которые получили 3,0 МБк  $^{149}\text{Tb-cm09}$ , индекс TGDI5 составил 2,0 ( $p = 0,01$ ) по сравнению с TGDI5 нелеченых контрольных мышей. На 21 день, когда первую контрольную мышь пришлось усыпить из-за слишком большой опухоли, средний относительный объем опухоли (RTV) был значительно меньше у обработанных мышей группы В ( $p = 0,01$ ) и группы С ( $p = 0,001$ ) по сравнению с контрольными мышами. В тот момент исследования рост опухоли подавлялся на 62% для мышей из группы В и на 85% для мышей из группы С. На основании данного эксперимента был сделан вывод о дозозависимой терапевтической эффективности  $^{149}\text{Tb-cm09}$ . Среднее время выживания увеличилось на 45% (и составило 30,5 дня,  $p = 0,01$ ) у мышей группы В и на 105% (43 дня,  $p = 0,004$ ) у мышей группы С по сравнению с контрольными мышами (группа А, 21 день) (рис. 24).

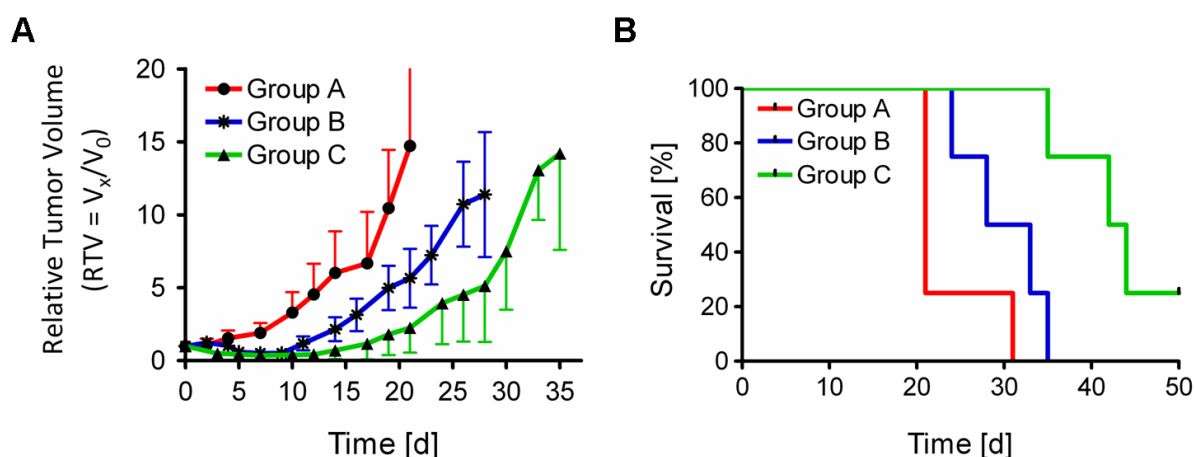


Рис. 24. Результаты радионуклидной  $\alpha$ -терапии у мышей, направленной на опухоли, содержащие рецепторы фолиевой кислоты, с использованием  $^{149}\text{Tb}$ -cm09. (A) График среднего относительного объема опухоли мышей из каждой группы ( $n = 4$ ) в течение периода времени, когда по крайней мере 3 мыши были еще живы; (B) Кривые выживаемости мышей из каждой группы [26]

Применение  $^{149}\text{Tb}$ -cm09 хорошо переносилось мышами и эффективно лечило ксенотрансплантаты опухоли, содержащие рецепторы фолиевой кислоты. Как видно из рис. 24, эксперименты выявили значительную задержку роста опухоли и увеличенное время выживания мышей, получавших  $^{149}\text{Tb}$ -cm09, по сравнению с необработанными контрольными мышами. Тем не менее, для изучения потенциальных преимуществ терапии  $\alpha$ -эмиттерами по сравнению с терапией  $\beta^-$ радионуклидами требуются дальнейшие исследования. Также исследования необходимы в отношении ответа опухоли и потенциального повреждения почек.

Другие работы в это время были направлены на использование других молекул, нацеленных на опухоль. Например, в работе [19] исследовалось распределение РФП, содержащего  $^{155}\text{Tb}$ , связанного с биоконъюгатами DOTATATE (DOTA-[Tyr3]октреотат) и MD (DOTA, связанная с производным

минигастрина), а также с несколькими другими биогонъюгатами. За биораспределением данных РФП следили с помощью ОФЭКТ (рис. 25)

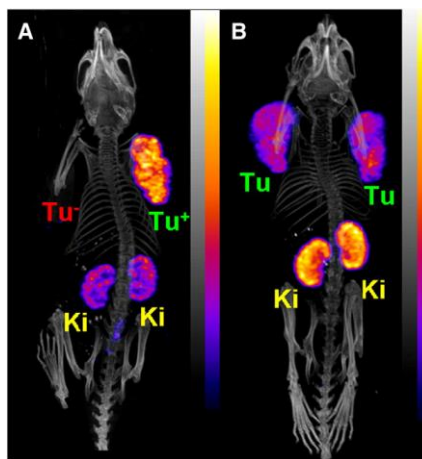


Рис. 25. Посмертные изображения ОФЭКТ мышей с опухолью через 4 часа после инъекции  $^{155}\text{Tb}$ -меченых пептидов. (А) Мышь с ксенотрансплантатом опухоли A431 с положительным рецептором ССК2 на правом плече и ксенотрансплантатом опухоли A431 с отрицательным рецептором ССК2 на левом плече. Мыши была введена инъекция  $^{155}\text{Tb}$ -MD (8,0 МБк). (В) Мышь с ксенотрансплантатами опухоли AR42J на каждом плече. Мыши была введена инъекция  $^{155}\text{Tb}$ -DOTATATE (6,7 МБк). (Tu - опухоль, Ki - почка) [19]

На рис. 25 видно, что  $^{155}\text{Tb}$  обеспечивает превосходное качество изображения на сканере ОФЭКТ для мелких животных даже при очень небольшом уровне радиоактивности. Относительно длительный период полураспада  $^{155}\text{Tb}$  (5,32 дня) подходит для радиоактивной метки нацеленных молекул с любым периодом полувыведения и полужизни в организме, например пептидов и антител. Из-за отсутствия испускания  $\beta^+/\beta^-$ -частиц применение  $^{155}\text{Tb}$  было бы благоприятным для диагностических вмешательств, поскольку можно было бы предотвратить облучение пациентов высокими дозами радиации.

Позднее было проверено действие ПЭТ-КТ с РФП, включающими  $^{149,152}\text{Tb}$ , на основе биоконъюгата DOTANOC (хелатор DOTA, связанный с аналогом



соматостатина) [27,29]. Как уже было сказано ранее, радионуклид  $^{149}\text{Tb}$  также пригоден для ПЭТ-диагностики благодаря испусканию позитронов с вероятностью 83,3 %. В качестве биологического объекта были взяты мыши с опухолью AR42J. На рис. 26 показано распределение РФП  $^{149}\text{Tb}$ -DOTANOC через 2 ч после введения препарата в организм.

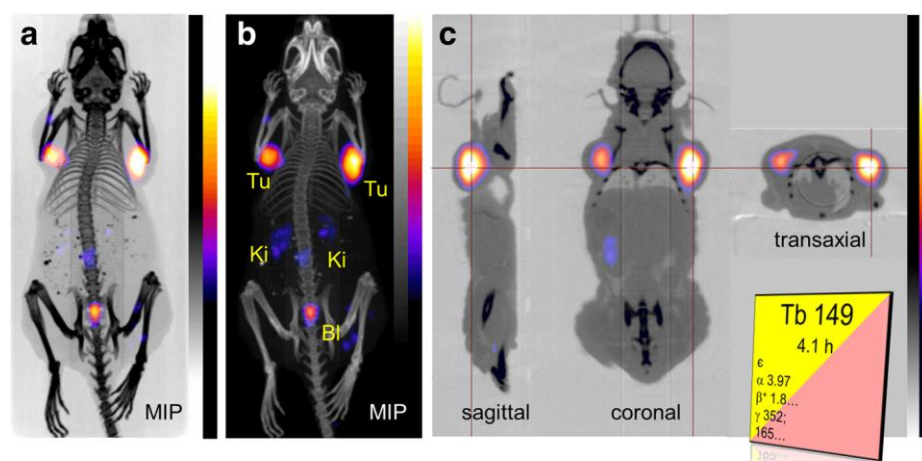


Рис. 26. ПЭТ-КТ-изображения мыши с опухолью AR42J через 2 часа после инъекции  $^{149}\text{Tb}$ -DOTANOC (7 МБк). (a, b) проекции максимальной интенсивности (MIP) и (c) срезы показали отчетливое накопление радиоактивности в ксенотрансплантатах опухоли (Tu) и остаточную радиоактивность в почках (Ki) и мочевом пузыре (Bl) [29]

Качество полученных ПЭТ-изображений оказалось неожиданно высоким. Проекция максимальной интенсивности позволяли отчетливо визуализировать опухоли, расположенные на каждом плече (рис. 27 (a, б)). Определенные поперечные срезы опухоли показали однородное распределение накопления радиоактивности (рис. 27 (c)). Остаточная радиоактивность была обнаружена в почках и мочевом пузыре, как и ожидалось, на основании быстрой почечной экскреции DOTANOC.

Нахождение РФП  $^{152}\text{Tb}$ -DOTANOC в организме отслеживалось также через 5 ч, 8 ч и 22 ч после введения препарата в организм (рис.23) [27].

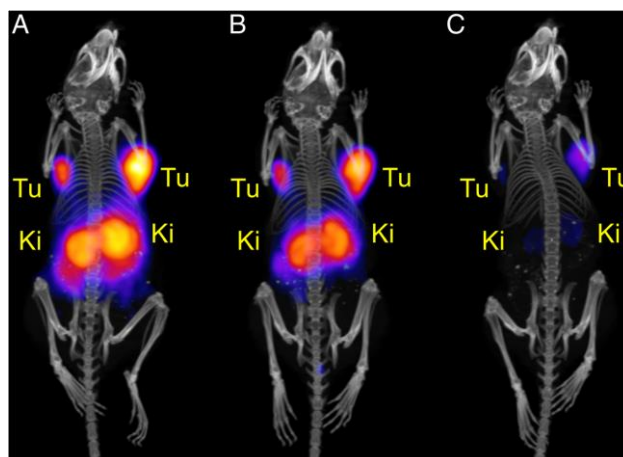


Рис. 27. Изображения ПЭТ-КТ показаны как проекции максимальной интенсивности мыши с опухолью AR42J в разные моменты времени после инъекции  $^{152}\text{Tb}$ -DOTANOC (25 МБк; 2,5 нмоль DOTANOC). (а) Изображение ПЭТ-КТ через 5 ч после инъекции  $^{152}\text{Tb}$ -DOTANOC; (б) Изображение ПЭТ-КТ через 8 часов после инъекции  $^{152}\text{Tb}$ -DOTANOC и (с) Изображение ПЭТ-КТ через 22 часа после инъекции  $^{152}\text{Tb}$ -DOTANOC. Изображения представлены со шкалой, сохраненной на одинаковом уровне для всех временных точек, чтобы отразить эффективную активность, сохраняемую в мыши. (Tu - Ксенотрансплантат опухоли AR42J, Ki - почка) [27]

Данное исследование позволило проследить перераспределение РФП в организме в течение длительного времени. Активность, наводящаяся в почках, оказалась сопоставима с активностью в опухоли. Тем не менее, активность в остальных органах, на пример, в крови и печени, значительно ниже.

Не менее важным является клиническое исследование  $^{152}\text{Tb}$ -DOTATOC [18], впервые показавшее эффективность данного РФП при визуализации опухоли и метастазов у человека. Изображения ПЭТ-КТ были получены для 67-летнего пациента с метастатическим хорошо дифференцированным функциональным нейроэндокринным новообразованием подвздошной кишки, поступившего на повторное исследование через 8 лет после шестого цикла Пептидной рецепторной

радионуклидной терапии (ПРРТ). Биораспределение  $^{152}\text{Tb}$ -DOTATOC оценивалось визуально с использованием срезов ПЭТ-КТ, полученных в четыре разных момента времени в два последующих дня (рис. 28).

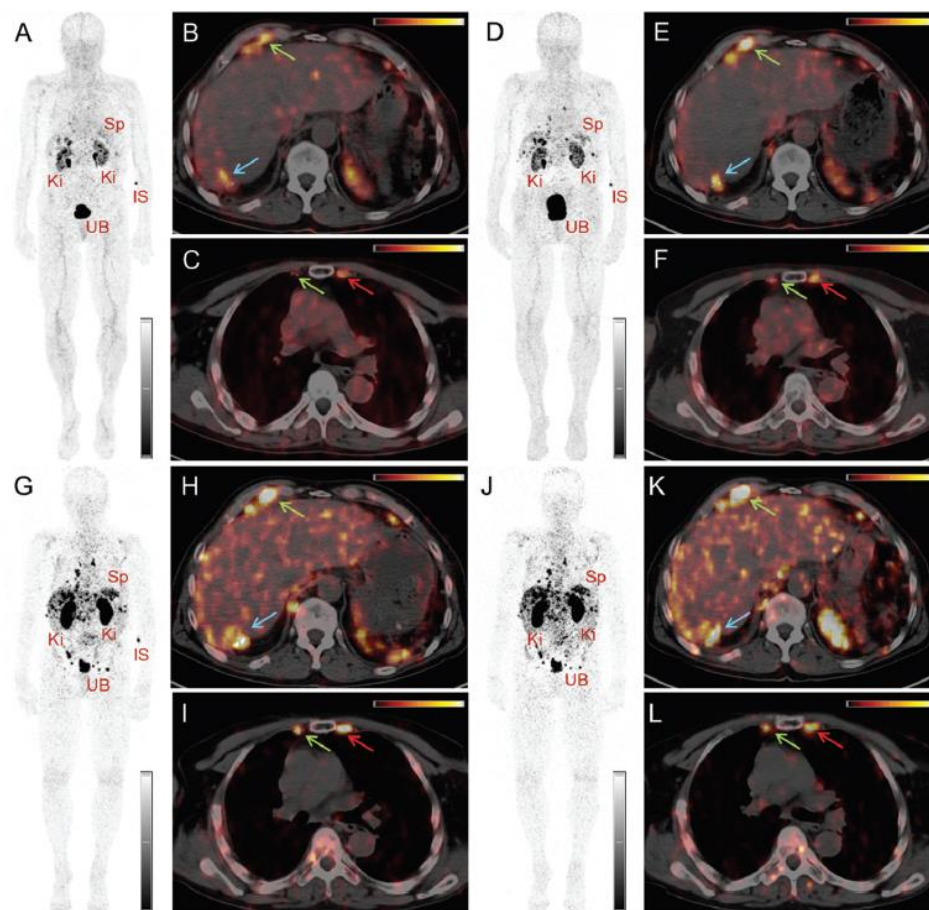


Рис. 28. ПЭТ-КТ-изображения пациента с нейроэндокринным новообразованием терминального отдела подвздошной кишки, полученные через 25 минут (A – C), 2 часа (D – F), 17 часов (G – I) и 24 часа (J – L) после инъекции  $^{152}\text{Tb}$ -DOTATOC соответственно. (A, D, G, J) Изображения проекции максимальной интенсивности (MIP) показывают почки (Ki), мочевого пузыря (UB), селезенку (Sp) и место инъекции (IS). (B, C, E, F, H, I, K, L) Поперечные срезы изображений слияния ПЭТ-КТ демонстрируют захват радиопептидов в метастазах лимфатических узлов в правой реберно-диафрагмальной области и в правой внутренней цепи молочной железы (зеленые стрелки), как а также в 7 сегменте печени (синие стрелки) и в скелетном метастазе в левом третьем ребре,

прилежащем к грудино-реберному соединению (красные стрелки) (UB = мочевой пузырь; SI = место инъекции; Ki = почки; Sp = селезенка) [18]

Первые изображения, полученные через 25 минут после инъекции, продемонстрировали поглощение в крови, мягких тканях, почках и некоторых метастазах в лимфатических узлах. Также визуализировалось усвоение метки в печени и селезенке от умеренного до низкого. Почечная экскреция  $^{152}\text{Tb}$ -DOTATOC наблюдалась по поглощению метки почками, лоханочно-чешуйчатой системой и мочевым пузырем. Через 2 часа после инъекции радиоактивность все еще наблюдалась в пуле крови и мягких тканях; однако захват в печени, селезенке, а также в лимфатических узлах и скелетных метастазах был увеличен. Почечная экскреция продолжалась, с увеличением активности мочевого пузыря. Через 17 часов после инъекции  $^{152}\text{Tb}$ -DOTATOC радиометка больше не была видна в кровеносных сосудах. Поглощение было более выраженным в органах, экспрессирующих рецепторы соматостатина (SSR), таких как гипофиз (захват от умеренного до низкого), селезенка, а также в множественных SSR-экспрессирующих лимфатических узлах и скелетных метастазах. В плечах наблюдалось очень низкое поглощение из-за воспалительных/дегенеративных изменений. Устойчивый захват почками был замечен наряду с активностью в мочевом пузыре. Некоторая активность была также обнаружена в кишечнике вследствие выведения  $^{152}\text{Tb}$ -DOTATOC. На отсроченных изображениях через 24 часа после инъекции физиологическое поглощение радиопептида присутствовало в гипофизе, селезенке, печени, кишечнике и почках, а также в мочевом пузыре. Даже в этот отсроченный момент времени отличное и даже повышенное поглощение радиопептида наблюдалось во множественных лимфатических узлах и скелетных метастазах. Во все моменты времени получения изображения качество изображения было более шумным по сравнению с сканированием ПЭТ на основе  $^{68}\text{Ga}$ , что может быть связано с неспособностью программного обеспечения выполнить быструю  $\gamma$ -коррекцию для полученных данных. По

сравнению с предыдущими сканированиями ПЭТ-КТ, выполненными с помощью  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATOC в июне 2015 года, все известные метастазы были визуализированы, и при сканировании ПЭТ, полученном с помощью  $^{152}\text{Tb}$ -DOTATOC в мае 2016 года, не было обнаружено никаких новых метастатических очагов. С клинической точки зрения, это было наиболее важным результатом исследования.

В последние годы внимание ученых обращено на лечение рака предстательной железы с использованием РФП с конъюгатом PSMA-617 - это низкомолекулярный лиганд, используемый для нацеливания на простатоспецифический мембранный антиген (PSMA), который сверхэкспрессируется в большинстве случаев рака простаты. Работы с данным биоконъюгатом встречаются, в том числе, и с участием радионуклидов тербия  $^{149,152,161}\text{Tb}$  [15,21,30]. Даже однократное применение РФП с участием  $^{149}\text{Tb}$  привело к замедлению роста опухоли и увеличению продолжительности жизни мышей по сравнению с контрольной группой [15]. А использование  $^{152}\text{Tb}$  в качестве визуализатора антигена PSMA показало впечатляющий результат как во время доклинических испытаний, так и при обнаружении метастазирующего кастрационно-резистентного рака предстательной железы у пациента [30].

РФП с радионуклидами  $^{149,161}\text{Tb}$  рассматриваются в качестве терапевтических препаратов, и исследуются в работах [15,21]. Объектом исследования в данных работах являются мыши с ксенотрансплантатами опухолей PC-3 PIP и PC-3 flu (содержащими PSMA и нет соответственно). С первых минут после введения РФП в организм мышей наблюдается повышенный захват препарата опухолью PC-3 PIP и мочевым пузырём. Однако уже спустя 4 ч РФП перераспределяется, и подавляющее большинство активности обнаруживается только в опухоли PC-3 PIP (рис. 29)

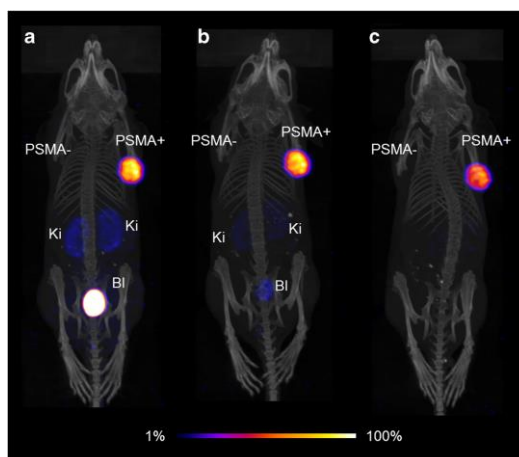


Рис. 29. ОФЭКТ-изображения мышей после инъекции  $\sim 25$  МБк  $^{161}\text{Tb}$ -PSMA-617 показаны в виде проекций максимальной интенсивности. Сканирование получено через (а) 1 час после инъекции (b) 4 часа после инъекции (с) 24 часа после инъекции [15]

Эксперимент на мышах с использованием  $^{149}\text{Tb}$ -PSMA-617 проводили по нескольким путям, показанным на рис. 30 (а).

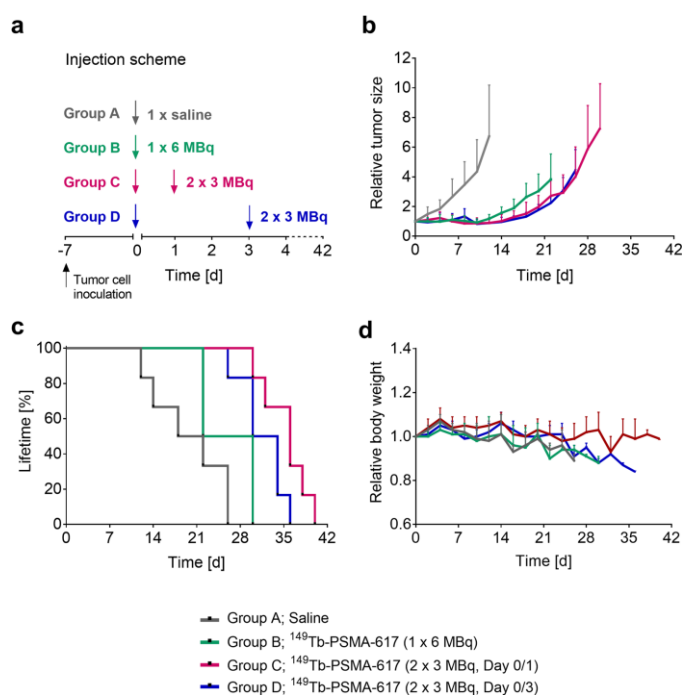


Рис. 30. Результат эксперимента, проведенного с целью определения влияния  $^{149}\text{Tb}$ -PSMA-617 на мышей с опухолью PC-3 PIP. (а) Методика

применения  $^{149}\text{Tb}$ -PSMA-617 с различными группами мышей. (b) Зависимость роста опухоли групп А – D относительно объема опухоли в 0-й день (принятого за 1). (c) График продолжительности жизни мышей групп А – D (мышей умерщвляли, когда они достигали одной или нескольких заранее определенных условий). (d) Относительная масса тела мышей групп А – D.

Как видно из рис. 30, любой из примененных методов лечения показал результат лучше, чем контрольная группа. Выживаемость мышей увеличилась, однако при однократном использовании РФП с активностью 6 МБк рост опухоли снизился заметно, но в меньшей степени, чем при двукратном введении РФП в организм. Кроме того, единовременное введение 6 МБк оказало негативный эффект на вес пролеченных мышей, в связи с чем продолжительность их жизни лишь ненамного увеличилась относительно нелеченых мышей. Самым подходящим вариантом оказался тот, в котором инъекции вводились в 0-й и 3-й день терапии. Относительный рост опухоли замедлился, а вес мышей практически не изменился за всё время наблюдения (40 дней).

При инъекции РФП на основе  $^{161}\text{Tb}$  результат оказался еще более обнадеживающим (рис. 31), что в большей степени связано с более длительным периодом полураспада данного радионуклида, в результате чего его воздействие на организм более продолжительное.

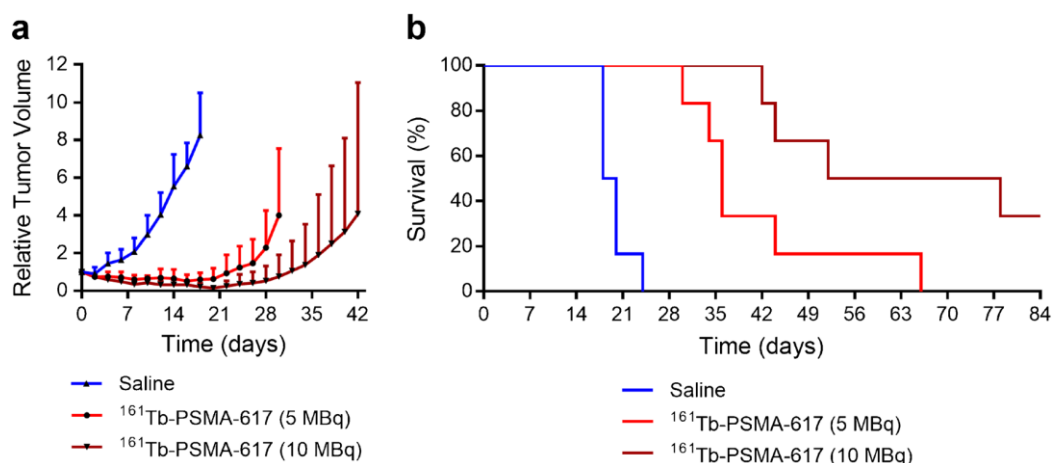




Рис. 31. Графики зависимости роста опухоли и выживаемости от времени наблюдения для контрольных мышей (синие) и мышей, получавших  $^{161}\text{Tb-PSMA-617}$  (красный и темно-красный), с каждой группой, состоящей из 6 мышей. (а) Показан средний размер опухоли до тех пор, пока все мыши живы. Мышам из красной группы вводили 5,0 МБк  $^{161}\text{Tb-PSMA-617}$ , а мышам из темно-красной группы вводили 10 МБк  $^{161}\text{Tb-PSMA-617}$ . (b) График Каплана-Мейера с кривыми выживаемости контрольных мышей (19 дней), мышей, получавших 5,0 МБк  $^{161}\text{Tb-PSMA-617}$  (36 дней) и 10 МБк  $^{161}\text{Tb-PSMA-617}$  (65 дней) [15]

Эксперимент по лечению мышей с опухолью PC-3 PIP РФП, содержащими 5,0 МБк и 10 МБк  $^{161}\text{Tb-PSMA-617}$ , показал зависимость от активности ингибирования роста опухоли и увеличенную выживаемость мышей. Когда  $^{161}\text{Tb-PSMA-617}$  применяли в дозе 10 МБк, ксенотрансплантаты опухоли полностью исчезли у двух из шести мышей, которые были еще живы в конце исследования через 12 недель. Поскольку не было обнаружено никаких признаков нежелательных побочных эффектов, можно использовать более высокие активности для более эффективного лечения опухолей. Подавление роста опухоли и медиана выживаемости мышей, получавших 5,0 МБк  $^{161}\text{Tb-PSMA-617}$ , показали лучший терапевтический ответ, чем при лечении аналогичным РФП, содержащим  $^{177}\text{Lu}$  [105].

В то же время диагностика с препаратом  $^{152}\text{Tb-PSMA-617}$  была впервые опробована на человеке [30]. Было получено изображение пациента с мКРРП с помощью ПЭТ. Сканирование ПЭТ-КТ выполняли в течение 25 часов после инъекции радиолиганда (140 МБк). Изображения имели диагностическое качество, особенно изображения, полученные в более поздние моменты времени. Изображения позволили обнаружить те же метастатические поражения и локальную рецидивирующую опухоль, которые ранее были обнаружены с



помощью ПЭТ-КТ с использованием  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-11, полученного за 45 минут после инъекции (рис. 32).

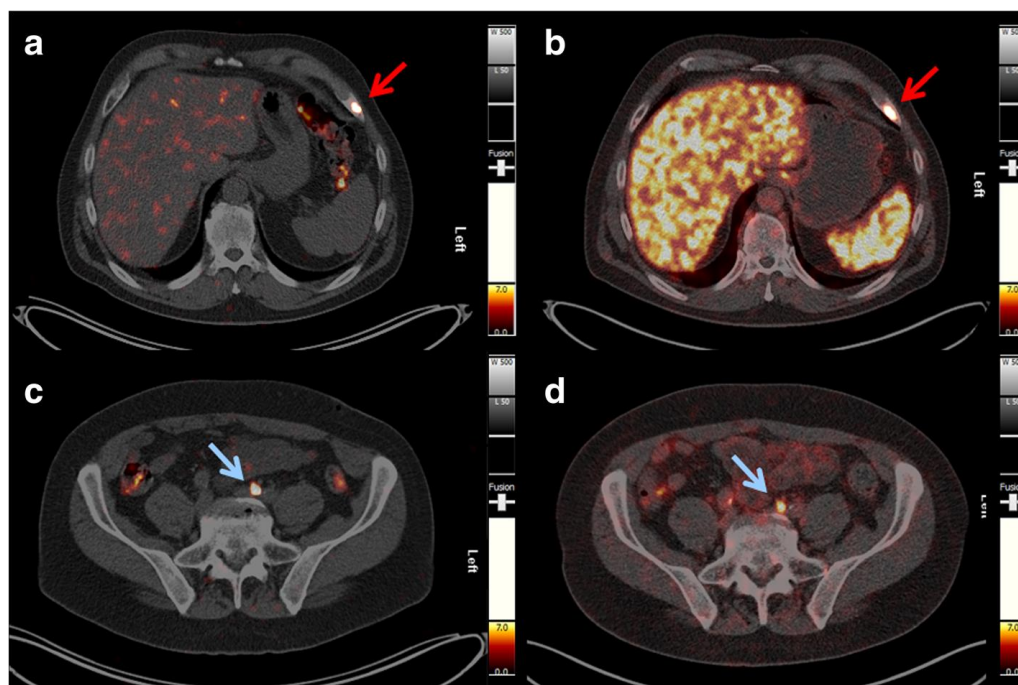


Рис. 32. Сравнение изображений ПЭТ-КТ, полученных с помощью  $^{152}\text{Tb}$ -PSMA-617 и  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-11 соответственно. (а, с) Изображение ПЭТ-КТ, полученное через 18,5 ч после инъекции 140 МБк  $^{152}\text{Tb}$ -PSMA-617; (б, г) ПЭТ-КТ-изображение, полученное через 45 мин после инъекции 160 МБк  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-11.

Красные стрелки показывают метастазы в кости в вентролатеральной части левого 7-го ребра, а синие стрелки показывают метастаз в небольшом лимфатическом узле вдоль левой общей подвздошной артерии [30]

Несмотря на то, что вызванное протонами скалывание неоднократно приводило к получению  $^{152}\text{Tb}$  в количествах, подходящих для доклинических исследований, существующие производственные возможности не позволят сделать  $^{152}\text{Tb}$  доступными в больших количествах, которые были бы необходимы для введения этого радионуклида в клинические исследования. Таким образом, авторы данной статьи подчеркивают перспективы применения  $^{155}\text{Tb}$  как диагностического радионуклида из линейки радионуклидов тербия.

Принципиально новый подход к структуре РФП представлен в работе [106]. Вместо классических хелаторов в статье описано имплантирование радионуклидов  $^{155}\text{Tb}$  в термически гидрокарбонизированные наночастицы пористого кремния (PSi). Для адресности доставки в организме наночастицы покрывали мембраной эритроцитов. Полученное соединение  $^{155}\text{Tb}$ -THCPSi оценивали на стабильность *in vitro*, на период полувыведения и на биораспределение *ex vivo* у модельных мышей Balb/c. Покрытие наночастиц эритроцитной мембраной значительно увеличивало период полужизни в крови по сравнению с непокрытыми частицами THCPSi. В исследовании биораспределения *ex vivo* было обнаружено выраженное накопление в селезенке с меньшим поглощением в печени и незначительным поглощением в легких, желчном пузыре и костном мозге. Таким образом, исследование позволило сделать вывод о пригодности частиц  $^{155}\text{Tb}$ -THCPSi, покрытых мембранами эритроцитов, в области ядерной медицины в качестве платформы для внутривенной доставки тераностических радионуклидов. Кроме того, способность доставлять плохо растворимые и чувствительные фармацевтические соединения, такие как химиотерапевтические препараты и радиосенсибилизаторы, когда они попадают в пористую сеть PSi, открывает интересные возможности для разработки синергетических радиотерапевтических и химиотерапевтических систем доставки лекарств в будущем. Дальнейшие исследования должны быть сосредоточены на уменьшении и уточнении распределения полученных наночастиц по размерам, восстановлении меченых наночастиц для максимизации удельной активности. Кроме того, необходимо создание наносистемы, перспективной для терапевтических исследований на доклинических моделях рака, и присоединение к мембранному покрытию эритроцитов фрагментов, нацеленных на опухоль.

