Федеральное государственное бюджетное образовательное
учреждение высшего образования
«Российский химико-технологический университет имени Д.И. Менделеева»

На правах рукописи

Куракина Елена Сергеевна

Радиационные и химические аспекты стабильности прекурсоров радиофармпрепаратов на основе трехвалентных металлов

Специальность 2.6.8 –
«Технология редких, рассеянных и радиоактивных элементов»

Диссертация на соискание учёной степени
кандидата химических наук

Научный руководитель:
кандидат химических наук, доцент
Магомедбеков Эльдар Парпачевич
Научный консультант:
доктор физико-математических наук
Философов Дмитрий Владимирович

Москва – 2026

Оглавление

ВВЕДЕНИЕ **4**

Глава 1. ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР **10**

1.1 Современные радиофармпрепараты **10**

1.1.1 Радионуклиды в составе РФП **11**

1.1.2 Мечение бифункциональных хелаторов **17**

1.1.3 Химические и радиационные последствия радиоактивного распада для прекурсоров РФП **22**

1.1.4 Основы метода ВУК **31**

1.2 Получение радионуклидов для синтеза современных РФП **37**

1.2.1 Трехвалентные радионуклиды в ядерной медицине **39**

Выводы к литературному обзору **46**

Глава 2. МЕТОДИЧЕСКАЯ ЧАСТЬ **48**

2.1 Химические реактивы **48**

2.2 Метод ВУК **48**

2.2.1 Разработка методики определения констант устойчивости комплексов **50**

2.3 Метод ТСХ **52**

2.4 Методика определения коэффициентов распределения **53**

Глава 3. РАЗРАБОТКА МЕТОДОВ ПОЛУЧЕНИЯ РАДИОНУКЛИДОВ **55**

3.1 Получение ^{111}In из облученных мишеней Ag **55**

3.2 Получение ^{111}In из облученных мишеней Sb **55**

3.2.1. Получение ^{119m}Te **63**

3.3 Получение ^{111m}Cd из генератора ^{111}In/^{111m}Cd **66**

3.4 Получение ^{152}Eu и ^{154}Eu из облученных мишеней Eu **67**

3.5 Получение ^{44}Sc из облученных мишеней Ca **67**

3.6 Получение ^{135}La из облученных мишеней Ba **75**

3.7 Выводы к главе 3 ..... **82**

Глава 4. РАЗРАБОТКА МЕТОДИКИ АНАЛИЗА КОМПЛЕКСОВ И ПОСТЭФФЕКТОВ МЕТОДОМ ВУК **84**

4.1 ^{111}In[In]-DTPA и ^{111m}Cd[Cd]-DTPA **84**

4.2 [^{111}In]In-DFO 89

4.3 [^{152}Eu]Eu-ДТПА и [^{154}Eu]Eu-ДТПА 92

4.3.1 Потенциальный механизм постэффектов для лантаноидов 96

4.4 Выводы к Главе 4 97

Глава 5. РАЗРАБОТКА ^{44m}Sc/^{44g}Sc ГЕНЕРАТОРА 99

Заключение 106

Приложение 1 108

Список основных сокращений 111

Список литературы 112

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования.

На сегодняшний день радиометаллы успешно применяются в ядерной медицине в составе современных радиофармпрепаратов (РФП). Они находят применение в диагностике – например, γ-излучающий ^{111}In для однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (ОФЭКТ), ^{68}Ga для позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ), в терапии: альфа-излучатели (^{225}Ac, ^{213}Bi, ^{223}Ra и др.), бета-излучатели (^{177}Lu, ^{90}Y, ^{161}Tb и др.) и излучатели низкоэнергетических электронов (^{119}Sb, ^{135}La, ^{103}Pd), а также в тераностике, которая использует комбинацию радионуклидов для взаимосвязанных диагностики и терапии. Трехвалентные металлы замечательно подходят для создания тераностических пар из-за высокой устойчивости создаваемых комплексов и их взаимозаменяемости в таких системах. В данной работе предложены методики получения ряда перспективных трехвалентных радиометаллов для РФП: ^{111}In для ОФЭКТ диагностики, ^{44}Sc для ПЭТ диагностики и ^{135}La для оже-терапии.

Ядерные превращения, сопровождающиеся оже-каскадами и/или испусканием конвертированных электронов, могут приводить к химическим и радиационным последствиям. Это может привести к высвобождению дочернего нуклида из комплекса, находящегося в составе РФП. На основе данного явления возможна разработка радионуклидных генераторов, что особенно ценно при разделении ядерных изомеров. С другой стороны, знания этих процессов нужны для анализа работы *in vivo* генераторов, когда и материнский и дочерний радионуклид участвуют в терапии и/или диагностике. Важным аспектом данной работы является разработка методик оценки хелатных комплексов в составе РФП в ультрамикроконцентрациях в наносекундном диапазоне с использованием метода возмущенных угловых корреляций (ВУК).

Совокупность разработанных методик получения радиометаллов для РФП, их синтеза, изучения и анализа химической и радиационной устойчивости этих препаратов представляет безусловную актуальность.

Степень разработанности темы.

После открытия эффекта Сциларда-Чалмерса был опубликован ряд работ по разделению ядерных изомеров (^{80m}Br, ^{127m}Te и др.). Однако вышеперечисленные работы описывали лишь качественное разделение изомеров. Позднее было опубликовано исследование о «судьбе» дочернего радионуклида ^{212}Bi после β^--распада ^{212}Pb, где авторами было показано, что дочерний ^{212}Bi покидает первоначальный комплекс с макроциклическим хелатором DOTA. Жерносековым и др. был разработан ^{140}Nd/^{140}Pr генератор, основанный на постэффектах радиоактивного распада; данная система лантаноидов интересна в виду ядерно-физических свойств ^{140}Pr для применения в ПЭТ диагностике. Позднее, было изучено влияние постэффектов в парах лантаноидов ^{166}Dy/^{166}Ho и ^{177m}Lu/^{177}Lu, при этом дочерние нуклиды применяются в медицине [1].

В целом представленная в научно-технической литературе информация по изучению локального авторадиолиза и химических последствий радиоактивного распада для комплексов радионуклидов лимитируется считанными исследованиями.

Цель диссертационной работы – разработка методик получения препаратов ^{111}In, ^{44}Sc и ^{135}La из облученных мишеней и оценка влияния постэффектов в прекурсорах радиофармпрепаратов на основе трехвалентных металлов.

Достижение поставленной цели потребовало решения следующих **задач:**

1. Разработать методики получения препаратов ряда исследуемых радионуклидов (^{111}In, ^{44}Sc и ^{135}La) с высокой удельной активностью и химической чистотой.
2. С помощью метода ВУК определить константы устойчивости комплексов ^{111}In[In]-DFO и ^{111}In[In]-DTPA, ^{111m}Cd[Cd]-DTPA, ^{152,154}Eu[Eu]-DTPA и оценить влияние постэффектов радиоактивного распада на их устойчивость.
3. Разработать радионуклидный генератор ^{44m}Sc/^{44g}Sc на основе прекурсоров РФП и оценить постэффекты радиоактивного распада по выходу дочернего ^{44g}Sc[Sc^{3+}].

Научная новизна работы:

1. Впервые выделен ^{111}In из природной мишени сурьмы, облученной протонами с энергией 600 МэВ. Разработаны схемы разделения Sb/In, и предложена схема разделения Sb/Te.
2. Впервые разработаны прямоточные двухступенчатые схемы для выделения перспективного оже-излучателя ^{135}La и медицинского ^{44g}Sc из природных мишеней Ba и Ca, соответственно, облученных протонами с энергией 12,8 МэВ.
3. Впервые разработан генератор ^{44m}Sc/^{44g}Sc, основанный на постэффектах радиоактивного распада РФП [^{44m,g}Sc]Sc-DOTATOC.
4. Разработана методика измерения и обработки данных для прекурсоров РФП на примере ^{111}In, ^{111m}Cd, ^{152,154}Eu методом ВУК.

Теоретическая и практическая значимость заключается в следующем:

1. Разработана схема выделения ряда радионуклидов из облученной сурьмяной мишени, которая позволяет получать препарат ^{111}In, используемый в диагностике и ядерно-физических исследованиях, а также ^{119m}Te для генератора ^{119m}Te/^{119}Sb для получения оже-излучателя ^{119}Sb.
2. Разработана схема выделения ^{44}Sc из облученной природной кальциевой мишени, которая позволяет получать медицинский ^{44}Sc быстрым и экономически выгодным способом для применения в доклинических исследованиях. Преимуществом данной схемы является то, что конечный продукт находится в подходящей среде (0,1 M NH_4-α-HIB) для последующего мечения.
3. Разработана схема выделения ^{135}La из облученной бариевой мишени, которая позволяет получать терапевтический оже-излучатель ^{135}La для проведения доклинических исследований.
4. Разработан радионуклидный генератор ^{44m}Sc/^{44g}Sc, который позволит получать относительно короткоживущий медицинский ^{44g}Sc вдали от ядерных установок.

5. Предложенный параметр для обработки данных ВУК показал, что данная методика является эффективной для определения констант устойчивости прекурсоров РФП и может применяться для изучения новых хелаторов.
6. Экспериментальные данные о выходе дочернего нуклида из комплексов в результате постэффектов радиоактивного распада в широком диапазоне Z элементов показывают новый характер зависимости при образовании вакансий на внутренней оболочке атома в области небольших Z.

Методология и методы исследования. Был использован широкий набор методов исследований: метод возмущенных угловых корреляций, γ-спектрометрия, метод радиоактивных меток для определения коэффициентов распределения Sc(III) в статических условиях, методы высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) и тонкослойной хроматографии (ТСХ), а также метод индуктивно-связанной плазмы с масс-спектрометрией (МС-ИСП) для определения примесей. Теоретическое моделирование сечения и скорости реакции было представлено с помощью кодов FLUKA и TALYS.

Положения, выносимые на защиту:

– Методика получения ^{111}In из мишеней природной сурьмы, облученных протонами 600 МэВ, по реакции глубокого расщепления с использованием трехстадийного радиохимического разделения на ионообменных смолах;

– Методика получения медицинского ^{44}Sc из мишеней природного кальция, облученных протонами с энергией 12,8 МэВ;

– Методика получения ^{135}La из мишеней бария, облученных протонами с энергией 12,8 МэВ;

– Методика определения констант устойчивости комплексов [^{111}In]In-DFO, [^{111}In]In-DTPA, [^{111m}Cd]Cd-DTPA и [^{152,154}Eu]Eu-DTPA и оценка постэффектов радиоактивного распада в комплексах [^{111}In]In-DTPA и [^{152}Eu]Eu-DTPA с помощью метода ВУК;

– Разработка радионуклидного генератора $^{44m}Sc/^{44g}Sc$, основанного на постэффектах радиоактивного распада, оценка постэффектов радиоактивного распада в данной паре.

Апробация результатов. Результаты работы были представлены на международных и российских конференциях и семинарах: 8th Theranostics World Congress TWC8 (Cape Town, South Africa, 2026), LXXV и LXIX Международных конференциях «ЯДРО-2025» и «ЯДРО-2019» (г. Санкт-Петербург и г. Дубна, РФ, 2025 и 2019), 2nd African Symposium on exotic nuclei IASEN2024 (Cape Town, South Africa, 2024), 59th, 49th and 47th meetings of the PAC for Nuclear Physics (г. Дубна, РФ, 2024, 2019 и 2018), 25-ой и 23-ей международных конференциях молодых ученых и специалистов «ОМУС-2021» и «ОМУС-2019» (г. Дубна, РФ, 2021 и 2019), virtual meeting Society of Radiopharmaceutical Sciences «eSRS-2021» (online, 2021), X Российской конференции с международным участием «Радиохимия 2018» (г. Санкт-Петербург, РФ, 2018). Результаты проведенных исследований были удостоены стипендии им. В.П. Джелепова ЛЯП ОИЯИ в 2025 г., 2-ой премии за лучший устный доклад среди молодых ученых на 59-ой сессии ПКК по ядерной физике в 2024 г. и 3-ей премии ОИЯИ в номинации «научно-технические прикладные работы».

Публикации. По теме диссертации опубликовано 16 научных работ, в том числе в журналах, входящих в базы данных научного цитирования Scopus/Web of Science – 5 статей [1–5], в материалах и тезисах конференций – 11.

Личный вклад автора состоял в критическом обзоре литературных данных, в планировании, постановке и проведении экспериментов. Автором было проведено порядка 50 разделений для разработки методик выделения ^{111}In, ^{44}Sc и ^{135}La, проводился анализ сорбционных свойств ряда радионуклидов, мечение и дальнейший анализ. Автором проводился анализ полученных данных, их интерпретация и подготовка материалов для публикаций.

Структура и объем диссертации. Диссертация состоит из введения, пяти глав, заключения, приложения и списка литературы. Общий объем работы составляет 123 страницы, включая 44 рисунка, 20 таблиц, библиографию из 128 наименований.

Достоверность полученных данных и обоснованность научных положений и выводов обусловлена использованием современных методов анализа (МС-ИСП, ТСХ) и ядерно-спектрометрических методов (ВУК, γ-спектрометрия), результаты которых подтверждают и взаимно дополняют друг друга, а также согласованностью полученных данных с результатами других авторов. Для обработки результатов применились стандартные подходы и методы.

Глава 1. ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР

1.1 Современные радиофармпрепараты

В настоящее время для диагностики и терапии в ядерной медицине используются радионуклиды в составе современного радиофармпрепарата. В общем случае, современный радиофармпрепарат состоит из радиометалла, связанного с ним бифункционального хелатора (БФХ), линкера и биологического вектора (рисунок 1). Каждая из составляющих частей выполняет важную функцию. Так, радионуклид обладает набором ядерно-химических свойств, что и определяет назначение РФП (терапевтическое, диагностическое или же тераностическое). БФХ создает устойчивый комплекс с радионуклидом и в то же время имеет функциональную группу для связывания с линкером или биомолекулой. Линкер является соединительным элементом между радионуклидом и биомолекулой, а также выполняет роль разделителя между ними, чтобы избежать нежелательного взаимодействия биовектора с хелатором. Биологический вектор, в свою очередь, отвечает за адресную доставку всего РФП точно к опухолевым клеткам. Для химика основополагающую роль в синтезе РФП играет получение радиопрепарата высокой удельной активности, химической и радионуклидной чистоты для образования устойчивого комплекса с БФХ, то есть прекурсора РФП [6–8].

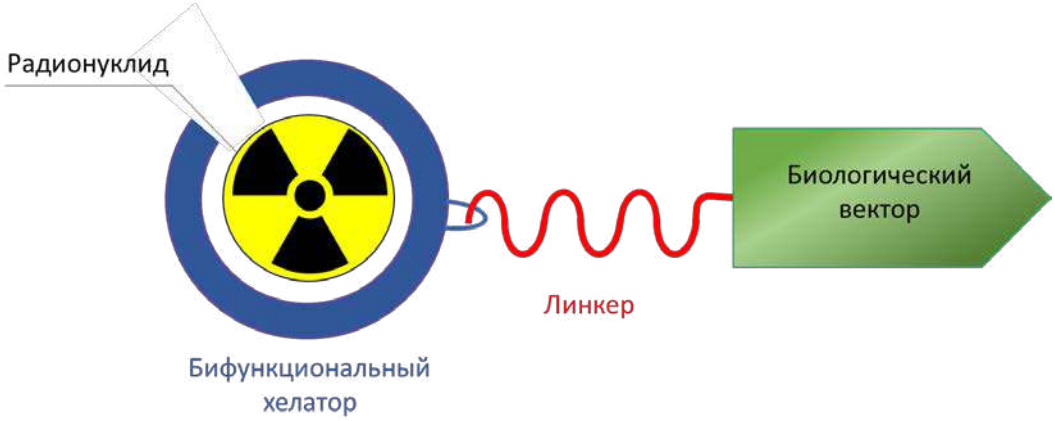


Рисунок 1 – Состав современного радиофармпрепарата

1.1.1 Радионуклиды в составе РФП

Все радионуклиды для применения в ядерной медицине можно разделить по их назначению: диагностические, терапевтические и тераностические. Последнее включает в себя возможность одновременного лечения, диагностики и мониторинга лечения. На рисунке 2 показана таблица Менделеева с учетом применения элементов в диагностике (ПЭТ, ОФЭКТ) и терапии (с помощью альфа, бета- и оже-излучателей).

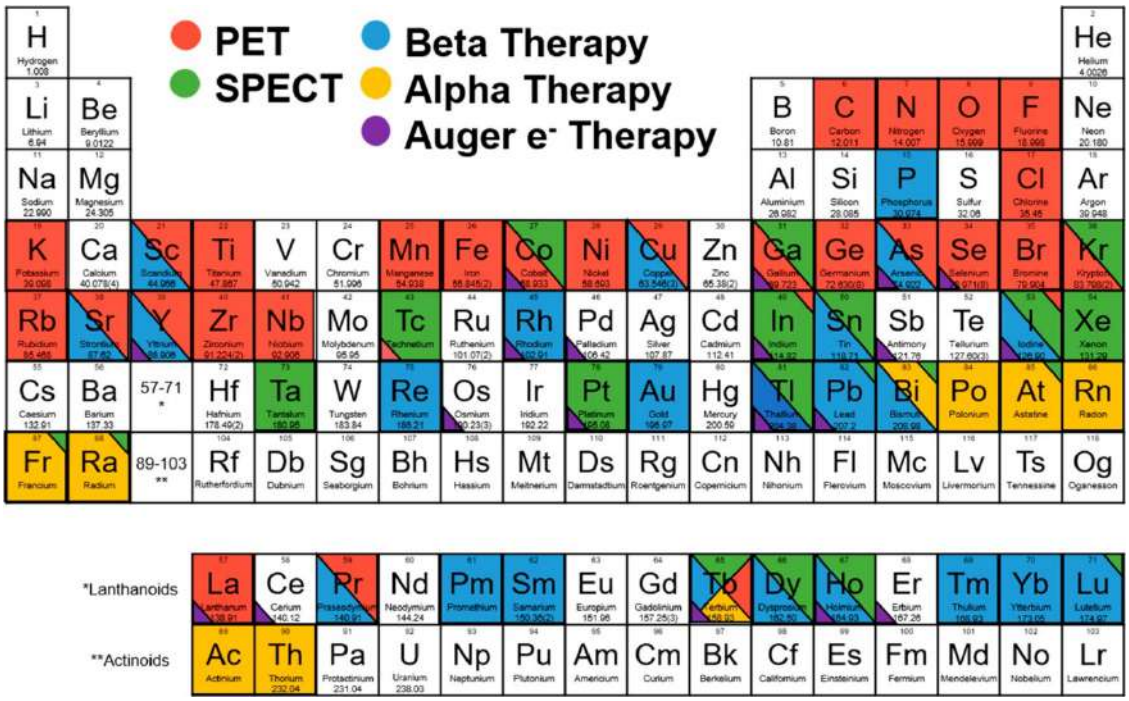


Рисунок 2 – Периодическая таблица Менделеева с выделенными элементами для диагностики и/или терапии [7]

Диагностические радионуклиды

β^+- или позитрон-излучатели используются в позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) для визуализации опухоли. Позитроны при взаимодействии с электронами из среды аннигилируют, испуская одновременно два фотона с энергией 511 кэВ, которые разлетаются в противоположные стороны под углом близким к 180°, и далее регистрируются с помощью детекторов.