## 2. Экспериментальная часть

### 2.1. Реактивы и оборудование

В работе использовались следующие вещества и реактивы:

- $^{151}\text{Eu}$ , порошок (ч.д.а., «Изотоп»)
- $\text{Gd}_2\text{O}_3$ , порошок (китайский производитель, элементный анализ проведён в МГУ им. М.В. Ломоносова)
- Титановая фольга толщиной 2  $\mu\text{м}$  (99,9%, Мценскпрокат)
- Алюминиевые фольги толщиной 9  $\mu\text{м}$ , 21,84  $\mu\text{м}$ , 29,64  $\mu\text{м}$ , 43,70  $\mu\text{м}$ , 53  $\mu\text{м}$  (99,9%, Мценскпрокат)
- Медные фольги толщиной 4,95  $\mu\text{м}$ , 14  $\mu\text{м}$  (99,9%, Мценскпрокат)
- Ацетон (ч.д.а., «Русхим»)
- Нитрат целлюлозы (ОАО «МедХимПром»)
- Концентрированные неорганические кислоты  $\text{H}_2\text{SO}_4$ ,  $\text{HCl}$ ,  $\text{HNO}_3$  (ос.ч., «База №1 химреактивов»)
- $\text{Zn}$ , порошок (ч.д.а., «Реахим»)
- $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$  (ч.д.а., «База №1 химреактивов»)
- $\text{Tb}(\text{ClO}_4)_3$ , раствор (получен из  $\text{Tb}(\text{NO}_3)_3$ , охарактеризован в МГУ, куплен в Китае) прокаливанием в муфельной печи при температуре 400°С до  $\text{Tb}_2\text{O}_3$ , а затем растворен в 5 М  $\text{HClO}_4$ )
- Экстракционно-хроматографический сорбент LN resin (основа – Д2ЭГФК, размер зёрен 100-150 мкм, заявленная производителем ёмкость по трехвалентным лантаноидам и актиноидам 0,42 ммоль/г, насыпная плотность 0,38 г/мл, Triskem Int., Франция)

- Биоконъюгат DOTA-Phe-D-Trp-Lys-Thr-OMe, порошок (Произведен и охарактеризован в НИЦ «Курчатовский институт» – ИРЕА)
- Пластины для тонкослойной хроматографии, силикагель на алюминии (Merk, TLC silica gel 60 F254)
- $\text{Na}_2\text{CO}_3$ , порошок (Авилон-Компанихим, хч, ГОСТ 83-79)
- $\text{NaCl}$ , порошок (Sigma-Aldrich, BioXtra, >99,5%)
- Фетальная бычья сыворотка (HyClone, извлеченная из живого организма сыворотка)
- Метанол (ч.д.а., «Русхим»)

При выполнении работы было использовано следующее оборудование:

- Аналитические весы AnD ER-182A, макс 180 г,  $d = 0,1$  мг
- Центрифуга ЦЛН-16
- Муфельная печь SNOL 67/350
- Плитка нагревательная PL-H
- Механические дозаторы переменного объема 2 – 20 мкл, 20 – 200 мкл, 100 – 1000 мкл, 1 – 5 мл (Thermo Scientific)

Облучения мишеней проводились на циклотроне У-150 в НИЦ «Курчатовский Институт».

Характеристики циклотрона представлены в таблице 6. В работе проводились облучения мишеней на циклотроне  $^3\text{He}$ -частицами энергии 70 МэВ и  $\alpha$ -частицами энергии 60 МэВ. Ток пучка частиц составлял от 0,1 до 2 мкА.

Таблица 6. Основные характеристики циклотрона У-150 НИЦ «Курчатовский Институт»

|                                                  |                                                        |
|--------------------------------------------------|--------------------------------------------------------|
| Диаметр полюсов электромагнита                   | 150 см                                                 |
| Средняя индукция магнитного поля                 | 7-18 кГс                                               |
| Напряжённость дефлектора на отклоняющей пластине | До 80 кВ                                               |
| Рабочая частота                                  | 6 – 12,5 МГц                                           |
| ВЧ-напряжение на каждом из дуантов               | До 100 кВ                                              |
| Энергия ускоренных частиц                        |                                                        |
| Протонов                                         | До 32 МэВ                                              |
| Дейтронов                                        | До 20 МэВ                                              |
| Ядер $^3\text{He}$                               | До 70 МэВ                                              |
| $\alpha$ -частиц                                 | До 64 МэВ                                              |
| Ток выведенного пучка                            | До 50 мкА для протонов;<br>до 20 мкА для других частиц |

Для регистрации спектров в работе использовали:

- Спектрометр с полупроводниковым  $\gamma$ -детектором из сверхчистого германия ORTEC GEM 35P4 Series, энергетическое разрешение блока детектирования которого для энергии 122 кэВ составляет 850 эВ, а для энергии 1,33 МэВ – 1,8 кэВ. Детектор был откалиброван по образцовым спектрометрическим гамма-источникам (ОСГИ)  $^{60}\text{Co}$  (1173 кэВ, 1332 кэВ) и  $^{152}\text{Eu}$  (множество пиков от 121,7817 кэВ до 1112,076 кэВ), сертифицированным ВНИИНМ им. Д.И. Менделеева.  $\gamma$ -спектрометрические измерения проводили на расстоянии 42 см, 11 см и 6 см, так, чтобы мертвое время не превышало 15 %.

-  $\alpha$ -спектрометр ORTEC Alpha Suite Alpha Duo с разрешающей способностью до 20 кэВ. Эффективность детектирования альфа-спектрометра определяли с использованием ОСАИ  $^{239}\text{Pu}$ , произведенным в радиовом институте им. Хлопина.  $\alpha$ -спектрометрические измерения проводили на расстоянии 5 мм и 50 мм от детектора, так, чтобы мертвое время не превышало 5 %.

Обработку спектров проводили с помощью программного обеспечения LSRM company SpectraLineXX 1.4.2792. На спектрометре проводили регистрацию спектров во всех работах.

#### *Приготовление мишеней из европия, обогащенного по изотопу $^{151}\text{Eu}$*

Так как ядерные реакции наработки  $^{149}\text{Terbium}$  на  $^{153}\text{Europium}$  идут при более высоких энергиях, чем исследуемые в данной работе, мишени готовили из обогащённого европия-151. Для нанесения был использован материал, полученный из государственного резерва стабильных изотопов, с обогащением  $97.5 \pm 0.1\%$ , с содержанием примесей 0.02% Nd, 0.02% Gd, <0.01% Sm. Мишени  $^{151}\text{Eu}$  готовили в Объединенном институте ядерных исследований, в лаборатории ядерных реакций Флерова методом молекулярного осаждения из раствора изопропанола на титановой фольге толщиной 2 мкм. В электролитическую ячейку, наполненную изопропанолом, добавляли аликвоту раствора  $^{151}\text{Eu}$  в изопропанол, который был приготовлен следующим образом. Порошок обогащенного оксида европия растворяли в 4 М азотной кислоте, и упаривали до влажных солей, затем трижды переупаривали с водой, после чего растворяли в минимальном объеме этилового спирта и разбавляли изопропанолом (осч) до известного объема. Осаждение проводили при постоянной плотности тока  $5.8 \text{ А/дм}^2$  в течение 2.5 часов. Осажденный слой прокаливали на плитке при температуре  $400^\circ\text{C}$ . Химическая форма осажденного продукта исследована слабо, однако предполагается, что лантанид находится в форме карбоксилата. При прокаливании масса осажденного слоя уменьшается, вероятно, за счет частичного

превращения в оксид. Содержание Eu на мишени контролировали методом рентгенофлуоресцентного анализа (РФА). Погрешность определения толщины составляет не более 10%.

Толщину мишеней предварительно выясняли, исходя из двух необходимых параметров эксперимента:

1. Активности  $^{149}\text{Terbium}$ , нарабатываемой на такой толщине, должно быть достаточно для альфа-спектрометрии мишени в течение как минимум суток после облучения;
2. Пики  $^{149}\text{Terbium}$  и  $^{151}\text{Terbium}$  должны полностью расходиться между собой для меньшей погрешности определения активности.

В связи с данными условиями и технически более простым методом синтеза, большинство мишеней имели толщину европиевого слоя  $100 \text{ мкг/см}^2$ , и только одна мишень -  $200 \text{ мкг/см}^2$ . На рис. 29 показан внешний вид мишени.

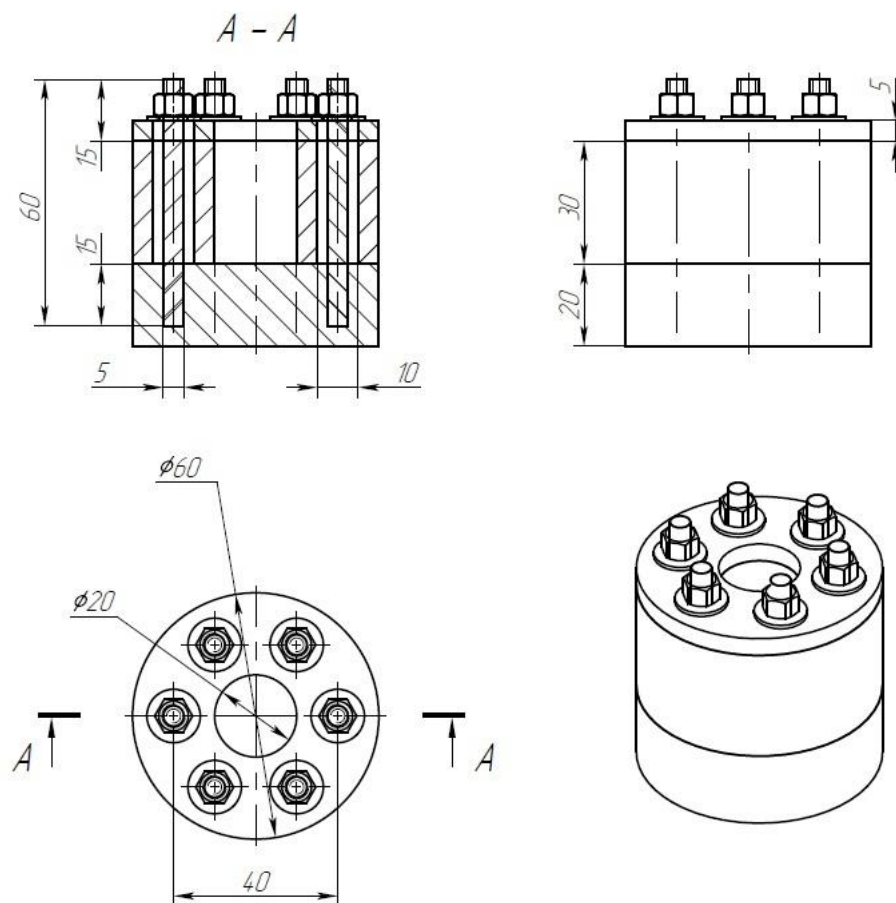


Рис. 33. Внешний вид европиевой мишени

#### *Приготовление мишеней из $\text{Gd}_2\text{O}_3$ природного изотопного состава*

Для приготовления тонких образцов оксида гадолиния был использован метод седиментации [107]. Оксид предварительно растирали в ступке для уменьшения площади поверхности частиц. Суспензии  $\text{Gd}_2\text{O}_3$  в безводном ацетоне

20-40 мг оксида на 500 мкл ацетона) получали путем перемешивания. В полученную суспензию добавляли коллодий (нитрат целлюлозы) в концентрации около 1 % нитрата целлюлозы по отношению к оксиду. Для пробоподготовки было изготовлено специальное устройство из тефлона (ПТФЭ). Оно состоит из двух колец диаметром 56 мм и высотой 30 мм. Верхнее кольцо содержит отверстие диаметром 20 мм. Между этими двумя кольцами размещалась алюминиевая фольга (толщиной 24 мкм) диаметром 30 мм. Устройство схематически показано на рис. 34.





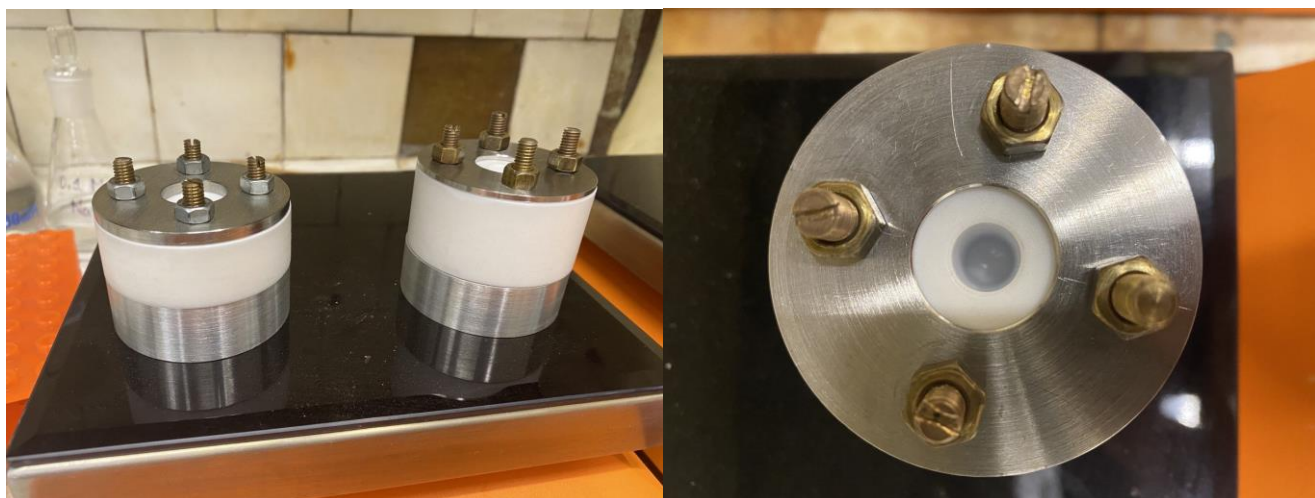


Рис. 34. Схема и фото тefлонового устройства для приготовления мишеней методом осаждения.

Аликвоты суспензий  $Gd_2O_3$  переносили в цилиндр верхнего кольца с помощью микропипетки. Обычно использовались объемы 500-600 мкл. Суспензии медленно испарялись в устройстве из ПТФЭ при комнатной температуре под тягой. Через 4-5 часов устройство аккуратно вскрывали и вынимали гадолиниевую мишень на алюминиевой подложке.

Полученные образцы имели толщину в пределах 8-12  $\mu m$ . Покрытие визуально выглядело однородным, не имело дефектов, и прочно держалось на подложке. Чтобы мишени не слипались при облучении, поверхность каждой из них дополнительно покрывали тонкой 8.3  $\mu m$  алюминиевой фольгой. На рис. 35 показан внешний вид мишени до её покрытия алюминиевой фольгой.



Рис. 35. Мишень  $^{nat}\text{Gd}_2\text{O}_3$  толщиной  $10 \text{ мг/см}^2$ , нанесенная на алюминиевую подложку толщиной  $20 \text{ мкм}$  с покрытием из алюминиевой фольги толщиной  $8,3 \text{ мкм}$  и без него

## 2.2. Исследование функций возбуждения циклотронных реакций

Облучение мишеней проводили на изохронном циклотроне У-150 в НИЦ «Курчатовский институт». Начальная энергия  $^3\text{He}$ - и  $\alpha$ -частиц достигала 70 МэВ и 60 МэВ соответственно.

Все фольги-мишени облучали за один эксперимент, используя методику стопки фольг (рис. 36).

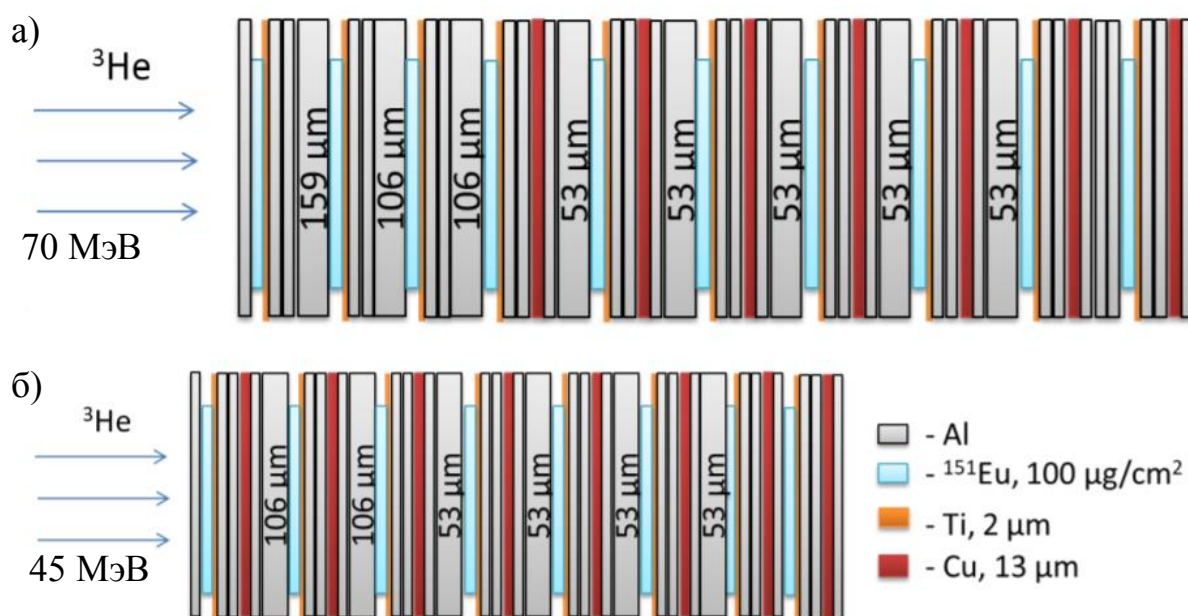


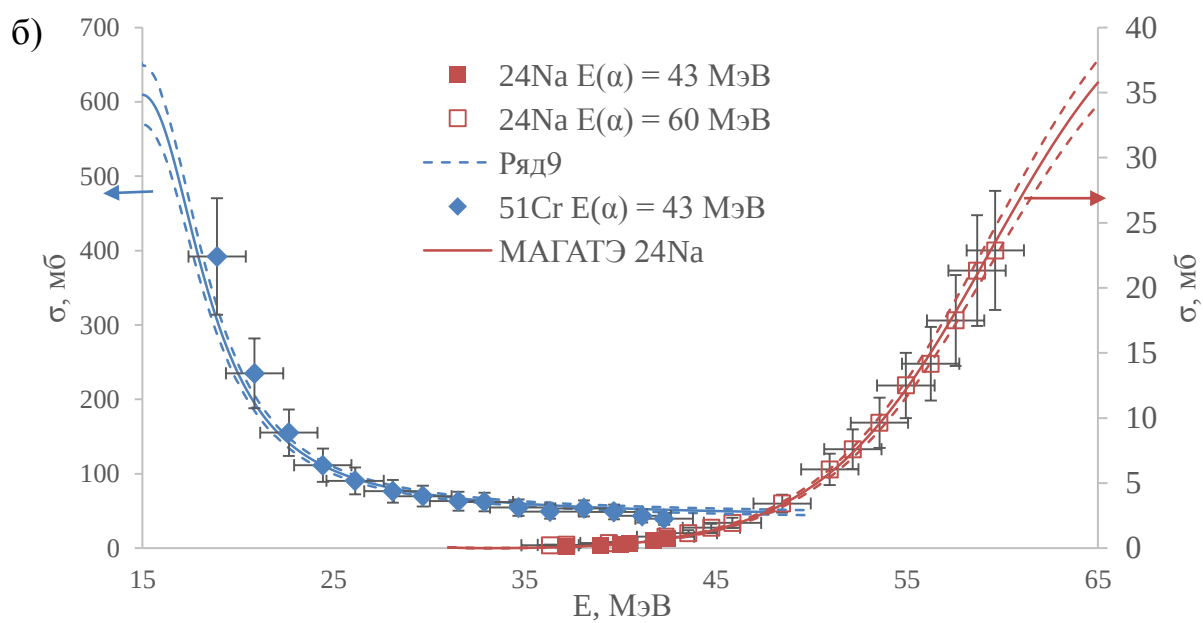
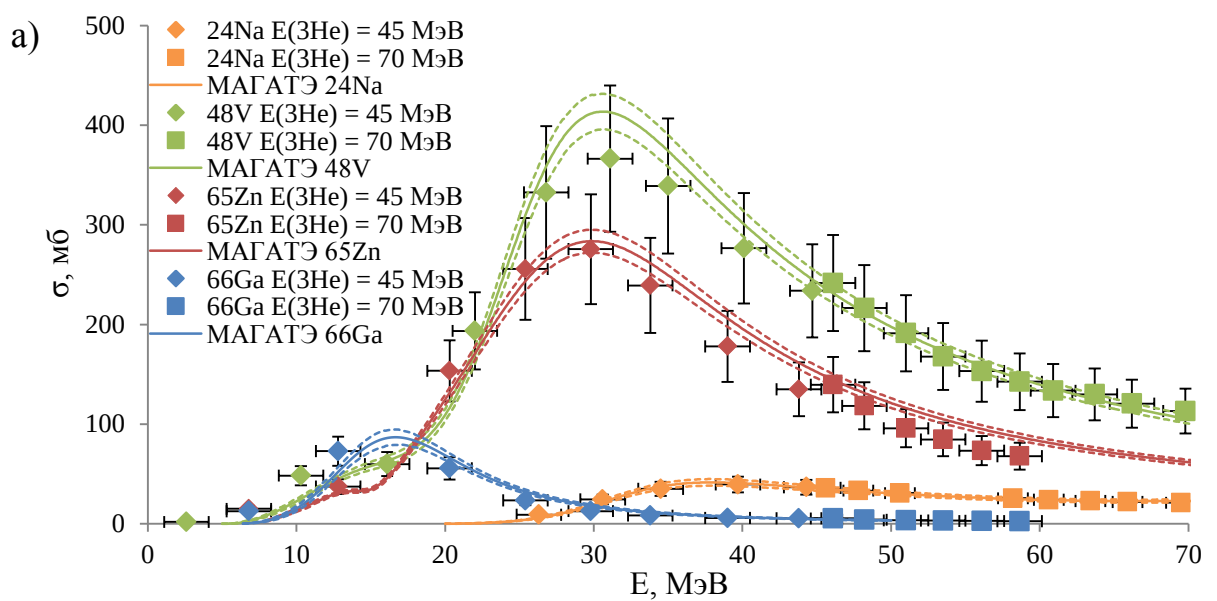
Рис. 36. Расположение стопки фольг-мишеней при облучении мишеней  $^{151}\text{Eu}$   $^3\text{He}$ -частицами с энергией а) 70 МэВ; б) 45 МэВ

В стопке помимо фольг-мишеней размещали некоторое количество фольг-мониторов, необходимых для контроля параметров пучка, и фольги-поглотители для снижения энергии пучка и улавливания ядер отдачи, толщина которых была рассчитана предварительно так, чтобы энергия налетающих частиц на каждой последующей мишени была на 2-3 МэВ меньше, чем на предыдущей. Стопку плотно привинчивали к циклотронной установке для предотвращения появления зазоров между частями мишенной конструкции. Аналогичные стопки фольг собирали для всех облучений на циклотроне.

#### *Контроль параметров циклотрона*

Энергия пучка определялась настройками циклотрона, прошедший заряд измеряли в процессе облучения. Параметры пучка дополнительно уточнялись посредством мониторинговых реакций  $^{27}\text{Al}(^3\text{He},x)^{22,24}\text{Na}$ ,  $^{nat}\text{Ti}(^3\text{He},x)^{48}\text{V}$ ,  $^{nat}\text{Cu}(^3\text{He},x)^{66}\text{Ga}$  и  $^{nat}\text{Cu}(^3\text{He},x)^{65}\text{Zn}$  при облучении  $^3\text{He}$ -частицами, и  $^{27}\text{Al}(\alpha,x)^{22,24}\text{Na}$ ,  $^{nat}\text{Ti}(\alpha,x)^{51}\text{Cr}$ ,  $^{nat}\text{Cu}(\alpha,x)^{66,67}\text{Ga}$  и  $^{nat}\text{Cu}(\alpha,x)^{65}\text{Zn}$  при облучении  $\alpha$ -частицами, используя рекомендованные МАГАТЭ функции возбуждения [108].

Энергию частиц, налетающих в процессе облучения, брали исходя из параметров циклотрона. Для каждого монитора определяли энергию налетающих на него частиц с учетом поглощения энергии на каждой вышестоящей фольге. Затем определяли активность радионуклидов, по которым возможен контроль параметров облучения. На графике строили зависимость активности мониторного радионуклида от энергии налетающих частиц. Данный график сравнивали с известными данными по сечениям, приведенными на сайте МАГАТЭ. По положению максимумов и минимумов, а также по скорости роста и снижения контролировали точность определения начальной энергии, а также корректность расчётов поглощения энергии  $\alpha$ - и  $^3\text{He}$ -частиц в материалах, присутствующих в стопке фольг (алюминий, титан, медь, европий или оксид гадолиния). При необходимости вносили поправки в величину начальной энергии, они составляли 1-2 МэВ в отдельных экспериментах. Затем для каждой точки определяли значение тока  $I$  [А], и находили среднее значение данных величин для точек, находящихся на кривой в области плато, для уменьшения погрешности определения активности исследуемых радионуклидов в каждом мониторе. Наконец, по рассчитанному значению тока находили сечения мониторных реакций и наносили полученные точки на кривую функции возбуждения, рекомендованную МАГАТЭ. Итоговые результаты сопоставления сечений мониторных реакций, рекомендованных МАГАТЭ, с экспериментальными точками, наложенными на тот же график, представлены на рис. 37.



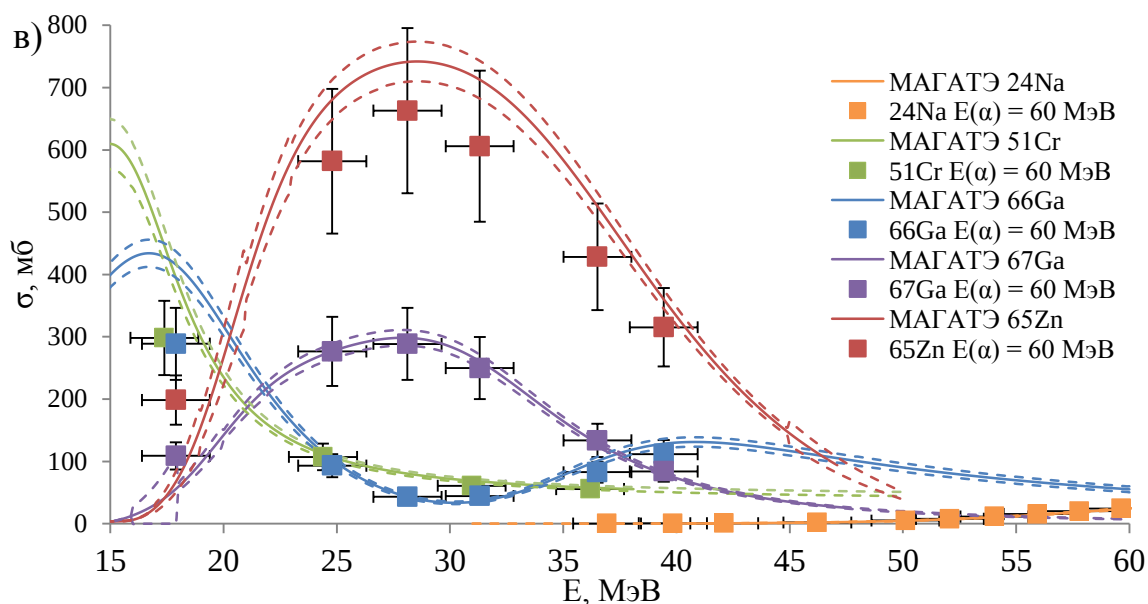


Рис. 37. Рассчитанные по результатам экспериментов с налетающими ядрами а)  $^3\text{He}$ ; б,в)  $^4\text{He}$  сечения реакций образования мониторных радионуклидов, наложенные на функции возбуждения, рекомендованные МАГATЭ.

Пунктирными линиями обозначены пределы погрешностей рекомендованных функций

### Определение сечений реакций

Сечения ядерных реакций были рассчитаны с использованием формулы активации (1) [109]:

$$A = \phi \sigma N_t (1 - e^{-\lambda t_{irr}}), \quad (1)$$

где  $\sigma$  – сечение реакции,  $[\text{см}^2]$ ,  $A$  – активность радионуклида на ЕОВ,  $[\text{Бк}]$ ,  $\phi$  – поток налетающих частиц ( $^3\text{He}$  или  $\alpha$ ),  $N_t$  – число частиц в мишени в единице площади сечения  $[\text{см}^{-2}]$ .

Если мишень бомбардируют пучком частиц с зарядом  $z$  при токе  $I$   $[\text{A}]$ , итоговая формула примет вид (2):

$$A = \frac{6,24 \cdot 10^{18} \cdot I \cdot \sigma \cdot N_v \cdot x \cdot (1 - e^{-\lambda t_{irr}})}{z}, \quad (2)$$

где  $N_v$  – число частиц в единице объёма [ $\text{см}^{-3}$ ],  $x$  – толщина мишени, [cm].

Ядерные данные использовали из базы данных МАГАТЭ [110]. Оценка потерь энергии в мишенной сборке проводилась с помощью кода SRIM 2008.04 [111]. Общую экспериментальную погрешность рассчитывали как квадратный корень из суммы квадратов отдельных относительных погрешностей. Принимали следующие значения погрешностей отдельных составляющих: эффективности детектора 5-7%, площади фотопиков менялась в пределах 1-10% в зависимости от статистики счета, определением толщины фольги и состава 10% и данными ядерного распада 3%. Суммарные экспериментальные ошибки определения сечений составили около 20%.

#### *Расчёт выхода на толстой мишени*

Выход на толстой мишени рассчитывали в программе Radionuclide Yield Calculator (версия 2.0), произведенную ARRONAX GIP. В программу заносилась информация о материале мишени и типе частиц, налетающих в процессе облучения, а также ядерные данные радионуклида-продукта. В отдельное поле заносилась информация о рассчитанной функции возбуждения в виде зависимости энергия налетающих частиц – соответствующее ей значение сечения реакции. Также данная программа предлагает использование данных о функции возбуждения из библиотеки ядерных данных TENDL 2017, однако такая функция не использовалась. После занесения информации программа строила точечную функцию возбуждения. Её возможно описать полиномом 3-6 степеней или другими вариантами кривых. На основании выбранного полинома вычисляется выход на толстой мишени. В случае, если ни один способ описания кривой не подошёл на предыдущей стадии, программа предлагает расчёт выхода на толстой мишени по заданным точкам. Формула вычисления выхода на толстой мишени представлена ниже (3):

$$TTY(E) = \frac{H \cdot N_A \cdot \lambda}{Z \cdot e \cdot M} \int_0^{E_{max}} \frac{\sigma(E)}{dE/dx(E)} dE, \quad (3)$$

где  $H$  – обогащение и чистота,  $N_A$  – число Авогадро,  $\lambda$  – постоянная распада радионуклида,  $Z$  – заряд полностью ионизированной налетающей частицы,  $e$  – элементарный заряд,  $M$  – атомная масса мишени,  $E_{max}$  – максимальная энергия налетающих частиц,  $dE/dx$  – пробег налетающих частиц в облучаемой мишени.

### 2.3. Экстракционная хроматография

#### *Разделение радионуклидов европия, гадолиния и тербия*

Процедура выделения радионуклидов тербия включала следующие операции. Материал мишени, представляющей из себя порошок оксида европия природного изотопного состава, механически отделяли от алюминиевой подложки, растворили при слабом нагревании в 12 мл смеси концентрированной азотной и соляной кислот (1:3). Раствор упаривали, и сухой остаток растворяли в 10 мл разбавленной (0,5 М) соляной кислоты. Радиохимическое разделение, основанное на восстановлении европия до двухвалентного состояния водородом в момент выделения и одновременным осаждением в виде нерастворимого  $\text{EuSO}_4$ , проводилось по ранее описанной методике [72]. Окончательная очистка тербия от следов европия и от радионуклидов гадолиния, которые появляются при облучении, проводилась на колонке, заполненной твердым экстрагентом LN resin. Европий и гадолиний смывали с колонки в среде 0,6 М  $\text{HNO}_3$ , тербий при этом удерживался. Его элюировали 6 М  $\text{HNO}_3$ . Итоговая схема выделения представлена на рис. 38.



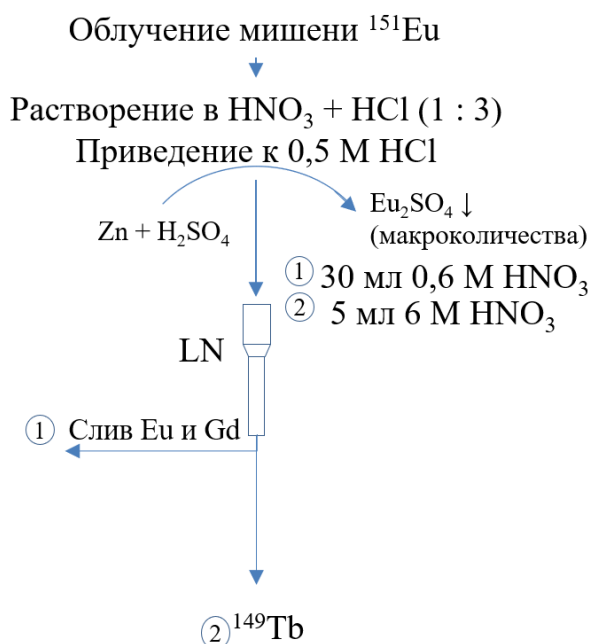


Рис. 38. Схема переработки облученной европиевой мишени. Объемы элюента приведены для эксперимента с 20 мг европия

Время, за которое удалось осуществить все описанные выше технологические операции по извлечению радионуклидов тербия из мишени и их анализу, составило  $\sim 2$  часа. После измерения на гамма-спектрометре полученную тербиевую фракцию собирали в стакане и упаривали досуха. После упаривания в стакан добавляли  $\sim 20$  мл 0,1 М HCl. Затем к раствору добавляли 200  $\mu$ л раствора церия, 500  $\mu$ л 60 %  $\text{H}_2\text{O}_2$ , и 1000  $\mu$ л  $\text{HF}_{\text{конц}}$ . Для полного протекания реакции раствор оставляли на 20 минут. В это время активировали фильтр для осаждения тербия: под давлением через него пропускали этиловый спирт (3-5 мл) и воду (20-25 мл). После чего содержимое стакана перемещали на фильтр. После осаждения фильтр помещали на алюминиевую фольгу, и высушивали. Полученный образец измеряли гамма- и альфа-спектрометрически.

#### *Разделение гадолиния, тербия и диспрозия*

Три мишени из облученной стопки мишеней, представляющих из себя порошок оксида гадолиния природного изотопного состава, ( $E_\alpha = 57,1; 55,2; 49,3$

МэВ) были использованы для радиохимических экспериментов по разделению Gd, Tb и Dy. Облученный материал (~20 мг в каждой мишени в пересчете на металл) был снят с подложки и растворен в 2-3 мл концентрированной  $\text{HNO}_3$  при осторожном нагревании. Затем раствор упаривали до влажных солей, и, после трехкратного промывания водой, доводили концентрацию  $\text{HNO}_3$  до 0,58 М. Из приготовленного таким образом раствора в дальнейшем отбирали аликвоты для экспериментов.

Навеску в 1 г смолы LN Resin с размером зерен 100-150 мкм (TrisKem International) (Д2ЭГФК, нанесенная на инертный носитель) уравнивали с 0,58 М  $\text{HNO}_3$  и переносили в колонку высотой 7 см и внутренним диаметром 7 мм. Колонку промывали 0,58 М раствором азотной кислоты. После чего исходный раствор материала мишени в минимальном (100-1000 мкл) объеме 0,58 М  $\text{HNO}_3$  загружали на колонку. Затем элюировали последовательно 0,58 М  $\text{HNO}_3$ , 0,8 М  $\text{HNO}_3$ , и, наконец, 2 М  $\text{HNO}_3$  со скоростью 0,7 мл/мин, смывая соответственно Gd, Tb и Dy. Раствор протекал под собственным весом. Собирали фракции объемом по 5 мл и контролировали их состав гамма-спектрометрически. Гадолиний идентифицировали по пику  $^{159}\text{Gd}$  363,5 кэВ (11,78 %), тербий по пику  $^{156}\text{Tb}$  199,2 кэВ (41 %), а диспрозий по пику  $^{157}\text{Dy}$  326,3 кэВ (93 %).

Было проведено три эксперимента с различными массами гадолиния – 2, 20 и 40 мг, соответственно.

Фракции, содержащие основную массу диспрозия, объединяли, упаривали до влажных солей и доводили среду до 0,8 М  $\text{HNO}_3$ . Через сутки, после накопления  $^{155}\text{Tb}$  из  $^{155}\text{Dy}$  проводили разделение Tb и Dy по той же схеме. Tb элюировали 0,8 М  $\text{HNO}_3$ , Dy - 2 М  $\text{HNO}_3$ . Схема выделения приведена на рис. 39.

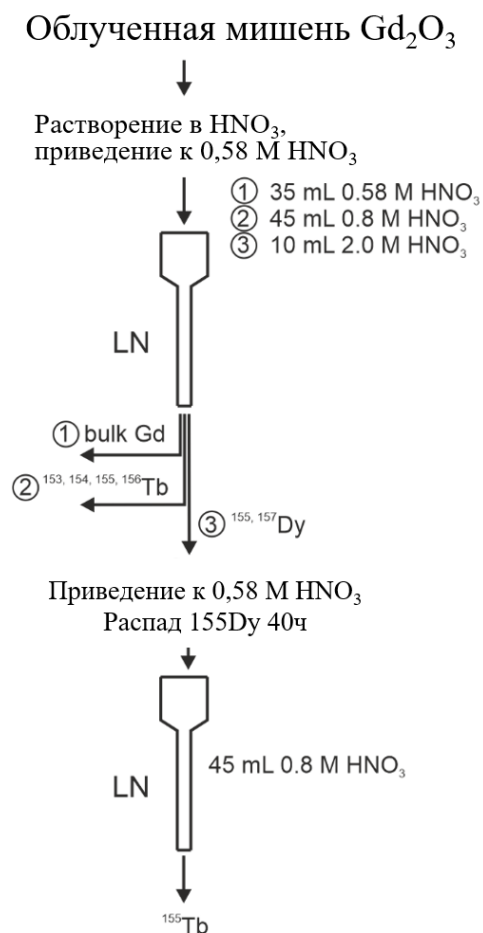


Рис. 39. Схема переработки облученной гадолиниевой мишени. Объемы элюента приведены для экспериментов с 2 и 20 мг гадолиния

Для оценки радионуклидной чистоты были измерены гамма-спектры диспрозиевой фракции, а также выделенного из нее  $^{155}Tb$ .

#### 2.4. Комплексообразование конъюгата DOTA-тетрапептид с радионуклидом $^{155}Tb$

Для экспериментов по комплексообразованию был взят конъюгат DOTA с тетрапептидом DOTA-Phe-D-Trp-Lys-Thr-OMe (рис. 40). Производство данных соединений осуществляется в НИЦ «Курчатовский институт» – ИРЭА и подробно описывается в работе [112].

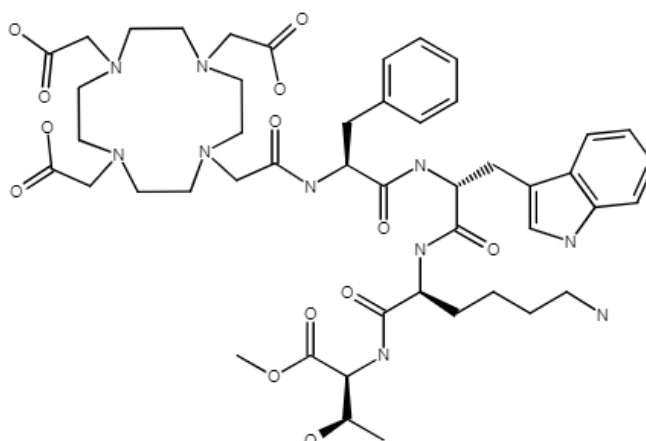


Рис. 40. Структурная формула конъюгата DOTA-Phe-D-Trp-Lys-Thr-OMe

Условия комплексообразования были определены исходя из результатов работы [112]. Величину pH поддерживали на уровне 7,5 – 8 путём добавления 0,5 М раствора ацетата натрия. Для определения степени связывания комплекса проводили два эксперимента: пробная система по определению возможности комплексообразования имела соотношение металл-лиганд 1:500, для дальнейших экспериментов по стабильности комплекса *in vitro* брали отношение металл-лиганд 1:4. В первом случае конечный раствор включал в себя  $^{155}\text{Tb}$  в 0,05 М HCl (60  $\mu\text{л}$ ), раствор  $\text{Tb}(\text{ClO}_4)_3$  (20  $\mu\text{л}$  10  $\mu\text{М}$ , что соответствует 0,2 нмоль), 0,5 М ацетат натрия (820 мкл, pH 8) и раствор DOTA-Phe-D-Trp-Lys-Thr-OMe (100 мкл, 1 мМ, что соответствует 0,1  $\mu\text{моль}$ ). Во втором случае использовали те же реагенты, за исключением раствора  $\text{Tb}(\text{ClO}_4)_3$  (25  $\mu\text{л}$  1 мМ, что соответствует 25 нмоль).

Эффективность комплексообразования для двух соотношений Tb : DOTA-Phe-D-Trp-Lys-Thr-OMe определяли в течение 1-часовой выдержки при 90° С. На 5, 15 и 30 мин из раствора отбирали аликвоты по 50  $\mu\text{л}$  для контроля комплексообразования с течением времени.

Контроль образования комплекса проводили методом тонкослойной хроматографии. Для анализа использовали алюминиевые пластины с нанесенным

силикагелем, предварительно насыщенные подвижной фазой. В качестве подвижной фазы был использован раствор  $\text{Pu}:\text{EtOH}:\text{H}_2\text{O}$  (1:2:4). При этом несвязанный тербий оставался на старте, а комплекс пептида с радионуклидом двигался вперед вместе с фронтом растворителя. Пластины из силикагеля разрезали на полоски размером  $1,4 \times 10$  см, и каждая из них была помечена на расстоянии 1,5 см от одного из краев пластины для обозначения начала. На пластинку загружали 50  $\mu\text{л}$  раствора металл-лиганд путём последовательного нанесения 5  $\mu\text{л}$  раствора на линию старта и высушивания.

После прохождения подвижной фазы на 98 % от максимальной высоты пластинку высушивали, обматывали скотчем и разрезали на две равные части (в 3,5 см от линии старта). Обе части измеряли  $\gamma$ -спектрометрически, определяя скорость счёта  $^{155}\text{Tb}$  по линиям 86.55 кэВ ( $I_\gamma$  32.0 %) и 105.318 кэВ ( $I_\gamma$  25.1 %). После грубого анализа по распределению радионуклида тербия-155 на пластинке проводили более точный контроль положения комплексного соединения, измеряя каждые 5 мм пластинки.

## 2.5. Исследование стабильности комплекса

Эксперимент по устойчивости в физиологическом растворе проводили, смешивая  $\text{Tb-DOTA-Phe-D-Trp-Lys-Thr-OMe}$  с 0,9%  $\text{NaCl}$  в объемном соотношении 1:4. Раствор инкубировали в течение суток при температуре  $37^\circ\text{C}$ , и затем анализировали с помощью ТСХ.

Стабильность в сыворотке определяли добавлением 100  $\mu\text{л}$   $\text{Tb-DOTA-Phe-D-Trp-Lys-Thr-OMe}$  к 900  $\mu\text{л}$  фетальной бычьей сыворотке концентрацией 1 мМ с последующим инкубированием раствора при  $37^\circ\text{C}$  в течение суток. 100  $\mu\text{л}$  аликвоты отбирали в заданные промежутки времени (0, 30, 60, 120, 240 минут и 24 часа) и добавляли 300  $\mu\text{л}$  этанола для выпадения белка в осадок. Раствор охлаждали и центрифугировали в течение 5 минут при ускорении 4000 g для осаждения сывороточного белка, отбирали 250  $\mu\text{л}$  супернатанта и измеряли с

помощью  $\gamma$ -спектрометра. Активность супернатанта сравнивали с первоначально добавленной активностью и определяли долю связавшегося с белками плазмы радионуклида.

### 3. Результаты и обсуждение

#### 3.1. Исследование возможности получения $^{149}\text{Tb}$ облучением $^{151}\text{Eu}$ ядрами гелия-3

##### *Основные ядерные реакции*

Два подобных облучения стопки фольг проводили для определения функций возбуждения реакции  $^{151}\text{Eu}(^3\text{He}, xn)^{154-x}\text{Tb}$ . Во время первого облучения начальная энергия  $^3\text{He}$ -частиц составляла  $70 \pm 1$  МэВ, во время второго –  $45 \pm 1$  МэВ. Ток налетающих частиц составил  $0,74 \mu\text{A}$  в первом эксперименте и  $0,84 \mu\text{A}$  во втором. Ток и энергия налетающих частиц контролировались с помощью мониторинговых реакций, протекающих на алюминии, титане и меди. Стопки тонких ( $100 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ ) мишеней  $^{151}\text{Eu}$  разбирали поштучно и измеряли каждую мишень  $\gamma$ - и  $\alpha$ -спектрометрически.  $^{149, 150, 151, 152}\text{Tb}$  и  $^{147, 149}\text{Gd}$  были идентифицированы (Таблица 7) в  $\gamma$ -спектрах (рис. 41) облученных мишеней.  $\alpha$ -активность облученных мишеней была обусловлена  $^{149}\text{Tb}$  (рис. 42) и в небольшой степени  $^{151}\text{Tb}$ . Пик  $^{151}\text{Tb}$  был виден только при длительном измерении мишеней из-за низкой вероятности альфа-распада ( $9,5 \cdot 10^{-3}\%$ ).  $\alpha$ -спектр с двумя выявленными пиками, соответствующими  $^{151}\text{Tb}$  и  $^{149}\text{Tb}$ , приведен на рис. 43. По рассчитанной активности радионуклидов тербия были определены сечения реакций  $^{151}\text{Eu}(^3\text{He}, xn)^{154-x}\text{Tb}$  (Таблица 8).

Таблица 7. Продукты активации, обнаруженные в облученных мишенях.

| Нуклид            | $T_{1/2}$ | Основная реакция получения                                                                          | Q-значение, МэВ | Тип распада                       | $E_\gamma$ , кэВ                    | $I_\gamma$ %         |
|-------------------|-----------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|-----------------------------------|-------------------------------------|----------------------|
| $^{149}\text{Tb}$ | 4.118 h   | $^{151}\text{Eu}(^3\text{He}, 5n)^{149}\text{Tb}$                                                   | -28.59          | EC (83.3 %)<br>$\alpha$ (16.7%)   | 352.2 keV                           | 29.43                |
| $^{150}\text{Tb}$ | 3.48 h    | $^{151}\text{Eu}(^3\text{He}, 4n)^{150}\text{Tb}$                                                   | -20.90          | EC (100 %)<br>$\alpha$ (<0.05 %)  | 638.1 keV                           | 72.0                 |
| $^{151}\text{Tb}$ | 17.609 h  | $^{151}\text{Eu}(^3\text{He}, 3n)^{151}\text{Tb}$                                                   | -12.31          | EC (100 %)<br>$\alpha$ (0.0095 %) | 108.1 keV<br>251.9 keV<br>287.4 keV | 24.3<br>26.3<br>28.3 |
| $^{152}\text{Tb}$ | 17.5 h    | $^{151}\text{Eu}(^3\text{He}, 2n)^{152}\text{Tb}$                                                   | -5.15           | EC (100 %)<br>$\alpha$ (<7E-7 %)  | 344.3 keV                           | 65.0                 |
| $^{147}\text{Gd}$ | 38.06 h   | $^{151}\text{Eu}(^3\text{He}, p6n)^{147}\text{Gd}$<br>$^{147}\text{Tb} \rightarrow ^{147}\text{Gd}$ | -40.08          | EC (100%)                         | 229.3 keV                           | 63.0                 |

|                   |        |                                                                                                           |        |                                             |           |      |
|-------------------|--------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|---------------------------------------------|-----------|------|
| $^{149}\text{Gd}$ | 9.28 d | $^{151}\text{Eu}({}^3\text{He}, p4n){}^{149}\text{Gd}$<br>$^{149}\text{Tb} \rightarrow {}^{149}\text{Gd}$ | -24.17 | EC (100 %)<br>$\alpha$ ( $4.3\text{E-}4$ %) | 149.7 keV | 48.2 |
|-------------------|--------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|---------------------------------------------|-----------|------|

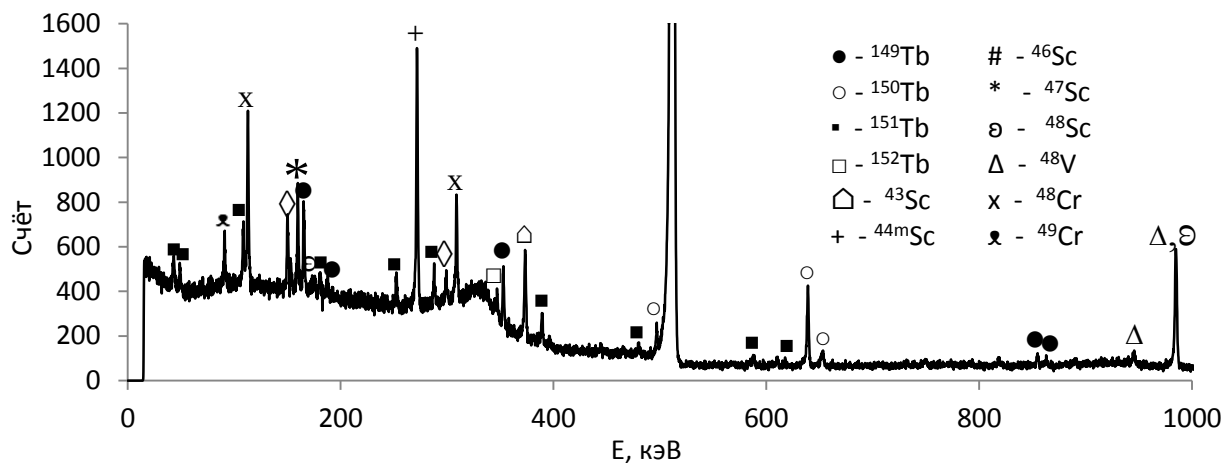


Рис. 41. Типичный гамма-спектр мишени  $^{151}\text{Eu}$ , облученной ядрами  ${}^3\text{He}$  с энергией  $\sim 50$  МэВ, измеренный на расстоянии  $\sim 11$  см в течение 10 минут через 5 часов после ЕОВ. Радионуклиды Cr, V, Sc образуются в результате облучения Ti-подложки

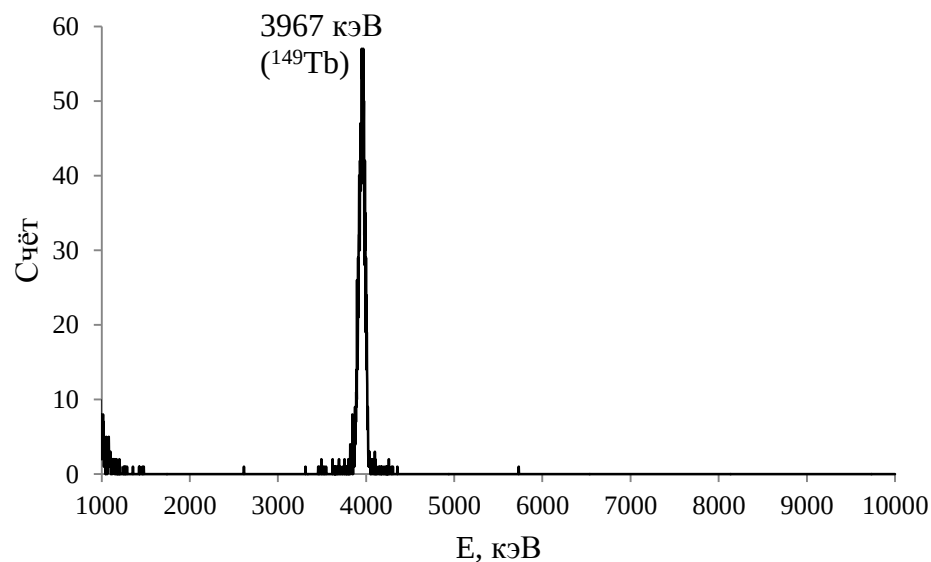


Рис. 42. Типичный спектр альфа-частиц мишени  $^{151}\text{Eu}$ , облученной ядрами  ${}^3\text{He}$  с налетающей энергией 49,7 МэВ, измеренный на расстоянии  $\sim 2$  см в течение 2 минут через 5 часов после ЕОВ



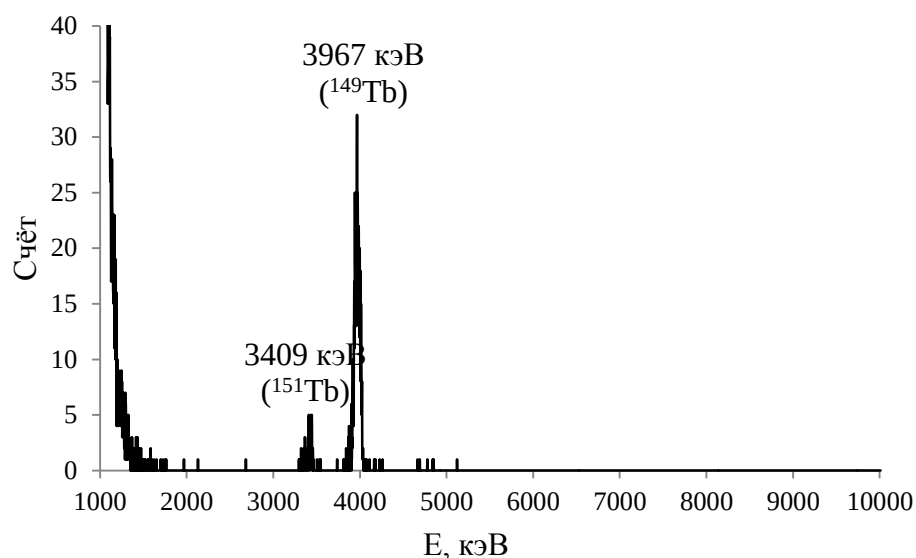
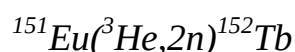


Рис. 43. Типичный спектр  $\alpha$ -частиц мишени  $^{151}\text{Eu}$ , облученной ядрами  $^3\text{He}$  с энергией  $\sim 40$  МэВ, измеренный на расстоянии  $\sim 2$  см в течение 1,25 ч 22 ч после ЕОВ

Таблица 8. Сечения реакций  $^{151}\text{Eu}(^3\text{He}, xn)^{154-x}\text{Tb}$ , измеренные в настоящей работе

| E,<br>МэВ | $\sigma$ , мб                                    |                                                  |                                                  |                                                  |
|-----------|--------------------------------------------------|--------------------------------------------------|--------------------------------------------------|--------------------------------------------------|
|           | $^{151}\text{Eu}(^3\text{He};5n)^{149}\text{Tb}$ | $^{151}\text{Eu}(^3\text{He};4n)^{150}\text{Tb}$ | $^{151}\text{Eu}(^3\text{He};3n)^{151}\text{Tb}$ | $^{151}\text{Eu}(^3\text{He};2n)^{152}\text{Tb}$ |
| 69,8      | $8,5 \pm 1,4$                                    | $12,0 \pm 2,0$                                   | $14,2 \pm 4,6$                                   | $2,4 \pm 1,0$                                    |
| 66,75     | $11,0 \pm 1,8$                                   | -                                                | $16,3 \pm 7,4$                                   | $3,7 \pm 2,5$                                    |
| 64,8      | $15,0 \pm 2,4$                                   | $17,0 \pm 2,8$                                   | $19,3 \pm 4,6$                                   | $4,9 \pm 1,2$                                    |
| 63,65     | $15,0 \pm 2,4$                                   | -                                                | $16,3 \pm 3,9$                                   | $3,1 \pm 2,5$                                    |
| 61,8      | $17,0 \pm 2,7$                                   | $18,9 \pm 3,1$                                   | $17,6 \pm 4,4$                                   | $4,7 \pm 1,2$                                    |
| 60,4      | $18,1 \pm 2,9$                                   | -                                                | $18,2 \pm 5,1$                                   | $4,2 \pm 2,4$                                    |
| 58,3      | $24,1 \pm 3,9$                                   | -                                                | $24,6 \pm 4,5$                                   | $2,8 \pm 1,8$                                    |
| 57,4      | $28,7 \pm 4,6$                                   | $23,7 \pm 3,8$                                   | $23,2 \pm 4,1$                                   | $5,9 \pm 1,2$                                    |
| 56,0      | $31,1 \pm 5,0$                                   | -                                                | $27,2 \pm 5,0$                                   | $6,7 \pm 2,4$                                    |
| 53,5      | $41,8 \pm 6,8$                                   | -                                                | $27,5 \pm 6,5$                                   | $8,5 \pm 2,5$                                    |
| 52,6      | $44,8 \pm 7,2$                                   | $32,8 \pm 5,3$                                   | $27,9 \pm 4,6$                                   | $8,0 \pm 1,5$                                    |
| 51,3      | $50,0 \pm 8,1$                                   | -                                                | $32,6 \pm 6,0$                                   | $9,9 \pm 3,0$                                    |
| 50,3      | $55,2 \pm 8,9$                                   | $40,3 \pm 17,5$                                  | $39,1 \pm 6,3$                                   | $9,3 \pm 1,7$                                    |
| 49,7      | $52,9 \pm 8,5$                                   | $51,7 \pm 8,1$                                   | $36,0 \pm 5,7$                                   | $10,4 \pm 1,9$                                   |
| 49,3      | $53,6 \pm 8,7$                                   | $63,0 \pm 9,9$                                   | $40,2 \pm 6,4$                                   | $10,3 \pm 1,9$                                   |
| 48,8      | $54,4 \pm 8,8$                                   | $58,6 \pm 36,2$                                  | $40,7 \pm 7,2$                                   | $9,7 \pm 3,0$                                    |
| 48,0      | $51,2 \pm 8,3$                                   | $73,9 \pm 11,5$                                  | $41,8 \pm 6,7$                                   | $10,8 \pm 1,9$                                   |

|      |          |            |            |          |
|------|----------|------------|------------|----------|
| 46,0 | 35,9±5,8 | 105,4±39,2 | 43,9±7,5   | 11,6±3,0 |
| 45,0 | 27,4±4,4 | 121,9±18,9 | 50,7±7,8   | 12,3±2,4 |
| 43,4 | 18,6±3,0 | 141,6±42,9 | 59,2±10,1  | 14,6±3,5 |
| 42,3 | 6,6±1,0  | 165,3±25,5 | 86,2±13,8  | 13,4±2,5 |
| 41,4 | 2,5±0,4  | 168,2±25,9 | 105,9±16,1 | 16,6±2,9 |
| 40,6 | 2,3±0,4  | 157,9±39,8 | 117,4±19,0 | 17,6±3,7 |
| 40,0 | 0,0      | 152,8±28,6 | 159,8±24,0 | 18,8±2,9 |
| 37,5 | 0,0      | 119,4±23,2 | 229,9±36,6 | 20,3±3,4 |



$^{152}\text{Tb}$  образуется по реакции  $^{151}\text{Eu}(^3\text{He}, 2n)$  с порогом 5,25 МэВ.  $^{152}\text{Tb}$  также имеет короткоживущее метастабильное состояние  $^{152\text{m}}\text{Tb}$  с  $T_{1/2} = 4,2$  мин, которое распадается путем изомерного перехода (78,9 %) и  $\varepsilon + \beta^+$  (21,1 %). Так как первое измерение было проведено лишь через несколько часов после окончания облучения, измерить активность метастабильного состояния не представлялось возможным. А сечение образования  $^{152}\text{Tb}$ , определенное в настоящей работе, является, соответственно, кумулятивным. На рис. 44 представлена экспериментально измеренная функция возбуждения вместе с теоретически рассчитанной кривой, взятой из библиотеки TENDL 2021 [113].

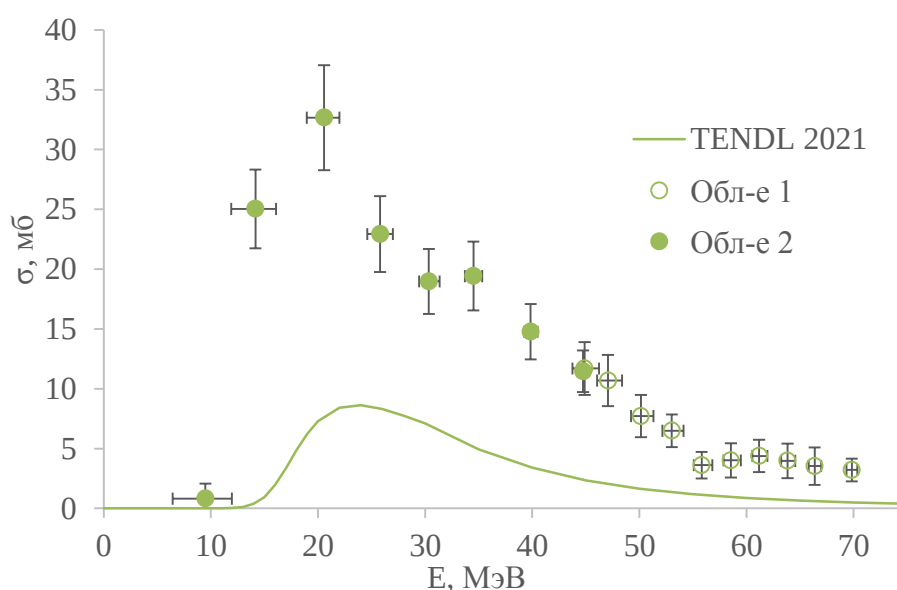
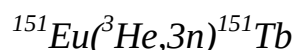


Рис. 44. Функция возбуждения реакции  $^{151}\text{Eu}(^3\text{He}, 2n)^{152}\text{Tb}$

Экспериментально измеренное сечение реакции достигает максимального значения в  $\sim 30$  мб при энергии  $^3\text{He}$ -частиц 20-21 МэВ. С другой стороны, теоретическая кривая, построенная на основании данных из библиотеки TENDL 2021, предполагает точку максимума в энергетическом диапазоне 22-26 МэВ, с наибольшим значением функции менее 9 мб. Таким образом, экспериментально рассчитанные сечения реакции  $^{151}\text{Eu}(^3\text{He}, 2n)$  оказались в три раза больше значений, рассчитанных теоретически. Тем не менее, данный способ получения  $^{152}\text{Tb}$  значительно проигрывает, например, реакции  $^{155}\text{Gd}(p;4n)^{152}\text{Tb}$ , наибольшее значение сечения которой составляет порядка 900 мб [50]. Учитывая, что в данном случае, как и при облучении гадолиниевой мишени протонами, велико образование соседнего радионуклида  $^{151}\text{Tb}$ , данный метод не может использоваться для рутинного производства.



$^{151}\text{Tb}$  имеет метастабильное состояние с  $T_{1/2} = 25$  с, которое распадается путем изомерного перехода (93,4%) и  $\varepsilon + \beta^+$  (6,6 %). Измеренная функция возбуждения соответствует кумулятивному образованию  $^{151g}\text{Tb}$ . Экспериментальные результаты и теоретические величины, взятые из библиотеки TENDL 2021, приведены на рис. 45.