В настоящее время используются позитрон-излучающие неметаллические радионуклиды ^{11}C, ^{13}N, ^{15}O и ^{18}F, входящие в состав органической молекулы [9]. ^{18}F

($T_{1/2}$ = 109,73 мин) в составе фтордезоксиглюкозы (ФДГ) лидирует по количеству диагностических манипуляций [10,11]. Вторым наиболее активно используемым ПЭТ радионуклидом является металл ^{68}Ga с периодом полураспада 67,71 мин, который используется в составе современного радиофармпрепарата [12]. Однако для применения радионуклидов для диагностики с моноклональными антителами и их фрагментами, т.е. иммуно-ПЭТ, необходимо рассматривать позитрон-излучающие радионуклиды с большим периодом полураспада, чтобы добиться соразмерности с биологическим периодом полувыведения иммуноглобулинов [13]. Это позволит получить высокий контраст в пораженных тканях на ПЭТ-скане. Ряд радионуклидов для ПЭТ визуализации показан в таблице 1.

Таблица 1 – Радионуклиды для ПЭТ диагностики и их ядерно-физические свойства [13,14]

Радио-нуклид	Период полураспада	Средняя энергия и интенсивность позитрона	Другие типы излучений	Получение
^{68}Ga	67,71 мин	88,9% (829,5 кэВ)	γ (1077 кэВ; 3,22%)	У+Г
^{18}F	109,73 мин	96,7% (249,8 кэВ)	–	У
^{44}Sc	4,042 ч	94,3% (632,0 кэВ)	γ (1157 кэВ; 99,9%)	У, У+Г
^{64}Cu	12,7 ч	17,5% (278,0 кэВ)	γ (1346 кэВ; 0,47%) β^- (190,7 кэВ; 38,5%)	У
^{86}Y	14,74 ч	31,9% (660,0 кэВ)	γ (637 кэВ; 32,6%) γ (1076 кэВ; 82,5%) γ (1153 кэВ; 30,5%) γ (1920 кэВ; 20,8%)	У
^{89}Zr	78,4 ч	22,7% (395,5 кэВ)	(909 кэВ; 99,0%)	У

У– ускоритель, Г – радионуклидный генератор.

Большим периодом полураспада после ^{68}Ga и подходящими ядерно-физическими свойствами обладает ^{44}Sc. Авторами Бунка, Фергюсон было показано, что разрешение ПЭТ-скана со ^{44}Sc превосходит ^{68}Ga при использовании фантома Derenzo [15,16]. Стоит отметить, что с доказанной терапевтической эффективностью редкоземельных радионуклидов (^{177}Lu, ^{90}Y) и схожему по химическому поведению с ^{225}Ac, выбор радионуклида для ПЭТ останавливается именно на редкоземельных элементах, в частности на ^{44}Sc. Поскольку химия ^{44}Sc подобна химии лантаноидов, его предлагается использовать в качестве диагностического агента в тераностической паре с ^{177}Lu, а также для предтерапевтических дозиметрических исследований [17–19]. Более того, ^{44}Sc имеет подходящую тераностическую β^--излучающую пару ^{47}Sc ($T_{1/2}$ = 3,35 дня) для мишенной радионуклидной терапии. Различия в координационной химии ^{68}Ga и ^{177}Lu приводят к отклонениям в фармакокинетических исследованиях. ^{44}Sc имеет лучшее пространственное разрешение для ПЭТ-визуализации, чем ^{68}Ga, благодаря его более низкой энергии позитронов (таблица 1). А более длительный период полураспада ($T_{1/2}$ = 4,042 часа) позволяет проводить ПЭТ-визуализацию в поздних временных точках, в то время как ^{68}Ga позволяет получать изображения только в течение нескольких часов [19].

При однофотонной эмиссионной томографии (ОФЭКТ) γ-лучи, испускаемые радионуклидами при изомерном переходе (ИП) или электронном захвате (ЭЗ), регистрируются гамма-камерой. При ОФЭКТ диагностике применяются радионуклиды с низкой энергией гамма-лучей – обычно, 100–360 кэВ. Наиболее часто используемый радионуклид ОФЭКТ был и остается ^{99m}Tc ($T_{1/2}$ = 6 ч, E_γ =142,7 кэВ), также применяются ^{111}In ($T_{1/2}$ = 2,8 д, Eγ = 245,35 кэВ), ^{123}I ($T_{1/2}$= 13,22 ч, E_γ =159 кэВ) и др.

Терапевтические радионуклиды

– **α-эмиттеры**, за счет высокой линейной передачи энергии ЛПЭ (80 кэВ/мкм), обладают небольшой длиной пробега в живых тканях (5–10 клеточных

диаметров) и высокой цитотоксичностью в месте локализации (Рис. 3), что позволяет использовать их в мишенной радионуклидной терапии для лечения небольших опухолей, метастаз, а также в некоторых случаях и крупных опухолей [20]. Наиболее яркими представителями мишенной альфа терапии, находящимися на доклинической или клинической стадиях, являются ^{149}Tb, ^{211}At, ^{212}Bi, ^{212}Pb, ^{213}Bi, ^{223}Ra, ^{224}Ra, ^{227}Th и ^{225}Ac [21]. РФП на основе альфа-излучателя ^{223}Ra в составе хлорида радия был одобрен в некоторых странах для лечения костных метастаз. Более того, на сегодняшний день ^{225}Ac является одним из перспективных альфа-излучателем для терапии с удобным периодом полураспада 9,9 дней и с излучением четырех альфа-частиц в цепочке, распадаясь до стабильного ^{209}Bi через 4 альфа- и 2 бета-распада. Клинические случаи показали эффективность использования радиофармацевтического препарата ^{225}Ac с PSMA (простата-специфический мембранный антиген) при лечении рака предстательной железы [22];

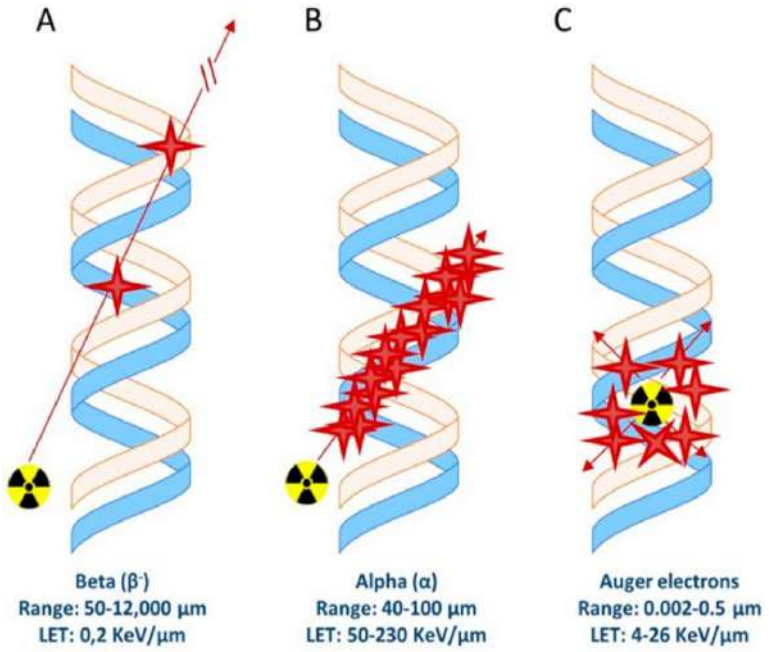
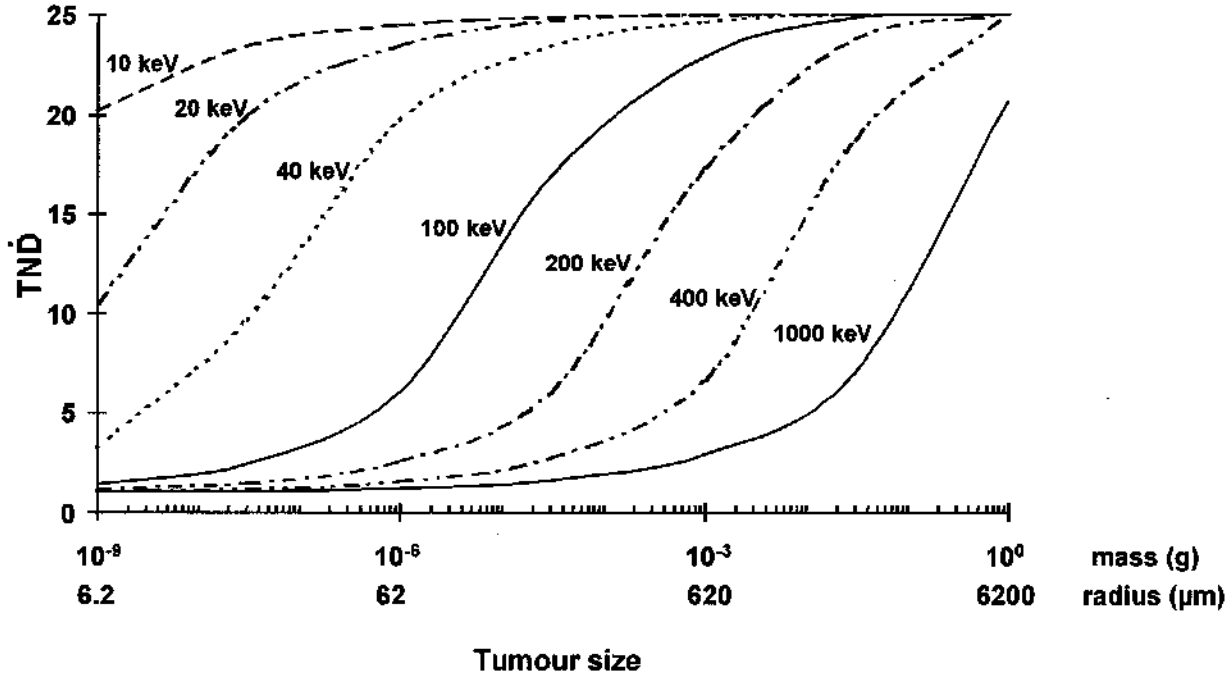


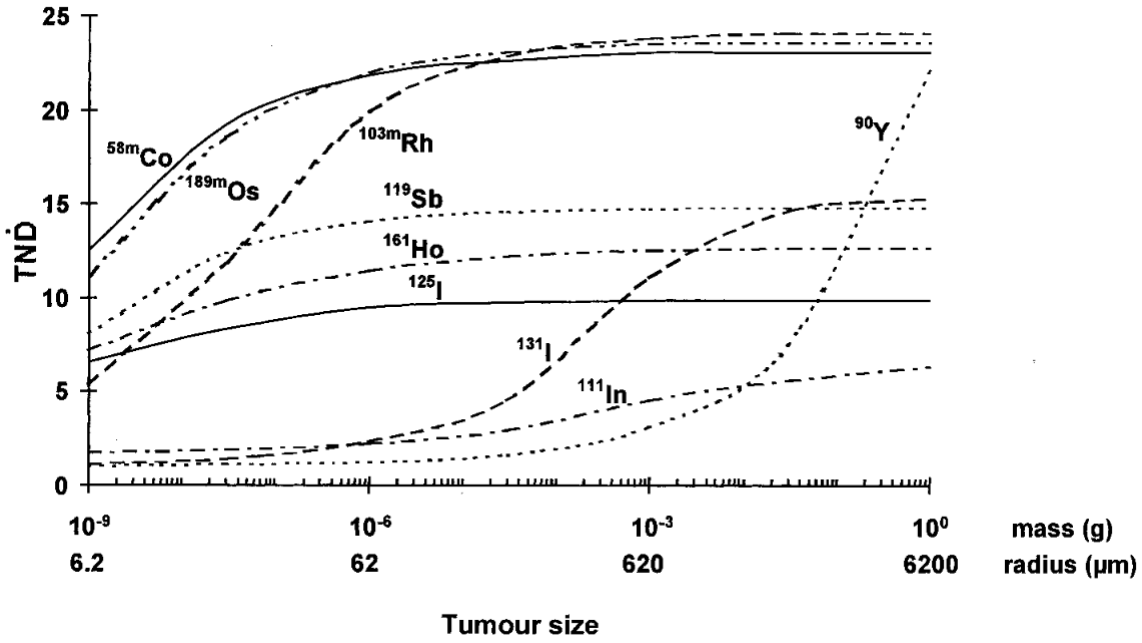
Рисунок 3 – Биофизические свойства бета-, альфа-частиц и оже-электронов [23]

– **β^--частицы** с энергией 0,1–2,2 МэВ обладают низкой ЛПЭ порядка 0,2 кэВ/мкм, что обеспечивает большой пробег в живых тканях – 0,5−10 мм или 50−1000 клеточных диаметров, позволяя использование β^--излучателей в качестве терапевтических агентов. Однако, зачастую, пробег бета-частиц превышает диаметр опухоли, приводя к поражению здоровых тканей. Поэтому, на сегодняшний день отдают предпочтение относительно низкоэнергетическим бета-излучателям (например, ^{177}Lu и ^{161}Tb). РФП на основе ^{177}Lu – ^{177}Lu-PSMA-617 Pluvicto и Lutathera [24,25].

– **оже-электроны** обладают высокой ЛПЭ (4−26 кэВ/мкм) и небольшим пробегом в живых тканях (до 20 мкм ~ 1 клеточный диаметр). Также следует отметить, что зачастую один акт радиоактивного распада, особенно для атома с высоким Z, сопровождается излучением нескольких оже-электронов. Это делает излучателей оже-электронов эффективными для лечения метастаз и микрометастаз на уровне одной клетки [26]. Для оценки ожидаемого терапевтического эффекта весьма информативным параметром становится TND (*англ.* tissue-to-normal mean absorbed dose), который описывает отношение средней поглощенной дозы в опухолевой ткани к здоровой (рисунки 4а и 4б)[27]. Из рисунка 4а видно, что максимальное значение TND для поражения наименьшего радиуса опухолевой ткани достигается для оже-электронов с энергией до 50 кэВ. Концепция применения оже-эмиттеров является довольно многообещающей, так как при адресной доставке к/вблизи ядра клетки будет достигаться высокий терапевтический эффект за счет разрыва двойной цепочки ДНК, а поражение здоровых клеток будет минимально [28]. Итак, наиболее эффективным для поражения микрометастаз будут являться оже-излучатели с наибольшим количеством оже-электронов на распад и энергией до 50 кэВ.



а)



б)

Рисунок 4 – Параметр TND для а) излучателей моноэнергетических электронов с различной энергией, б) ряда конкретных радионуклидов от размера опухолевой ткани при условии равномерного распределения в сферах в единицах плотности ткани [27,29]

Среди оже-эмиттеров для терапии можно выделить – ^{119}Sb, ^{103}Pd, ^{195m}Pt, ^{197}Hg и ^{135}La в виду их ядерно-физических свойств и отсутствия других нежелательных излучений (например, γ-излучения) [29].

Таблица 2 – Ядерно-физические характеристики некоторых перспективных оже-излучателей [29]

Радионуклид	Период полу-распада	Количество оже e^-	Средняя энергия* (кэВ)	Тип распада
^{119}Sb	1,59 д	24	26	ЭЗ
^{197}Hg	2,67 д	23	13,4	ЭЗ
^{58m}Co	9,2 ч	5	23	ИП
^{103}Pd	17 д	13	44	ЭЗ
^{195m}Pt	4,3 д	35	51,6	ИП
^{135}La	18,95 ч	11	6,9	ЭЗ
^{125}I	13,2 ч	5	7,5	ЭЗ

*– средняя энергия оже- и конверсионных электронов

1.1.2 Мечение бифункциональных хелаторов

Бифункциональные хелаторы (БФХ) в составе РФП выполняют две функции: образовывают надежно устойчивый комплекс с радионуклидом и обеспечивают ковалентную связь между комплексом и биовектором. Выбор БФХ основывается на химических свойствах радиометалла, таких как, ионный радиус, заряд, координационное число, жесткость/мягкость катиона. Образованный комплекс с БФХ должен обладать следующими свойствами: а) кинетическая инертность, б) термодинамическая устойчивость, в) подходящие условия радиомечения, г) радиационная устойчивость.

Пожалуй, наиболее важным параметром является кинетическая инертность. Это связано в первую очередь с тем, что в плазме крови существует множество

белков, которые при введении РФП могут конкурировать с хелатором, и привести к перехелатированию того или иного радиометалла, что в свою очередь может вызвать накапливание радионуклида в нецелевых тканях и костях. Как правило, кинетическая инертность комплекса оценивается экспериментально *in vitro* через конкурирующие реакции с другими металл-ионами или в сыворотке крови. Однако нужно отметить, что такие модельные эксперименты зачастую отличаются от результатов *in vivo* [6,8].

Термодинамическая устойчивость определяется константой устойчивости (или константой комплексообразования) *K*. С точки зрения термодинамики, хорошей устойчивостью обладают соединения с полидентантными комплексонами [30]. Подходящими условиями мечения является комплексообразование при «мягких условиях», то есть при комнатной или небольшой температуре, при pH близком к физиологическому с минимальным временем комплексообразования и концентрацией хелатора.

Радиационная устойчивость прекурсоров РФП является важным параметром. Например, в случае применения РФП с ^{177}Lu необходимо вводить добавку радиопротекторов для минимизации разложения комплексов и биологических векторов в следствие радиолиза [31].

Все БФХ можно разделить на циклические и ациклические (линейные). На рисунке 3 изображены химические структуры наиболее ярких представителей. Как правило, комплексы с ациклическими БФХ менее кинетически инертны, чем макроциклические, даже когда термодинамическая стабильность сопоставима. Однако в литературе все чаще стали появляться новые ациклические хелаторы, которые демонстрируют как высокую термодинамическую стабильность с определенным металлом, так и превосходную кинетическую инертность [6,8,32]. Ациклические хелаторы обычно имеют более быструю кинетику связывания металлов по сравнению с макроциклическими аналогами, что является значительным преимуществом для радионуклидов с коротким периодом полураспада.

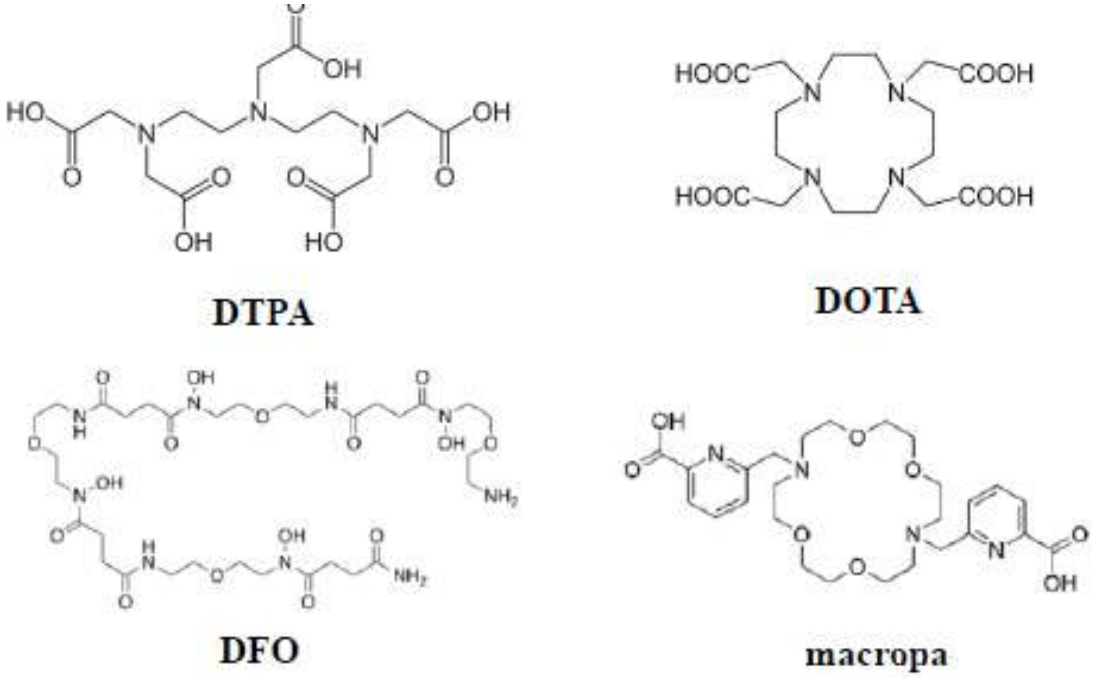


Рисунок 5 – Структурные формулы некоторых бифункциональных хелаторов

DOTA (1,4,7,10-тетраазациклододекан-N,N',N'',N'''-тетрауксусная кислота) – двенадцатичленный макроциклический БФХ, связывающий металл через четыре атома азота в макроциклическом кольце и четыре депротонированных атома кислорода подвешенных карбоксильных групп (рисунок 5). На сегодняшний день, DOTA является «золотым стандартом», потому что образует устойчивые комплексы с большинством радиометаллов (например, $^{111}In[In^{3+}]$, $^{44/47}Sc[Sc^{3+}]$, $^{177}Lu[Lu^{3+}]$, $^{68}Ga[Ga^{3+}]$ и др. (см. таблицу 3), в том числе *in vivo*, а также имеет множество коммерчески доступных производных (Например, p-SCN-Bn-DOTA, DOTAGA и др.) [33,34].

Таблица 3 – Условия комплексообразования и свойства образуемых комплексов различных ионов металлов с хелатором DOTA [8,34]

Ион	Условия мечения (T, время, pH)	Термодинамическая константа log*K*	Предполагаемая геометрия комплекса
$^{64/67}Cu[Cu^{2+}]$	25-90 °C, 30–60 мин, pH 5,5-6,5	22,2 22,7	Искаженный октаэдр
$^{67/68}Ga[Ga^{3+}]$	37-90 °C, 10–30 мин, pH 4,0-5,5	21,3	Искаженный октаэдр
$^{44/47}Sc[Sc^{3+}]$	70-95 °C, 20–30 мин, pH 4,0 – 5,0	27,0	Квадратная антипризма
$^{111}In[In^{3+}]$	37-100 °C, 15–60 мин, pH 4,0 – 6,0	23,9 24,53[34]	Квадратная антипризма
$^{177}Lu[Lu^{3+}]$	25-100 °C, 15–90 мин, pH 4,0 – 6,0	23,5 21,6	Квадратная антипризма
$^{86/90}Y[Y^{3+}]$	25-100 °C, 15–90 мин, pH 4,0 – 6,0	24,3-24,9	Квадратная антипризма
$^{213}Bi[Bi^{3+}]$	95-100 °C, 5 мин, pH 6,0 – 8,7	30,30	Квадратная антипризма
$^{212}Pb[Pb^{2+}]$	25-75 °C, 30–60 мин, pH 4,0 – 5,5	25,3 [35] 24,3	Квадратная антипризма
$^{225}Ac[Ac^{3+}]$	37-60 °C, 30–120 мин, pH 4,0 – 5,5	16,4	Квадратная антипризма

Несмотря на широкое применение DOTA, существенным минусом его использования является высокая температура мечения (80–100 °C), что несовместимо с чувствительными биологическими векторами [36].

MACROPA (MCP) **–** это восемнадцатичленный макроциклический хелатор с двумя подвешенными пиколиновыми группами. Показано, что MCP образует более устойчивые комплексы с металлами с большим ионным радиусом: Ac^{3+}, Pb^{2+}, La^{3+}

и Ra^{2+} при комнатной температуре (25 °C), что является большим преимуществом перед DOTA [20,37].

DTPA *(*диэтилентриаминпентауксусная кислота) относится к первому поколению ациклических хелаторов, используемых в радиофармацевтической химии. Это полиаминокарбоновая кислота, которая создает комплексы с металлами через три атома азота и пять депротонированных атомов кислорода в составе карбоксильных групп**.** DTPA является одним из наиболее распространенных ациклических хелаторов, используемых в радиохимии. Его преимуществом является возможность мечения при комнатной температуре в течение нескольких минут, экономическая доступность, а также исчерпывающая информация в литературе о константах устойчивости и кинетической стабильности с рядом металлов [38].

DFO **–** Дефероксамин B – гексадентатный хелатор, содержащий три последовательно связанные гидроксаматные группы (рисунок 5). DFO является бактериальным сидерофором, который обладает высоким сродством с Fe^{3+}, и клинически используется для выведения избыточного железа из организма. Более того, DFO широко использовался для хелатирования изотопов галлия и циркония. На сегодняшний день, DFO (а также его производные) – единственный подходящий хелатор для ^{89}Zr, доступный для радиомечения и применения *in vivo*. Также, недавно опубликовано исследование о синтезе DFO производного (наз. додекадентатный DFO*[12]) для хелатирования ^{225}Ac. Полученные комплексы показали высокую термодинамическую и кинетическую устойчивость по сравнению с ранее применяемыми для $[^{225}Ac]Ac^{3+}$ хелаторами – macropa и DOTA [39].

Анализ мечения

Для комплексообразования радионуклида с хелатором важно оценить радиохимическую чистоту полученного радионуклида. Радиохимическую чистоту радиофармпрепарата можно определить как долю активности радионуклида, выраженную в процентах, присутствующую в целевой химической форме по

отношению к общей активности данного радионуклида в образце. Мечение хелаторов радионуклидами уже может предварительно указать на низкую или высокую радиохимическую чистоту, а также удельную активность препарата. Наиболее часто используемые методы определения радиохимической чистоты – это методы хроматографии: высокоэффективная жидкостная хроматография (ВЭЖХ) и тонкослойная хроматография (ТСХ). Наиболее простым и широко используемым методом определения является ТСХ, который представляет собой твердожидкостную хроматографию, где неподвижной фазой является тонкий слой полярного адсорбента, а в качестве подвижной фазы выступает растворитель или смесь растворителей. Более подробно этот метод будет описан в главе 2.3.

1.1.3 Химические и радиационные последствия радиоактивного распада для прекурсоров РФП

Химию ядерных превращений относят к разделу радиационной химии, которая рассматривает процессы радиолиза. *Радиолизом* называют разрушение и образование химических соединений (радикалов, молекул и т.д.) под действием ионизирующих излучений. Чаще рассматривается случай, когда электромагнитное или корпускулярное ионизирующее излучение воздействует на объект исследования извне. Для исследования продуктов радиолиза, как правило, используют методы спектрофотометрии, электронного парамагнитного резонанса, ядерного магнитного резонанса и т.п. [40,41]. В рамках данной диссертационной работы, объектом исследования является радиофармпрепарат и его прекурсоры. Процессы радиоактивного распада в образце приводят к различного рода радиационно-химическим превращениям. Можно выделить следующие характерные процессы этих явлений: *авторадиолиз* – радиолиз вещества за счет излучений радионуклидов этого же вещества, когда чаще рассматривается окружение материнского радионуклида; *локальный авторадиолиз* – радиолиз ближайшего окружения (дочернего) нуклида после распада материнского радионуклида, когда чаще рассматривается окружение именно дочернего. В случае

авторадиолиза и локального авторадиолиза разложение вещества происходит под действием собственного излучения вещества. Изучению процессов авторадиолиза, его продуктов, а также ингибированию этих продуктов было уделено достаточно много работ, в том числе и для РФП и его прекурсоров [42–45]. Однако данные работы нацелены на изучение разложения органических молекул, входящих в состав РФП, *без* мониторинга дочернего нуклида. В данной диссертации большее внимание уделяется локальному авторадиолизу и, соответственно, количественному определению выхода дочернего нуклида из РФП и его прекурсоров.

Поскольку одним из важных критериев применимости РФП является надежное удержание радионуклида в молекуле хелатора, необходимо оценить долю удержания/выхода дочернего нуклида из комплекса с материнским после радиоактивного распада. Дочерние нуклиды, получающиеся в результате ядерных превращений, частично оказываются в химическом соединении, в котором произошло их образование. Это явление называется удержанием. Различают первичное и вторичное удержание. В первом случае ядерно-химические процессы протекают *без* разрыва химической связи. Во втором случае удержание происходит за счет химических и радиационно-химических реакций дочернего атома в среде, где находился материнский радионуклид. Для понимания химических и радиационных последствий радиоактивного распада в прекурсорах РФП в случаях первичного и вторичного удержания большое значение имеют физико-химические процессы, протекающие при распаде. Рассмотрим 3 основных процесса, играющих ключевую роль в «судьбе» дочернего нуклида в составе прекурсора РФП: 1) образование вакансии на внутренней оболочке атома, 2) образование атомов отдачи («горячих атомов»), 3) изменение элементного состава вследствие распада. В современной литературе наиболее часто встречается обобщенный термин «постэффекты» радиоактивного распада (англ. *after-effects*), под которым понимают первичные физические и химические процессы, вызванные радиоактивным распадом материнского ядра, и происходящие затем с дочерним нуклидом и его локальным окружением [46–50].

Образование вакансии на внутренней оболочке

Далее рассмотрим процессы с образованием «дырки» на внутренних оболочках атома с испусканием конверсионных электронов и оже-электронов. Данные процессы характерны для электронного захвата (ЭЗ), конверсии в случае изомерного перехода (ИП), а также конверсии электромагнитных переходов при других типах распада (α-, β-распад).

При внутренней конверсии удаление электрона с внутренней оболочки атома приводит атом в возбуждённое состояние. Последующая релаксация атома в основное состояние может происходить посредством двух конкурирующих процессов – с испусканием рентгеновских квантов и оже-электронов. Излучательные процессы приводят к постепенному перемещению вакансий от внутренних оболочек к внешним. Процессы рассеяния энергии с помощью оже-переходов заключаются в перераспределении энергии между двумя электронами, которые находятся в поле ядра, и другими электронами. При этом один из электронов переходит в состояние с меньшей энергией (т.е. заполняет вакансию на нижележащей оболочке), а другой вылетает за пределы атома. Это приводит к созданию новых вакансий в более высоких подоболочках с образованием каскада низкоэнергетических оже-электронов [51]. Оже-каскад схематически изображен на рисунке 6. Данные каскадные процессы завершаются за время 10^{-15} с [28]. Испускание электронов Оже приводит к неоднократной ионизации атома, оставляя атом в высокозарядовом состоянии. Например, для ^{111}In (ЭЗ, 100%) заряд может достигать +9 [52]. Испускание большого количества оже-электронов и мягких рентгеновских фотонов приводит к локальному авторадиолизу за счет радиационного воздействия на ближайшие молекулы с образованием радикалов и ряда реакций с их участием [46,53].

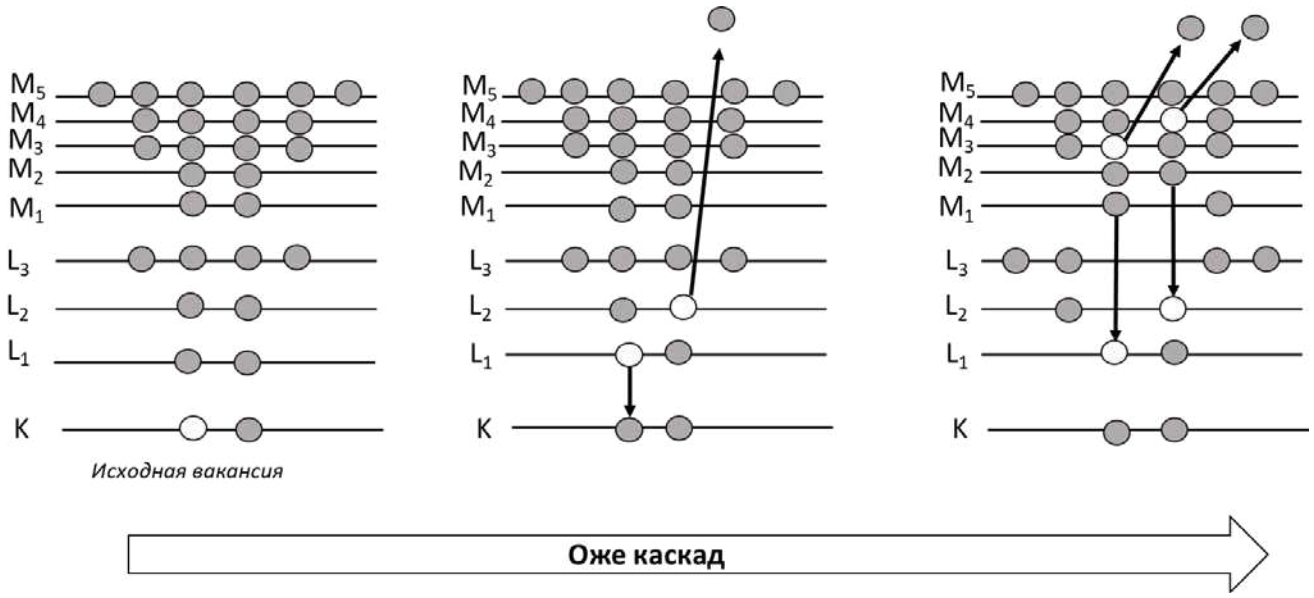


Рисунок 6 – Схема оже-каскада

В обоих случаях (ИП и ЭЗ) происходит образование вакансии на внутренней оболочке атома приводит к оже-каскаду. Что это означает для атома, входящего в состав молекулы, – прекурсора РФП? Данные процессы могут приводить к радиационному воздействию на окружающие молекулы и изменению локального окружения дочернего нуклида после распада. Механизмы локального авторадиолиза, вызванные образованием вакансии на внутренней электронной оболочке атома, представлены ниже (таблица 4).

Таблица 4 – Механизмы химических последствий, вызванных образованием вакансии на внутренних оболочках атома [53]

№	Название механизма	Описание
1	Фрагментация	Согласно данному механизму, электрический заряд распределяется по всей молекуле, и она диссоциирует в результате электростатического отталкивания.
2	Экситон	Энергия атомной частицы в молекуле после распада недостаточна для непосредственного разрушения химической связи, и она конвертируется в энергию экситона (колебательное возбуждение связей между атомами), который мигрирует по всей молекуле. Локализация экситона на одной из связей может привести к диссоциации молекулы.
3	Тепловой клин	Часть выделяющейся энергии в процессе распада абсорбируется в небольшой области вокруг дочернего атома, и температура этой области возрастает. В результате, молекулы в этой области диссоциируют.
4	Рекристалли-зация	Еще один “тепловой” механизм, который рассматривает процессы плавления и рекристаллизации вокруг дочернего атома.

Эффект отдачи

Помимо последствий радиоактивного распада, описанных выше, следует описать еще один процесс – эффект отдачи и образование «горячих атомов». В случаях, когда энергия атомов отдачи много выше энергии связи в молекулах, может происходить разрыв химической связи.

Энергия отдачи атома E_R при испускании частицы радиоактивным ядром определяется как:

$$E_R = \frac{E^2+2m_oc^2E}{2mc^2}, \quad (1)$$

где E – энергия частицы, m и m_0 – масса дочернего атома и покоя испускаемой частицы, соответственно.

Распад материнского радионуклида с превращением их в атомы дочернего радионуклида, распад промежуточного ядра, получающегося при ядерных реакциях, и деление ядер протекают с испусканием частиц (нейтронов, протонов, α-частиц, электронов) или квантов (γ, X-лучей) [46].

Испускание α-частиц

При испускании α-частицы кинетическая энергия отдачи будет равна:

$$E_R = \frac{m}{M}\,\varepsilon_\alpha\,, \quad (2)$$

где m – масса частицы, ε – кинетическая энергия испускаемой частицы в МэВ, M-масса атома отдачи в атомных единицах массы.

Ввиду того, что энергия α-частиц при радиоактивном распаде, как правило, порядка нескольких МэВ, то энергия отдачи (согласно уравнению 2) в этом случае может достигать порядка сотни кэВ, что много больше, чем энергия связи в молекуле. В этом случае химическая связь с хелатной молекулой рвется и приводит к выходу дочернего/дочерних радионуклидов из комплекса. Примечательным примером такого альфа-излучателя является клинически применяемый ^{225}Ac, который распадается в ^{221}Fr, испуская альфа-частицу с энергией 5,8 МэВ, с последующей цепочкой альфа- и бета-распада до стабильного ^{209}Bi. Испускание альфа-частиц столь высокой энергии приводит к энергии отдачи на порядки выше, чем химическая связь. Таким образом, дочерний ^{221}Fr выходит из первоначального комплекса и всего РФП, приводя к локализации вне опухоли и повреждению здоровых тканей. Данный эффект, а также его последствия в виде повышенного накапливания дочернего ^{213}Bi в почках обсуждались в ряде работ [20,54].

Испускание γ-квантов (нейтрино)

Кинетическая энергия отдачи при испускании γ-кванта или нейтрино будет равна:

$$E_R = \frac{\varepsilon_\gamma^2}{2Mc^2}, \quad (3)$$

где ε_γ – энергия фотона в МэВ, с – скорость света.

Испускание моноэнергетических электронов

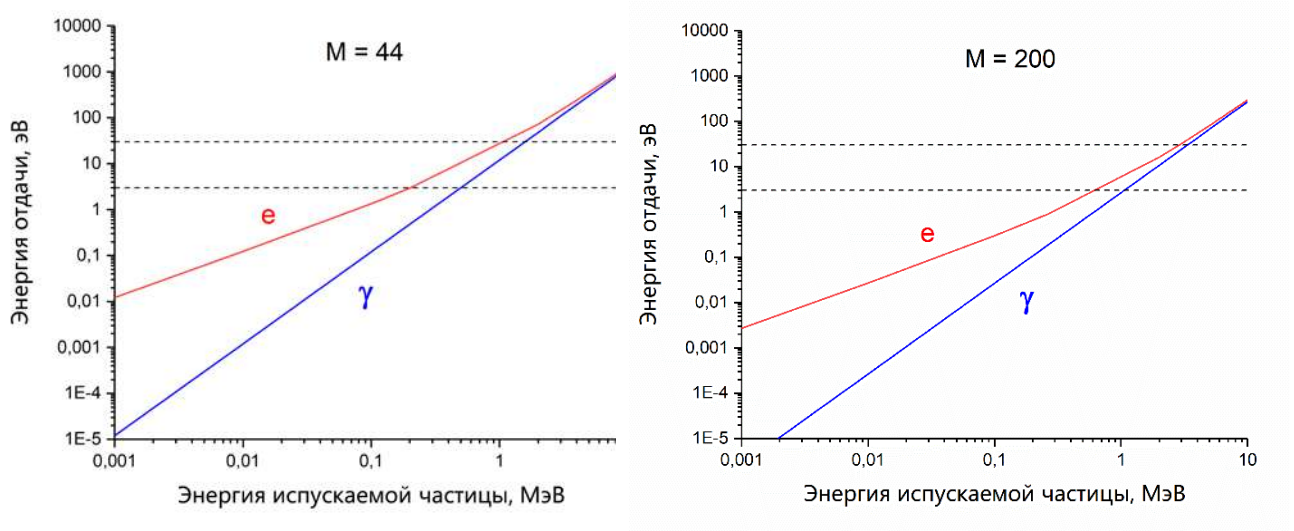
При ИП возбужденных и метастабильных ядер путем внутренней конверсии испускаются моноэнергетические электроны. Кинетическая энергия атома отдачи в этом случае будет равна [46]:

$$E_N = \frac{\varepsilon_e^2 + 2\varepsilon_e m_o c^2}{2Mc^2}, \quad (4)$$

где m_0 – масса покоя электрона, ε_e – энергия электрона в МэВ.