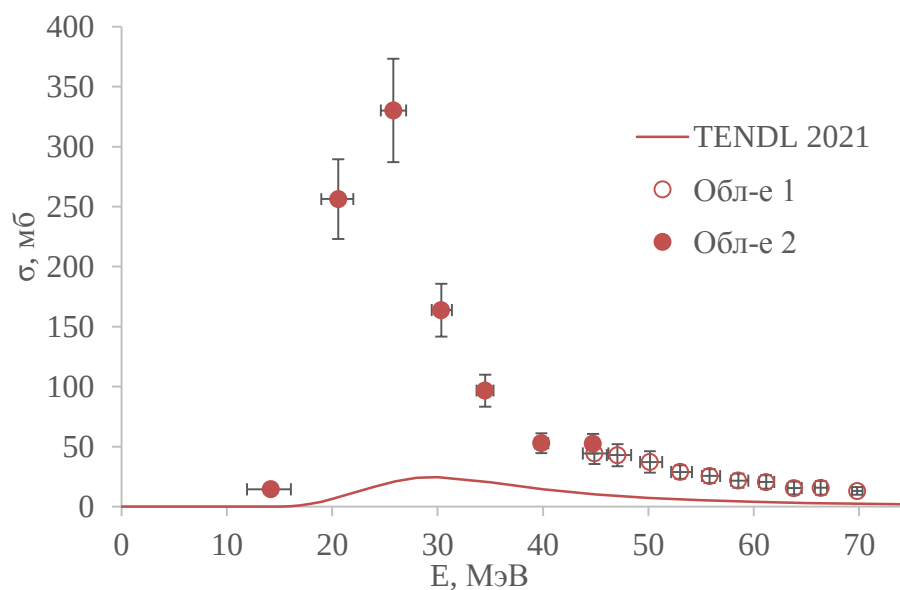
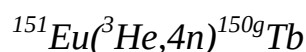
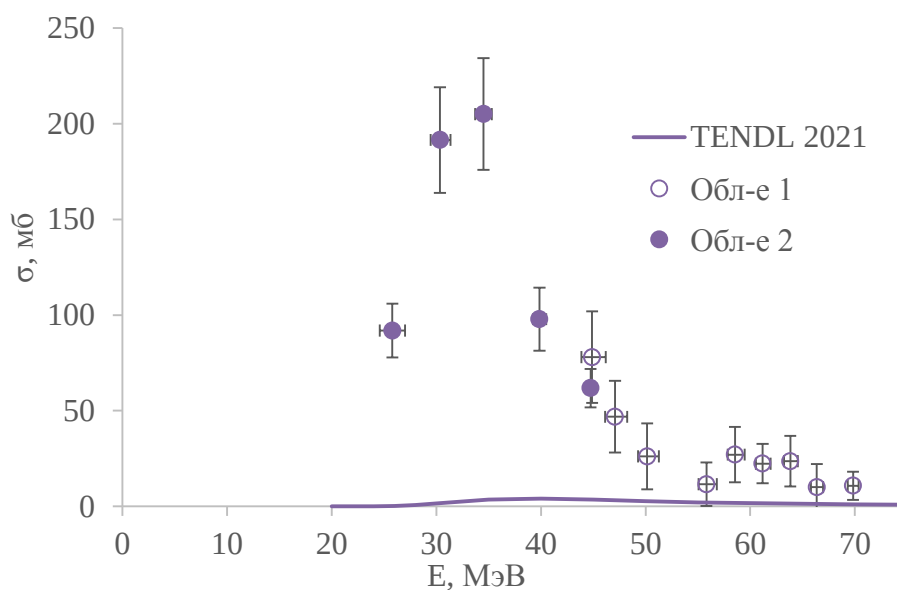


Рис. 45. Функция возбуждения реакции  $^{151}\text{Eu}(^3\text{He},3\text{n})^{151}\text{Tb}$ 

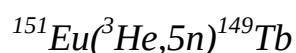
Сечение реакции достигает максимального значения  $\sim 330$  мб при энергии  $^3\text{He}$ -частиц  $\sim 26$  МэВ. Расчетная величина максимума функции возбуждения сдвинута примерно на 4 МэВ в область более высоких энергий, при этом расчетные сечения на порядок ниже экспериментально измеренной величины. Стоит отметить, что реакции типа  $(^3\text{He},3\text{n})$  являются наиболее вероятными ядерными реакциями под действием  $^3\text{He}$ -частиц, что приводит к самому большому сечению данной реакции среди других возможных ядерных реакций под действием  $^3\text{He}$ -частиц.



$^{150}\text{Tb}$  имеет метастабильное состояние  $^{150\text{m}}\text{Tb}$  ( $T_{1/2} = 5,8$  мин), которое распадается целиком в  $^{150}\text{Gd}$ . Таким образом, представленная на рис. 46 функция возбуждения описывает только образование основного состояния  $^{150\text{g}}\text{Tb}$  по ядерной реакции  $^{151}\text{Eu}(^3\text{He},4\text{n})^{150\text{g}}\text{Tb}$ .

Рис. 46. Функция возбуждения реакции  $^{151}\text{Eu}(^3\text{He},4\text{n})^{150\text{g}}\text{Tb}$

Максимальное значение сечения данной реакции, равное  $\sim 200$  мб, наблюдается в области  $\sim 35$  МэВ. Результаты расчетов, взятые из библиотеки TENDL 2021, предполагали максимум данной функции возбуждения в области более высоких энергий ( $\sim 40$  МэВ) с наибольшим значением менее 5 мб, что в 40 раз ниже практически полученного результата. Таким образом, экспериментальный результат значительно отличается от данных теоретического анализа и показывает необходимость проведения как минимум одного практического эксперимента для оценки корректности теоретических расчётов.



$^{149}\text{Tb}$  помимо основного имеет метастабильное состояние с  $T_{1/2} = 4,16$  мин, которое распадается путем  $\varepsilon + \beta^+$  (99,978 %) и альфа-распада (0,022%). Определенное в настоящей работе сечение соответствует основному состоянию. В альфа-спектрах  $^{149g}\text{Tb}$  регистрируется начиная с 30 МэВ, как и ожидалось, исходя из теоретических расчётов, результат которых представлен в библиотеке TENDL 2021. Благодаря более высокой эффективности альфа-спектрометрии, удалось определить сечение реакции образования радионуклида тербия-149, равное менее 1 мб при энергии  $\alpha$ -частиц около 30 МэВ. Экспериментально определенная функция возбуждения и теоретическая кривая, взятая из библиотеки TENDL 2021, приведены на рис. 47.

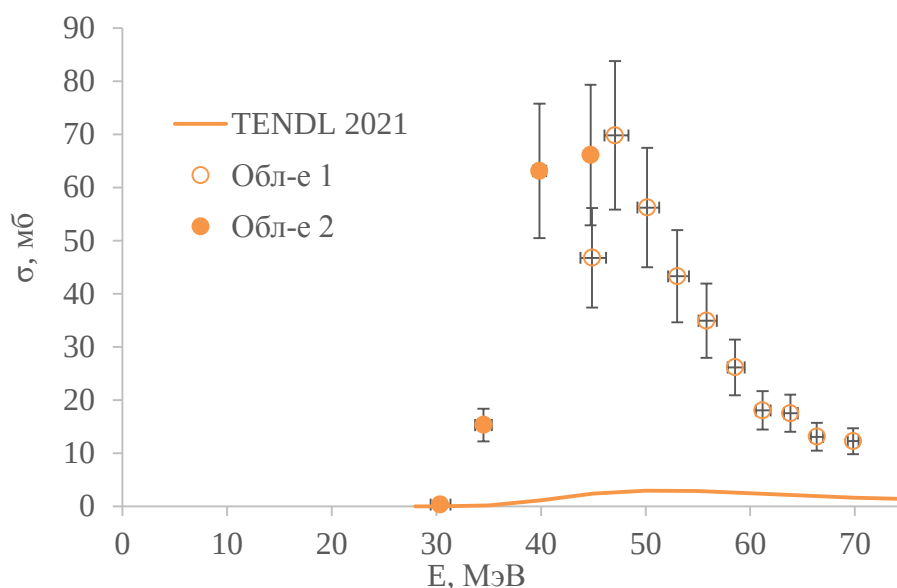


Рис. 47. Функция возбуждения реакции  $^{151}\text{Eu}(^3\text{He},5\text{n})^{149\text{g}}\text{Gd}$

Теоретически рассчитанная кривая сдвинута относительно экспериментальной в область высоких энергий примерно на 2-3 МэВ. Интересно, что результаты двух облучений показывают различное положение точки максимума. Судя по первому эксперименту, энергия  $^3\text{He}$ -частиц в котором начиналась от 70 МэВ, точка максимума лежит в области 47 МэВ. При этом следующая точка, находящаяся на 45 МэВ, дала результат, на треть меньший от максимального значения. С другой стороны, при втором облучении стопки фольг, при котором начальная энергия  $^3\text{He}$ -частиц составила 45 МэВ, сечение реакции на первой мишени, на которой энергия налетающих  $^3\text{He}$ -частиц была близка к максимальной, оказалось на уровне максимального значения, и отличалось от него не более, чем на 5 %. Таким образом, можно сделать вывод, что значение, близкое к наибольшему, достигается в энергетическом диапазоне около 40 МэВ, а затем на протяжении значительного энергетического интервала, равного  $\sim 7$  МэВ, держится на этом уровне. При этом крайняя точка первого облучения, показавшая меньший результат, вероятно, находится на самом деле в области более низких энергий, чем это описывают расчёты по поглощению энергии в веществе по программе SRIM. Дело в том, что перед данной мишенью стояло значительное количество фольг, не только алюминиевых поглотителей, но и мониторов из

меди, титана и алюминия. Безусловно, такое количество фольг в стопке может приводить к ухудшению качества оценки энергии  $^3\text{He}$ -частиц, налетающих на последние слои, особенно учитывая погрешности толщины каждой из фольг. Именно поэтому проводится два эксперимента, каждый из которых охватывает не весь энергетический диапазон, а лишь его часть.

Тем не менее, стоит отметить, что сечение данной реакции, учитывая период полураспада  $^{149}\text{Tb}$ , является значительным и позволяет использовать данный метод в качестве основного для производства радионуклида  $^{149}\text{Tb}$  в медицинских целях.

#### *Возможность наработки $^{149}\text{Tb}$*

Сечения ядерных реакций, приводящих к соответствующим радионуклидам тербия, были рассчитаны на основе измерений радиоактивности облучаемых мишеней. Путем интегрирования функций возбуждения были рассчитаны физические выходы в диапазоне энергий  $E_0 \rightarrow 10$ , где энергия падающего пучка  $E_0$  изменялась от 70 до минимального значения 10 МэВ (рис. 48).

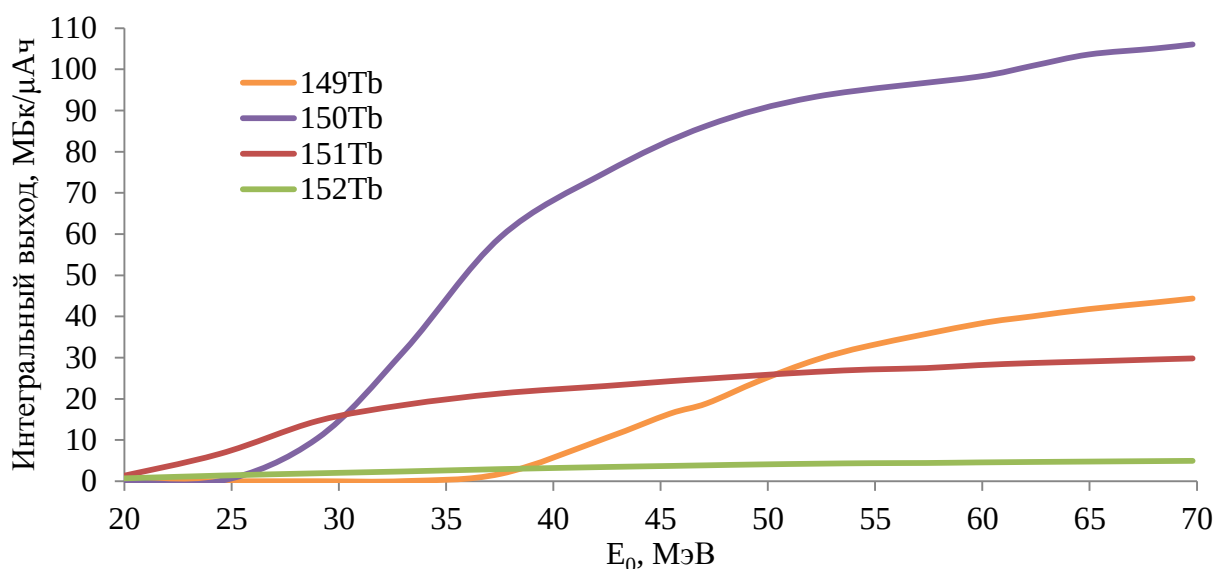


Рис. 48. Физические выходы на толстой мишени для реакций  $^{151}\text{Eu}(^3\text{He}, xn)^{154-x}\text{Tb}$ , рассчитанные с использованием измеренных функций возбуждения.

Физический выход реакции  $^{151}\text{Eu}(^3\text{He}, 5n)^{149}\text{Tb}$  в диапазоне  $70 \rightarrow 40$  МэВ составил  $26,7 \pm 4,5$  МБк/μАч, что позволяет получать до 173 МБк/μАч из металлической мишени  $^{151}\text{Eu}$  в условиях насыщения. В другой работе [114] облучались толстые мишени из прессованного оксида  $^{151}\text{Eu}$ . Выходы, представленные в текущей работе, основанные на экспериментальных сечениях (рис. 48), хорошо согласуются с полученными в работе [114]. Выход на насыщение составил  $125,0 \pm 25,0$  МБк/μА для диапазона  $70 \rightarrow 40$  МэВ для мишени из  $\text{Eu}_2\text{O}_3$  [114] и  $138,3 \pm 22,6$  МБк/μА в этой работе в пересчете для такой же мишени из оксида европия.

Помимо радионуклидов тербия, в гамма-спектрах облученных мишеней были обнаружены пики  $^{147,149}\text{Gd}$ . Они могут образоваться как в результате прямых реакций, так и в результате распада  $^{147}\text{Tb}$  и  $^{149}\text{Tb}$  соответственно. Относительный вклад этих процессов в работу не определен. Линии  $^{148}\text{Gd}$  в спектре не наблюдались, по-видимому, из-за низкой удельной активности этого радионуклида. Однако, радионуклиды гадолиния не должны вносить вклад в радионуклидную чистоту конечного продукта, так как существует метод выделения радионуклидов тербия из европиевой мишени, не содержащих в конечном продукте других лантаноидов [72]. С другой стороны, при энергии налетающих  $^3\text{He}$ -частиц, близкой к 70 МэВ, высока вероятность образования радионуклидов  $^{147,148}\text{Tb}$ , не обнаруженных в данной работе. Тем не менее, данные примеси также не должны вносить значимый вклад в конечный продукт в связи с короткими периодами полураспада ( $T_{1/2}(^{147}\text{Tb}) = 1,64$  ч;  $T_{1/2}(^{148}\text{Tb}) = 60$  мин) и высоким пороговым значением энергии их образования.

Как следует из функций возбуждения, представленных на рис. 44-47, предлагаемый способ не позволяет получить продукт, свободный от радионуклидных примесей  $^{150}\text{Tb}$  и  $^{151}\text{Tb}$ . Однако обе эти примеси имеют относительно короткий период полураспада. Кроме того, основная примесь –  $^{150}\text{Tb}$  – испускает позитроны, а также конверсионные и оже-электроны.



Вследствие чего можно сделать вывод, что примесь  $^{150}\text{Tb}$  не должна создавать дополнительные трудности при медицинском использовании  $^{149}\text{Tb}$ . Частично проблема радионуклидных примесей может быть решена путем выбора подходящего диапазона энергий налетающих частиц. Максимальные сечения образования для  $^{149}\text{Tb}$  составляют  $\sim 46$  МэВ, для  $^{150}\text{Tb}$  – 35 МэВ, для  $^{151}\text{Tb}$  – 26 МэВ. Изменяя нижний предел энергии падающих частиц, можно уменьшить количество примесей. Тем не менее, следует помнить, что при этом также снижается выход целевого радионуклида (рис. 49). Предлагается использовать диапазон  $70 \rightarrow 40$  МэВ как разумный компромисс между количеством и чистотой продукта. Более того, активность целевого продукта  $^{149}\text{Tb}$  через восемь часов будет 150 МБк/μА, что всего на 10 % меньше максимально возможного. При этом содержание примесей снижается более чем в два раза по сравнению с диапазоном  $70 \rightarrow 30$  МэВ.

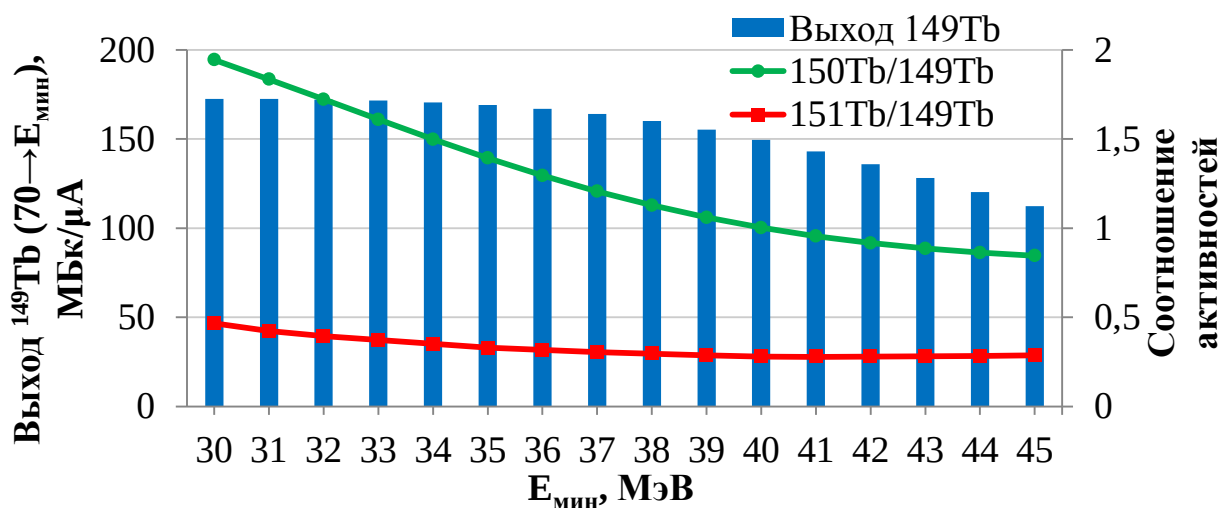


Рис. 49. Выход  $^{149}\text{Tb}$  и содержание радионуклидных примесей, рассчитанные для 8-часового облучения металлической мишени  $^{151}\text{Eu}$

Таким образом, использование реакции  $^{151}\text{Eu}(^3\text{He}, 5n)^{149}\text{Tb}$  является эффективным решением проблем, связанных с получением многообещающего радионуклида  $^{149}\text{Tb}$ . В проведенной работе использовались пучки малой интенсивности, однако значения до 20 мкА могут быть достигнуты на изохронном циклотроне У-150 Курчатовского института. Это означает, что при

восьмичасовом облучении можно получить до 3 ГБк целевого радионуклида, что достаточно не только для доклинических и клинических исследований, но и для дальнейшего использования в терапии онкологических заболеваний.

### 3.2. Исследование возможности получения $^{152}\text{Tb}$ облучением $^{151}\text{Eu}$ $\alpha$ -частицами

#### *Основные ядерные реакции*

Стопка фольг, содержащих оксид европия, обогащенный по изотопу  $^{151}\text{Eu}$ , нанесенный на титановую фольгу, была облучена  $\alpha$ -частицами с начальной энергией 60 МэВ и 44 МэВ. В спектрах гамма- и альфа-излучения продуктов активации были зарегистрированы  $^{149}\text{Tb}$ ,  $^{150}\text{Tb}$ ,  $^{151}\text{Tb}$ ,  $^{152}\text{Tb}$ ,  $^{153}\text{Tb}$ . Характеристики идентифицированных продуктов реакций приведены в таблице 9. Примеры гамма-спектра и альфа-спектра облученных мишеней приведены на рис. 50 и 51, соответственно. Сечения всех изученных реакций сведены в таблице 10. Все полученные функции возбуждения были сопоставлены с данными библиотеки TENDL-2019.

Таблица 9. Ядерные характеристики обнаруженных продуктов активации

| Радио<br>нукли<br>д | $T_{1/2}$ | Основная реакция<br>получения                | Q, МэВ | Тип распада                                                | $E_\gamma$ , keV<br>( $I_\gamma$ %)          | $E_\alpha$ , keV ( $I_\gamma$ %) |
|---------------------|-----------|----------------------------------------------|--------|------------------------------------------------------------|----------------------------------------------|----------------------------------|
| $^{149}\text{Tb}$   | 4.12 h    | $^{151}\text{Eu}(\alpha, 6n)^{149}\text{Tb}$ | -49.17 | $\varepsilon + \beta^+$ (83.3 %)<br>$\alpha$ (16.7%)       | 352.2 (29.4)                                 | 3967 (16.7)                      |
| $^{150}\text{Tb}$   | 3.48 h    | $^{151}\text{Eu}(\alpha, 5n)^{150}\text{Tb}$ | -41.48 | $\varepsilon$ (100 %)<br>$\alpha$ ( $< 7 \cdot 10^{-4}$ %) | 638.1 (72.1)                                 | 3492 ( $< 7 \cdot 10^{-4}$ )     |
| $^{151}\text{Tb}$   | 17.61 h   | $^{151}\text{Eu}(\alpha, 4n)^{151}\text{Tb}$ | -32.89 | $\varepsilon$ (100 %)<br>$\alpha$ (0.0095 %)               | 108.1 (24.3)<br>251.9 (26.3)<br>287.4 (28.3) | 3407 ( $9 \cdot 10^{-3}$ )       |
| $^{152}\text{Tb}$   | 17.5 h    | $^{151}\text{Eu}(\alpha, 3n)^{152}\text{Tb}$ | -25.73 | $\varepsilon + \beta^+$ (100 %)                            | 344.3 (63.5)                                 |                                  |
| $^{153}\text{Tb}$   | 2.34 d    | $^{151}\text{Eu}(\alpha, 2n)^{153}\text{Tb}$ | -17.06 | $\varepsilon$ (100 %)                                      | 212.0 (31.0)                                 |                                  |

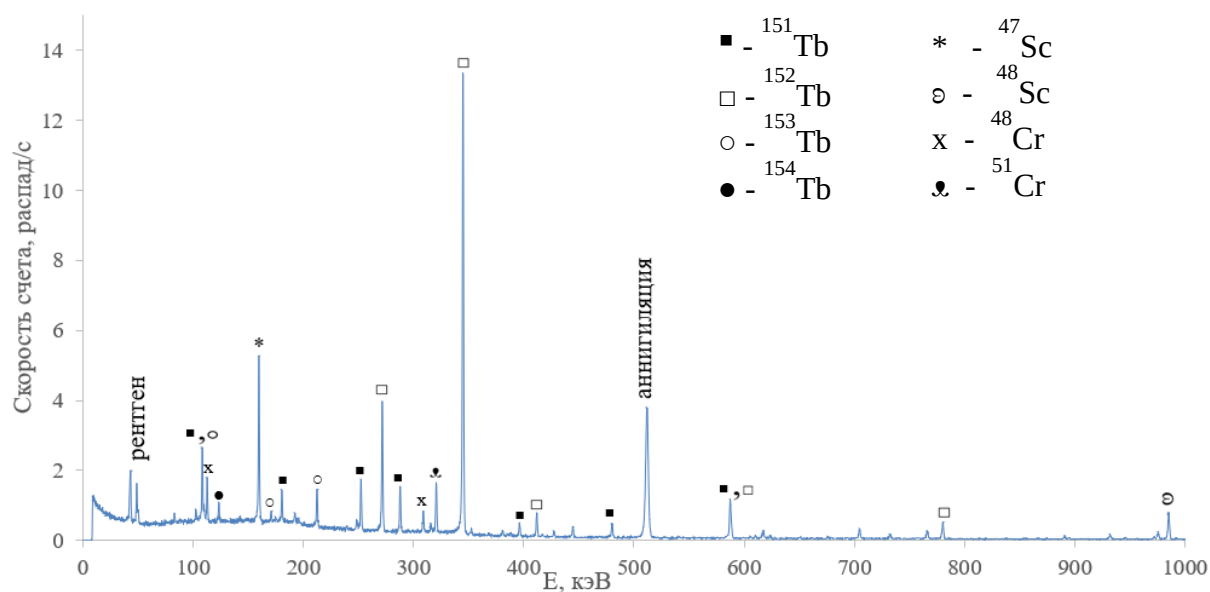


Рис. 50. Гамма-спектр мишени, облученной альфа-частицами энергией 40.3 МэВ. Спектр получен через 29 часов после ЕОВ. Помимо радионуклидов тербия видны продукты активации титановой подложки

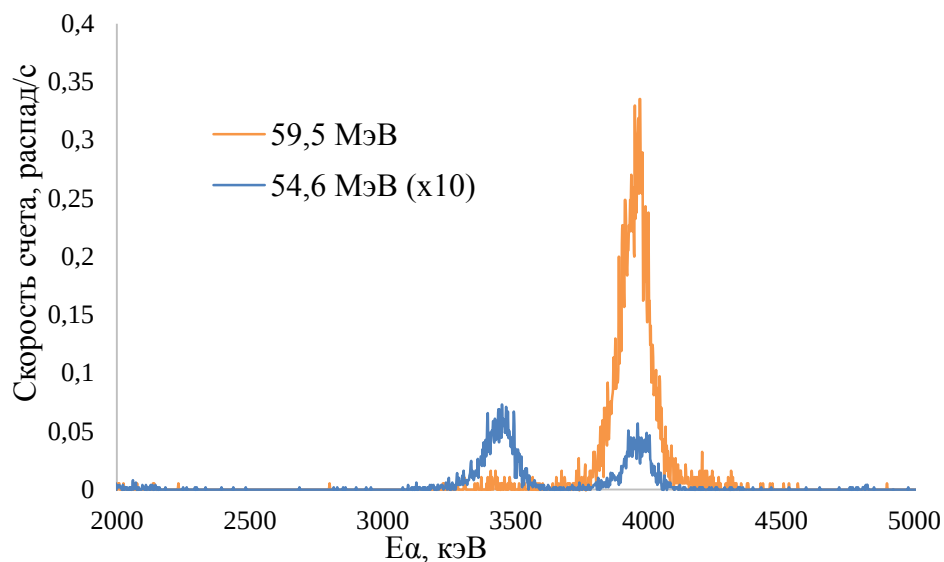


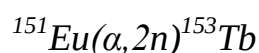
Рис. 51. Спектры альфа-частиц, испускаемых продуктами активации  $^{151}\text{Eu}$  с поверхности мишеней, облученных пучком альфа-частиц энергией 59.5 и 54.6 МэВ, соответственно. Оба спектра получены через 5 ч после ЕОВ

Таблица 10. Сечения реакций  $^{151}\text{Eu}(\alpha, xn)^{155-x}\text{Tb}$ , измеренные в настоящей работе

| Е, МэВ | $\sigma$ , мб |
|--------|---------------|
|--------|---------------|

|      | <sup>149</sup> Tb | <sup>150</sup> Tb | <sup>151</sup> Tb | <sup>152</sup> Tb | <sup>153</sup> Tb |
|------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|
| 18.7 | -                 | -                 | -                 | -                 | 3.8 ± 1.4         |
| 20.7 | -                 | -                 | -                 | -                 | 136 ± 23          |
| 22.6 | -                 | -                 | -                 | -                 | 410 ± 69          |
| 24.4 | -                 | -                 | -                 | -                 | 561 ± 94          |
| 26.1 | -                 | -                 | -                 | -                 | 638 ± 107         |
| 28.1 | -                 | -                 | -                 | 4.5 ± 1.5         | 962 ± 161         |
| 29.7 | -                 | -                 | -                 | 60.5 ± 10.8       | 766 ± 128         |
| 31.5 | -                 | -                 | -                 | 268 ± 45          | 716 ± 121         |
| 32.9 | -                 | -                 | -                 | 477 ± 80          | 555 ± 94          |
| 34.7 | -                 | -                 | -                 | 716 ± 121         | 385 ± 67          |
| 36.4 | -                 | -                 | -                 | 730 ± 123         | 216 ± 37          |
| 36.8 | -                 | -                 | 9.0 ± 2.4         | 676 ± 114         | 174 ± 30          |
| 38.1 | -                 | -                 | 28.4 ± 6.0        | 842 ± 142         | 155 ± 27          |
| 38.1 | -                 | -                 | 30.7 ± 6.2        | 789 ± 133         | 150 ± 26          |
| 39.1 | -                 | -                 | 58.6 ± 10.5       | 683 ± 116         | 112 ± 19          |
| 39.7 | -                 | -                 | 81.6 ± 16.8       | 756 ± 127         | 113 ± 20          |
| 40.3 | -                 | -                 | 152 ± 26          | 830 ± 141         | 130 ± 22          |
| 41.2 | -                 | -                 | 161 ± 29          | 622 ± 105         | 86.4 ± 15.2       |
| 41.2 | -                 | -                 | 223 ± 38          | 784 ± 133         | 105 ± 19          |
| 42.1 | -                 | -                 | 252 ± 43          | 589 ± 100         | 88.4 ± 15.8       |
| 42.4 | -                 | -                 | 279 ± 49          | 629 ± 106         | 89.5 ± 15.8       |
| 43.3 | -                 | -                 | 342 ± 59          | 492 ± 83          | 80.5 ± 14.1       |
| 44.5 | -                 | -                 | 493 ± 84          | 455 ± 78          | 83.3 ± 15.0       |
| 45.6 | -                 | -                 | 505 ± 86          | 330 ± 56          | 71.3 ± 12.6       |
| 46.7 | -                 | 2.4 ± 1.0         | 533 ± 91          | 249 ± 42          | 63.4 ± 11.6       |
| 48.2 | -                 | 8.7 ± 1.7         | 721 ± 124         | 237 ± 40          | 68.0 ± 12.1       |
| 49.3 | -                 | 15.6 ± 2.9        | 680 ± 117         | 184 ± 31          | 62.5 ± 11.1       |
| 50.8 | -                 | 29.0 ± 5.0        | 700 ± 120         | 152 ± 26          | 56.3 ± 9.9        |
| 51.8 | -                 | 40.7 ± 7.1        | 717 ± 122         | 138 ± 24          | 56.0 ± 10.4       |
| 53.2 | 0.012 ± 0.002     | 57.5 ± 10.1       | 677 ± 116         | 124 ± 21          | 50.6 ± 9.3        |

|      |                  |                 |              |                 |                |
|------|------------------|-----------------|--------------|-----------------|----------------|
| 54.6 | $0.14 \pm 0.024$ | $62.2 \pm 10.7$ | $550 \pm 94$ | $101 \pm 17$    | $38.5 \pm 9.8$ |
| 55.9 | $0.70 \pm 0.12$  | $73.2 \pm 12.5$ | $495 \pm 85$ | $93.9 \pm 16.2$ | $33.6 \pm 9.4$ |
| 57.2 | $2.02 \pm 0.35$  | $67.2 \pm 11.4$ | $388 \pm 66$ | $79.4 \pm 13.6$ | $25.1 \pm 7.3$ |
| 58.5 | $4.21 \pm 0.73$  | $69.0 \pm 11.7$ | $324 \pm 55$ | $69.7 \pm 12.0$ | $24.8 \pm 7.8$ |
| 59.5 | $6.67 \pm 1.16$  | $69.7 \pm 11.8$ | $297 \pm 51$ | $73.9 \pm 12.8$ | $19.2 \pm 8.4$ |



$^{153}\text{Tb}$  образуется по реакции  $^{151}\text{Eu}(\alpha, 2n)$  с порогом 17.5 МэВ. Он также имеет метастабильный радионуклид с периодом полураспада 186 мкс, который распадается путем изомерного перехода в основное состояние, поэтому в работе было определено кумулятивное сечение образования  $^{153\text{g}}\text{Tb}$ . На рис. 52 представлена экспериментально измеренная функция возбуждения вместе с двумя теоретическими кривыми, одна из которых взята из библиотеки TENDL 2021, а другая получена путем расчетов по программе EMPIRE-3.2.3 [115].