При ИП больший вклад в эффект отдачи будет вносить именно энергия отдачи конверсионных электронов, нежели отдача при испускании γ-кванта. Так как энергия конверсионных электронов, как правило, составляет десятки-сотни кэВ, энергия отдачи в этом случае может доходить до нескольких эВ.

Например, для атома с массой 44 (например, ^{44}Sc) вклад испускания γ-кванта и конверсионного электрона в энергию отдачи будет выглядеть следующим образом (рисунок 7):



а) б)

Рисунок 7 – Энергия отдачи при испускании электронов и γ-квантов для элементов: а) с атомной массой 44 и б) с атомной массой 200.

β-распад

При β-распаде вместе с электроном испускается и нейтрино (в случае β^+ распада). В этом случае кинетическая энергия атома отдачи будет определяться как:

$$E_R = \frac{\varepsilon_e^2+2\varepsilon_e m_o c^2+\varepsilon_\upsilon^2+2\varepsilon_\upsilon\sqrt{\varepsilon_e^2+2\varepsilon_e m_o c^2}\cos\theta}{2Mc^2}, \quad (5)$$

где ε_υ – энергия нейтрино, θ – угол между электроном и нейтрино.

Подставив соответствующие значения массы в а.е.м. и энергию в МэВ, уравнение (5) можно переписать как:

$$E_R = \frac{536\cdot10^{-6}}{M}\left(\sqrt{\varepsilon_e^2+1.02\varepsilon_e}\pm\varepsilon_\upsilon\right)^2. \quad (6)$$

В зависимости от энергии β-частиц энергия отдачи может доходить до значений несколько единиц и даже десятков эВ [46].

Разрыв химической связи

При образовании атома отдачи в молекуле (например, хелатной молекуле) энергия отдачи передается остатку молекулы и идет на ее поступательное движение и возбуждение. Таким образом, если энергия отдачи много выше энергии связи, то это может привести к разрыву химической связи и выходу дочернего радионуклида из комплекса. Для комплексов с современными хелаторами (например, DOTA) характерна энергия связи 3 эВ. Однако, чтобы надежно разорвать данную химическую связь необходимо затратить энергию равную 20-30 эВ [53]. Качественно это объясняется тем, что кинетическая энергия горячего атома может эффективно передаваться всей молекуле. Данные пороги указаны на рисунке 7 и должны быть учтены при оценке вклада эффекта отдачи в химические последствия радиоактивного распада.

Изменение элементного состава

При α- и β-распаде атомы материнского радиоактивного нуклида превращаются в атомы дочернего нуклида другого элемента. Различие химической природы дочернего атома может приводить к изменениям в составе молекулы, например, хелатной, как в случае с прекурсорами РФП. В данных случаях образуются дочерние радионуклиды другого элемента, зачастую с отличной валентностью от материнского. В качестве таких пар, можно привести радиофармацевтически важные радионуклиды: образование $^{212}Bi^{3+}$ вследствие β^--распада $^{212}Pb^{2+}$, а также $^{111}Cd^{2+}$ вследствие ЭЗ $^{111}In^{3+}$.

Примеры химических и радиационных последствий в литературе

В литературе встречается считанное количество исследований, посвященных изучению химических последствий локального авторадиолиза. Самые первые работы (середина 20-го века) описывают разделение ядерных изомеров (^{58m}Co, ^{104m}Rh, и ^{114m}In), когда материнский радионуклид связан с органическими молекулами, в том числе и с простейшими хелатирующими агентами [1,55,56]. Однако данные исследования носили больше качественный характер, нежели количественный. Много позже, в 1993 году вышла статья об исследовании «судьбы» дочернего атома ^{212}Bi после β^- распада ^{212}Pb, связанного с хелатором DOTA. Авторами было показано, что количественный выход (36%) дочернего $^{212}Bi^{3+}$ не связан с эффектом отдачи (при испускании β-частиц, γ-квантов и рентгеновских лучей) ввиду низкой энергии отдачи (менее 1 эВ), а связан с образованием начальной вакансии и составляет практически 100% от доли конверсии [48]. Далее была представлена работа по изучению постэффектов радиоактивного распада ^{140}Nd(ЭЗ)^{140}Pr, которая является очень значимой в ядерной медицине. ^{140}Nd (ЭЗ = 100%, $T_{1/2}$ = 3,37 дней) распадается ЭЗ до ^{140}Pr (β^+ = 51%, $T_{1/2}$ = 3,39 мин), подходящего для ПЭТ диагностики. Данная пара обладает удобными периодами полураспада и большим потенциалом в использовании как в качестве

радионуклидного генератора для получения дочернего ПЭТ радионуклида, так и в качестве in vivo генератора ^{140}Nd/^{140}Pr. В данном исследовании в качестве хелатора был взят DOTATOC (октреотид DOTA). Авторами было показано, что 95% дочернего ^{140}Pr выходит из первоначального комплекса с DOTATOC, ввиду химических последствий ЭЗ. Это позволило разработать и протестировать работу радионуклидного генератора ^{140}Nd/^{140}Pr [49]. Затем была выпущена работа по разработке ^{166}Dy/^{166}Ho генератора, где авторами было показано, что выход дочернего ^{166}Ho (72%) из первоначального комплекса с DOTATOC, не связан с эффектом отдачи (ввиду малой энергии отдачи), а обусловлен образованием вакансии на внутренней оболочке атома с последующими процессами испускания оже- и конверсионных электронов [57]. Следующие две работы были связаны с разделением ядерных изомеров – ^{44m}Sc/^{44g}Sc и ^{177m}Lu/^{177g}Lu, где оба дочерних радионуклида играют важную роль в ядерной медицине. Однако в случае ^{44m}Sc/^{44g}Sc авторами было показано, что только 1% дочернего ^{44g}Sc выходит из комплекса с DOTATATE (октреотат DOTA), что делает возможным использование ^{44m}Sc/^{44g}Sc в качестве *in vivo* генератора. В случае с парой ^{177m}Lu/^{177g}Lu, авторы проводили мечение DOTATATE и было показано, что около 100% (от доли конверсии) дочернего радионуклида выходит из комплекса [58].

1.1.4 Основы метода ВУК

Метод возмущенных угловых γ-γ корреляций (ВУК) принадлежит к семейству методов изучения сверхтонкого взаимодействия (СТВ), таких как ядерно-магнитный резонанс (ЯМР), ядерно-квадрупольный резонанс (ЯКР) [59,60], электронно-парамагнитный резонанс (ЭПР) [61], мессбауэровская спектроскопия [62] и β-ЯМР [63].

Метод ВУК основывается на явлении угловой корреляции между двумя каскадными гамма-квантами, и на возмущении этой корреляции за счет взаимодействия электромагнитных моментов ядра в промежуточном состоянии с электромагнитными полями, создаваемыми локальным окружением [50].

На рисунке 8 показана схема распада гамма-гамма каскада, измеряемого в методе ВУК: ядро в возбужденном начальном состоянии I_i испускает первый гамма-квант, проходя через промежуточное состояние I, последовательно испускает второй гамма-квант до конечного основного состояния I_f.

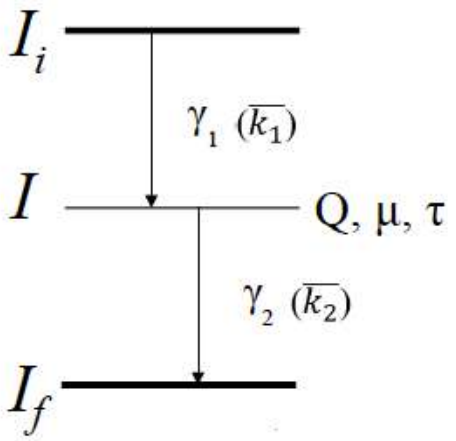


Рисунок 8 – Схема гамма-каскада. I_i, I и I_f – спины начального, промежуточного и конечного состояний, соответственно; γ_1 и γ_2 – каскадные гамма-кванты; $\overline{k_1}$ и $\overline{k_2}$ – волновые векторы; Q, μ, τ – электрический, квадрупольный и магнитный дипольный моменты, соответственно, во время жизни промежуточного состояния I

СТВ приводят к расщеплению ядерных уровней. Величина расщепления этих уровней зависит от величин ядерных электромагнитных моментов (Q-электрического квадрупольного, μ-дипольного магнитного) и внеядерных полей. Электрическое квадрупольное взаимодействие – электрический квадрупольный момент Q ядра взаимодействует с градиентом электрического поля, создаваемый окружением в месте расположения ядра; магнитное дипольное взаимодействие – магнитный дипольный момент μ ядра взаимодействует с магнитным полем, создаваемым окружением в месте расположения ядра. В реальном образце могут присутствовать оба вида взаимодействий, но они могут быть различимы в спектрах ВУК [50,64–68].

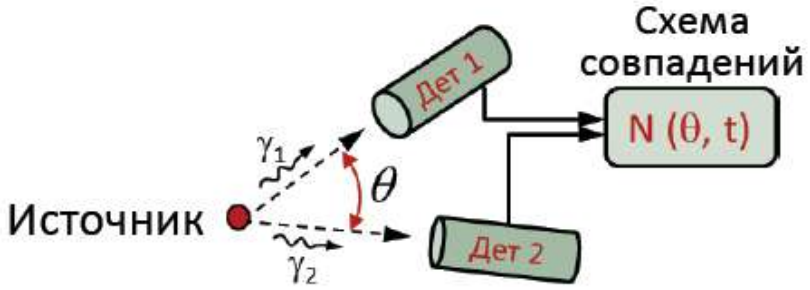


Рисунок 9 – Схема измерения γγ-ВУК

Вероятность излучения частицы или γ-кванта радиоактивным ядром зависит от угла между направлением ядерного спина и направлением излучения. В обычных условиях наблюдаемое излучение изотропно, так как ядра ориентированы в пространстве хаотично. Однако при каскадном излучении двух γ-квантов, наблюдая γ_1 в некотором фиксированном направлении k_1, выделяется ансамбль ядер с анизотропным распределением ориентации спинов. Таким образом, последующее излучение гамма-кванта γ_2 будет иметь определенную угловую корреляцию по отношению к k_1 [50].

Угловую корреляцию можно охарактеризовать относительной вероятностью $W(\theta)d\Omega$, что γ_2 будет испущен в телесный угол $d\Omega$ под углом θ по отношению к k_1. Простейшая схема измерения методом ВУК показана на рисунке 9. Функция угловой корреляции $W(\theta)$ будет описана следующим образом:

$$W(\theta)= 1 + A_{22}P_2(\cos(\theta)) + \ldots + A_{k_{max}k_{max}} P_{k_{max}}(\cos((\theta)), \quad (7)$$

где A_{ii} – коэффициенты угловой корреляции при четных полиномах Лежандра (P_i); k_{max} = min ($2I$, L_1, L_2) четное число при мультипольностях L_1 и L_2 переходов γ_1 и γ_2.

Однако, если ядро взаимодействует с электромагнитными полями, создаваемыми электронным окружением, то во время жизни промежуточного состояния угловая корреляция может быть «возмущена» взаимодействием Q с градиентом электрического поля и/или магнитного дипольного момента ядра μ с

внеядерным магнитным полем. Тогда функция угловой корреляции описывается следующим образом [4,50]:

$$W(\theta,t)=\sum_{k=0}^{k_{\max}} A_k G_k(t) P_k(\cos\theta), \qquad (8)$$

где t – время между испусканием γ_1 и γ_2, $G_k(t)$ – фактор возмущения (ФВ).

Для возможности измерения ядер методом ВУК, должны соблюдаться некоторые условия. Во-первых, схема его распада должна проходить через последовательный γ-γ каскад, который в свою очередь проходит через промежуточный уровень. Во-вторых, время жизни данного промежуточного уровня должно лежать в интервале 1 нс – 1 мкс. При этом нижний предел коррелирует с временным разрешением используемого детектора и временем жизни промежуточного уровня. В-третьих, квадрупольный момент ~ 1 барна. В связи с указанными выше требованиями в таблице 5 приведены радионуклиды, применяемые в ВУК спектроскопии, а также схемы распада радионуклидов ^{111}In, ^{111m}Cd и ^{152,154}Eu (рисунок 10 и рисунок 11, соответственно), которые были исследованы в данной диссертации [51].

Данный метод имеет ряд преимуществ, в том числе для использования в исследованиях прекурсоров РФП [4,51,63,67]:

- Измерение системы в любом агрегатном состоянии (жидком, газообразном и твердом);
- Неинвазивный метод исследований;
- Малая активность радионуклида (до 100 кБк);
- Измерение при малых концентрациях (вплоть до 10^{-12} М);
- Измерение малых объемов (от 1 мкл);
- Измерение в большом диапазоне температур и давлений.

Таблица 5 – Некоторые радионуклиды, применяемые в методе ВУК [51,69–71]

МР	ДР	Тип распада	$T_{1/2}$	γ_1-γ_2 (кэВ-кэВ)	$t_{1/2\ int.}$ (нс)	I	Q (б)	μ (μ_N)	A_{22}
^{68m}Cu	^{68}Cu	ИП	3,75 мин	526-84	7,84	2+	–0,11	+2,857	–0,154
^{111}In	^{111}Cd	ЭЗ	2,8 д	171-245	85	5/2 +	+0,75	–0,7656	–0,177
^{111m}Cd	^{111}Cd	ИП	48 мин	151-245	85	5/2 +	+0,75	–0,7656	+0,160
^{152}Eu	^{152}Sm	ЭЗ	13,52 лет	1408-122	1,396	+2	–1,67	+0,80	+0,225
^{154}Eu	^{154}Gd	β^-	8,6 лет	1274-123	1,184	+2	–1,82	+0,96	+0,251
^{172}Lu	^{172}Yb	ЭЗ	6,7 д	91-1094	7,8	3+	–2,9	+0,65	+0,330
^{181}Hf	^{181}Ta	β^-	42,4 д	133-482	10,8	5/2 +	+2,28	+3,29	–0,289
^{199m}Hg	^{199}Hg	ИП	42 мин	374-158	2,47	5/2 –	+0,95	+0,88	+0,184
^{204m}Pb	^{204}Pb	ИП	67 мин	912-375	265	4+	+0,44	+0,225	–0,220

МР – материнский радионуклид, ДР – дочерний радионуклид.

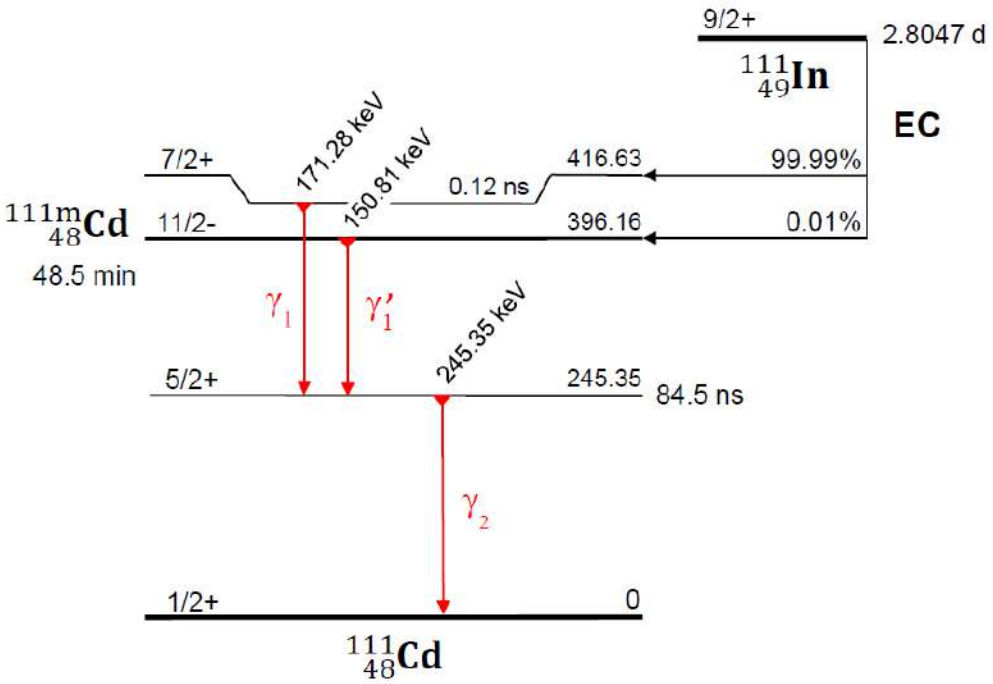


Рисунок 10 – Схема распада ^{111}In и ^{111m}Cd

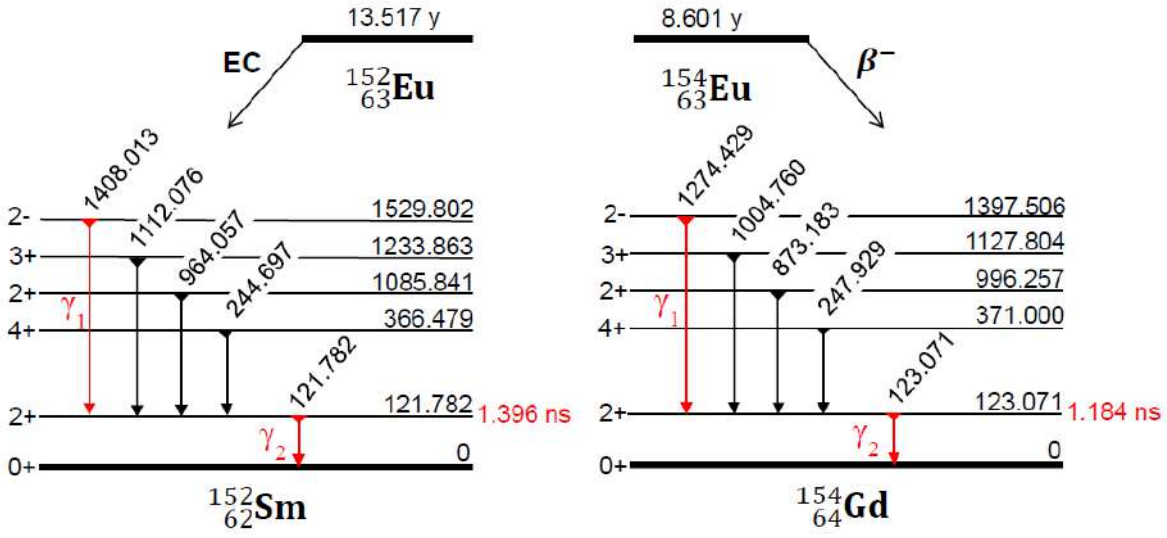


Рисунок 11 – Схемы распада ^{152}Eu и ^{154}Eu. Величины энергии приведены в кэВ

С точки зрения ядерной медицины метод ВУК позволяет изучать комплексообразование с хелаторами в ультрамикроконцентрациях, что превосходит другие стандартные методы, такие как спектрофотометрия, потенциометрия, которые применяют намного бóльшие концентрации.

Достоинством метода ВУК в изучении постэффектов является получение информации об атомах, связанных в комплекс, непосредственно участвующих в ядерных превращениях в наносекундном диапазоне.

1.2 Получение радионуклидов для синтеза современных РФП

Для синтеза РФП необходимо получить радионуклид необходимой удельной активности и радионуклидной чистоты. Таким образом, получение радионуклида происходит в несколько этапов: наработка целевого радионуклида, его очистка и анализ.

Наработка радионуклидов

Получение радионуклидов для синтеза современных радиофармпрепаратов происходит посредством облучения твердых или жидких мишеней протонами (фазотрон, циклотрон), нейтронами (реактор), более тяжелыми частицами (например дейтронами или альфа-лучами), кроме этого, возможна онлайн сепарация нарабатываемых нуклидов (системы ISOL) [51,72]. В рамках данной диссертации, радионуклиды были получены облучением твердых мишеней, в основном, протонами.

Для наработки желаемого радионуклида важно учитывать материал мишени (обогащённый или природный) и сечение реакции образующихся продуктов. Данные параметры будут влиять на удельную активность целевого радионуклида и радионуклидную чистоту полученного препарата. Для планирования параметров облучения твердых мишеней использовали базу данных TENDL-2025 и моделирование с помощью кодов FLUKA и TALYS 2.0, а также программу МАГАТЭ (IAEA Medical Isotope Browser) для прогнозирования активностей нарабатываемых радионуклидов [73–75].

Радиохимическое выделение

При выделении целевого радионуклида для РФП из облученной мишени в настоящее время чаще всего прибегают к хроматографическому разделению на

ионообменных и экстракционных смолах [76,77]. В данной работе все радионуклиды были выделены посредством хроматографического разделения.

При постановке радиохимического разделения важно учитывать период полураспада радионуклида, валентность, возможную степень окисления и сорбцию на ионообменных смолах. Немаловажную роль играет и растворение мишени, во-первых, продолжительность растворения должна быть в согласии с периодом полураспада, во-вторых, среда растворенной мишени должна быть подходящей для последующего разделения.

В данной работе придерживались определенной структуры схемы разделения, состоящей из 2–3 стадий (разделений на хроматографических колонках). Многостадийный процесс радиохимического разделения имеет ряд преимуществ: во-первых, фактор очистки на каждой стадии заметно увеличивается (как правило, достигает 10^3–10^4 на каждой стадии), что заметно может повысить радионуклидную чистоту и фактор разделения вплоть до 10^9, во-вторых, вторая и третья стадии позволяют не только получить целевой радионуклид в подходящей для дальнейшего исследования форме, но и обеспечить дополнительную очистку от органических примесей (например, в случае применения экстракционных смол перед этим) и других примесей. Так как в современной ядерной медицине все процессы могут быть автоматизированы, наличие дополнительных стадий (в прямоточной системе) в процессе очистки не будет разительно увеличивать время разделения. Итак, на первой стадии происходит очистка от макроколичеств материала мишени, на второй стадии – дополнительная очистка от микроколичеств материала мишени и примесных радионуклидов, на третьей стадии добиваются кондиционирования целевого радионуклида в нужной химической форме в минимально возможном объеме без содержания микроколичеств примесных радионуклидов [77].

На сегодняшний день существует большое количество смол на мировом рынке – ионообменные (катиониты, аниониты) и экстракционные, которые обеспечивают сорбцию тех или иных элементов в определенной среде. Для большинства элементов известна сорбционная способность – коэффициенты распределения (K_d)

– величина, которая указывает на слабую или сильную сорбцию элемента на смоле в определенных условиях [78]. При отсутствии данных в монографиях и статьях значения K_d могут быть определены в конкретных условиях. Подробнее данный метод будет рассмотрен в главе 2. Опираясь на данные величины, разрабатывается схема разделения.

Радионуклидная чистота

Радионуклидная чистота определяется как отношение, выраженное в процентах, активности целевого радионуклида от общей активности источника. Как уже было упомянуто ранее, радионуклидная чистота может быть спрогнозирована на стадии выбора мишени и реакции облучения. Выбор подходящего способа наработки позволяет снизить параллельно образующиеся примесные продукты и, соответственно, повысить радионуклидную чистоту. Более того, анализ радионуклидной чистоты поможет оценить влияние других (нежелательных) примесей и их вклад в общую дозовую нагрузку. Радионуклидная чистота является важным параметром радиофармпрепарата, так как нежелательные примеси других радионуклидов могут увеличивать дозовую нагрузку на пациента, а также значительно снизить качество визуализации опухоли. Радионуклидную чистоту можно оценить посредством спектрометрического анализа (альфа-, бета- и гамма-спектрометрии).

1.2.1 Трехвалентные радионуклиды в ядерной медицине

Трехвалентные катионы предпочтительны в РФП, поскольку их высокая плотность заряда обеспечивает создание устойчивых комплексов с макроциклическими лигандами, такими как DOTA, и ациклическими, такими как DTPA, EDTA. Они обладают превосходной стабильностью *in vitro* и *in vivo*, что позволяет проводить точную визуализацию опухолей и терапию с уменьшенной фоновой активностью. Более того, трехвалентные катионы, как правило, менее подвержены гидролизу. Наиболее существенным преимуществом для применения трехвалентных металлов в составе современного РФП является их

взаимозаменяемость, что позволяет использовать химические аналоги с одними и теми же биоконъюгатами для создания тераностических пар [7,34,79]. Ниже рассмотрим трехвалентные металлы, изучаемые в рамках данной работы.

Индий-111

Индий обычно существует в виде трёхвалентного катиона In^{3+} и имеет ионный радиус 0,80 Å при КЧ = 6 и 0,92 Å при КЧ = 8 [80]. Хотя In^{3+} считается погранично жёстким металлом, среди рассматриваемых в настоящее время ионов металлов он относительно мягкий [7]. In (III) – универсальный металл, способный образовывать стабильные комплексы как с мягкими донорными группами, такими как тиолы, так и с жёсткими донорными группами, такими как феноляты. Индий образует прочные комплексы с макроциклическим хелатором DOTA (таблица 1) и ациклическим DTPA (log*K* = 29) и его производным (CHX-A″-DTPA).

^{111}In является одним из применяемых в клинической практике радионуклидов для ОФЭКТ при диагностике [12,81,82]. Радионуклид имеет низкоэнергетические гамма-линии 171,28 и 245,35 кэВ с высокой интенсивностью 90 и 94 %, соответственно, а также период полураспада ($T_{1/2}$ = 2,8 дней), удобный для медицинских исследований. ^{111}In распадается в стабильный ^{111}Cd электронным захватом (ЭЗ). Индий-111 применяется для диагностики раковых опухолей с помощью ОФЭКТ, при мечении компонент крови и изучении распределения клеток для качественного анализа, а также для диагностики ряда нейроэндокринных опухолей [83,84].

Наработка данного радионуклида и дальнейшее разделение начались еще в поздние 40-ые годы прошлого столетия. Сначала индий получали облучением серебряной мишени альфа-частицами с энергией 30 МэВ по реакции ^{109}Ag(α,2n)^{111}In. Последующее разделение от материала мишени проводилось на анионообменной смоле Dowex 2×8 (200–400 меш) элюированием растворами соляной кислоты. При высоких концентрациях соляной кислоты индий задерживался на смоле, а Ag вымывался. Далее индий смывали слабо концентрированным раствором соляной кислоты и водой. Фактор очистки от

материала мишени составил 10^6. При этом выход ^{111}In составил всего 5 МБк/мкАч, а время разделения составило 1 час. Радиохимический выход составил 85 % [85].

Также ^{111}In может быть получен посредством облучения кадмиевой мишени (природного или обогащенного) протонами или дейтронами по реакциям ^{111,113,114}Cd(p, xn)^{111}In (x = 1–4) и ^{110}Cd(d,n)^{111}In, ^{111}Cd(d,2n)^{111}In, соответственно. При этом наибольший выход ^{111}In был получен при ^{113}Cd протонами – 42 МБк/мкАч. Однако вместе с ^{111}In нарабатывался долгоживущий изотоп ^{114m}In ($T_{1/2}$ = 49,5 дней). Дальнейшее разделение проходило на катионообменной смоле Dowex 50×4 с элюированием HBr. В концентрированной бромоводородной кислоте In задерживался на колонке, а Ag и Cd смывались. In далее десорбировали раствором 2 М HBr. Радиохимический выход составил 90% и является наиболее высоким среди возможных путей наработки данного радионуклида [86].

Дочерний ^{111m}Cd может быть наработан на онлайн сепараторе ISOLDE (Isotope Separator On-Line DEvice) в Церне при облучении мишеней протонным пучком энергией 1,4 ГэВ. Радионуклидный пучок вбивают в металлический диск или лёд для дальнейших исследований в различных областях науки, в том числе для изучения твердотельных и жидкостных образцов методом ВУК [87,88].

Для рутинных исследований методом ВУК необходимо разработать методику получения индия-111 на протонах высокой энергии. Фазотрон ЛЯП на территории ОИЯИ с выведенным пучком с энергией протонов 660 МэВ позволяет облучать мишени с высокой плотностью. При облучении мишени сурьмы это позволяет достигать относительно высокого выхода ^{111}In. Учитывая относительную тугоплавкость данного материала мишени ($T_{пл}$ = 631 °C), сурьма становится идеальным кандидатом для постановки такого облучения.

Скандий-44

Скандий встречается почти исключительно в виде трёхвалентного катиона (Sc^{3+}) и является наименьшим из редкоземельных металлов с ионным радиусом 0,75 Å при КЧ = 6 и 0,87 Å при КЧ = 8 [80]. Во многом химия Sc^{3+} представляет собой смесь переходных металлов первого ряда и лантаноидов. Например, теория

отталкивания электронных пар валентной оболочки группирует Sc^{3+} с близлежащими переходными металлами (Fe^{3+}, Co^{3+} и Ni^{3+}), однако высокая координационная предпочтительность и склонность к образованию ионных связей Sc^{3+} являются характеристиками более близкими к лантаноидам [7].

Несколько изотопов скандия представляют интерес для ядерной медицины, а именно: ^{43}Sc (β^+, $T_{1/2}$ = 3,89 ч, $<E_{\beta+}>$ = 476 кэВ (88,1 %) и ^{44}Sc (β^+, $T_{1/2}$ = 4,02 ч, $<E_{\beta+}>$ = 630,2 кэВ (94,3 %)) для ПЭТ диагностики и ^{47}Sc (β^-, $T_{1/2}$ = 3,35 д, $<E_{\beta-}>$ = 162 кэВ (100%)) для терапии [89]. Комбинация терапевтического ^{47}Sc вместе с ПЭТ-радионуклидами скандия позволяет получать тераностические пары для одновременного использования радиофармпрепарата для диагностики, терапии и ее мониторинга. Как уже сказано ранее, среди изотопов скандия для ПЭТ-диагностики привлекателен ^{44g}Sc. Рассмотрим различные пути наработки этого радионуклида (таблица 6).

Таблица 6 – Различные способы получения ^{44g}Sc [18,89]

Ядерная реакция	Материал мишени	Сечение реакции, мб	Энергия частиц, МэВ	Способ получения
$^{45}Sc(p,2n)^{44}Ti \rightarrow ^{44g}Sc$	Металлич. ^{45}Sc	45	17–30	Генератор
$^{44}Ca(p,n)^{44}Sc$	Обогащенный $^{44}CaCO_3$	700	7–15	Ускоритель
	Обогащенный ^{44}CaO			Ускоритель
$^{44}Ca(d,2n)^{44}Sc$	Обогащенный $^{44}CaCO_3$	540	11–25	Ускоритель дейтронов
$^{47}Ti(p,x)^{44}Sc$	Ообогащенный TiO_2	70	17–24	Ускоритель

Одним из первым способом получения ^{44g}Sc стал генераторный способ $^{44}Ti/^{44}Sc$. Как видно из таблицы 1, материнский ^{44}Ti ($T_{1/2}$ = 59,1 лет) получали по реакции (p,2n) облучением металлической мишени ^{45}Sc [90]. Дальнейшую очистку ^{44}Ti проводили по двухстадийной схеме – 1) отделение от макроколичеств материала мишени (Sc) на катионите AG 50Wx8, 200–400 меш (H^+-форма) и растворов соляной кислоты (1–3 M HCl), и последующая доочистка на меньшей колонке, заполненной катионитом AG 50W×8, 200–400 меш (H^+-форма), элюируемая растворами соляной кислоты (1–4 M HCl); 2) конечная очистка на анионите AG 1–X8 (200–400 меш, Cl^--форма) растворами соляной кислоты (12–1 M HCl), и последующая финальная очистка на катионите AG 50W×8, 200–400 меш (H^+-форма), где ^{44}Ti элюируется в 1 M HCl. Непосредственно $^{44}Ti/^{44}Sc$ генератор состоял из колонки, заполненной анониообменной смолой AG 1–X8, и смеси элюента 0,07 M HCl/0,005 M $H_2C_2O_4$, пропускаемой в реверсном режиме. Конечная фракция ^{44g}Sc характеризовалась небольшим проскоком материнского ^{44}Ti (5×10^{-5}%) [91]. Несмотря на удобство данного способа, существует ограничения хранения и эксплуатации ^{44}Ti в виду длительного периода полураспада, поэтому лишь считанные научные центры используют данный способ получения медицинского ^{44g}Sc. Более того, ядерная реакция $^{45}Sc(p,2n)^{44}Ti$ имеет небольшое сечение реакции (45 мб) и лимитируется количеством наработанного ^{44}Ti [18,90,91].

Наиболее распространённым путем для наработки ^{44g}Sc на сегодняшний день является облучение природного или обогащенного кальция ($CaCO_3$ и CaO) протонами низкой энергии. Это в первую очередь обусловлено наличием большого количества циклотронов низкой и средней энергии (до 18 МэВ). Дальнейшую очистку ^{44}Sc от материала мишени проводили по одноступенчатой схеме: с использованием хелатирующей смолы Chelex 100 (100–200 меш) и растворами соляной кислоты [92] или с использованием экстракционной смолы UTEVA (100–150 мкм) и растворов соляной кислоты [93], а также с использованием хелатирующей смолы Nobias и растворов муравьиного буфера и 2 M HCl для элюирования [94]. В последнем случае получали довольно высокий радиохимический выход (99%), однако стоит учитывать, что смола Nobias на

сегодняшний день коммерчески недоступна, что затрудняет применение данного метода. Также, для разделения Ca/Sc применяли двухступенчатую схему, состоящую из колонки, заполненной экстракционной смолой DGA (50–100 мкм), с использованием растворов HCl, и катионитной колонки (Dowex 50×8, H^+-форма, 200–400 меш) и растворов ацетата аммония (CH_3COONH_4/HCl 1 M). В этом случае эффективность разделения составила 75%, а конечная форма радиопрепарата скандия требовала дополнительных шагов (нейтрализация) [95].

Альтернативным методом наработки ^{44g}Sc является реакция ^{44}Ca(d,2n)^{44}Sc с использованием ускорителей дейтронов (обычно, с энергией порядка 16 МэВ) [18,96]. Данный путь примечателен параллельной наработкой метастабильного изотопа скандия ^{44m}Sc. Авторы отмечают, что при типичном облучении мишени $^{44}CaCO_3$ на дейтронах с энергией 16,4 МэВ, током 50 мкА в течение 4 часов, нарабатывается 1500 мКи ^{44g}Sc и 50 мКи ^{44m}Sc. Авторами описан *in vivo* генератор на основе ^{44m}Sc/^{44g}Sc с применением DOTATATE, когда проскок материнского ^{44m}Sc ~ 1% [97].

Сурьма-119

Сурьма проявляет основные степени окисления +3 и +5. Sb^{3+} имеет ионный радиус 0,76 Å при КЧ = 6 и является мягким катионом, склонным связываться с тиольными группами [80,98,99]. Оже-излучатель ^{119}Sb (ЭЗ 100%) является одним из лучших кандидатов для применения в мишенной терапии, так как обладает подходящим периодом полураспада ($T_{1/2}$ = 38,2 ч) и испускает достаточное большое количество низкоэнергетических оже-электронов (с энергией ≈ 26 кэВ, см. таблицу 2), что соответствует пробегу в биологической ткани порядка 10 мкм [29]. Более того, при ЭЗ ^{119}Sb отсутствует какое-либо сопровождающее излучение, что несомненно является огромным преимуществом для таргетной оже-терапии. В сочетании с ^{117}Sb ($T_{1/2}$ = 2,80 ч) и ^{118}Sb ($T_{1/2}$ = 5,01 ч), используемых в ПЭТ и ОФЭКТ, соответственно, он может использоваться для тераностики [100,101].

Наиболее распространенной реакцией получения ^{119}Sb является ^{119}Sn(p,n)^{119}Sb на циклотронах низкой энергии (10–15 МэВ). В данном случае основной примесью

будет являться ^{120}Sn, предотвращение образования которой может решить использование обогащенной мишени ^{119}Sn. Однако, это довольно дорогостоящая задача. Дальнейшее радиохимическое разделение проводили с помощью многократной жидко-жидкостной экстракции [102]. Наиболее привлекательным представляется путь облучения природной мишени сурьмы по реакции $^{nat}Sb(p,3n)^{119m}Te$ с последующей разработкой радионуклидного генератора $^{119m}Te/^{119}Sb$. Для получения максимальной удельной активности ^{119m}Te при облучении такой мишени необходимы циклотроны средних энергий (30–70 МэВ). Материнский радионуклид при разработке такого генератора будет обладать подходящим периодом полураспада ($T_{1/2}$ = 4,7 д).

Существенным недостатком ^{119}Sb на данный момент является отсутствие подходящих хелаторов. Это связано со сложностью ее координационной химии, наличием нескольких стабильных степеней окисления (3+, 5+) и склонностью к гидролизу в водном растворе. Однако попытки поиска подходящей группы хелаторов для связывания с ^{119}Sb активно ведутся [99,103,104].

Лантан-135

Лантан обладает наибольшим ионным радиусом среди лантаноидов: 1,03 Å при КЧ = 6 и 1,16 Å для соединений с КЧ=8, а также 1,22 Å при КЧ=9, и образует комплексы с высоким КЧ [80]. La^{3+} образует устойчивые комплексы с DOTA и macropa, последний является наиболее подходящим для больших трехвалентных катионов и позволяет проводить радиомечение в более щадящих условиях [7,105]. Благодаря схожему химическому поведению и комплексообразованию La^{3+} часто используется в качестве химического аналога Ac^{3+} [105]. Предлагается применять некоторые диагностические изотопы лантана – ^{132}La (42,1% β^+, $E_{ср}$ = 1,29 МэВ, $T_{1/2}$ = 4,8 ч), ^{133}La (7,2 % β^+, $E_{ср}$ = 0,461 МэВ, $T_{1/2}$ = 3,912 ч) с ^{225}Ac (α-терапия) или ^{135}La (оже-терапия).

^{135}La с периодом полураспада $T_{1/2}$=18,95 ч распадается ЭЗ, сопровождающимся испусканием 11 оже-электронов и является перспективным кандидатом для таргетной оже-терапии. Несмотря на меньшее количество излучаемых оже-

электронов, по сравнению с ^{119}Sb (таблица 2), его большим преимуществом является хорошо изученная химия хелатирования, как представителя лантаноидов, и доступные пути наработки ^{135}La большой активности. Ещё одним важным фактором является то, что ^{135}La распадается в стабильный ^{135}Ba. Эти два элемента обладают различными химическими свойствами, что может повысить эффективность радиохимического разделения и не вызывает снижения общей удельной активности, как в случае с другими радиолантаноидами. Наиболее подходящий и распространенный способ получения ^{135}La – облучение мишеней бария на циклотронах с энергиями до 70 МэВ.