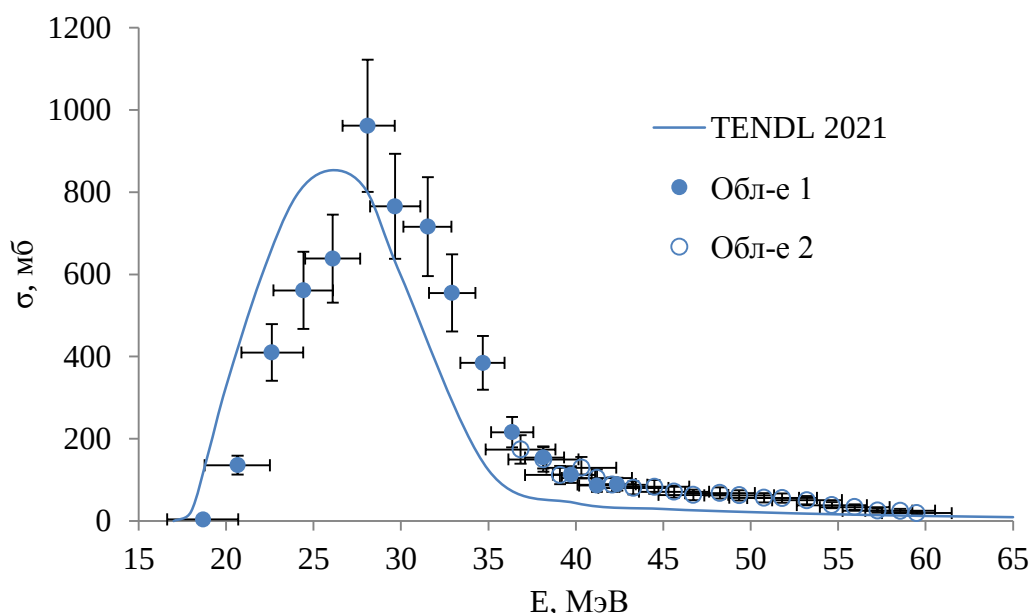
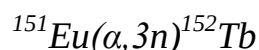


Рис. 52. Функция возбуждения реакции  $^{151}\text{Eu}(\alpha, 2n)^{153}\text{Tb}$

Экспериментально измеренное сечение реакции достигает максимального значения в  $\sim 900$  мб при энергии около 28 МэВ, что хорошо согласуется с

модельными данными. По результатам TENDL 2021, точка максимума должна была прийти на энергию  $\alpha$ -частиц 26 МэВ и составить около 850 мб. В целом заметно смещение практических результатов на 2 МэВ выше теоретических расчетов, однако данное смещение характерно в целом для подобных реакций.



Как было сказано ранее, измеренное сечение соответствует кумулятивному образованию  $^{152g}\text{Tb}$  в связи с коротким периодом полураспада метастабильного состояния. На рис. 53 приведена функция возбуждения, полученная экспериментально, и теоретически рассчитанная, взятая из библиотеки TENDL 2021.

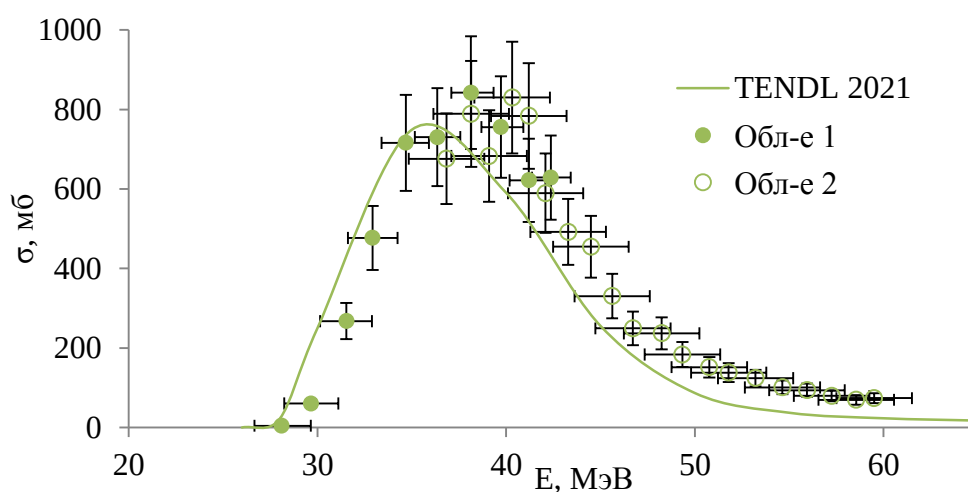
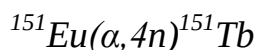


Рис. 53. Функция возбуждения реакции  $^{151}\text{Eu}(\alpha, 3n)^{152}\text{Tb}$

Экспериментальная функция возбуждения достигает максимального значения в  $\sim 800$  мб при  $\sim 38$  МэВ, что в целом согласуется с результатами моделирования. Теоретическая кривая, взятая из библиотеки TENDL 2021, имеет более ранний рост и падение (примерно на 2 МэВ), и точка максимума находится раньше, в районе 35 МэВ. В связи с тем, что значения сечений реакции образования  $^{152}\text{Tb}$  представлены в библиотеке TENDL с диапазоном 5 МэВ, есть вероятность, что в диапазоне 35-40 МэВ теоретический расчет показывает более

высокое значение, чем в точке 35 МэВ. В таком случае, расхождение теоретической и практической кривых станет ещё меньше.



Измеренная функция возбуждения соответствует кумулятивному образованию  $^{151g}\text{Tb}$ , в связи с коротким периодом полураспада метастабильного состояния. Экспериментальные результаты и теоретические величины из библиотеки TENDL 2021 приведены на рис. 54., так как расчёт с использованием стандартной библиотеки RIPL-2, включающей входные параметры для теоретических расчётов ядерных реакций, протекающих с использованием лёгких частиц, приводит к физически неправдоподобным результатам при вылете 4-х и более нейтронов.

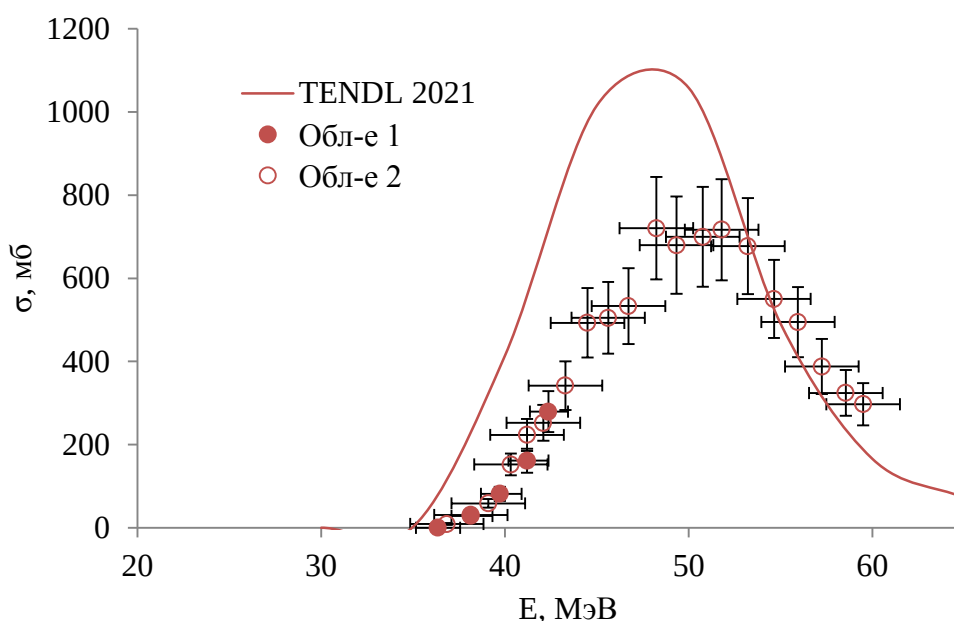


Рис. 54. Функция возбуждения реакции  $^{151}\text{Eu}(\alpha, 4n)^{151g}\text{Tb}$

Сечение реакции достигает максимального значения  $\sim 700$  мб при энергии  $\alpha$ -частиц  $\sim 50$  МэВ. Расчетная величина максимума функции возбуждения сдвинута примерно на 2 МэВ в область низких энергий, при этом расчетные сечения существенно превышают экспериментально измеренные величины. В первую очередь, данные различия связаны с реакцией образования метастабильного

состояния  $^{151m}\text{Tb}$ . В библиотеке TENDL данная реакция имеет более низкий порог реакции и более высокую скорость роста. В то же время, реакция образования основного состояния  $^{151g}\text{Tb}$  без учета вклада распада  $^{151m}\text{Tb}$  описывает данную реакцию гораздо лучше, хотя в таком случае точка максимума находится ниже практически рассчитанной (рис. 55).

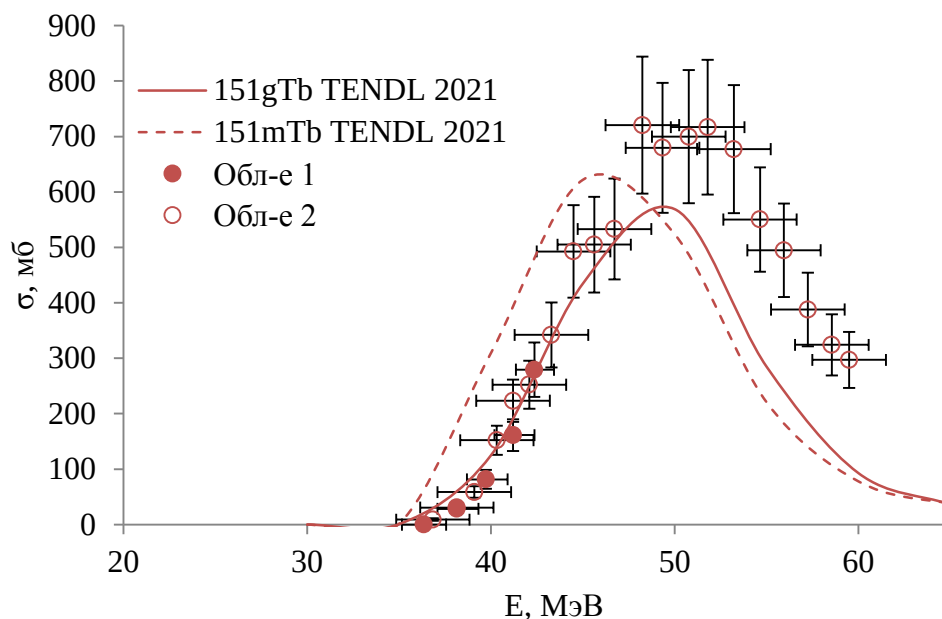


Рис. 55. Функция возбуждения реакции  $^{151}\text{Eu}(\alpha, 4n)^{151}\text{Tb}$  в сравнении с теоретической библиотекой данных TENDL 2021

Таким образом, можно сделать вывод, что определение сечений реакции образования метастабильных радионуклидов требует дополнительного уточнения в расчетах.

#### $^{151}\text{Eu}(\alpha, 5n)^{150}\text{Tb}$

Представленная на рис. 56 функция возбуждения описывает только образование основного состояния  $^{150g}\text{Tb}$ , так как его метастабильное состояние распадается только в ядро  $^{150}\text{Gd}$ .



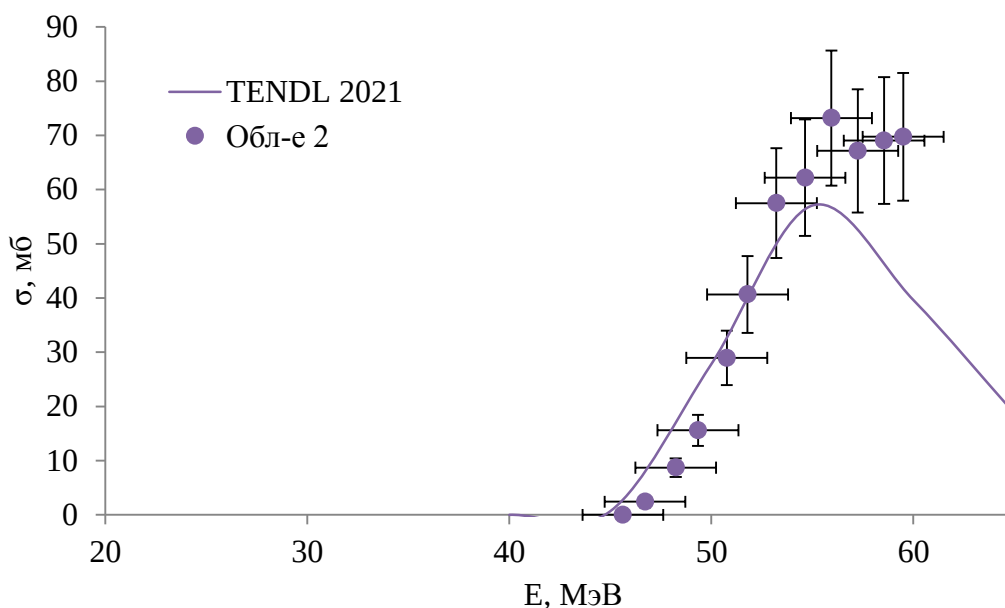


Рис. 56. Функция возбуждения реакции  $^{151}\text{Eu}(\alpha,5n)^{150g}\text{Tb}$

Появление данного радионуклида на  $\gamma$ -спектрах стало заметно только с мишени, на которую налетали  $\alpha$ -частицы с энергией выше 45 МэВ. Таким образом, все образцы, полученные во время первого облучения, не содержали в своем составе данный радионуклид. Максимальное значение сечения реакции, равное  $\sim 70$  мб, наблюдается в области  $\sim 56$  МэВ. Результаты расчетов, взятые из библиотеки TENDL 2021, близки к экспериментальным значениям, однако падение функции возбуждения, судя по экспериментальным данным, ожидается более пологое и сдвинутое в высокоэнергетическую область. Возможно, что и максимум сечения данной реакции смещён правее по энергетическому диапазону, однако для более точных результатов требуется повторный эксперимент с более высокой начальной энергией.

#### $^{151}\text{Eu}(\alpha,6n)^{149}\text{Tb}$

Метастабильное состояние  $^{149}\text{Tb}$  с  $T_{1/2} = 4.16$  мин также распадается только в другие радионуклиды путем испускания  $\beta^+$ -частиц и в небольшой степени  $\alpha$ -частиц. Таким образом, определенное в настоящей работе сечение соответствует основному состоянию. В альфа-спектрах  $^{149}\text{Tb}$  регистрируется начиная с 53 МэВ.

Экспериментально определенная функция возбуждения и теоретические расчеты приведены на рис. 57.

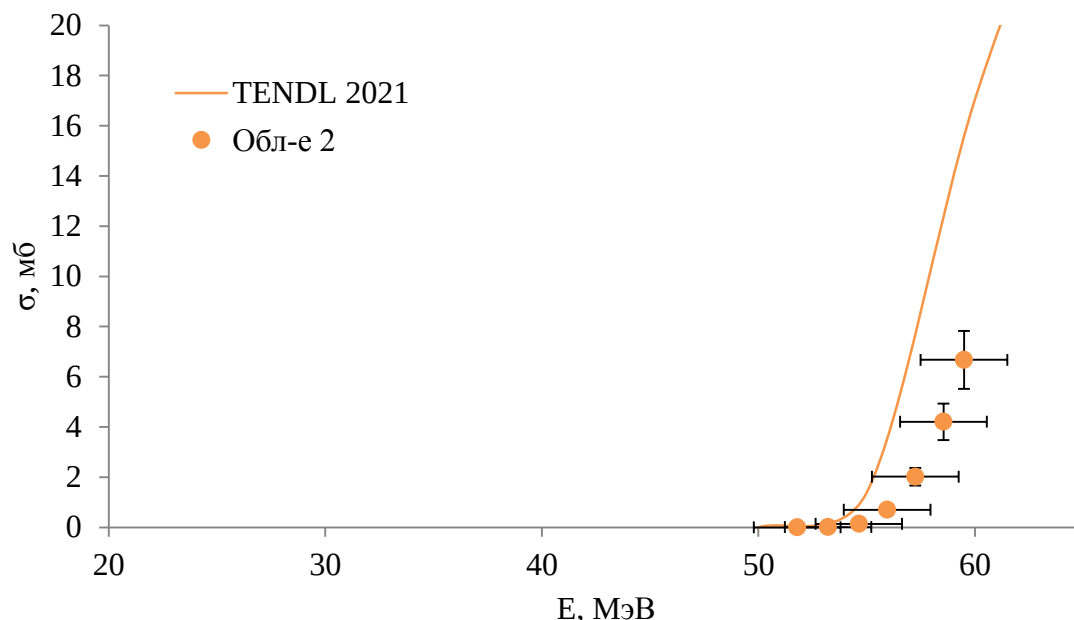


Рис. 57. Функция возбуждения реакции  $^{151}\text{Eu}(\alpha,6n)^{149}\text{Tb}$

Теоретически рассчитанная кривая сдвинута относительно экспериментальной в область низких энергий примерно на 2-3 МэВ. К сожалению, удалось измерить лишь относительно небольшую часть функции возбуждения, поскольку на ускорителе У-150 не было возможности обеспечить энергию пучка выше 60 МэВ, а значит, сложно делать выводы о корректности теоретических расчетов, представленных в библиотеке TENDL 2021.

#### *Возможность наработки $^{152}\text{Tb}$*

Используя экспериментально полученные функции возбуждения, были рассчитаны выходы на толстой мишени радионуклидов тербия в диапазоне энергий 60 → 19 МэВ. Результаты представлены на рис. 58.

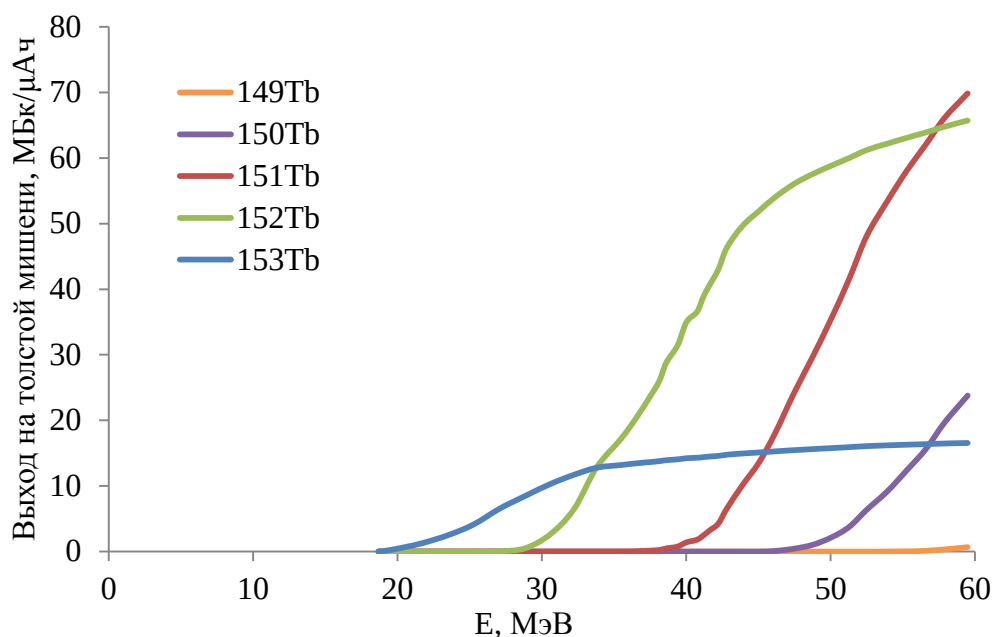


Рис. 58. Выходы радионуклидов тербия на толстой мишени в реакциях  $^{151}\text{Eu}(\alpha, xn)$

Выход  $^{152}\text{Tb}$  на толстой мишени в диапазоне  $60 \rightarrow 28$  МэВ составляет  $\sim 65.7$  МБк/мкАч. Однако невозможно избежать одновременного образования соседних радионуклидов  $^{151}\text{Tb}$  и  $^{153}\text{Tb}$ , имеющих соизмеримые с  $^{152}\text{Tb}$  периоды полураспада. Минимизировать количество примесей можно, подобрав оптимальный диапазон энергий налетающих частиц. При этом увеличение чистоты достигается за счет уменьшения выхода (рис. 59) на треть.

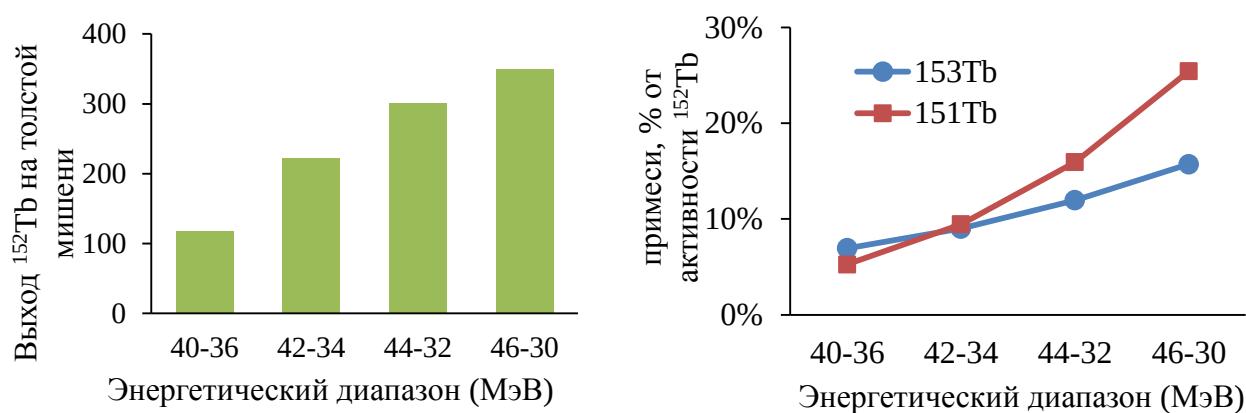


Рис. 59. Влияние энергетического диапазона альфа-частиц на выход и радионуклидную чистоту  $^{152}\text{Tb}$

Таким образом, наиболее оптимальным энергетическим диапазоном для облучения является 42-34 МэВ, при котором выход  $^{152}\text{Tb}$  на толстой мишени составит 222 МБк/мкА при 8-часовом облучении. При этом суммарное содержание примесей составит не более 20 %.

### 3.3. Выделение $^{149}\text{Tb}$ из облучённой 63 МэВ $\alpha$ -частицами европиевой мишени

Помимо облучения ультратонких мишеней из оксида европия, обогащенного по изотопу  $^{151}\text{Eu}$ , толщиной 100-200  $\mu\text{г}/\text{см}^2$ , было проведено облучение более толстой мишени из оксида европия природного изотопного состава, толщина которой 8,50  $\text{мг}/\text{см}^2$ . Данное облучение было проведено для отработки радиохимического выделения наработанного тербия из облученной европиевой мишени. Облучением мишени из  $^{\text{nat}}\text{Eu}_2\text{O}_3$ , ядрами  $^4\text{He}$  с энергией 63 МэВ получена смесь радионуклидов тербия, включающая важный для ядерной медицины радионуклид  $^{149}\text{Tb}$ . Так как данный метод разделения был описан ранее [72], основной целью текущего исследования являлась демонстрация практической возможности оперативного выделения радионуклидов тербия из облученной  $^{\text{nat}}\text{Eu}_2\text{O}_3$  мишени в срок, не превышающий 1 период полураспада  $^{149}\text{Tb}$ . Мишень, снятая с циклотронной установки, не могла быть измерена альфа-спектрометрически, в связи со слишком большой толщиной мишени (11,5  $\mu\text{м}$ ), и как следствие, самопоглощением альфа-частиц (рис. 60).

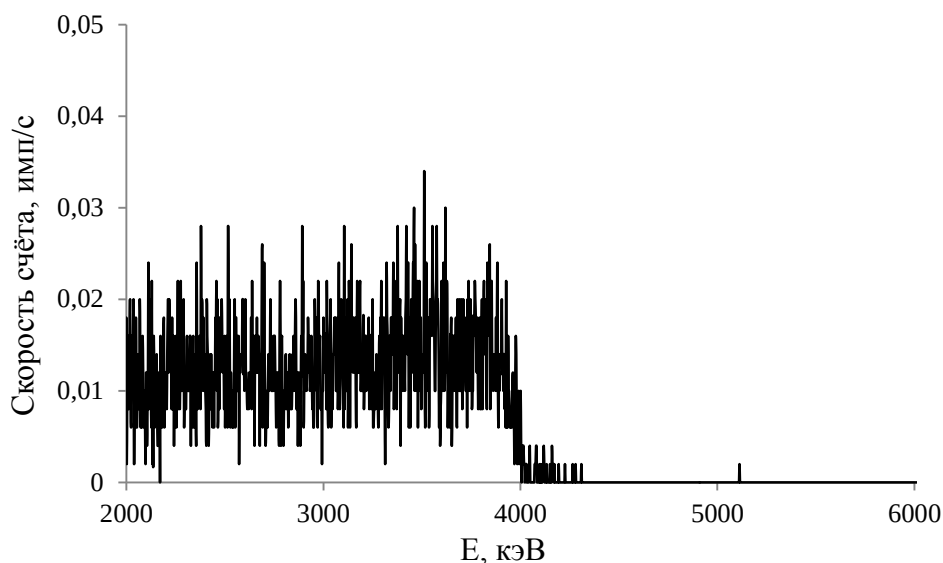


Рис. 60. Альфа-спектр мишени из  $^{nat}\text{Eu}_2\text{O}_3$ , облученной 63 МэВ альфа-частицами, полученный через 1,5 часа после завершения облучения, время измерения 500 с

На приведенном альфа-спектре видны сигналы от альфа-частиц тербия в энергетическом диапазоне до 4 МэВ, что как раз соответствует энергии пика радионуклида  $^{149}\text{Tb}$  (3,967 МэВ), но поскольку пик распределен в объеме, то и распределение получается непрерывным. Это означает высокую вероятность присутствия данного радионуклида в конечной смеси, однако из-за самопоглощения количественно его определить не представлялось возможным. Таким образом, было принято решение о выделении целевого радионуклида из облученной мишени по методу, описанному в работе [72]. После радиохимического разделения тербий в микроколичествах сосаждали на фильтре с микроколичеством трифторида лантана для повторного  $\alpha$ -спектрометрического анализа и идентификации медицинского радионуклида (рис. 61).

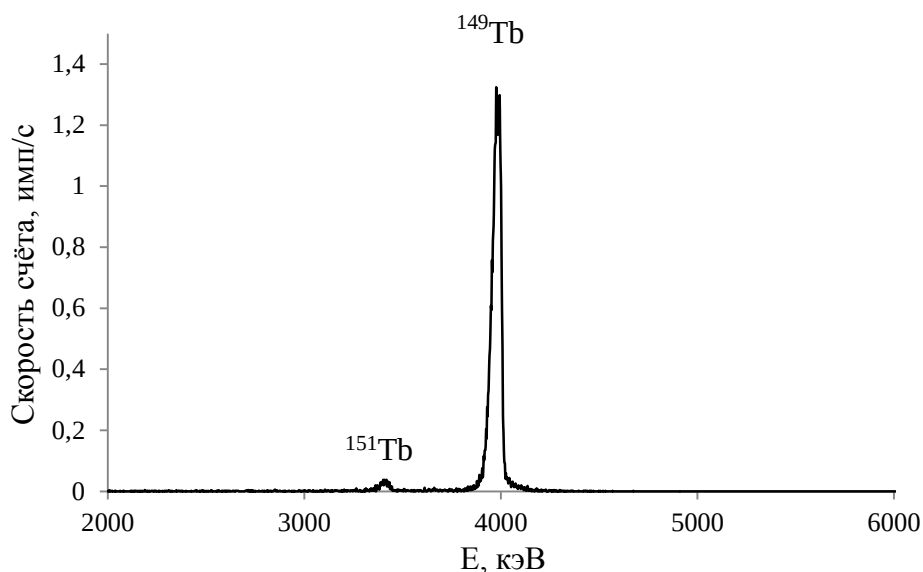


Рис. 61. Альфа-спектр выделенного препарата радионуклидов тербия через 8 часов после завершения облучения, время измерения 500 с

Как видно из рис. 61, полученный образец обладает толщиной, достаточной для определения альфа-излучения  $^{149}\text{Tb}$ . Помимо пика данного радионуклида, на спектре был также обнаружен пик  $^{151}\text{Tb}$ . Гамма-спектрометрический анализ присутствия примесей в виде гадолиния и тербия не показал. С учётом всех процедур, включая охлаждение мишени, её растворение, разделение и приготовление конечного сухого образца тербия, работа по очистке заняла не более 5 ч. При автоматизации процесса, а также без осаждения конечного раствора тербия на фильтр, работа по очистке может занять не более 2 ч, что подходит для выделения целевого радионуклида.

#### 3.4. Исследование возможности получения $^{155}\text{Tb}$ облучением гадолиния природного изотопного состава $\alpha$ -частицами

##### *Основные процессы, протекающие при облучении*

Стопку тонких мишеней из оксида гадолиния природного изотопного состава облучали  $\alpha$ -частицами с энергией до 60 МэВ. При анализе  $\gamma$ -спектров

облучённых мишеней были обнаружены пики, соответствующие  $^{159}\text{Gd}$ ,  $^{153},^{154},^{154\text{m}},^{154\text{m}2},^{155},^{156}\text{Tb}$  и  $^{155},^{157}\text{Dy}$ . Реакции их образования и характеристики идентифицированных радионуклидов представлены на рис. 62 и в Таблице 11. Сечения реакций, приводящих к образованию указанных радионуклидов, приведены в Таблице 12.