Выводы к литературному обзору

Подводя итог, можно заключить, что трехвалентные металлы являются перспективными для использования в качестве тераностических пар в составе современных РФП. Это связано с их универсальностью, взаимозаменяемостью и стабильностью с коммерчески доступными хелаторами (DOTA, DTPA и др.). Активное развитие ядерной медицины и персонализированный подход к лечению и диагностике различных видов раковых заболеваний вызывают необходимость получения новых перспективных радионуклидов для создания тераностических пар. Одним из наиболее подходящих радиометаллов для ПЭТ диагностики является ^{44}Sc ввиду своих ядерно-физических свойств ($T_{1/2}$ = 4,042 ч, E_{avg}= 630 кэВ, β^+, 94,3%). ^{44}Sc обладает более длительным периодом полураспада, чем применяемый позитронный излучатель ^{68}Ga (67,71 мин), что позволяет использовать его с большими биомолекулами. Также, ^{44}Sc обладает лучшим разрешением при визуализации за счет меньшей энергии позитронов. ^{135}La является перспективным оже-излучателем для лечения (микро)метастаз. Большим преимуществом над другими кандидатами для оже-терапии является возможность создания стабильных комплексов с доступными хелаторами. ^{111}In применяется в клинической практике ОФЭКТ для диагностики ряда нейроэндокринных опухолей. Также, ^{111}In и его дочерний радионуклид ^{111m}Cd являются распространенными ядро-метками для исследований методом ВУК, что позволяет изучать комплексообразование этой

генетически связанной пары. Химические и радиационные последствия радиоактивного распада, связанные с образованием электронной вакансии на внутренних оболочках атома и последующим оже-каскадом, могут приводить к выходу дочернего нуклида из комплекса за счет локального авторадиолиза. Экспериментальное изучение данных последствий важно, так как они способны нарушать стабильность комплекса радионуклид-хелатор и, как следствие, всего РФП, с одной стороны. С другой стороны, данные явления позволяют разработать радионуклидный генератор и эффективно разделять материнский и дочерние нуклиды, в том числе и ядерные изомеры. Стандартные методы исследования комплексообразования (спектрофотометрия, потенциометрия и др.) для определения констант устойчивости комплексов используют бóльшие концентрации используемого металла и хелатора, что лимитирует их использование для прекурсоров РФП. Ядерно-физический спектрометрический метод ВУК позволяет получать информацию о локальном окружении ядра в ультрамикроконцентрациях (до 10^{-12} М) в наносекундном диапазоне, что делает его эффективным инструментом для изучения комплексообразования РФП и их прекурсоров. Более того, данный метод чувствителен к постэффектам радиоактивного распада и позволяет провести экспериментальную оценку их влияния на первоначальный комплекс с хелатором.

Глава 2. МЕТОДИЧЕСКАЯ ЧАСТЬ

2.1 Химические реактивы

Были использованы следующие реактивы: азотная кислота (ос.ч. 18–4, ГОСТ 11125-84), азотная кислота (67-70%, environmental grade, VWR), соляная кислота (ос.ч. 20-4, ГОСТ 14261-77), соляная кислота (37%, trace metal basis, Sigma-Aldrich), фтористоводородная кислота (ос.ч. 27–5, ТУ 6-09-3401-88), хлорная кислота (х.ч., ТУ 6-09-2878-84), натрий хлорнокислый 1-водный (ч., ТУ 6-09-3605-74), натрий гидроксид (ч.д.а., ГОСТ 4328-77), α-оксиизобутановая кислота α-HIBA (98%, Sigma-Aldrich), хлорид аммония (> 99,5 %, ACS, Sigma-Aldrich), диэтилентриаминпентауксусная кислота DTPA (Merck), мезилатная соль дефероксамина DFO (Sigma Aldrich), 1,4,7,10-тетраазациклододекан 1,4,7,10-тетрауксусная кислота DOTA (Macrocyclics), октреотид DOTATOC и октреотат DOTATATE (ABX). Все растворы были приготовлены в бидистиллированной воде.

Для ионообменной хроматографии использовались следующие смолы: катионообменные смолы Sigma-Aldrich Dowex 50W×8 (H^+, 200−400 меш, Sigma−Aldrich), Dowex 50W×12 (H^+, 30−40 мкм) и Dowex 50W×4 (H^+, 200−400 меш), Aminex A6 (Bio-Rad), анионообменная смола Dowex 1×8 (100–200 меш, Sigma−Aldrich); и экстракционные смолы UTEVA (100−150 мкм) и TK200 (50−100 мкм) фирмы TrisKem, DGA (branched, 50−100 мкм, Eichrom). Для разработки генератора $^{44m}Sc/^{44g}Sc$ использовали картриджи Strata C-18E 50 мг и Strata X 30 мг (Phenomenon).

2.2 Метод ВУК

Функция угловой γγ-корреляции была измерена с помощью спектрометра ВУК (Рис. 9), состоящего из четырех цилиндрических детекторов BaF_2 (50 x 50 мм) либо $LaBr_3$ с временным разрешением (^{60}Co, 1173–1332 кэВ) 500 пс и 350 пс, соответственно. Детекторы установлены под углом 90° друг к другу, а образец располагается по центру.

Экспериментально число совпадений $N(\theta)$ между γ_1 и γ_2 определяют как функцию угла θ между осями двух детекторов.

$$W(\theta,t)_{эксп} = 1 + Q_2 A_{22} G_2(t) P_2(\cos\theta) + Q_4 A_{44} G_4(t) P_4(\cos\theta), \quad (9)$$

где Q_2 и Q_4 являются геометрическими поправками.

Число совпадений между γ_1 и γ_2 (N(θ, t)) для каждого угла θ последовательно регистрируется устройством совпадений. Получали временные спектры N(θ,t), а для расчета функции угловой корреляции (анизотропии) в ряде случаев достаточно было получить спектры задержанных совпадений для двух выбранных углов, (например, θ = 90^0 и 180^0).

В тех случаях, когда $A_4 = 0$ или $A_4 << A_2$, анизотропия угловой корреляции, определяется функцией R(t) как относительная разность:

$$R(t) = 2\frac{N(180°,t) - N(90°,t)}{N(180°,t) + 2N(90°,t)}, \quad (10)$$

где N(90°, t) – спектры задержанных совпадений при расположении детекторов под углом 90°, N(180°, t) – спектры задержанных совпадений при расположении под углом 180° [4,50].

Упрощенно, функция возмущенной угловой корреляции переписывается из уравнение (10) в уравнение (11):

$$R(t) = A_2 G_2(t) Q_2, \quad (11)$$

где Q_2 – геометрическая поправка, зависящая от размера и типа детектора.

Динамический характер возмущения, присущий жидкостным образцам, может быть описан двумя уравнениями (12) и (13):

$$G_2(t) = e^{-\lambda_k t} \text{ (Дифференциальный фактор)}, \quad (12)$$

где константа релаксации λ_k = $K\omega_Q^2\tau_C$, а корреляционное время выражается $\tau_C = \frac{4}{3}\pi a^3 \frac{\eta}{kT}$, где η – вязкость при температуре T;

$$G_2(\infty) = \frac{1}{\tau}\int_0^\infty e^{-\lambda_k t} e^{\frac{1}{\tau}} d\tau = \frac{1}{1+\lambda_k \tau} \text{ (Интегральный фактор)}, \quad (13)$$

где τ – время жизни промежуточного состояния.

Интегральный фактор возмущения $G_2(\infty)$ дает меньше информации о СТВ, по сравнению с дифференциальным $G_2(t)$. При этом, интегральный фактор

позволяет расширить круг радионуклидов (таблица 5), используемых в методе ВУК.

Спектр ВУК может быть описан двумя экспонентами в случае наблюдения двух «фракций» [52,106]:

$$G_2(t) = a_1 e^{-\lambda_2^{(1)} t} + (1 - a_1) e^{-\lambda_2^{(2)} t}, \quad (14)$$

Однако уравнение (14) с 3 независимыми параметрами малоэффективно использовать для описания спектров всех радионуклидов, исследуемых методом ВУК в рамках данной работы. К сожалению, и параметр $G_k(\infty)$ (ур. (13)) при небольшом значении τ (времени жизни промежуточного уровня (1-2 нс)) малочувствителен к изменениям внеядерных полей, как в случае изотопов европия (1,396 нс и 1,184 нс). Но, если выполняется условие $\left|\lambda_2^{(1)} - \lambda_2^{(2)}\right| \cdot t \leq 1$ (характерно для обоих изотопов европия ^{152,154}Eu с малым временем жизни промежуточного уровня) то целесообразно обрабатывать ВУК спектры следующим выражением [4]:

$$G_2(t) \approx e^{-L_2 t}, \quad (15)$$

где L_2 – обобщенный параметр релаксации.

При этом параметр L_2 будет подходящим для изучения распределения металлов по формам комплексов с учетом варьирования характеристик растворов (pH, концентрация лигандов и т.п.). В большинстве случаев параметр L_2 (ур. (15)) будет подходящим для характеристики состояний и ^{111}In и ^{111m}Cd, с гораздо большим временем жизни промежуточного уровня, хотя для них параметр $G_k(\infty)$ является более релевантным и чувствительным для изучения переходов между их физико-химическими формами.

2.2.1 Разработка методики определения констант устойчивости комплексов

Для изучения комплексообразования исследуемых радиометаллов с хелаторами приготавливались серии образцов комплексов при одинаковой ионной силе, концентрации хелатора и активности радионуклида в системе в широком диапазоне pH. Так, для комплексов ^{111}In, ^{111m}Cd, ^{152}Eu и ^{154}Eu с DTPA были приготовлены серии растворов с ионной силой I = 0,5 ($HClO_4$, $NaClO_4$),

концентрацией DTPA 10^{-4} М, при pH до 5 ($HClO_4$, $NaClO_4$, NaOH), которые далее были измерены на спектрометре ВУК.

Константа устойчивости (*K*) комплекса может быть определена по уравнению:

$$MY^{n-x} = M^{n+} + Y^{x-}: \qquad K = \frac{[MY^{n-x}]}{[M^{n+}][Y^{x-}]}, \tag{16}$$

где M – ион металла, Y – хелатор.

Так как DTPA является пятиосновной кислотой x = 5, n^+ – степень окисления металла.

Принимаем, что в растворе присутствует две формы металла – в свободной форме и в комплексе с хелатором: MY^{n-x} и M^{n+}. Тогда расчетный интегральный фактор возмущения ВУК можно расписать как:

$$G_2(\infty)^{calc} = G_2(\infty)^{M^{n+}} \cdot X_{M^{n+}} + G_2(\infty)^{MY^{n-x}} \cdot X_{MY^{n-x}}\ , \tag{17}$$

где $G_2^{M^{n+}}$ и $G_2^{MY^{n-x}}$ факторы возмущения ВУК для иона металла (в свободной форме) и в комплексе, соответственно;

$X_{MY^{n-x}}$ – мольная доля комплекса металла;

$X_{M^{n+}}$ – мольная доля свободного иона металла, которая определяется по следующему уравнению:

$$X_{M^{n+}} = \frac{[M^{n+}]}{[M^{n+}] + [MY^{n-x}]}. \tag{18}$$

Таким образом, если мы используем обобщенный параметр релаксации L_2, уравнение (17) может быть переписано как:

$$L_2^{\mathrm{calc}} = L_2^{M^{n+}} \cdot X_{M^{n+}} + L_2^{MY^{n-x}} \cdot X_{MY^{n-x}}. \tag{19}$$

Далее, используя уравнения (17) и (19), получаем:

$$\mathrm{L}_2^{\mathrm{calc}} = L_2^{M^{n+}} \cdot \left(\frac{1}{1 + K \cdot [Y^{x-}]}\right) + L_2^{MY^{n-x}} \cdot \left(1 - \frac{1}{1 + K \cdot [Y^{x-}]}\right). \tag{20}$$

$$[Y^{x-}]=[\mathrm{DTPA}]=\frac{C_Y}{\frac{[H^+]^5}{K_5K_4K_3K_2K_1}+\frac{[H^+]^4}{K_5K_4K_3K_2}+\frac{[H^+]^3}{K_5K_4K_3}+\frac{[H^+]^2}{K_5K_4}+\frac{[H^+]}{K_5}+1}, \quad (21)$$

где C_Y – концентрация хелатора равная 10^{-4} М; K_1–K_5 – константы протонирования DTPA, равные pK_1 = 1,5; pK_2 = 2,64; pK_3 = 4,27; pK_4 = 8,6; pK_5 = 10,58.

2.3 Метод ТСХ

Весьма доступным и удобным методом анализа металлокомплексов является метод тонкослойной хроматографии (ТСХ), основанный на различии скорости перемещения компонентов смеси в неподвижной фазе (тонкий слой сорбента) при их движении в потоке подвижной фазы. Чаще всего в качестве неподвижной фазы используются алюминиевые пластины с нанесенным слоем силикагеля (iTLC-SG), и реже бумажные пластины с нанесенным слоем кремниевой кислоты (iTLC-SA) ввиду высокой стоимости. Анализ радиофармпрепаратов методом тонкослойной хроматографии проводят путем нанесения нескольких микролитров анализируемой реакции на линию старта пластины. После полного высыхания пластинка помещается в стеклянную емкость с раствором подвижной фазы (элюент). После прохождения растворителем практически через всю длину пластины ее вынимают и просушивают. Далее пластины анализируют с помощью радиосканера с сцинтилляционным детектором, считывающего количество событий по всей длине неподвижного слоя, и определяют радиохимический выход (РХВ).

В рамках данной работы для оценки радиомечения использовали широко известные хелаторы DOTA и DOTATOC в диапазоне концентраций (10^{-3}–10^{-7} М). Исходные растворы DOTA (10^{-2} М) и DOTATOC (10^{-3} М) готовили в сверхчистой деионизированной воде (Supelco 1.01262), с последующим серийным разведением до концентраций 10^{-7} М и использовали для реакций радиоактивного мечения с радиометаллами. В качестве системы ТСХ использовали пластинки iTLC-SG (Agilent Technologies) и раствор цитрата натрия (0,4 М, pH 4) для подвижной фазы.

При данных параметрах комплексы с хелатором остаются на линии старта (R_f = 0), а свободные формы металла двигаются вместе с элюентом подвижной фазы (R_f = 1). РХВ определяли с использованием радио-сканера AR-2000 TLC и последующим анализом с помощью программного обеспечения WinScan V3_14.

2.4 Методика определения коэффициентов распределения

В разработке радиохимического разделения на основе твердофазной хроматографии ключевым параметром являются коэффициенты распределения рассматриваемых элементов, так как они характеризуют сорбцию элемента на той или иной смоле в определенной среде. Чем больше отношение коэффициентов распределения, то есть коэффициента разделения элементов, тем эффективнее разделение этих элементов [78].

Коэффициент распределения определяется как отношение концентрации вещества в различных фазах, находящихся в равновесии. При использовании метода радиоактивных меток для определения коэффициентов распределения вместо отношения концентрации используется отношение активностей элемента в двух фазах (подвижной и неподвижной). Таким образом, формула для определения коэффициента распределения (K_d) записывается как:

$$K_d = \frac{Ceq1}{Ceq2} = \frac{Aeq1}{Aeq2} = \frac{(A_0 - A_{eq})}{A_{eq}} * \frac{V}{m}, \quad (22)$$

где C_{eq1} – концентрация вещества в неподвижной фазе, C_{eq2} – концентрация вещества в подвижной фазе; A_{eq1} – активность неподвижной фазы (смолы) в Бк, A_{eq2} – активность подвижной фазы в Бк, V – объем раствора, находящегося в равновесии (мл), m – масса смолы (г).

Для определения коэффициентов распределения применялся статический метод с использованием радиоактивных меток: навеску смолы (50 мг) перемешивают с раствором (1 мл), содержащим анализируемый радионуклид, в подходящем сосуде, после достижения равновесия (в течение 2 дней)

периодическим встряхиванием подвижную и неподвижную фазу разделяют центрифугированием и фильтрацией, и анализируют содержание радионуклида в отделяемой фракции. Для определения активности использовали гамма-спектрометр Canberra из сверхчистого германия (HPGe) с программным обеспечением Genie-2000. На каждом этапе проводили взвешивание на аналитических весах. Далее по формуле (22) определялись коэффициенты распределения. Ошибка определения K_d зависела от пробоподготовки, измерений активности и массы, а также от определения активности неподвижной фазы путем вычисления разности, и была оценена в 10%.

Получив тренд сорбции желаемых радионуклидов на смоле в диапазоне концентраций используемых растворов/смеси растворов, можно разработать или скорректировать схему разделения элементов. Чем больше коэффициент распределения, тем сильнее сорбция элемента на смоле в данной среде, и наоборот, чем меньше коэффициент распределения радионуклида, тем слабее его сорбция на смоле, и тем легче элюировать этот элемент со смолы в данных условиях.

Глава 3. РАЗРАБОТКА МЕТОДОВ ПОЛУЧЕНИЯ РАДИОНУКЛИДОВ

3.1 Получение ^{111}In из облученных мишеней Ag

Мишень ^{109}Ag облучали на ускорителе альфа-частиц У-200 Лаборатории ядерных реакций ОИЯИ с энергией E_{α}=30 МэВ для получения целевого радионуклида ^{111}In по реакции ^{109}Ag(α,2n)^{111}In. Радиохимическое разделение от материала мишени и примесей проводилось по методике, описанной Философовым и др [107]. Кратко, мишень растворяли в концентрированной HNO_3 через 2 дня после облучения с целью минимизации активности ^{109}In ($T_{1/2}$ = 4,2 ч) и ^{110}In ($T_{1/2}$ = 4, 9 ч). Далее, добавляли $La(NO_3)_3$ и раствор аммиака для достижения pH ≥8 с целью соосаждения In вместе с $La(NO_3)_3$, в то время как Ag и Cd оставались в растворе. Затем, центрифугировали осадок $La(OH)_3$In* и растворяли в HNO_3 и осаждали аммиаком. Данную процедуру повторяли 5 раз. Потери ^{111}In при многократном соосаждении и растворении оцениваются менее 5%. Дальнейшую очистку ^{111}In проводили с помощью ионообменной хроматографии на катионите Dowex 50W×8 (200–400 меш, H^+ форма) и растворов соляной кислоты, смывали ^{111}In раствором 0,5 М HCl. Элюат ^{111}In упаривался досуха и растворялся в 0,1 М HCl. Процедура повторялась на колонке Aminex A6. ^{111}In смывался в 50 мкл 0,5 М HCl.

3.2 Получение ^{111}In из облученных мишеней Sb

Мишень Sb (1 г) облучали на Фазатроне ЛЯП (ОИЯИ) протонами энергией 600 МэВ для получения целевого радионуклида ^{111}In по реакции spallation (глубокого расщепления). Получение ^{111}In из мишени сурьмы, облученной протонами высокой энергии перспективно в виду высокого выхода реакции на толстой мишени из-за большого эффективного пробега протонов таких энергий и относительно неплохого сечения реакции (рисунок 12). Кроме того, открывается возможность совокупной наработки и разделения других интересных для ядерной медицины радионуклидов (^{119m}Te, ^{117m}Sn, ^{119}Sb) [2].

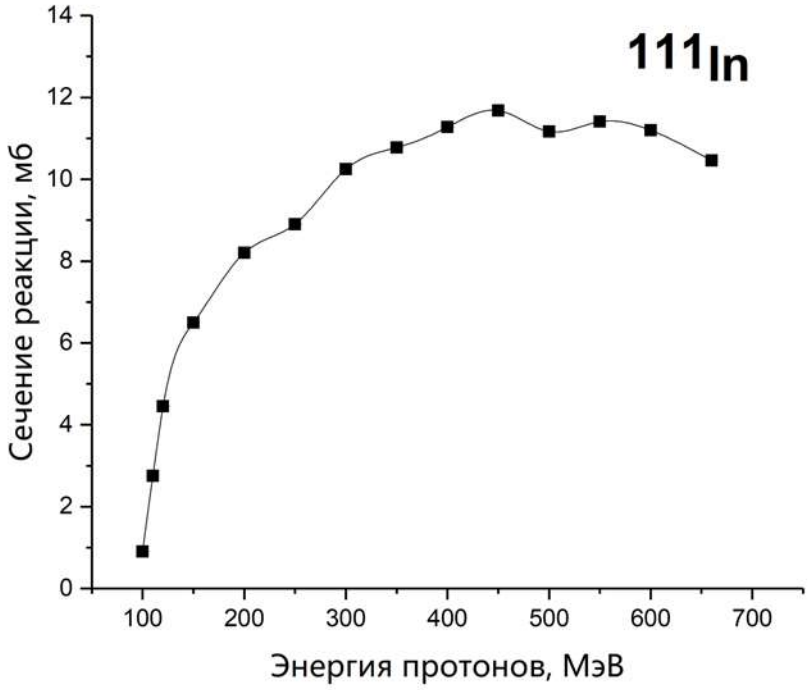


Рисунок 12 – Сечение реакции ^{111}In при облучении сурьмяной мишени протонами. Расчеты выполнены с использованием кода FLUKA [18]

Мишень была изготовлена из металлической природной Sb (99,99 %). Так как при комнатной температуре сурьма является очень хрупким поликристаллическим материалом, состоящим из крупных монокристаллов (5 – 10 мм), её механическая обработка достаточно затруднена. Поэтому пластинки из Sb отливались из расплава и далее подвергались непременному охлаждению для получения мелкокристаллической структуры. Далее они шлифовались для получения хорошего теплового контакта с охлаждаемым держателем (рисунок 13). Готовая мишень массой 1 г была облучена протонами энергией 600 МэВ на протяжении 3 часов с током 1 мкА. Толщина по пробегу протонов составляла 10 г/см^2 (рисунок 13). С целью распада короткоживущих радионуклидов последующее разделение проводилось по истечению 2 дней после облучения [2].

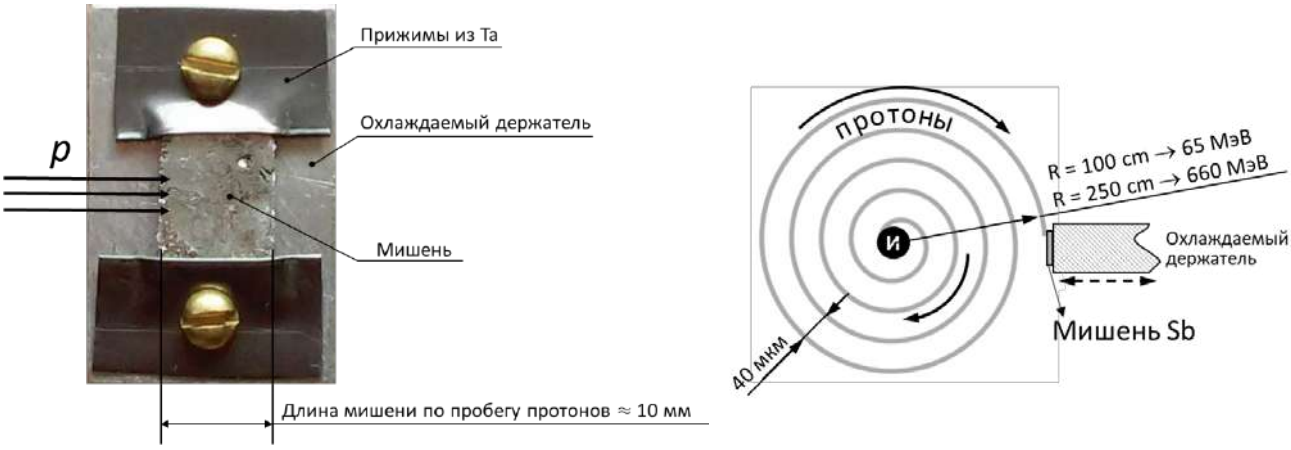


Рисунок 13 – Мишень из природной сурьмы и схема облучения на Фазатроне ЛЯП ОИЯИ

На конец облучения мишени сурьмы протонами энергией 600 МэВ были наработаны радионуклиды, представленные в таблице 7. Радионуклиды идентифицировали с помощью γ-спектрометра Ortec с полупроводниковым детектором из сверхчистого германия (HPGe) с программным обеспечением Samar. Мертвое время в течение измерений не превышало 7%.

Таблица 7 – Выход радионуклидов (на конец облучения) при облучении мишени сурьмы протонами 600 МэВ и их значимые гамма-линии

Радионуклид	Выход, МБк/мкАч	γ-линии (кэВ) и их интенсивность
^{87}Y	3,2	388,576 (82,2 %) 484,805 (89,8 %)
^{88}Zr	1,0	392,87 (97,30 %)
^{89}Zr	4,7	909,15 (99,04%)
^{101m}Rh	22	306,857 (81 %)
^{106m}Ag	7,4	717,34 (28,9 %) 1045,83 (29,6 %)
^{111}In	53	171,28(90,7%) 245,35 (94,1 %)
^{114m}In	1,0	190,27 (15,56 %)
^{117m}Sn	3,2	158,56 (86,4 %)
^{119m}Te	3,2	153,59 (66%) 1212,73 (66,1 %)
^{120m}Sb	12,8	1023,3 (99,4%) 1171,7 (100%)

Разработанная схема разделения облученной сурьмяной мишени состояла из 3 стадий (рисунок 14). Такая схема позволяет надежно очистить целевой радионуклид от материала мишени со степенью очистки порядка 10^3 на каждой стадии. При разработке схемы разделения важно учитывать, что Sb выпадает в осадок в соляной кислоте при концентрации <4 М HCl.

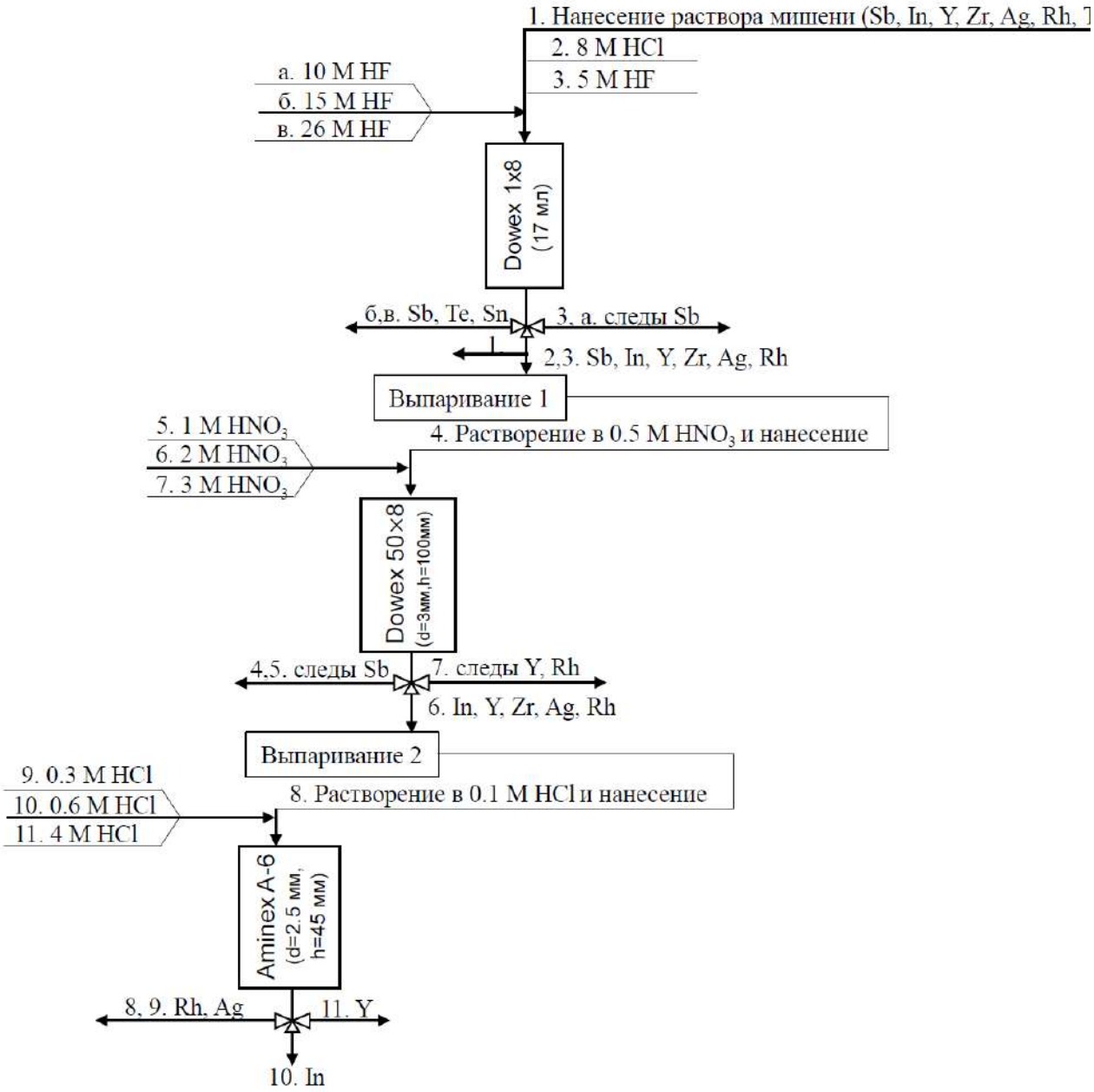


Рисунок 14 – Схема выделения радионуклидов из облученной протонами 600 МэВ сурьмяной мишени

Стадия 1. Мишень растворяли в 10 мл царской водки при нагревании. Далее раствор мишени разбавляли 6 M HCl до 50 мл. Полученный раствор наносили на анионит Dowex 1×8 (Cl^--форма, 100–200 меш, высота 100 мм, диаметр 15 мм).

Целью первой стадии является очистка от макроколичеств сурьмы. Элюирование радионуклидов проводилось сначала раствором 8 M HCl, а далее растворами фтористоводородной кислоты с увеличением концентрации от 5 до 26 M (рисунок 14). В растворах 8 M HCl и 5 M HF элюировались ^{111}In, ^{101m}Rh, ^{106m}Ag,

^{89}Zr, ^{87}Y, следы Sb. В более концентрированных растворах фтороводородной кислоты элюируются ^{119m}Te, ^{117m}Sn и следы Sb, далее эти фракции использовались для выделения теллура на смоле UTEVA и для генератора ^{119m}Te/^{119}Sb. Объем фракций составлял 5 мл. Основная часть Sb сорбировалась на колонке за счет высокого значения K_d (>1000) на анионите в используемой среде [76]. Вместе с индием, раствором 5 М HF элюируются ^{89}Zr (IV) и ^{87}Y (III), которые отделялись на стадиях 2 и 3. В растворах 15 М и концентрированной фтороводородной кислоты вымывались ^{119m}Te и ^{117m}Sn с примесью сурьмы, данные фракции далее использовались для отделения Te от Sn. Выбранные фракции, указанные заштрихованной областью на Рис. 15, выпаривались и использовались для дальнейшей очистки на стадии 2.

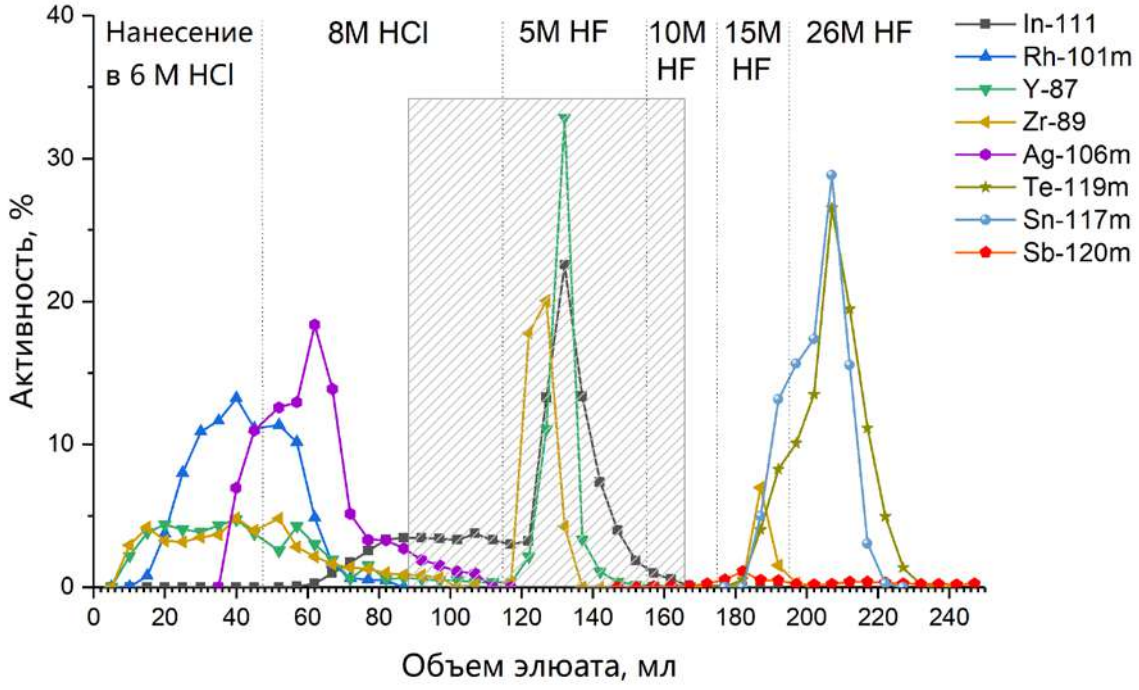


Рисунок 15 – Хроматограмма 1 стадии разделения на анионите Dowex 1×8 (Cl^--форма, 100–200 меш)

Стадия 2. На второй стадии проводили дополнительную очистку фракций, содержащих индий, от микроколичества сурьмы. Фракции из предыдущей стадии, содержащие целевой радионуклид ^{111}In, а также примеси в виде микроколичеств

^{120m}Sb, ^{101m}Rh, ^{106m}Ag, ^{89}Zr и ^{87}Y были выпарены досуха и разбавлены 0,5 М HNO_3. Данный раствор был нанесен на катионитную колонку Dowex 50×8 (H^+-форма, 200–400 меш, высота 100 мм, диаметр 3 мм). Элюирование проводили в 1, 2 и 3 М HNO_3 (рисунок 16). Объем фракций составлял 0,5 мл. In (III) вымывается с колонки раствором 2 М HNO_3. ^{120m}Sb вымывается во фракциях нанесения (0,5 М HNO_3) за счет высокой сорбции Sb на анионите в слабокислых растворах HNO_3 и домывается в 1 М HNO_3 вместе с ^{89}Zr и ^{101m}Rh. Трехвалентные ^{111}In и ^{87}Y вымываются вместе в 2 М HNO_3.

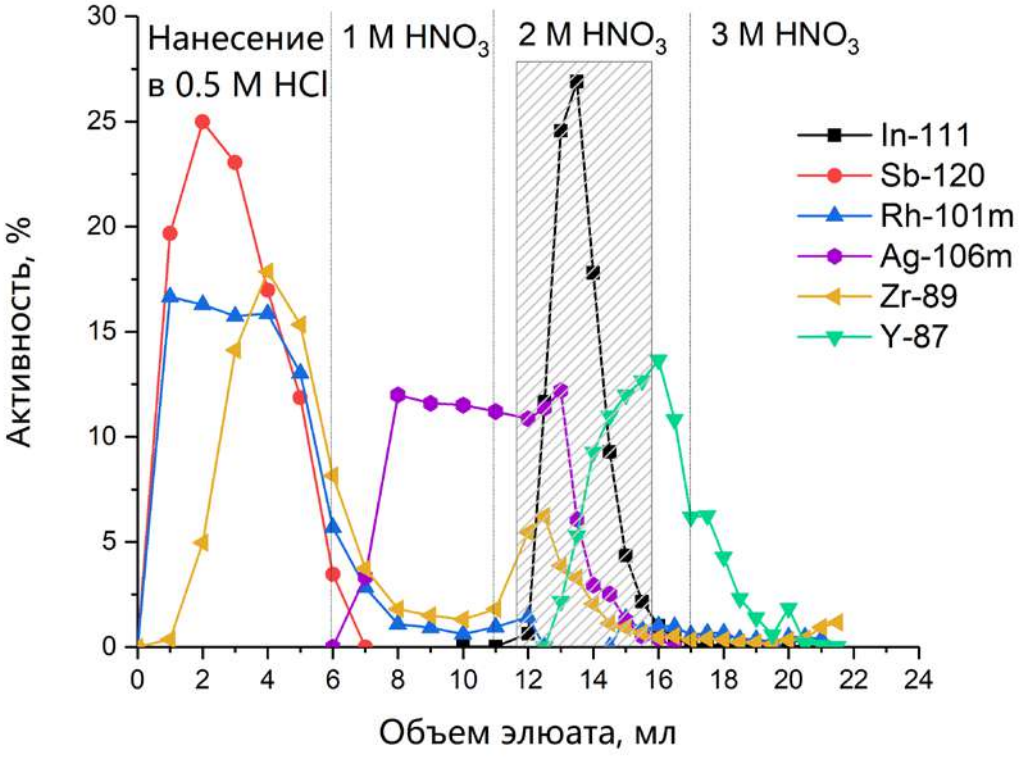


Рисунок 16 – Хроматограмма 2 стадии разделения на катионите Dowex 50×8 (H^+-форма, 200–400 меш)

Стадия 3. Последней стадией очистки индия было кондиционирование на колонке Aminex A6 (H^+-форма, высота 45 мм, диаметр 2,5 мм). Фракции ^{111}In в 2 М HNO_3 из предыдущей стадии (обозначены на рисунке 16 заштрихованной областью) были выпарены досуха и растворены в 0,1 М HCl, после чего раствор наносили на колонку. Колонку элюировали сначала раствором 0,3 М HCl (рисунок 17), при

этом объем фракций составлял 4 капли (≈ 100 мкл), а далее раствором 0,6 М HCl, с которым вымывается ^{111}In и раствором 4 М HCl (2 фракции объемом 700 мкл каждая).