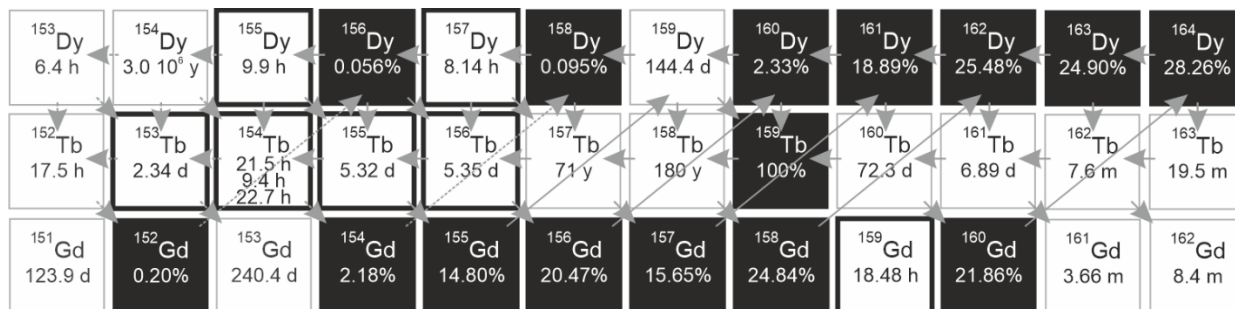


Рис. 62. Фрагмент нуклидной карты, иллюстрирующий основные процессы, происходящие при облучении  $^{\text{nat}}\text{Gd}$  альфа-частицами энергией 60 МэВ. Черным цветом обозначены стабильные ядра. Жирным контуром выделены радионуклиды, зарегистрированные в гамма-спектрах облученных мишеней

Таблица 11. Продукты активации, идентифицированные в облученных мишенях

| Радио-<br>нуклид  | $T_{1/2}$   | Основная реакция<br>образования                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | Q-value<br>MeV                                                                           | Тип<br>распада        | $E_{\gamma}$ , кэВ<br>( $I_{\gamma}$ %) |
|-------------------|-------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|-----------------------------------------|
| $^{159}\text{Gd}$ | 18,479<br>ч | $^{158}\text{Gd}(\alpha, 2\text{pn})^{159}\text{Gd}$<br>$^{160}\text{Gd}(\alpha, \text{an})^{159}\text{Gd}$                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | -22,3525<br>-7,45163                                                                     | $\beta^-$ (100<br>%)  | 363,534 (11,78)                         |
| $^{153}\text{Tb}$ | 2,34 д      | $^{152}\text{Gd}(\alpha, \text{p}2\text{n})^{153}\text{Tb}$<br>$^{153}\text{Dy} \rightarrow ^{153}\text{Tb}$<br>$^{154}\text{Gd}(\alpha, \text{p}4\text{n})^{153}\text{Tb}$<br>$^{153}\text{Dy} \rightarrow ^{153}\text{Tb}$<br>$^{155}\text{Gd}(\alpha, \text{p}5\text{n})^{153}\text{Tb}$<br>$^{153}\text{Dy} \rightarrow ^{153}\text{Tb}$<br>$^{156}\text{Gd}(\alpha, \text{p}6\text{n})^{153}\text{Tb}$<br>$^{157}\text{Gd}(\alpha, \text{p}7\text{n})^{153}\text{Tb}$ | -25,0455<br>-27,353<br>-31,0601<br>-42,494<br>-37,4954<br>-48,93<br>-46,0317<br>-52,3916 | $\epsilon$ (100<br>%) | 212,0 (31,0)                            |

|                            |        |                                                      |          |                              |                                                              |
|----------------------------|--------|------------------------------------------------------|----------|------------------------------|--------------------------------------------------------------|
| $^{154}\text{Tb}$          | 21,5 ч | $^{152}\text{Gd}(\alpha, \text{pn})^{154}\text{Tb}$  | -15,2614 | $\exists \beta^+$<br>(100 %) | 123.07 (26)                                                  |
| $^{154\text{m}}\text{Tb}$  | 9,4 ч  | $^{154}\text{Gd}(\alpha, \text{p3n})^{154}\text{Tb}$ | -24,1459 | $\exists \beta^+$            | 123.07 (30)                                                  |
|                            |        | $^{155}\text{Gd}(\alpha, \text{p4n})^{154}\text{Tb}$ | -30,5811 | (78,2 %)                     | 346.70 (1.6)                                                 |
|                            |        | $^{156}\text{Gd}(\alpha, \text{p5n})^{154}\text{Tb}$ | -39,1175 | IT                           | 540 (20)                                                     |
|                            |        | $^{157}\text{Gd}(\alpha, \text{p6n})^{154}\text{Tb}$ | -45,4773 | (21,8 %)                     |                                                              |
| $^{154\text{m}2}\text{Tb}$ | 22,7 ч | $^{158}\text{Gd}(\alpha, \text{p7n})^{154}\text{Tb}$ | -53,4147 | $\exists \beta^+$            | 127.07 (43)                                                  |
|                            |        |                                                      |          | (98,2 %)                     | 346.70 (69)                                                  |
|                            |        |                                                      |          | IT                           | (1,8 %)                                                      |
| $^{155}\text{Tb}$          | 5,32 д | $^{152}\text{Gd}(\alpha, \text{p})^{155}\text{Tb}$   | -8,32092 | $\exists \beta$<br>(100 %)   | 86,55 (32)<br>105,318 (25,1)<br>180,08 (7,5)<br>262,27 (5,3) |
|                            |        | $^{155}\text{Dy} \rightarrow ^{155}\text{Tb}$        | -11,1978 |                              |                                                              |
|                            |        | $^{154}\text{Gd}(\alpha, \text{p2n})^{155}\text{Tb}$ | -14,9808 |                              |                                                              |
|                            |        | $^{155}\text{Dy} \rightarrow ^{155}\text{Tb}$        | -26,3395 |                              |                                                              |
|                            |        | $^{155}\text{Gd}(\alpha, \text{p3n})^{155}\text{Tb}$ | -21,416  |                              |                                                              |
|                            |        | $^{155}\text{Dy} \rightarrow ^{155}\text{Tb}$        | -32,7747 |                              |                                                              |
|                            |        | $^{156}\text{Gd}(\alpha, \text{p4n})^{155}\text{Tb}$ | -29,9524 |                              |                                                              |
|                            |        | $^{155}\text{Dy} \rightarrow ^{155}\text{Tb}$        | -41,3111 |                              |                                                              |
|                            |        | $^{157}\text{Gd}(\alpha, \text{p5n})^{155}\text{Tb}$ | -36,3123 |                              |                                                              |
|                            |        | $^{155}\text{Dy} \rightarrow ^{155}\text{Tb}$        | -47,671  |                              |                                                              |
|                            |        | $^{158}\text{Gd}(\alpha, \text{p6n})^{155}\text{Tb}$ | 44,2497  |                              |                                                              |
|                            |        | $^{155}\text{Dy} \rightarrow ^{155}\text{Tb}$        | -55,6083 |                              |                                                              |
|                            |        | $^{160}\text{Gd}(\alpha, \text{p8n})^{155}\text{Tb}$ | 57,6445  |                              |                                                              |
| $^{156}\text{Tb}$          | 5,35 д | $^{154}\text{Gd}(\alpha, \text{pn})^{156}\text{Tb}$  | -14,326  | $\exists \beta^+$<br>(100 %) | 88,97 (18)                                                   |
|                            |        | $^{155}\text{Gd}(\alpha, \text{p2n})^{156}\text{Tb}$ | -14,504  |                              | 199,19 (41)                                                  |
|                            |        | $^{156}\text{Gd}(\alpha, \text{p3n})^{156}\text{Tb}$ | -23,0403 |                              | 356,38 (13,6)                                                |
|                            |        | $^{157}\text{Gd}(\alpha, \text{p4n})^{156}\text{Tb}$ | -29,4002 |                              | 534,29 (67)                                                  |
|                            |        | $^{158}\text{Gd}(\alpha, \text{p5n})^{156}\text{Tb}$ | -37,3376 |                              | 1222,44 (31)                                                 |
|                            |        | $^{160}\text{Gd}(\alpha, \text{p7n})^{156}\text{Tb}$ | -50,7324 |                              |                                                              |



|                   |        |                                              |          |                              |                                  |
|-------------------|--------|----------------------------------------------|----------|------------------------------|----------------------------------|
| $^{155}\text{Dy}$ | 9,9 ч  | $^{152}\text{Gd}(\alpha, n)^{155}\text{Dy}$  | -11,1978 | $\approx \beta^+$<br>(100 %) | 184,564 (3,37)<br>226,918 (68,4) |
|                   |        | $^{154}\text{Gd}(\alpha, 3n)^{155}\text{Dy}$ | -26,3395 |                              |                                  |
|                   |        | $^{155}\text{Gd}(\alpha, 4n)^{155}\text{Dy}$ | -32,7747 |                              |                                  |
|                   |        | $^{156}\text{Gd}(\alpha, 5n)^{155}\text{Dy}$ | -41,3111 |                              |                                  |
|                   |        | $^{157}\text{Gd}(\alpha, 6n)^{155}\text{Dy}$ | -47,671  |                              |                                  |
|                   |        | $^{158}\text{Gd}(\alpha, 7n)^{155}\text{Dy}$ | -55,6083 |                              |                                  |
| $^{157}\text{Dy}$ | 8,14 ч | $^{154}\text{Gd}(\alpha, n)^{157}\text{Dy}$  | -9,92781 | $\approx \beta^+$<br>(100 %) | 182,424 (1,33)<br>326,336 (93)   |
|                   |        | $^{155}\text{Gd}(\alpha, 2n)^{157}\text{Dy}$ | -16,3631 |                              |                                  |
|                   |        | $^{156}\text{Gd}(\alpha, 3n)^{157}\text{Dy}$ | -24,8994 |                              |                                  |
|                   |        | $^{157}\text{Gd}(\alpha, 4n)^{157}\text{Dy}$ | -31,2593 |                              |                                  |
|                   |        | $^{158}\text{Gd}(\alpha, 5n)^{157}\text{Dy}$ | -39,1967 |                              |                                  |
|                   |        | $^{160}\text{Gd}(\alpha, 7n)^{157}\text{Dy}$ | -52,5915 |                              |                                  |

Таблица 12. Сечения образования радионуклидов в ядерных реакциях на  $^{\text{nat}}\text{Gd}$  под действием альфа-частиц

| E,<br>МэВ     | $\sigma$ , мб     |                                |                                |                           |                            |                                |                                |                   |                   |                   |
|---------------|-------------------|--------------------------------|--------------------------------|---------------------------|----------------------------|--------------------------------|--------------------------------|-------------------|-------------------|-------------------|
|               | $^{159}\text{Gd}$ | $^{153}\text{Tb}_{\text{cum}}$ | $^{154}\text{Tb}_{\text{cum}}$ | $^{154\text{m}}\text{Tb}$ | $^{154\text{m}2}\text{Tb}$ | $^{155}\text{Tb}_{\text{ind}}$ | $^{155}\text{Tb}_{\text{cum}}$ | $^{156}\text{Tb}$ | $^{155}\text{Dy}$ | $^{157}\text{Dy}$ |
| 58,9 ±<br>1,5 | 11,7 ±<br>2,1     | 12,0 ±<br>3,4                  | 1,59 ±<br>0,41                 | 6,6 ±<br>1,5              | 0,70 ±<br>0,21             | 33,61<br>± 5,52                | 217,3 ±<br>38,2                | 28,99<br>± 5,70   | 183,7<br>± 33,5   | 230,6<br>± 37,1   |
| 57,1 ±<br>1,6 | 15,5 ±<br>2,5     | 10,0 ±<br>2,4                  | 1,33 ±<br>0,23                 | 7,4 ±<br>1,2              | 0,62 ±<br>0,10             | 32,41<br>± 5,41                | 263,7 ±<br>48,0                | 33,03<br>± 6,24   | 231,3<br>± 43,9   | 316,5<br>± 51,4   |
| 55,2 ±<br>1,8 | 17,7 ±<br>3,0     | 6,7 ±<br>2,8                   | 1,42 ±<br>0,29                 | 5,4 ±<br>1,0              | 0,42 ±<br>0,09             | 28,22<br>± 4,63                | 277,8 ±<br>49,7                | 34,36<br>± 6,30   | 249,6<br>± 46,6   | 361,7<br>± 57,9   |
| 53,3 ±<br>1,9 | 13,7 ±<br>9,0     | 3,4 ±<br>2,3                   | 0,55 ±<br>0,41                 | 2,28 ±<br>1,63            | 0,41 ±<br>0,345            | 22,95<br>± 13,1                | 189 ±<br>110                   | 22,8 ±<br>13,2    | 166 ±<br>98       | 245 ±<br>138      |
| 51,3 ±<br>2,0 | 19,3 ±<br>4,7     | 3,0 ±<br>1,0                   | 0,83 ±<br>0,27                 | 2,02 ±<br>0,62            | 0,31 ±<br>0,13             | 25,72<br>± 4,17                | 234,9 ±<br>40,5                | 26,61<br>± 4,58   | 209,1<br>± 37,7   | 317,8<br>± 51,0   |
| 49,3 ±<br>2,2 | 17,2 ±<br>8,1     | -                              | -                              | 2,27 ±<br>1,37            | -                          | 14,08<br>± 8,41                | 183,2 ±<br>26,5                | 14,14<br>± 4,65   | 169,2<br>± 26,8   | 262,2<br>± 42,1   |
| 47,5 ±        | 12,5 ±            | 2,41 ±                         | 0,37 ±                         | 0,56 ±                    | 0,17 ±                     | 19,92                          | 184,9 ±                        | 18,54             | 165,0             | 277,2             |

|        |        |        |        |        |        |        |         |        |        |        |
|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|---------|--------|--------|--------|
| 2,4    | 2,0    | 0,77   | 0,19   | 0,27   | 0,12   | ± 3,04 | 29,5    | ± 3,11 | ± 27,8 | ± 43,9 |
| 45,4 ± | 10,3 ± | 2,8 ±  | 0,41 ± | 0,73 ± |        | 17,68  | 157,0 ± | 15,02  | 139,3  | 283,9  |
| 2,6    | 2,9    | 2,1    | 0,22   | 0,17   | -      | ± 2,60 | 23,8    | ± 2,57 | ± 22,6 | ± 44,9 |
| 43,5 ± | 13,6 ± | 3,29 ± | 0,22 ± | 0,52 ± | 0,12 ± | 10,19  | 146,9 ± | 15,12  | 136,7  | 337,9  |
| 2,7    | 2,4    | 0,53   | 0,12   | 0,28   | 0,10   | ± 1,56 | 23,5    | ± 2,46 | ± 23,1 | ± 53,8 |
| 41,2 ± | 9,5 ±  | 2,61 ± | 0,43 ± | 0,33 ± | 0,10 ± | 3,61 ± | 74,2 ±  | 8,68 ± | 70,6 ± | 270,9  |
| 3,0    | 1,8    | 0,45   | 0,23   | 0,18   | 0,08   | 0,54   | 11,6    | 1,51   | 11,7   | ± 42,8 |
| 38,4 ± | 7,8 ±  | 2,60 ± | 0,19 ± | 0,46 ± |        | 4,87 ± | 51,5 ±  | 7,30 ± | 46,62  | 300,7  |
| 3,3    | 1,3    | 0,59   | 0,12   | 0,28   | -      | 0,84   | 9,4     | 1,23   | ± 8,92 | ± 51,7 |
| 35,3 ± | 6,0 ±  | 1,36 ± | 0,20 ± | 0,74 ± | 0,03 ± | 1,96 ± | 23,12 ± | 4,11 ± | 21,16  | 266,1  |
| 3,7    | 1,2    | 0,26   | 0,09   | 0,49   | 0,03   | 0,35   | 4,43    | 0,68   | ± 4,25 | ± 42,1 |
| 33,0 ± | 3,6 ±  | 0,90 ± | 0,42 ± | 0,42 ± |        | 1,60 ± | 13,76 ± | 2,43 ± | 12,16  | 219,5  |
| 3,9    | 0,7    | 0,18   | 0,22   | 0,19   | -      | 0,39   | 2,30    | 0,43   | ± 2,13 | ± 35,4 |
| 30,0 ± | 2,2 ±  | 0,78 ± | 0,17 ± |        |        | 1,23 ± | 6,42 ±  | 1,73 ± | 5,19 ± | 191,4  |
| 4,4    | 0,5    | 0,44   | 0,10   | -      | -      | 0,24   | 1,38    | 0,33   | 1,17   | ± 31,1 |
| 26,8 ± | 1,5 ±  | 0,49 ± |        |        |        | 0,97 ± | 1,63 ±  | 0,75 ± | 0,65 ± | 129,9  |
| 4,9    | 0,9    | 0,25   | -      | -      | -      | 0,18   | 0,37    | 0,17   | 0,14   | ± 21,9 |
| 23,2 ± | 0,24 ± | 0,21 ± |        |        |        |        | 0,37 ±  | 0,42 ± | 0,37 ± | 75,5 ± |
| 5,7    | 0,20   | 0,14   | -      | -      | -      | -      | 0,10    | 0,08   | 0,10   | 12,5   |
| 20,3 ± | 0,49 ± |        |        |        |        |        | 0,51 ±  |        | 0,51 ± | 47,2 ± |
| 6,4    | 0,35   | -      | -      | -      | -      | -      | 0,12    | -      | 0,12   | 7,5    |

### Реакция $^{nat}\text{Gd}(\alpha, x)^{153}\text{Tb}$

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

Согласно данным из библиотеки TENDL, основной вклад в образование  $^{153}\text{Tb}$  вносят косвенные пути:  $^{152}\text{Gd}(\alpha,3n)^{153}\text{Dy} \rightarrow ^{153}\text{Tb}$  и  $^{154}\text{Gd}(\alpha,5n)^{153}\text{Dy} \rightarrow ^{153}\text{Tb}$ , причём именно благодаря первому процессу на функции возбуждения (рис. 63) виден локальный максимум в области 40 МэВ. Вторая реакция приводит к росту сечения в области энергии выше 50 МэВ. Более высокие сечения в этой области связаны с относительно более высокой распространенностью  $^{154}\text{Gd}$  в природной смеси (2.18 %  $^{154}\text{Gd}$  против 0.2 %  $^{152}\text{Gd}$  в природной смеси). Реакции  $^{\text{nat}}\text{Gd}(\alpha,pxn)^{153}\text{Tb}$  вносят значительно меньший вклад, по результатам моделирования вероятность их протекания примерно на порядок ниже, чем  $^{\text{nat}}\text{Gd}(\alpha,xn)^{153}\text{Dy}$ .

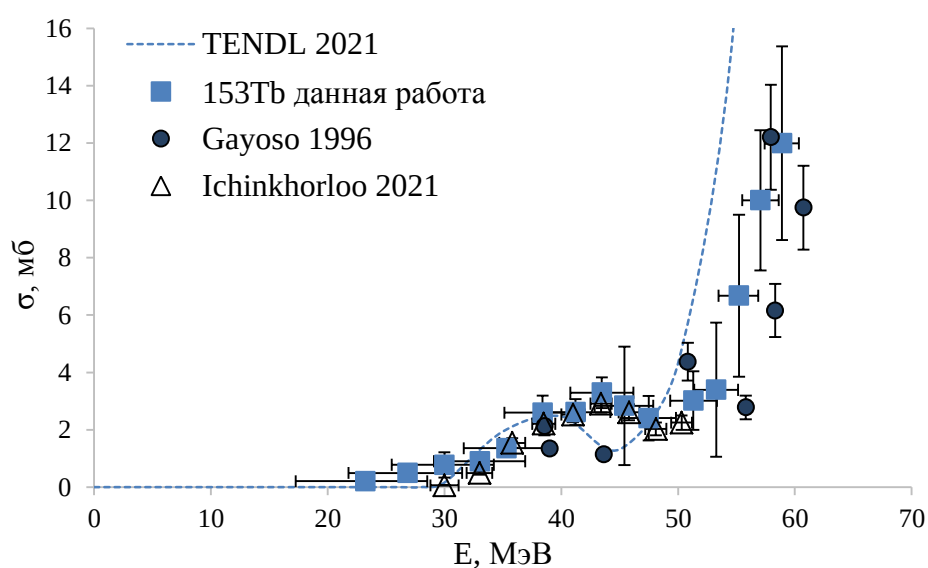


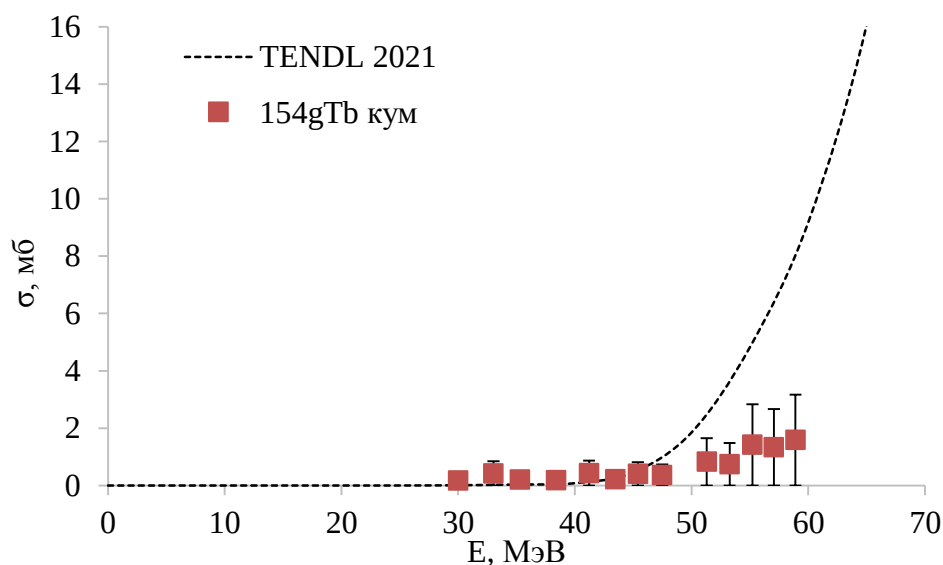
Рис. 63. Функция возбуждения для образования  $^{153}\text{Tb}_{\text{кум}}$ , полученная в настоящей работе и её сравнение с предыдущими исследованиями и с результатами моделирования

Как видно из рис. 63, измеренные сечения в целом соответствуют ранее опубликованным [73] [74] и теоретически рассчитанным данным.

### Реакция $^{nat}\text{Gd}(\alpha, \text{pxn})^{154}\text{Tb}$

В облученных мишенях идентифицированы три радионуклида тербия с массовым числом 154. Это основное состояние  $^{154g}\text{Tb}$  (21,5 ч) и два метастабильных  $^{154m}\text{Tb}$  и  $^{154m2}\text{Tb}$ . Они образуются по ядерным реакциям  $^{nat}\text{Gd}(\alpha, \text{pxn})^{154}\text{Tb}$ . Радионуклид  $^{154m}\text{Tb}$  (9,4 ч) распадается преимущественно по бета каналу, и лишь 21.8% путем изомерного перехода. Для изомера  $^{154m2}\text{Tb}$  (22,7 ч) эта доля еще меньше и составляет 1,8%. Значительная часть  $\gamma$ -линий у трех изомеров совпадают. У изомера  $^{154m}\text{Tb}$  имеется индивидуальная  $\gamma$ -линия 540,18 кэВ (20 %), позволяющая определить его активность. Активность  $^{154m2}\text{Tb}$  определяли по  $\gamma$ -линии 346,7 кэВ (69 %), но в этом случае необходимо учесть вклад в эту линию изомера  $^{154m}\text{Tb}$ , испускающего при распаде кванты с той же энергией с вероятностью 1.6 %. Активность  $^{154g}\text{Tb}$  рассчитывали по самой интенсивной  $\gamma$ -линии 123,07 кэВ ( $I_\gamma$  26 %), учитывая вклад в нее  $^{154m}\text{Tb}$  и  $^{154m2}\text{Tb}$ .

Функции возбуждения для реакций  $^{nat}\text{Gd}(\alpha, \text{pxn})^{154}\text{Tb}$ , измеренные в данной работе, а также взятые из библиотеки TENDL, представлены на рис. 64. Образование  $^{154g}\text{Tb}$  становится заметно с 30 МэВ. Дальнейший рост связан с реакцией  $^{154}\text{Gd}(\alpha, \text{p3n})^{154}\text{Tb}$ , имеющей самое высокое расчетное значение сечения из возможных путей образования  $^{154g}\text{Tb}$ . Сечения для рассматриваемой реакции экспериментально измерены впервые.



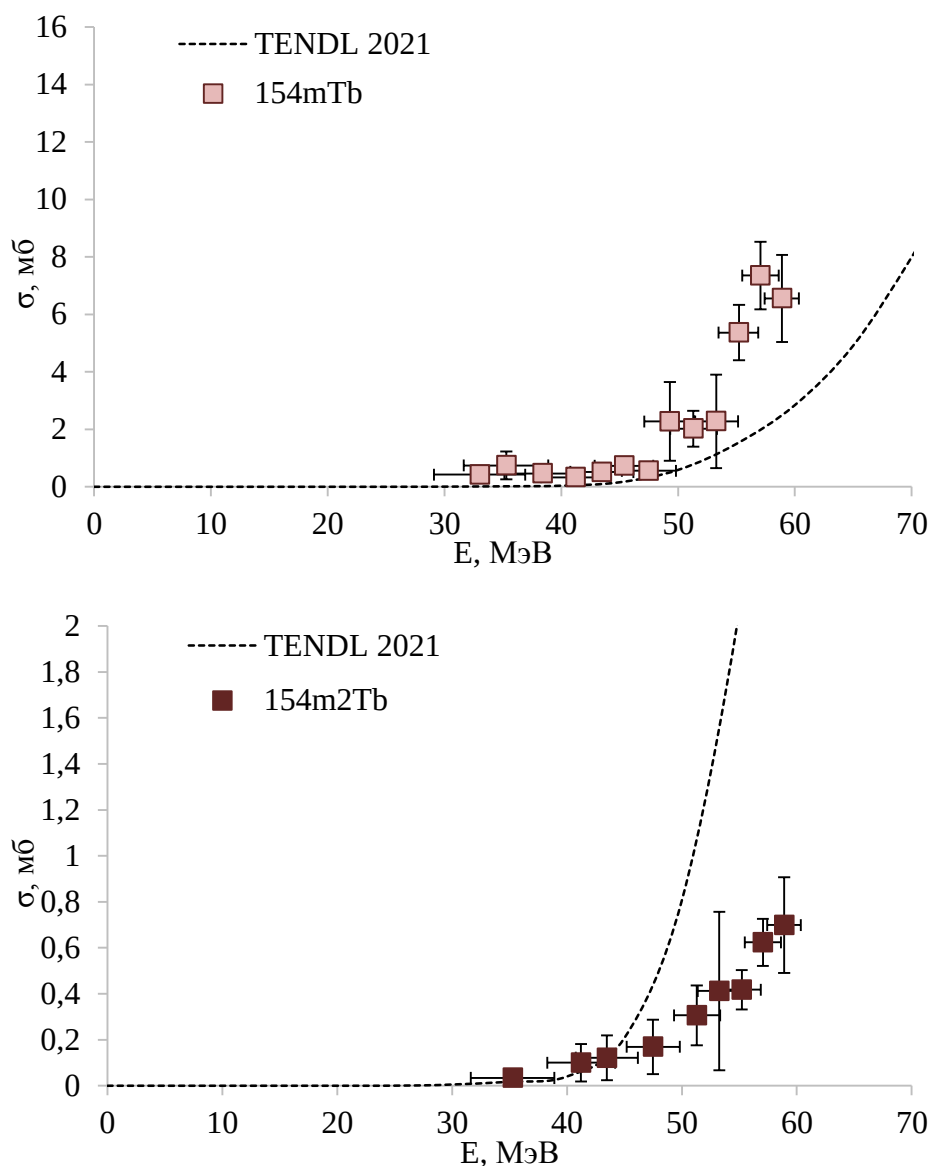


Рис. 64. Сечения образования  $^{154}\text{Tb}_{\text{кум}}$ ,  $^{154m}\text{Tb}$  и  $^{154m2}\text{Tb}$ , полученные в настоящей работе, и их сравнение с результатами моделирования TENDL 2021

Реакции  $^{nat}\text{Gd}(\alpha, xn)^{155}\text{Dy}$  и  $^{nat}\text{Gd}(\alpha, x)^{155}\text{Tb}$

Образование  $^{155}\text{Tb}$  происходит по реакции  $^{nat}\text{Gd}(\alpha, pxn)^{155}\text{Tb}$ , а так же при радиоактивном распаде  $^{155}\text{Dy}$ . Относительно длинный период полураспада  $^{155}\text{Dy}$  и  $^{155}\text{Tb}$  позволяет рассматривать независимо образование обоих радионуклидов. Измеренные в настоящей работе сечения реакции  $^{nat}\text{Gd}(\alpha, xn)^{155}\text{Dy}$  (рис. 65) в

области до 50 МэВ в целом соотносятся с полученными в работе [74], а также с результатом моделирования, представленным в TENDL 2021.

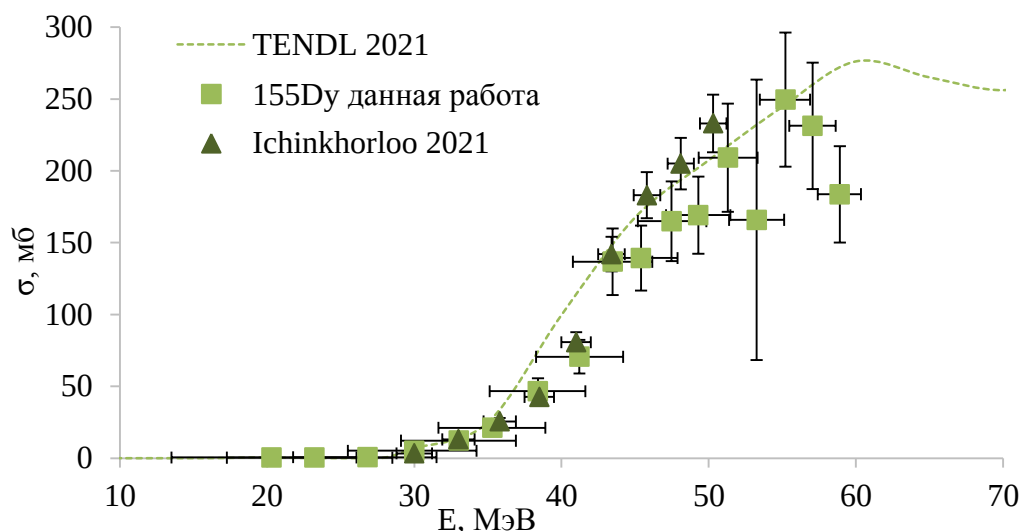


Рис. 65. Сечения ядерной реакции  $^{nat}\text{Gd}(\alpha, xn)^{155}\text{Dy}$ , полученные в настоящей работе и их сравнение с результатами моделирования

Основной вклад в образование  $^{155}\text{Dy}$  в данном диапазоне энергий вносят реакции, протекающие на изотопах  $^{155,156}\text{Gd}$ . Исходя из теоретической библиотеки данных TENDL 2021, реакция  $^{155}\text{Gd}(\alpha, 4n)^{155}\text{Dy}$  имеет максимальное значение при 45 МэВ. Именно после 45 МэВ наблюдается замедление роста функции возбуждения. Вторая реакция  $^{156}\text{Gd}(\alpha, 5n)^{155}\text{Dy}$  имеет максимальное сечение при энергии 60 МэВ, таким образом, именно она отвечает за рост функции возбуждения после 45 МэВ. После 55 МэВ экспериментальные сечения снижаются быстрее, чем предсказано моделью.

Также нами было измерено индивидуальное сечение образования  $^{155}\text{Tb}$  по реакции  $^{nat}\text{Gd}(\alpha, pxn)^{155}\text{Tb}$ . Экспериментальные сечения хорошо согласуются с измеренными в работе [74] кумулятивными сечениями образования  $^{155}\text{Tb}$ , и несколько превышают измеренные Gayoso [73]. Наблюдается удовлетворительное соответствие результатам моделирования TENDL 2021 (рис. 66).

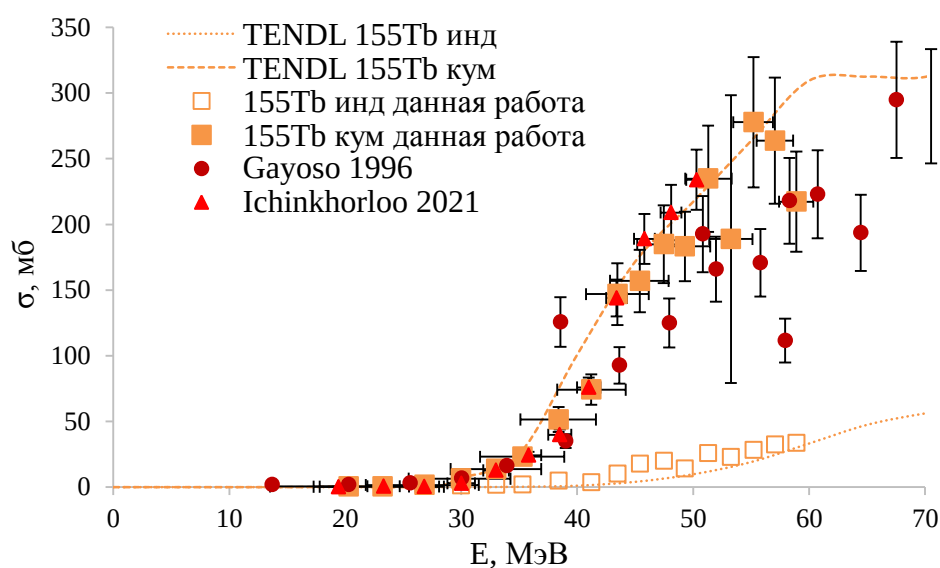


Рис. 66. Сечения ядерной реакции  $^{nat}\text{Gd}(\alpha, x)^{155}\text{Tb}$ , полученные в настоящей работе и их сравнение с предыдущими исследованиями и с результатами моделирования

Таким образом,  $^{155}\text{Tb}$  преимущественно образуется косвенным путем с промежуточным образованием  $^{155}\text{Dy}$ . Прямым путем его образуется примерно на порядок меньше.

#### Реакция $^{nat}\text{Gd}(\alpha, pxn)^{156}\text{Tb}$

$^{156}\text{Tb}$  образуется только по реакциям  $^{nat}\text{Gd}(\alpha, pxn)^{156}\text{Tb}$  с отщеплением протона и от одного до семи нейтронов. Сечение таких процессов не превышает 30-40 мб в исследованном диапазоне энергий. Результаты хорошо согласуются с полученными ранее [73] [74] (рис. 67) и с рассчитанными данными из библиотеки TENDL 2021.

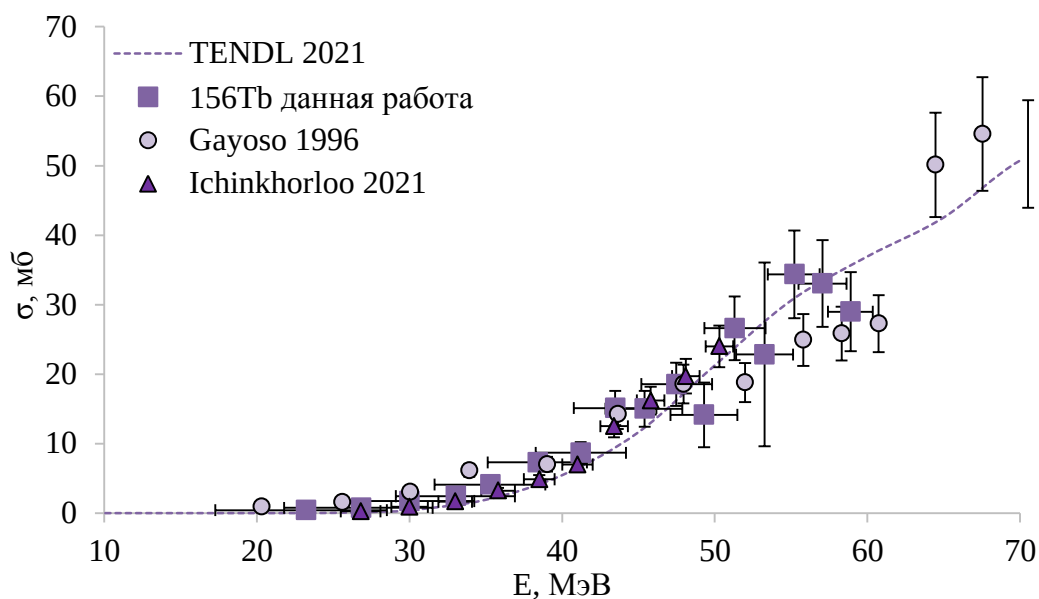


Рис. 67. Сечения ядерной реакции  $^{nat}\text{Gd}(\alpha,pxn)^{156}\text{Tb}$ , полученные в настоящей работе и их сравнение с предыдущими исследованиями и с результатами моделирования

#### Реакция $^{nat}\text{Gd}(\alpha,xn)^{157}\text{Dy}$

Вклад в образование  $^{157}\text{Dy}$  вносит в основном четыре реакции:  $^{155}\text{Gd}(\alpha, 2n)$ ;  $^{156}\text{Gd}(\alpha, 3n)$ ;  $^{157}\text{Gd}(\alpha, 4n)$ ;  $^{158}\text{Gd}(\alpha, 5n)$ . Моделирование приводит к функции возбуждения с тремя максимумами - 24, 38 и 55 МэВ, соответствующим преобладанию процессов с отщеплением 2, 3 и 5 нейтронов. Полученные в настоящей работе результаты в целом хорошо согласуются с результатами моделирования (рис. 68) и несколько ниже полученных ранее [74].



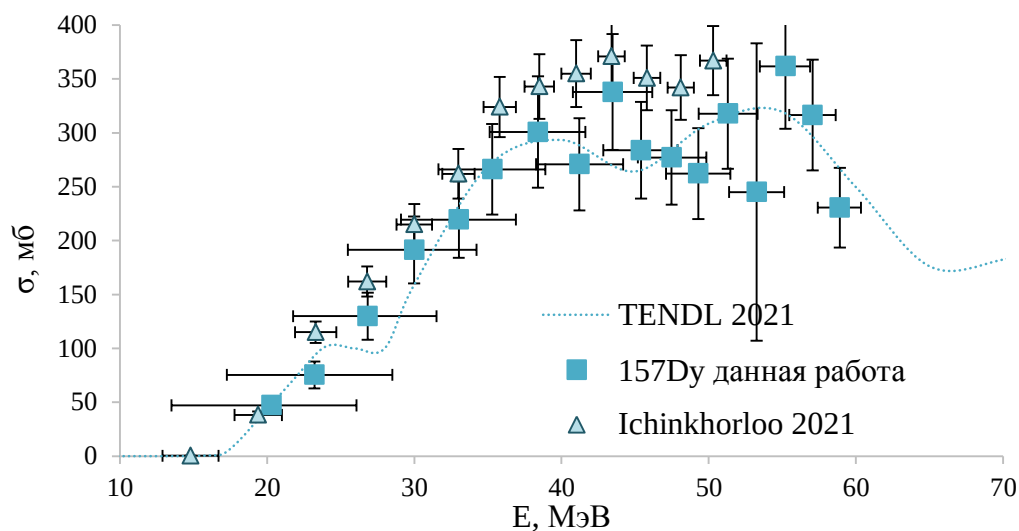


Рис. 68 Сечения ядерной реакции  $^{nat}\text{Gd}(\alpha, xn)^{157}\text{Dy}$ , полученные в настоящей работе и их сравнение с результатами моделирования

### Реакция $^{nat}\text{Gd}(\alpha, x)^{159}\text{Gd}$

Радионуклид  $^{159}\text{Gd}$  может получаться по нескольким реакциям, из которых наиболее вероятной является  $^{160}\text{Gd}(\alpha, an)^{159}\text{Gd}$ . Экспериментальные сечения образования  $^{159}\text{Gd}$  и результаты расчетов из библиотеки TENDL 2021 представлены на рис. 69.

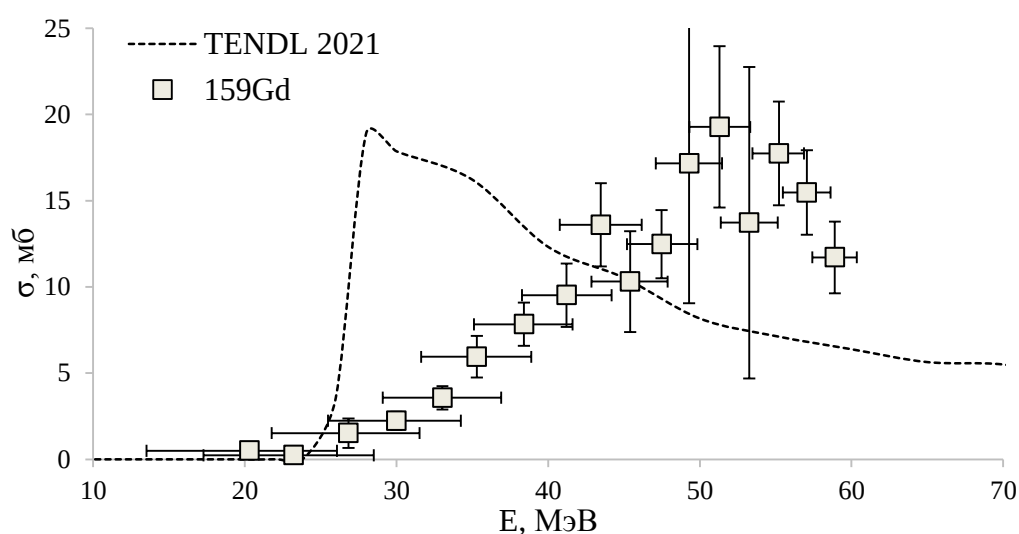


Рис. 69. Сечения ядерной реакции  $^{nat}\text{Gd}(\alpha, x)^{159}\text{Gd}$ , полученные в настоящей работе и их сравнение с результатами моделирования

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

*Выходы на толстой мишени и оптимальные условия получения  $^{155}\text{Tb}$*

На основании рассчитанных сечений реакций были также рассчитаны выходы на толстой мишени, результаты представлены на рис. 70, а также в Таблице 12.

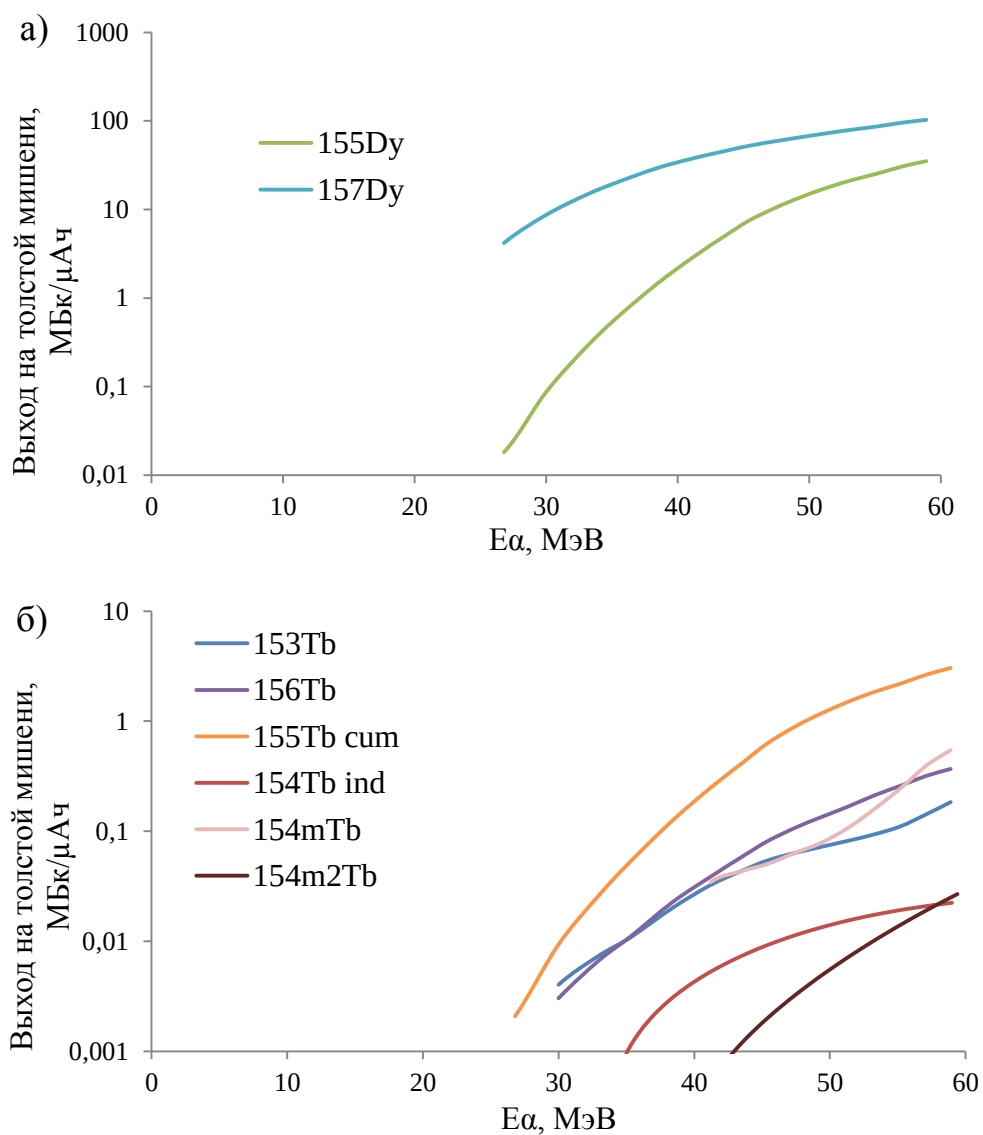


Рис. 70. Выход радионуклидов а) диспрозия и б) тербия на толстой мишени

Кумулятивный выход  $^{155}\text{Tb}$  растет с ростом энергии пучка  $\alpha$ -частиц во всем исследованном диапазоне энергий. При этом доля основной радионуклидной примеси –  $^{153}\text{Tb}$ , образующегося из  $^{153}\text{Dy}$ , также растет. Однако эта доля невелика (около 5% по активности) и с течением времени уменьшается из-за более короткого периода полураспада  $^{153}\text{Tb}$  в сравнении с  $^{155}\text{Tb}$ . В таблице 4 приведен выход  $^{155}\text{Tb}$ , который может быть достигнут в различных условиях проведения облучения и переработки. Величины рассчитаны для 40 ч после ЕОВ, то есть того времени, когда активность  $^{155}\text{Tb}$  имеет максимальное значение (Рис. 71).

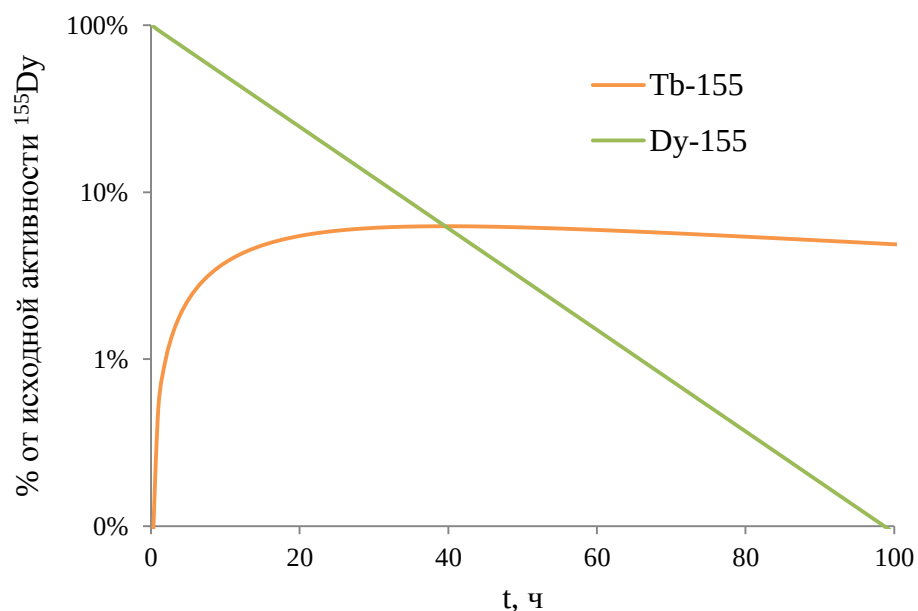


Рис. 71. Распад  $^{155}\text{Dy}$  и накопление  $^{155}\text{Tb}$

Как видно из таблицы 13, использование косвенного пути получения позволяет избежать примеси  $^{156}\text{Tb}$  (до 12% по активности). Присутствие этого радионуклида нежелательно, так как он имеет период полураспада, соизмеримый с  $^{155}\text{Tb}$ , и в то же время испускает жесткое гамма-излучение.

Таблица 13. Анализ оптимальной процедуры производства  $^{155}\text{Tb}$

| Путь получения          | ТТУ $^{155}\text{Tb}$ (40 ч после ЕОВ), МБк/( $\mu\text{A} \cdot \text{ч}$ ) | Примеси                    |
|-------------------------|------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|
| 60 МэВ, с выделением Dy | 1,98                                                                         | $^{153}\text{Tb} < 5,4 \%$ |
| 60 МэВ                  | 2,48                                                                         | $^{153}\text{Tb} 4,5 \%$   |

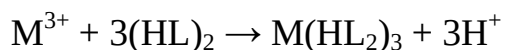
|  |  |                                                                                                             |
|--|--|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|  |  | $^{154g}\text{Tb}$ 0,7 %<br>$^{154m}\text{Tb}$ 1,2 %<br>$^{154m2}\text{Tb}$ 0,3 %<br>$^{156}\text{Tb}$ 12 % |
|--|--|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

Еще одной неизбежной примесью является  $^{157}\text{Tb}$  ( $T_{1/2} = 71$  а), который образуется через промежуточное образование  $^{157}\text{Dy}$ . Активность этого радионуклида крайне невелика, и не будет вносить заметного вклада в дозовую нагрузку при медицинском применении полученного предлагаемым методом  $^{155}\text{Tb}$ . В то же время, примесь, выраженная в количестве ядер, составляет ~280 % от целевого радионуклида при 60 МэВ. Это может несколько снижать удельную активность, и как следствие, эффективность комплексообразования биоконъюгатов с целевым радионуклидом. С ростом энергии пучка относительное содержание  $^{157}\text{Tb}$  падает.

Увеличить радионуклидную чистоту возможно, используя в качестве материала мишени изотопно-обогащенный гадолиний, в частности  $^{155}\text{Gd}$ . В этом случае ожидается максимум функции возбуждения реакции  $^{155}\text{Gd}(\alpha, 4n)^{155}\text{Dy} \rightarrow ^{155}\text{Tb}$  при энергии  $\alpha$ -частиц 45 МэВ. Для ответа на этот вопрос необходимы дальнейшие исследования функций возбуждения реакций на отдельных изотопах гадолиния.

### 3.5. Выделение $^{155}\text{Tb}$ из предварительно очищенной диспрозиевой фракции

Как уже было рассмотрено в литературном обзоре, Gd, Tb и Dy могут быть эффективно разделены в азотнокислой среде на сорбенте на основе Д2ЭГФК. Этот материал давно и эффективно используется для препаративного разделения РЗЭ. Являясь жестким основанием, Д2ЭГФК образует устойчивые комплексы с жесткими катионами, такими как РЗЭ. Предполагается, что ионный обмен описывается следующим уравнением:



Уравнение отражает тот факт, что реагент образует устойчивые димеры за счет водородных связей. Устойчивость комплексов растет в ряду La – Lu по мере уменьшения радиуса катиона из-за лантанидного сжатия. Коэффициенты удерживания ( $k'$ ) РЗЭ на сорбенте LN были подробно исследованы в работе [116]. На эту работу мы ориентировались, выбирая условия разделения.

На первом этапе основной задачей было отделение основной массы материала мишени – гадолиния. Как было показано ранее [117] [118], масса макрокомпонента значительно влияет на эффективность экстракционно-хроматографического разделения редкоземельных элементов, поэтому были проведены эксперименты с различными массами гадолиния. На рис. 72 приведены профили элюирования для различной массы макрокомпонента.

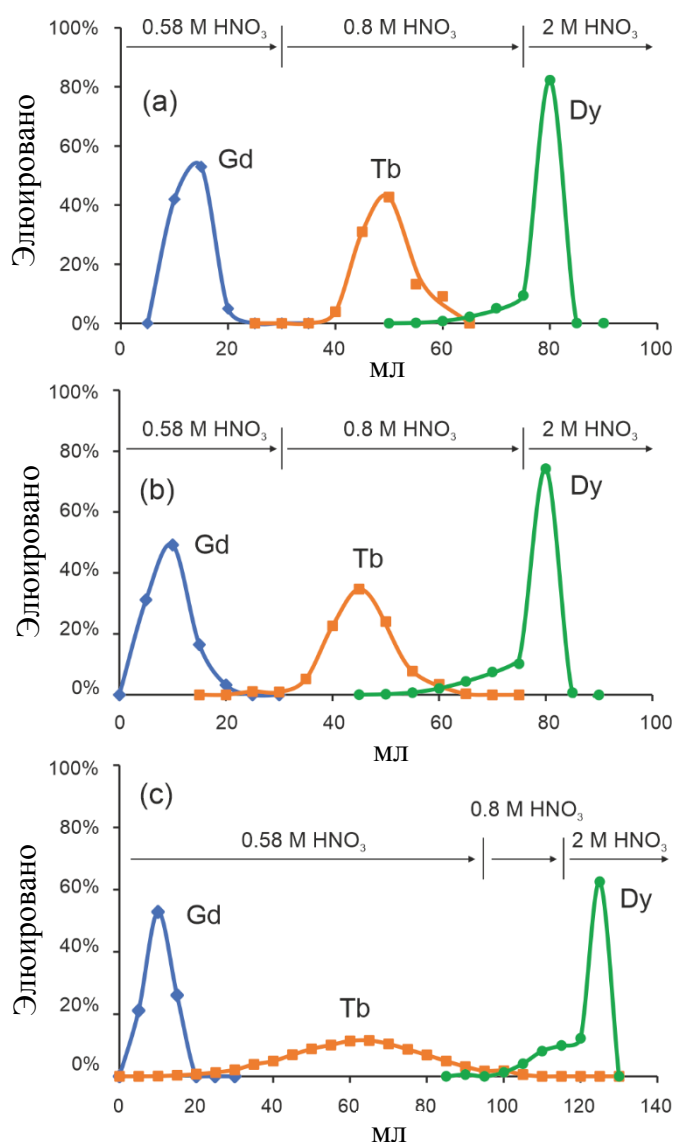


Рис. 72. Профили элюирования Gd – Tb – Dy на смоле Ln Resin в азотнокислой среде для загрузки (а) 2 мг/г, (б) 20 мг/г, (с) 40 мг/г

Радиохимический выход диспрозия при загрузках 2 и 20 мг/г составляет  $97 \pm 2$  %. Радионуклидов Gd и Tb в диспрозиевой фракции обнаружено не было. Для содержания тербия в диспрозиевой фракции была получена верхняя оценка  $< 0,1\%$  от исходного количества.

Видно, что разделение происходит эффективно при загрузке 2 и 20 мг/г, однако при загрузке колонки 40 мг гадолиния наблюдается значительное изменение поведения тербия и диспрозия на колонке. Тербий выходит уже при

0.58 M  $\text{HNO}_3$ , а диспрозий не удерживается сорбентом при концентрации азотной кислоты 0.8 M. Поэтому схема элюирования в этом случае была несколько изменена. При показанной на рис. 72с схеме разделения выход диспрозия уменьшился до  $93 \pm 2$  % при той же степени очистки от тербия.

Через сутки из диспрозиевой фракции был выделен накопившийся при распаде  $^{155}\text{Dy}$  радионуклид  $^{155}\text{Tb}$ . На рис. 73 показан профиль элюирования  $^{155}\text{Tb}$ , накопившегося при распаде  $^{155}\text{Dy}$ .

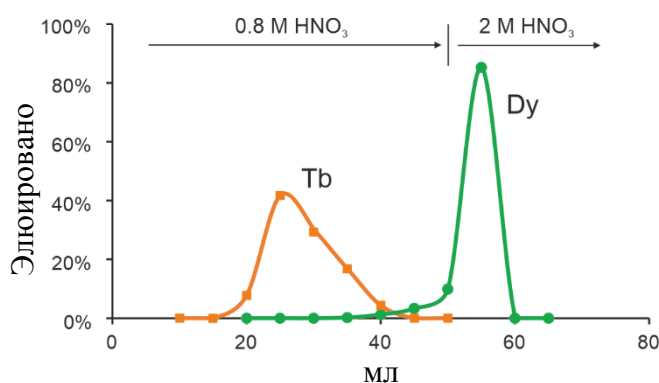


Рис. 73. Выделение  $^{155}\text{Tb}$ , накопившегося в объединенной фракции диспрозия

На рис. 74 приведены спектры гамма-излучения облучённой мишени и тербиевых фракций, выделенных в результате первой и второй стадии хроматографии. Как видно, промежуточное выделение  $^{155}\text{Dy}$  значительно уменьшает количество радионуклидных примесей, в первую очередь,  $^{156}\text{Tb}$ . Процедура занимает около 1.5 ч, что позволяет выделить до  $\sim 90$  % целевого радионуклида от максимально возможной активности.

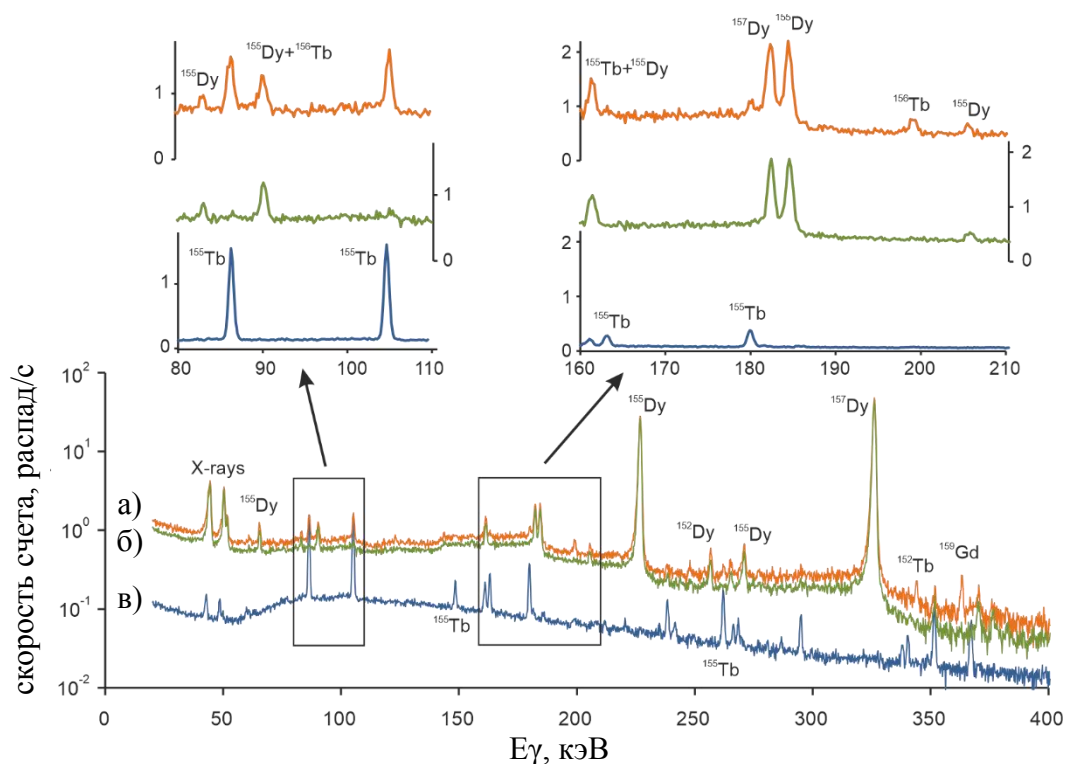


Рис. 74. Фрагменты гамма-спектров а) образца облученной мишени (энергия альфа-частиц 49.3 МэВ); б) диспрозиевой фракции; и в) препарата  $^{155}\text{Tb}$ . Время измерения  $\sim 400$  с, 700 с и 3600 с, соответственно. Спектр образца облученной мишени и диспрозиевой фракции получен через 6 ч после EOB, спектр препарата  $^{155}\text{Tb}$  через 2 суток после EOB

### 3.6. Комплексообразование радионуклида $^{155}\text{Tb}$ с конъюгатом DOTA-Phe-D-Trp-Lys-Thr-OMe

Макроциклический хелатор DOTA медленно реагирует с ионами металлов, поэтому для ускорения связывания раствор нагревали до  $90^\circ\text{C}$ . Величину pH поддерживали в области 7,5 – 8, исходя из результатов предыдущих исследований [112]. Кинетический эксперимент показал, что в этих условиях в течение часа достигается требуемая глубина протекания реакция (рис. 75).



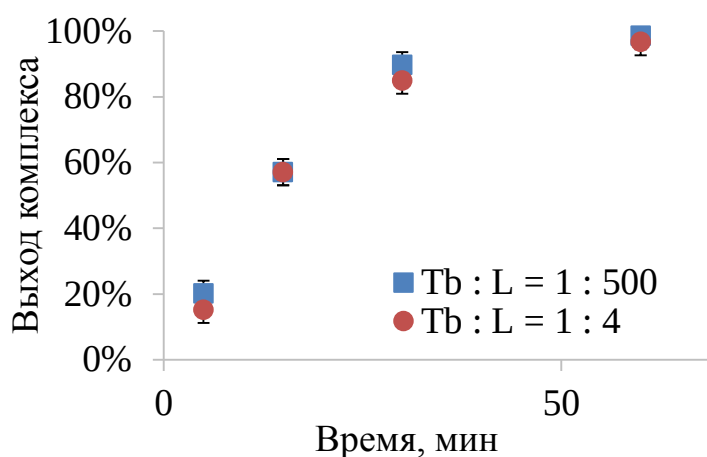


Рис. 75. Зависимость выхода комплекса DOTA-Phe-D-Trp-Lys-Thr-OMe с Tb от времени при разном соотношении металла и конъюгата при температуре 90° С и концентрации лиганда 0,1  $\mu$ M

Как видно из рисунка 75, комплексообразование происходит эффективно при обоих исследованных соотношениях Tb : Лиганд. Доля связанного за 1 ч тербия составляет в обоих случаях выше 96 %.  $R_f$  для всех точек составил 0.55-0.7 (рис. 76), что позволяет сделать вывод о единообразии структуры комплекса. Выход комплекса составил  $98.5 \pm 4.0$  % для соотношения металл-лиганд 1:500 и  $96.6 \pm 4.0$  % для соотношения 1:4 соответственно.

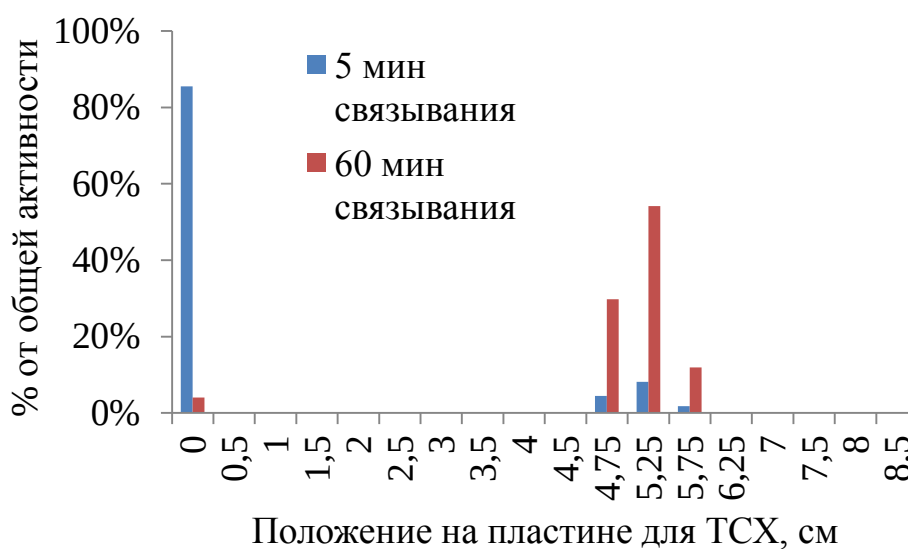


Рис. 76. Отображение активности  $^{155}\text{Tb}$  на пластинах для ТСХ в результате комплексообразования в течение 5 и 60 мин

После экспериментов на комплексообразование были проведены исследования стабильности полученного комплекса *in vitro*. Для этого использовали комплекс Tb-DOTA-Phe-D-Trp-Lys-Thr-OMe, полученный в эксперименте с соотношением металл-лиганд 1:4.

Стабильность комплекса Tb-DOTA-P1 анализировали в 0.9 %-ном растворе NaCl при 37° С. Исходя из суточного эксперимента, можно сделать вывод, что комплекс сохранил выход комплексообразования выше 95 % при инкубировании в течение 24 часов. На пластинах ТСХ не было обнаружено пятна, соответствующего свободному иону Tb<sup>3+</sup>.

Также исследовали устойчивость комплекса в бычьей сыворотке. Полученные результаты демонстрируют, что при 10-кратном избытке сыворотки наблюдается начальное единовременное высвобождение до 20% свободного катиона из комплекса Tb-DOTA-P1 (Рисунок 77). После этого значимого изменения количества связанного в комплекс тербия не происходит, по крайней мере, в течение суток. Это согласуется с данными для других пептидных конъюгатов с DOTA, которые показывают, что комплексы с DOTA сохраняют высокую кинетическую стабильность даже после их конъюгирования с пептидами.

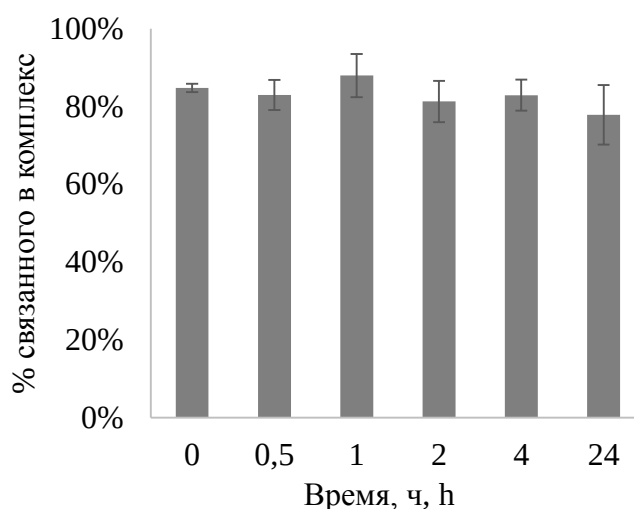


Рис. 77 Устойчивость Tb-DOTA-P в бычьей сыворотке при 37° С

Следует отметить, что комплекс демонстрирует высокую стабильность по сравнению с конкурирующим агентом, (сывороточный белок). Потеря до 20% тербия при смешивании может быть вызвана тем, что часть металла связана с лигандом неспецифическим образом.

Выполненное исследование показывает, что биоконъюгат тетрапептида и хелатора DOTA имеют хорошую степень связывания с тербием. Полученный комплекс устойчив в изотоническом растворе и сыворотке, а значит, является подходящим для дальнейших биологических и медицинских экспериментов *in vivo*.

#### 4. Выводы

1. Измерены сечения и выходы ядерных реакций при облучении мишеней из  $^{151}\text{Eu}$   $^3\text{He}$ -частицами в энергетическом диапазоне 20-70 МэВ. Определены оптимальные условия получения  $^{149}\text{Tb}$  по реакции  $^{151}\text{Eu}(^3\text{He},5n)$ , обеспечивающие минимальное количество примесей при максимальной наработке;

2. измерены сечения и выходы ядерных реакций при облучении мишеней из  $^{151}\text{Eu}$   $\alpha$ -частицами в энергетическом диапазоне 18-60 МэВ. Определены оптимальные условия получения  $^{152}\text{Tb}$  по реакции  $^{151}\text{Eu}(\alpha,3n)$ , обеспечивающие минимальное количество примесей при максимальной наработке;

3. измерены сечения и выходы ядерных реакций при облучении мишеней из  $^{\text{nat}}\text{Gd}$   $\alpha$ -частицами с энергией до 60 МэВ. Определены оптимальные условия получения  $^{155}\text{Tb}$  по реакции  $^{\text{nat}}\text{Gd}(\alpha,xn)$ , обеспечивающие минимальное количество примесей при максимальной наработке;

4. продемонстрирована возможность выделения  $^{149}\text{Tb}$  из облученной европиевой мишени. Показано, что все технологические операции могут быть реализованы в пределах одного периода полураспада  $^{149}\text{Tb}$ ;

5. предложен косвенный метод получения  $^{155}\text{Tb}$  без носителя из облученной  $\alpha$ -частицами гадолиниевой мишени через промежуточное образование  $^{155}\text{Dy}$ . Полученный продукт имеет радионуклидную примесь  $^{153}\text{Tb}$ , составляющую не более 5,4 % по активности на момент разделения;

6. проведено комплексообразование конъюгата DOTA-Phe-D-Trp-Lys-Thr-OMe с радионуклидом  $^{155}\text{Tb}$  с носителем. Степень связанного в комплекс тербия составила более 96 %. Полученный комплекс устойчив в изотоническом растворе и сыворотке, а значит, является подходящим для дальнейших биологических и медицинских экспериментов *in vivo*.

## 5. Список сокращений

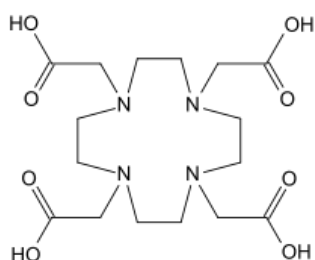
РФП – радиофармацевтический препарат

ПЭТ – позитронно-эмиссионная томография

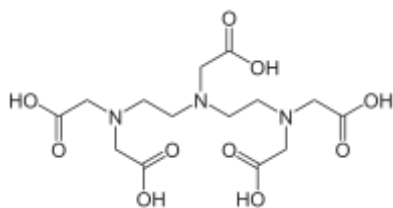
ОФЭКТ – однофотонно-эмиссионная томография

ФДГ - фтордезоксиглюкоза

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

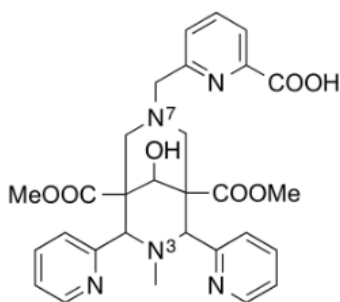


ДТРА – Диэтилентриаминпентоуксусная кислота

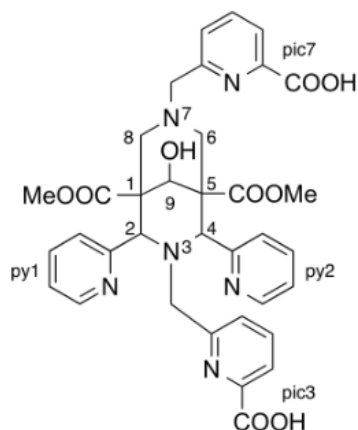


EDTA – Этилендиаминтетрауксусная кислота

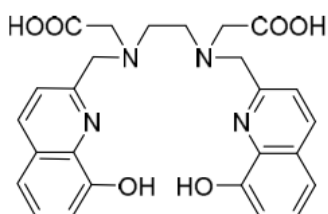
Биспа – 6-[[9-гидрокси-1,5-бис(метоксикарбонил)-7-метил-6,8-ди(пиридин-2-ил)-3,7-диазацикло[3.3.1]нонан-3-ил]метил]-пиколиновая кислота



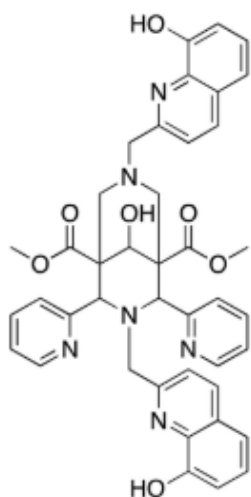
Биспа<sup>2</sup> – 6,6'-({9-гидрокси-1,5-бис(метоксикарбонил)-2,4-ди(пиридин-2-ил)-3,7-диазацикло[3.3.1]нонан-3,7-диил}бис(метилен))дипиколиновая кислота



Н<sub>4</sub>октокс – этилендиамин-N,N-8-гидроксихинолин-2-карбоксидиуксусная кислота



Н<sub>2</sub>биспокс<sup>2</sup> – диметил 9-гидрокси-3,7-бис((8-гидроксихинолин-2-ил)метил)-2,4-ди(пиридин-2-ил)-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан-1,5-дикарбоксилат



ТСХ – тонкослойная хроматография

ЛПЭ – линейная передача энергии

ТАТ – таргетная альфа-терапия

CERN (фр. Conseil Européen pour la Recherche Nucléaire) – Европейский совет по ядерным исследованиям

ISOLDE (Isotope Separator On Line DEvice) – оперативная установка по разделению изотопов

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

РИК – радиоиммуноконъюгат

ПРРТ – пептидная рецепторная радионуклидная терапия

SSR – соматостатиновый рецептор

PSMA – простато-специфический мембранный антиген

Psi - наночастицы пористого кремния

ЕОВ – время окончания облучения

## 6. Литература

1. JOLIOT F., CURIE I. Artificial Production of a New Kind of Radio-Element // Nature. 1934. Vol. 133, № 3354. P. 201–202.
2. Low-Beer B.V.A. et al. Measurement of Radioactive Phosphorus in Breast Tumors in Situ; a Possible Diagnostic Procedure // Radiology. 1946. Vol. 47, № 5. P. 492–493.
3. SEIDLIN S.M. RADIOACTIVE IODINE THERAPY // J. Am. Med. Assoc. 1946. Vol. 132, № 14. P. 838.
4. Moore G.E. Use of radioactive diiodofluorescein in the diagnosis and localization of brain tumors // Science (80-. ). 1948. Vol. 107, № 2787. P. 569–571.
5. Quinn J.L. Analysis of 96 Abnormal Brain Scans Using Technetium 99m (Pertechnetate Form) // JAMA J. Am. Med. Assoc. 1965. Vol. 194, № 2. P. 157.
6. HARDEN R. ISOTOPE UPTAKE AND SCANNING OF STOMACH IN MAN WITH 99mTc-PERTECHNETATE // Lancet. 1967. Vol. 289, № 7503. P. 1305–1307.
7. Nuclear Energy Agency. The Supply of Medical Radioisotopes. 2010. № November.
8. Oecd. Beneficial Uses and Production of Isotopes // Nuclear Energy Agency. 2005.
9. Ter-Pogossian M.M. et al. A Positron-Emission Transaxial Tomograph for Nuclear Imaging (PETT) // Radiology. 1975. Vol. 114, № 1. P. 89–98.
10. Ido T. et al. Labeled 2-deoxy-D-glucose analogs. 18F-labeled 2-deoxy-2-fluoro-D-glucose, 2-deoxy-2-fluoro-D-mannose and 14C-2-deoxy-2-fluoro-D-glucose // J. Label. Compd. Radiopharm. 1978. Vol. 14, № 2. P. 175–183.
11. IAEA. Database of cycloThr-OMeones for Radionuclide Production [Electronic resource]. 2006.
12. Deshmukh M. V. et al. NMR Studies Reveal Structural Differences between the Gallium and Yttrium Complexes of DOTA-d-Phe 1-Tyr 3-octreotide // J. Med. Chem. 2005. Vol. 48, № 5. P. 1506–1514.
13. Maurin M. et al. The radiometal makes a difference. Synthesis and preliminary characterisation of DOTA-minigastrin analogue complexes with Ga, Lu and Y // Nucl. Med. Rev. 2015. Vol. 18, № 2. P. 51–55.



14. Maffey-Steffan J. et al. The  $^{68}\text{Ga}/^{177}\text{Lu}$ -theragnostic concept in PSMA-targeting of metastatic castration-resistant prostate cancer: impact of post-therapeutic whole-body scintigraphy in the follow-up // *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*. 2020. Vol. 47, № 3. P. 695–712.
15. Müller C. et al. Terbium-161 for PSMA-targeted radionuclide therapy of prostate cancer // *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging. European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, 2019. Vol. 46, № 9. P. 1919–1930.
16. ALLEN B.J., BLAGOJEVIC N. Alpha- and beta-emitting radiolanthanides in targeted cancer therapy // *Nucl. Med. Commun.* 1996. Vol. 17, № 1. P. 40–47.
17. 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.
18. Baum R.P. et al. Clinical evaluation of the radiolanthanide terbium-152: First-in-human PET/CT with  $^{152}\text{Tb}$ -DOTATOC // *Dalt. Trans.* 2017. Vol. 46, № 42. P. 14638–14646.
19. Müller C. et al. Future prospects for SPECT imaging using the radiolanthanide terbium-155 - production and preclinical evaluation in tumor-bearing mice // *Nucl. Med. Biol.* 2014. Vol. 41, № 5. P. 58–65.
20. Hofman M.S. et al. [ $^{177}\text{Lu}$ ]-PSMA-617 radionuclide treatment in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (LuPSMA trial): a single-centre, single-arm, phase 2 study // *Lancet Oncol.* Elsevier Ltd, 2018. Vol. 19, № 6. P. 825–833.
21. Umbricht C.A. et al. Alpha-PET for Prostate Cancer: Preclinical investigation using  $^{149}\text{Tb}$ -PSMA-617 // *Sci. Rep. EJNMMI Radiopharmacy and Chemistry*, 2019. Vol. 9, № 1. P. 17800.
22. 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.
23. Filosofov D., Kurakina E., Radchenko V. Potent candidates for Targeted Auger Therapy: Production and radiochemical considerations // *Nucl. Med. Biol.* Elsevier Inc., 2021. Vol. 94–95. P. 1–19.
24. 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 // *Nucl. Med. Biol.* Elsevier Inc., 2011. Vol. 38, № 6. P. 917–924.

25. Muller 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.
26. Müller C. et al. Folate receptor targeted alpha-therapy using terbium-149 // Pharmaceuticals. 2014. Vol. 7, № 3. P. 353–365.
27. Müller C. et al. Preclinical in vivo application of  $^{152}\text{Tb}$ -DOTANOC: a radiolanthanide for PET imaging // EJNMMI Res. EJNMMI Research, 2016. Vol. 6, № 1.
28. Haller S. et al. Contribution of Auger/conversion electrons to renal side effects after radionuclide therapy: preclinical comparison of  $^{161}\text{Tb}$ -folate and  $^{177}\text{Lu}$ -folate // EJNMMI Res. EJNMMI Research, 2016. Vol. 6, № 1. P. 1–11.
29. Müller C. et al. Alpha-PET with terbium-149: evidence and perspectives for radiotheragnostics // EJNMMI Radiopharm. Chem. EJNMMI Radiopharmacy and Chemistry, 2017. Vol. 1, № 1. P. 5.
30. Müller C. et al. Preclinical investigations and first-in-human application of  $^{152}\text{Tb}$ -PSMA-617 for PET/CT imaging of prostate cancer // EJNMMI Res. 2019. Vol. 9, № 1. P. 68.
31. Alcocer-Ávila M.E. et al. Radiation doses from  $^{161}\text{Tb}$  and  $^{177}\text{Lu}$  in single tumour cells and micrometastases // EJNMMI Phys. EJNMMI Physics, 2020. Vol. 7, № 1.
32. Borgna F. et al. Simultaneous Visualization of  $^{161}\text{Tb}$ - and  $^{177}\text{Lu}$ -Labeled Somatostatin Analogues Using Dual-Isotope SPECT Imaging // Pharmaceuticals. 2021. Vol. 13, № 4. P. 536.
33. Cassells I. et al. Radiolabeling of Human Serum Albumin With Terbium-161 Using Mild Conditions and Evaluation of in vivo Stability // Front. Med. 2021. Vol. 8, № August. P. 1–12.
34. 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.
35. Imam S. et al.  $^{149}\text{Tb}$ , a novel  $\alpha$ -emitter for Radioimmunotherapy // International Conference on Isotopes. 1997. № 12-16 October. P. 200–205.
36. Abbas Rizvi S.M. et al. Radioimmunoconjugates for targeted alpha therapy of malignant melanoma. // Melanoma Res. 2000. Vol. 10, № 3. P. 281–289.

37. Miederer M. et al. Comparison of the radiotoxicity of two alpha-particle-emitting immunoconjugates, terbium-149 and bismuth-213, directed against a tumor-specific, exon 9 deleted (d9) E-cadherin adhesion protein. // *Radiat. Res.* 2003. Vol. 159, № 5. P. 612–620.
38. Beyer G.-J. et al. Targeted alpha therapy in vivo: direct evidence for single cancer cell kill using  $^{149}\text{Tb}$ -rituximab // *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.* 2004. Vol. 31, № 4. P. 547–554.
39. Rahman A.K.M.R., Awal A. Production of  $^{149}\text{Tb}$ ,  $^{152}\text{Tb}$ ,  $^{155}\text{Tb}$  and  $^{161}\text{Tb}$  from gadolinium using different light-particle beams // *J. Radioanal. Nucl. Chem.* Springer International Publishing, 2020. Vol. 323, № 2. P. 731–740.
40. Naskar N., Lahiri S. Theranostic Terbium Radioisotopes: Challenges in Production for Clinical Application // *Front. Med.* 2021. Vol. 8, № May. P. 1–11.
41. Alexander J.M., Simonoff G.N. Excitation Functions for Tb 149g from Reactions between Complex Nuclei // *Phys. Rev.* 1963. Vol. 130, № 6. P. 2383–2387.
42. 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.
43. 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 // *Radiochim. Acta.* 2011. Vol. 99, № 9. P. 527–534.
44. Alexander J.M., Simonoff G.N. Average energy and angular momentum removed from Dy compound nuclei by neutrons and photons // *Phys. Rev.* 1964. Vol. 133, № 1B.
45. Sarkar S. et al. Production and Separation of Terbium-149,152 for Targeted Cancer Therapy // *Second Int. Conf. Isot.* 1997. № January. P. 104.
46. Дмитриев С.Н. et al. Лантаниды в ядерной медицине. Получение тербия-149 на пучках тяжёлых ионов // *Радиохимия.* 2001.
47. Beyer G. et al. Production routes of the alpha emitting  $^{149}\text{Tb}$  for medical application // *Radiochim. Acta.* 2002. Vol. 90. P. 247–252.
48. Zaitseva N.G. et al. Terbium-149 for nuclear medicine. The production of  $^{149}\text{Tb}$  via heavy ions induced nuclear reactions // *Czechoslov. J. Phys.* 2003. Vol. 53, № S1. P. A455–A458.
49. Rath P.K. et al. Complete fusion in  $^7\text{Li}+^{144,152}\text{Sm}$  reactions // *Phys. Rev. C - Nucl. Phys.* 2013. Vol. 88, № 4. P. 1–10.

50. 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 // Nucl. Instruments Methods Phys. Res. Sect. B Beam Interact. with Mater. Atoms. 2014. Vol. 319. P. 128–140.
51. Загрядский В.А. et al. Измерение выхода изотопов тербия при облучении мишеней из  $^{151}\text{Eu}$  ядрами  $^3\text{He}$  // Атомная Энергия. 2017. Vol. 123, № 1. P. 45–48.
52. Winsberg L. Recoil studies of nuclear reactions induced by high-energy particles. I. Production of  $\text{Tb}^{149}$  // Phys. Rev. 1964. Vol. 135, № 5B.
53. Bruninx E. The production of  $\text{Tb}^{149}$  from gold in the GeV region // Nucl. Phys. 1965. Vol. 64, № 3. P. 481–485.
54. Franz E.M., Friedlander G. Cross sections for production of  $^{149}\text{Tb}$  from Au by high-energy protons // Nucl. Phys. 1966. Vol. 76, № 1. P. 123–128.
55. Heydegger H.R., Van Ginneken A. Production of  $^{149}\text{Tb}$  from gold by 0.2 to 0.5 GeV protons // Nucl. Physics, Sect. A. 1972. Vol. 196, № 1. P. 156–160.
56. McDevitt M.R. et al. Radioimmunotherapy with alpha-emitting nuclides // Eur. J. Nucl. Med. 1998. Vol. 25, № 9. P. 1341–1351.
57. Allen B.J. et al. Production of terbium-152 by heavy ion reactions and proton induced spallation // Appl. Radiat. Isot. 2001. Vol. 54, № 1. P. 53–58.
58. Lahiri S. et al. Separation of carrier free dysprosium and terbium isotopes from  $^{12}\text{C}^{6+}$  irradiated  $\text{Nd}_2\text{O}_3$  // Appl. Radiat. Isot. 1999. Vol. 51, № 1. P. 27–32.
59. Nayak D. et al. Separation of carrier free  $^{151,152}\text{Tb}$  produced in  $^{16}\text{O}$  irradiated lanthanum oxide matrix // Appl. Radiat. Isot. 1999. Vol. 51, № 6. P. 631–636.
60. Lahiri S. et al. Separation of carrier free  $^{152,153}\text{Dy}$  and  $^{151-153}\text{Tb}$  from  $^{16}\text{O}^{7+}$  irradiated  $\text{CeO}_2$  by liquid-liquid extraction // J. Radioanal. Nucl. Chem. 1999. Vol. 241, № 1. P. 201–206.
61. Nayak D., Lahiri S. Separation of the carrier free radioisotopes of lanthanide series elements // Solvent Extr. Ion Exch. 1999. Vol. 17, № 5. P. 1133–1154.
62. Challan M.B. et al. Excitation functions of radionuclides produced by proton induced reactions on gadolinium targets // Proc. 6th Conf. of Nuclear and Particle Physics / ed. Comsan M.N.H. Luxor, 2007. P. 159–168.
63. Güray R.T. et al. Measurements of  $\text{Gd }^{152}(\text{p},\gamma)\text{Tb }^{153}$  and  $\text{Gd }^{152}(\text{p},\text{n})\text{Tb }^{152}$  reaction cross sections for the astrophysical  $\gamma$  process // Phys. Rev. C - Nucl. Phys. 2015. Vol. 91, № 5. P. 1–8.

64. Köster U. et al. Electromagnetic isotope separation of gadolinium isotopes for the production of  $^{152}\text{Tb}$ ,  $^{155}\text{Tb}$  for radiopharmaceutical applications // Nucl. Instruments Methods Phys. Res. Sect. B Beam Interact. with Mater. Atoms. Elsevier, 2020. Vol. 463, № August 2019. P. 111–114.
65. Vermeulen C. et al. Cross sections of proton-induced reactions on natGd with special emphasis on the production possibilities of  $^{152}\text{Tb}$  and  $^{155}\text{Tb}$  // Nucl. Instruments Methods Phys. Res. Sect. B Beam Interact. with Mater. Atoms. Elsevier B.V., 2012. Vol. 275. P. 24–32.
66. Tárkányi F. et al. Activation cross-sections of deuteron induced reactions on natGd up to 50 MeV // Appl. Radiat. Isot. 2014. Vol. 83. P. 25–35.
67. 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 // Nucl. Instruments Methods Phys. Res. Sect. B Beam Interact. with Mater. Atoms. Elsevier B.V., 2014. Vol. 319. P. 128–140.
68. Дмитриев П.П., Молин Г.А., Дмитриева З.П. Получение  $^{155}\text{Tb}$  для ядерной медицины в реакциях  $^{155}\text{Gd}(pn)$ ,  $^{156}\text{Gd}(p2n)$ ,  $^{155}\text{Gd}(d2n)$  // Атомная Энергия. 1989. Vol. 66, № 6. P. 419–421.
69. Szelecsényi F. et al. Investigation of deuteron-induced reactions on natGd up to 30 MeV: possibility of production of medically relevant  $^{155}\text{Tb}$  and  $^{161}\text{Tb}$  radioisotopes // J. Radioanal. Nucl. Chem. 2016. Vol. 307, № 3. P. 1877–1881.
70. Duchemin C. et al. Deuteron induced Tb-155 production, a theranostic isotope for SPECT imaging and auger therapy // Appl. Radiat. Isot. Elsevier, 2016. Vol. 118, № April. P. 281–289.
71. Gyürky G. et al. Alpha-induced reaction cross section measurements on  $^{151}\text{Eu}$  for the astrophysical  $\gamma$ -process // J. Phys. G Nucl. Part. Phys. 2010. Vol. 37, № 11. P. 115201.
72. Kazakov A.G. et al. Separation of radioisotopes of terbium from a europium target irradiated by 27 MeV  $\alpha$ -particles // Radiochim. Acta. 2018. Vol. 106, № 2. P. 135–140.
73. Gayoso R.E., Sonzogni A.A., Nassiff S.J. ( $\alpha,pxn$ ) Reactions on Natural Gadolinium // Radiochim. Acta. 1996. Vol. 72, № 2. P. 55–60.
74. Ichinkhorloo D. et al. Production cross sections of dysprosium, terbium and gadolinium radioisotopes from the alpha-particle-induced reactions on natural gadolinium up to 50 MeV // Nucl. Instruments Methods Phys. Res. Sect. B Beam Interact. with Mater. Atoms. Elsevier B.V., 2021. Vol. 499, № May. P. 46–52.

75. Gayoso R.E., Barral M.A., Nassiff S.J. (A,3Pxn) or (A,Apxn) Reactions on Natural Dysprosium // J. Radioanal. Nucl. Chem. 1997. Vol. 218, № 2. P. 223–227.
76. Tárkányi F. et al. Activation cross-sections of longer-lived products of proton induced nuclear reactions on dysprosium up to 36 MeV // Ann. Nucl. Energy. 2013. Vol. 62. P. 375–381.
77. Tárkányi F. et al. Extension of the energy range of the experimental activation cross-sections data of longer-lived products of proton induced nuclear reactions on dysprosium up to 65MeV // Appl. Radiat. Isot. Elsevier, 2015. Vol. 98. P. 87–95.
78. Vermeulen C. et al. Cross sections of proton-induced reactions on natGd with special emphasis on the production possibilities of  $^{152}\text{Tb}$  and  $^{155}\text{Tb}$  // Nucl. Instruments Methods Phys. Res. Sect. B Beam Interact. with Mater. Atoms. Elsevier B.V., 2012. Vol. 275. P. 24–32.
79. Favaretto C. et al. Cyclotron production and radiochemical purification of terbium-155 for SPECT imaging // EJNMMI Radiopharm. Chem. 2021. Vol. 6, № 1. P. 37.
80. Giri P.K. et al. Systematic study of low-energy incomplete-fusion dynamics in the  $\text{O } 16 + \text{Nd } 148$  system: Role of target deformation // Phys. Rev. C. 2019. Vol. 100, № 2. P. 1–13.
81. Rath P.K. et al. Fusion of  $6\text{Li}$  with  $^{152}\text{Sm}$ : Role of projectile breakup versus target deformation // Nucl. Phys. A. Elsevier B.V., 2012. Vol. 874. P. 14–31.
82. Webster B. et al. Chemical Purification of Terbium-155 from Pseudo-Isobaric Impurities in a Mass Separated Source Produced at CERN // Sci. Rep. 2019. Vol. 9, № 1. P. 10884.
83. Horwitz E.P., Bloomquist C.A.A. Chemical separations for super-heavy element searches in irradiated uranium targets // J. Inorg. Nucl. Chem. 1975. Vol. 37, № 2. P. 425–434.
84. Monroy-Guzman, F.; Salinas E.J. Separation of Micro-Macrocomponent Systems :  $^{149}\text{Pm} - \text{Nd}$  ,  $^{161}\text{Tb-Gd}$  ,  $\text{Ho-Dy}$  and  $^{177}\text{Lu-Yb}$  by Extraction Chromatography // J. Mex. Chem. Soc. 2015. Vol. 59, № 2. P. 143–150.
85. Aziz A., Artha W.T. Radiochemical separation of  $^{161}\text{Tb}$  from Gd/Tb matrix using Ln resin column // Indones. J. Chem. 2016. Vol. 16, № 3. P. 283–288.
86. Aziz A. Physico-chemical characterization of the terbium-161 radioisotope Thromough separation based on cartridge LN resin column from irradiated of enriched  $\text{Gd}_2\text{O}_3$  target // J. Phys. Conf. Ser. 2020. Vol. 1436, № 1.

87. Дроздов А.А. et al. Неорганическая химия. 2007. 400 p.
88. Cotton S. Lanthanide and Actinide Chemistry // Lanthanide and Actinide Chemistry. 2006. 1–263 p.
89. Deng G. Terbium glows green // Nat. Chem. 2018. Vol. 10, № 1. P. 110–110.
90. Selvin P.R., Hearst J.E. Luminescence energy transfer using a terbium chelate: Improvements on fluorescence energy transfer // Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. 1994. Vol. 91, № 21. P. 10024–10028.
91. Li M., Selvin P.R. Luminescent lanthanide polyaminocarboxylate chelates: the effect of chelate structure // J. Am. Chem. Soc. 1995. Vol. 117, № 17. P. 8132–8138.
92. Caravan P. et al. Gadolinium(III) Chelates as MRI Contrast Agents: Structure, Dynamics, and Applications // Chem. Rev. 1999. Vol. 99, № 9. P. 2293–2352.
93. Vojtišek P. et al. Crystal structures of lanthanide(III) complexes with cyclen derivative bearing Thr-OMeee acetate and one methylphosphonate pendants // Inorg. Chem. 2005. Vol. 44, № 16. P. 5591–5599.
94. Loncin M.F., Desreux J.F., Merciny E. Coordination of Lanthanides by Two Polyamino Polycarboxylic Macrocycles: Formation of Highly Stable Lanthanide Complexes // Inorg. Chem. 1986. Vol. 25, № 15. P. 2646–2648.
95. Byegård J., Skarnemark G., Skålberg M. The stability of some metal EDTA, DTPA and DOTA complexes: Application as tracers in groundwater studies // J. Radioanal. Nucl. Chem. 1999. Vol. 241, № 2. P. 281–290.
96. Comba P. et al. Octadentate Picolinic Acid-Based Bispidine Ligand for Radiometal Ions // Chem. - A Eur. J. 2017. Vol. 23, № 63. P. 15945–15956.
97. Wang X. et al. H<sub>4</sub>octox: Versatile Bimodal Octadentate Acyclic Chelating Ligand for Medicinal Inorganic Chemistry // J. Am. Chem. Soc. 2018. Vol. 140, № 45. P. 15487–15500.
98. Choudhary N. et al. Octadentate oxine-armed bispidine ligand for radiopharmaceutical chemistry // Inorg. Chem. 2019. Vol. 58, № 13. P. 8685–8693.
99. Comba P. et al. Synthesis and Coordination Chemistry of Hexadentate Picolinic Acid Based Bispidine Ligands // Inorg. Chem. 2016. Vol. 55, № 24. P. 12531–12543.
100. Eberlein U., Cremonesi M., Lassmann M. Individualized dosimetry for theranostics: Necessary, nice to have, or counterproductive? // J. Nucl. Med. 2017.

Vol. 58. P. 97S-103S.

101. Qaim S.M. Nuclear data for production and medical application of radionuclides: Present status and future needs // Nucl. Med. Biol. Elsevier B.V., 2017. Vol. 44. P. 31–49.
102. Qaim S.M., Scholten B., Neumaier B. New developments in the production of theranostic pairs of radionuclides // J. Radioanal. Nucl. Chem. Springer International Publishing, 2018. Vol. 318, № 3. P. 1493–1509.
103. Kostelnik T.I., Orvig C. Radioactive Main Group and Rare Earth Metals for Imaging and Therapy // Chem. Rev. 2019. Vol. 119, № 2. P. 902–956.
104. Mikolajczak R., van der Meulen N.P., Lapi S.E. Radiometals for imaging and theranostics, current production, and future perspectives // J. Label. Compd. Radiopharm. 2019. Vol. 62, № 10. P. 615–634.
105. Umbricht C.A. et al. Preclinical Development of Novel PSMA-Targeting Radioligands: Modulation of Albumin-Binding Properties To Improve Prostate Cancer Therapy // Mol. Pharm. 2018. Vol. 15, № 6. P. 2297–2306.
106. Jakobsson U. et al. Preparation and in vivo evaluation of red blood cell membrane coated porous silicon nanoparticles implanted with  $^{155}\text{Tb}$  // Nucl. Med. Biol. 2020. Vol. 84–85. P. 102–110.
107. Rösch F., Qaim S.M., Stöcklin G. Nuclear Data Relevant to the Production of the Positron Emitting Radioisotope  $^{86}\text{Y}$  via the  $^{86}\text{Sr}(p,n)$ - and  $\text{natRb}(^3\text{He},xn)$ -Processes // Radiochim. Acta. 1993. Vol. 61, № 1. P. 1–8.
108. Hermanne A. et al. Reference Cross Sections for Charged-particle Monitor Reactions // Nucl. Data Sheets. 2018. Vol. 148. P. 338–382.
109. Choppin G.R., Liljenzin J.-O., Rydberg J. Radiochemistry and Nuclear Chemistry. Elsevier, 1995. 391–393 p.
110. IAEA. Live Chart of Nuclides [Electronic resource]. 2019.
111. Pavlovič M., Strašik I. Supporting routines for the SRIM code // Nucl. Instruments Methods Phys. Res. Sect. B Beam Interact. with Mater. Atoms. 2007. Vol. 257, № 1–2. P. 601–604.
112. Yakusheva A. et al. From octreotide to shorter analogues: Synthesis, radiolabeling, stability // J. Label. Compd. Radiopharm. 2019. Vol. 62, № 11. P. 718–728.
113. Koning A.J. et al. TENDL: Complete Nuclear Data Library for Innovative Nuclear Science and Technology // Nucl. Data Sheets. 2019. Vol. 155. P. 1–55.



114. 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.
115. Weidenmueller H.A., Zerkov V. EMPIRE-3.2 (Malta). 2019.
116. Philip Horwitz E., McAlister D.R., Dietz M.L. Extraction Chromatography Versus Solvent Extraction: How Similar are They? // *Sep. Sci. Technol.* 2006. Vol. 41, № 10. P. 2163–2182.
117. Aliev R.A., Khomenko I.A., Kormazeva E.S. Separation of  $^{167}\text{Tm}$ ,  $^{165}\text{Er}$  and  $^{169}\text{Yb}$  from erbium targets irradiated by 60 MeV alpha particles // *J. Radioanal. Nucl. Chem.* Springer International Publishing, 2021. Vol. 329, № 2. P. 983–989.
118. Horwitz E.P. et al. A process for the separation of  $^{177}\text{Lu}$  from neutron irradiated  $^{176}\text{Yb}$  targets // *Appl. Radiat. Isot.* 2005. Vol. 63, № 1. P. 23–36.

## 7. Благодарности

НИЦ «Курчатовский Институт»:

Алиев Р.А., научный руководитель – помощь и поддержка

Кормазева Е.С. – разработка программы расчета поглощения энергии налетающих частиц в стопке фольг

Унежев В.Н., Новиков В.И. – облучение на циклотроне У-150

Загрядский В.А. – предоставление оборудования

Чувилин Д.Ю. – организационная поддержка работ

А также:

Аксенов Н.В. (ОИЯИ, Лаборатория Ядерных реакций Флерова) производство тонких мишеней из  $^{151}\text{Eu}$

Хачатрян Д.С. (НИЦ «Курчатовский Институт» – ИРЕА) синтез и предоставление пептидов