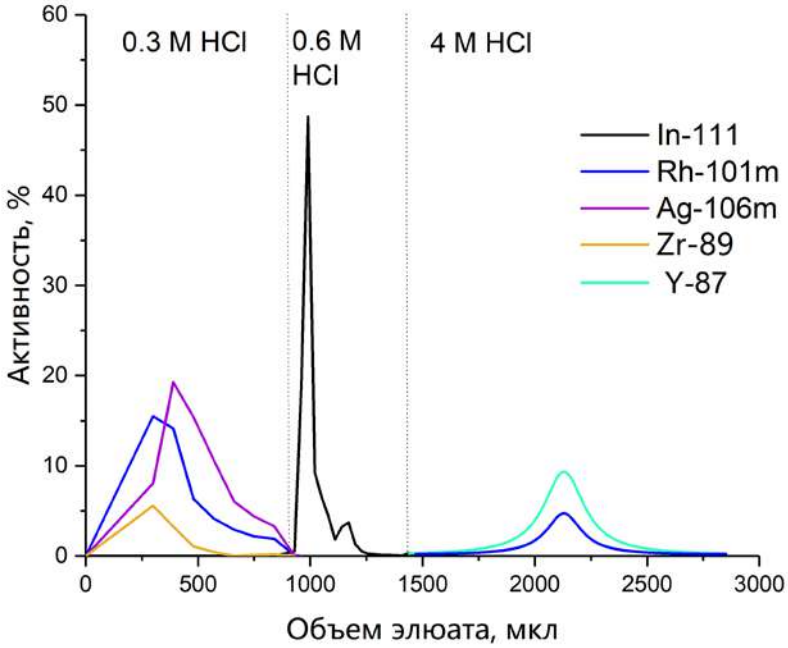


Рисунок 17 – Хроматограмма 3 стадии разделения на смоле Aminex A6 (H^+-форма, высота 45 мм, диаметр 2,5 мм)

При элюировании раствором 0,3 М HCl вымывались ^{101m}Rh, ^{106m}Ag и часть ^{89}Zr (рисунок 17), при этом 90 % циркония задерживается на колонке. Индий образует хлоридные комплексы и элюируется с колонки раствором 0,6 М HCl, что позволяет разделить трехвалентные In и Y. ^{87}Y далее полностью элюируется с колонки раствором 4 М HCl. Степень очистки от родия на данной стадии составила порядка 10^1, а степень очистки на всех трех стадиях – 10^4. При необходимости увеличения степени очистки от родия можно повторить стадию 2 на катионитной колонке Dowex 50×8. При использовании фракций ^{111}In в исследованиях методом ВУК примеси ^{101m}Rh и ^{114m}In (2 % от целевого изотопа на конец облучения) не оказывали сколько-нибудь значимого влияния. Конечные фракции в 0,6 М HCl анализировали методом МС-ИСП для оценки химической чистоты (таблица 8).

Анализ проводили по истечении более 10 периодов полураспада наиболее долгоживущего радионуклида (^{114m}In).

3.2.1. Получение ^{119m}Te

Фракции, содержащие необходимые радионуклиды, в растворах 15–26 М HF из стадии 1 (рисунок 14) были выпарены, а далее растворены и нанесены на колонку в 8 М HCl. Разделение проводили на стандартной колонке UTEVA (TrisKem International) объемом 1 мл (диаметр 10 мм).

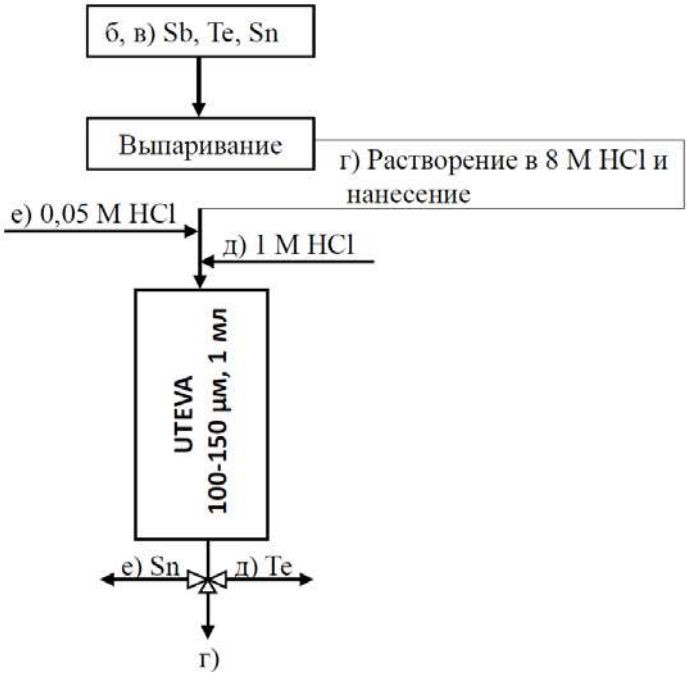


Рисунок 18 – Схема разделения ^{119m}Te/^{117m}Sn

При разработке методики (рисунок 18) учитывались коэффициенты распределения целевых элементов на смоле UTEVA [108]. В 8 М HCl оба элемента имеют достаточно высокие значения коэффициента распределения K_d (Sn) = 850, K_d (Te) = 320, что позволяет сорбировать их на смоле при нанесении. В 1 М HCl K_d (Sn) = 490, K_d (Te) = 5,1, что позволяет десорбировать ^{19m}Te, в то время как ^{117m}Sn надежно задерживается на смоле. Теллур элюируется с колонки раствором 1 М HCl, далее олово вымывается раствором 0,05 М HCl (рисунок 16). Объем фракций составлял 0,5 мл. Вместе с этими элементами также десорбируется ^{120m}Sb в

количестве менее 15 кБк (0,01 % от материала мишени Sb). Целью данного этапа было разделить только Te от Sn. Если требуется очистка от Sb, то следует повторить разделение на анионообменной смоле (стадия 1).

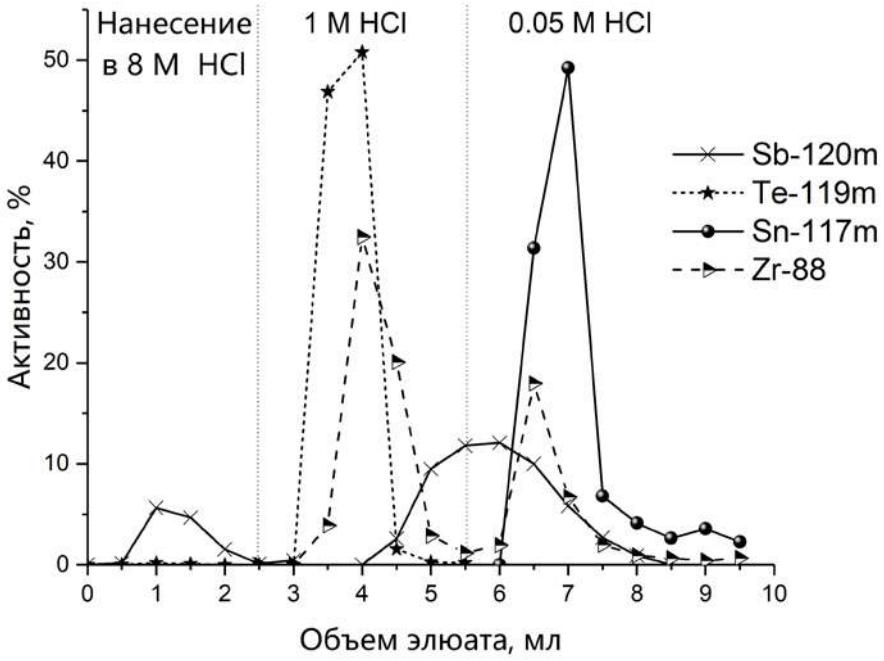


Рисунок 19 – Хроматограмма разделения Te/Sn на смоле UTEVA

Кроме этого, интересно заметить, что теллур в данной системе вымывается вместе с четырехвалентным цирконием (рисунок 19). При целевой наработке ^{119m}Te облучением сурьмы протонами 30–70 МэВ (рисунок 20) радионуклиды циркония не будут нарабатываться, а высокие сечения реакции в диапазоне этих энергий позволят получать ^{119m}Te высокой удельной активности для разработки генератора ^{119m}Te-^{119}Sb.

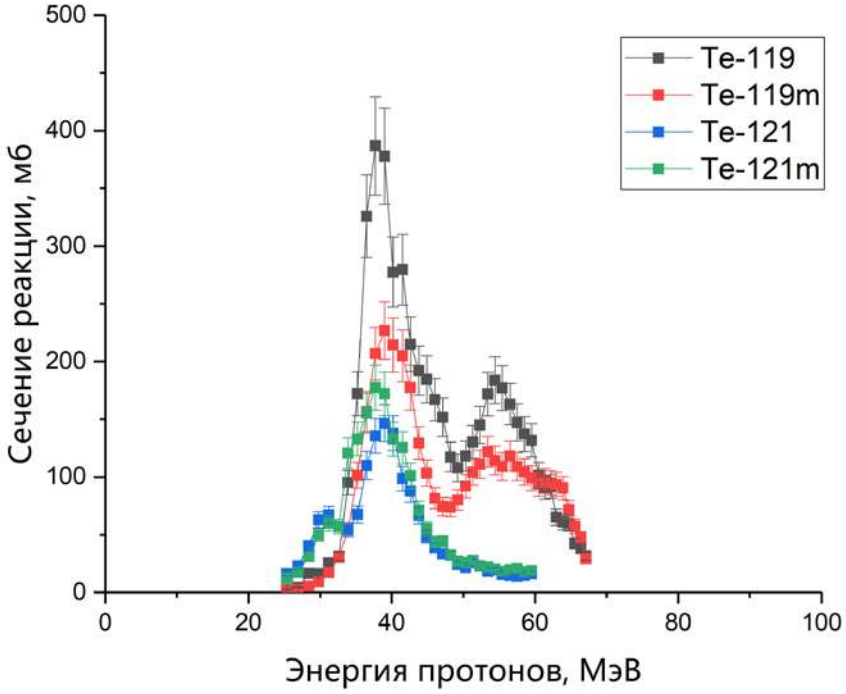


Рисунок 20 – Сечение реакции (мб) от энергии протонов (МэВ) для изотопов теллура при облучении сурьмяной мишени протонами средних энергий. Расчеты выполнены с использованием кода FLUKA

Оценка химической чистоты

Масс-спектрометрия с индуктивно-связанной плазмой была использована для определения концентрации примесных ионов металлов в конечных фракциях препарата радиоиндия. Анализ проводился на спектрометре Thermo Scientific iCap-Qc в центре коллективного пользования РХТУ имени Д.И. Менделеева. Для количественной калибровки применялись многоэлементные стандарты High Purity Standards: ICP-MS-68 Solution «A» и ICP-MS-68A Solution «B». Конечные фракции, содержащие целевой ^{111}In в 0,6 М HCl, были выпарены и разбавлены 2% HNO_3 с добавлением внутреннего стандарта In. Концентрации ряда примесных металлов в конечных фракциях радиоиндия указаны в таблице 8 в ppb (мкг/л).

Таблица 8 – Определение примесей конечных фракций методом МС-ИСП

Примеси	Концентрация примесей (ppb) в конечных фракциях препарата In				
	1	2	3	4	5
Mg	21,40	15,30	27,40	15,70	16,00
Al	33,20	33,50	44,50	27,70	35,40
Mn	6,88	7,58	4,07	3,92	5,09
Fe	112	145	116	107	34,10
Zn	29,80	36,50	41,00	11,10	21,60
Ga	0,01	0,01	0,03	0,01	0,02
As	1,38	1,30	1,18	0,96	1,35
Sr	0,65	0,62	1,27	0,58	0,66
Y	0,04	0,03	0,05	0,03	0,03
Zr	*	*	*	*	*
Ag	0,56	0,53	0,56	0,57	0,62
Sn	1,78	1,10	1,12	0,48	0,52
Sb	0,52	0,31	0,44	0,64	9,05
Te	0,04	0,05	0,05	0,04	0,04
Bi	0,01	0,03	0,05	0,01	0,01

* – ниже предела обнаружения ($1 \cdot 10^{-5}$ ppm).

Из таблицы 8 видно, что концентрация Sb в конечных фракциях составила менее 50 ppb, что соответствует превосходной степени очистки (более 10^6). Примеси других металлов (Fe, Al, Ag, Sn, Te) составляют менее 100 ppb, что соответствует высокой химической чистоте.

3.3 Получение ^{111m}Cd из генератора ^{111}In/^{111m}Cd

^{111m}Cd был получен из радионуклидного генератора ^{111}In/^{111m}Cd по методике, основанной на экстракционной хроматографии с использованием ди-2-этилгексил фосфорной кислоты (Д2ЭГФК) в качестве экстрагента [109]. Материнский ^{111}In был получен по реакции ^{109}Ag(α,2n)^{111}In и очищен способом, описанным в разделе

3.1.1. В качестве носителя использовали силикагель КСК-2.5 (75–100 мкм). Экстракционную хроматографическую колонку с силикагелем и нанесенной Д2ЭГФК промывали 11 М HCl (3 мл) и далее 0,2 М HCl (3 мл). Генератор можно элюировать каждые 6 часов по достижению равновесия между материнским и дочерним радионуклидом. Начальная активность генератора составляла 740 МБк.

3.4 Получение ^{152}Eu и ^{154}Eu из облученных мишеней Eu

Радионуклиды ^{152}Eu и ^{154}Eu были наработаны при облучении смеси стабильных ^{151}Eu и ^{153}Eu на ядерном реакторе НИИАР (г. Димитровград) с последующей масс-сепарацией. Полученная смесь содержала ^{151}Eu, ^{152}Eu, ^{153}Eu, ^{154}Eu и ^{155}Eu. Алюминиевую фольгу (мишень) растворяли в концентрированной HCl. Дальнейшую очистку ^{152}Eu/^{154}Eu проводили с помощью ионообменной хроматографии на катионитах Dowex 50×12 (30–40 мкм) и Dowex 50W×8 (–400 меш). Раствор мишени выпаривали досуха, снимали водой с подложки и наносили на колонку (Dowex 50×12), далее элюировали колонку раствором 4 М HCl. Такую же процедуру проводили на второй колонке (Dowex 50W×8). Примесь ^{152}Eu в ^{154}Eu и ^{154}Eu в ^{152}Eu составила не более чем 0,5% и была оценена с помощью γ-спектрометра Ortec с программным обеспечением Samar. Конечные фракции в 4 М HCl высушивали на подложках и затем снимали раствором DTPA, с последующим добавлением растворов $HClO_4$, $NaClO_4$, NaOH. Концентрация хлорной кислоты и перхлората натрия варьировалась так, чтобы ионная сила раствора оставалась постоянной и равной I = 0,5. Активность европия в каждом образце составляла от 50 до 70 кБк. Объем каждого образца составлял 0,5 мл, а конечная концентрация DTPA составляла 10^{-4} М. Полученный препарат измерялся на спектрометре ВУК. Определение pH образцов проводилось после измерений ВУК посредством измерения на стандартном pH-метре (Thermo Fisher Scientific) с микроэлектродом.

3.5 Получение ^{44}Sc из облученных мишеней Ca

Изотопы ^{44g}Sc и ^{44m}Sc получали по реакции ^{44}Ca(p,n)^{44}Sc при облучении природного кальция протонами низкой энергии. В качестве мишени использовали

металлический кальций 99% (Sigma Aldrich) с изотопным содержанием ^{40}Ca (96,94%), ^{42}Ca (0,647%), ^{43}Ca (0,135%), ^{44}Ca (2,086%), ^{46}Ca (0,004%), и ^{48}Ca (0,187%). Мишень была изготовлена следующим образом: сначала была спрессована таблетка из кальция (68–70 мг, толщина 0,3 мм, диаметр 10 мм), используя гидравлический пресс, далее эта таблетка помещалась в углубление алюминиевого диска (0,3 мм) и прессовалась под давлением 5 МПа. Полученная мишень (рисунок 21) сразу упаковывалась под вакуумом для минимизации окисления кальция на воздухе перед облучением. Далее мишень была облучена на циклотроне TR13 (TRIUMF, Канада) с энергией 12,8 МэВ и током 10 мкА в течение 1 часа для получения изотопов ^{44m}Sc и ^{44g}Sc. Облученную мишень оставляли на 2 часа для того, чтобы все короткоживущие радионуклиды распались, и доза на персонал снизилась. На конец облучения получали 100 МБк целевого ^{44g}Sc, а также другие изотопы скандия (Таблица 9).

Рисунок 21 – Мишень из природного кальция перед облучением

Таблица 9 – Активность изотопов скандия при облучении мишеней ^{nat}Ca протонами с энергией 12,8 МэВ (10 мкА, 1 час), значимые гамма-линии и их интенсивность

Изотоп	Активность на конец облучения, МБк (n = 9)	γ-линии (кэВ) и их интенсивность (%)
^{43}Sc	2,63±0,44	372,9 (22,5%)
^{44g}Sc	100±7	1157 (99,8867 %)
^{44m}Sc	0,61±0,07	271,251 (86,72 %)
^{47}Sc	0,38±0,04	159,381 (68,3%)
^{48}Sc	0,73±0,12	983,526 (100 %) 1312,120 (100 %)

Облученную мишень растворяли в деионизированной воде (6 мл) до образования гидроксида кальция. Подложку мишени (Al диск) извлекали и добавляли концентрированную HCl для растворения гидроксида кальция и доведения концентрации раствора до 6 М HCl. Полученный раствор наносили первую колонку [3].

Для разработки схемы разделения были определены коэффициенты распределения Sc (III) на катионообменной смоле в растворах альфа-оксиизобутирата (таблица 10). Известно, что оксикислоты, а также их аммониевые соли применяются для разделения смесей щелочноземельных и редкоземельных элементов, а также лантаноидов [76,110–114]. Для этого, сначала брали 10 г катионита Dowex 50W×8 (200–400 меш, H^+-форма) и промывали большим количеством раствора 1 М NH_4Cl, чтобы перевести смолу в NH_4^+-форму. После чего смола просушивалась при комнатной температуре в течение 2 дней. В каждую пробирку Eppendorf (1,5 мл) помещалась навеска 100 мг просушенной смолы Dowex 50W×8 (200–400 меш, NH_4^+-форма), и добавляли 1 мл раствора NH_4-α-HIB (pH 4,8) в интервале концентраций от 0,04 М до 0,12 М (радиоактивный стоковый раствор ^{44}Sc 35±5 МБк в 0,2 М NH_4-α-HIB). Далее определяли K_d по методике,

описанной в главе 2 (п. 2.4). Все шаги определения коэффициентов распределения контролировали по массе с помощью аналитических весов. Стоит отметить, что в данном случае анализировали изомер скандия – ^{44m}Sc ($T_{1/2}$ = 56,61 ч) в виду более длительного времени жизни, подходящего для данного исследования. Примечательно то, что для скандия коэффициенты распределения в этих условиях ранее определены не были.

Таблица 10 – Коэффициенты распределения Sc (III) на катионообменной смоле Dowex 50W×8 (200–400 меш) в растворах NH_4-α-HIB

C(NH_4-α-HIB), M	K_d
0,04	12,8
0,05	5,8
0,06	3,7
0,07	2,7
0,08	2,9
0,09	1,8
0,10	1,0
0,11	1,2
0,12	1,8

Предложенная схема разделения состоит из двух этапов (рисунок 22): разделение на экстракционной смоле DGA (branched, 50–100 мкм) и последующая очистка на катионообменной смоле Dowex 50W×8 (200–400 меш). Сначала раствор мишени наносили на колонку DGA, используя перистальтический насос (скорость потока 1,1 мл/мин). Из-за разницы в коэффициентах распределения на смоле DGA, целевой радионуклид ^{44}Sc задерживался на смоле в растворе 6 M HCl, в то время как Ca смывался с колонки (рисунок 23) [115]. Далее колонку дополнительно промывали раствором 6 M HCl (V=5 мл), чтобы избавиться от следов кальция. Затем колонку промывали раствором 0,05 M HCl (V=5 мл) и прямотоком переносили раствор на следующую колонку – Dowex 50W×8, предварительно

промытую раствором соляной кислоты той же концентрации. Через катионит пропускали раствор 0,5 М NH_4Cl, чтобы перевести смолу из H^+ в NH_4^+ форму. Наконец, колонку элюировали раствором 0,1 М NH_4-α-HIB (pH 4,8) для получения целевого радионуклида $^{44m,g}Sc$ (V≈300 мкл). Концентрация элюирующего раствора α-оксиизобутирата была подобрана с учетом определенных ранее коэффициентов распределения скандия на катионите (таблица 10).

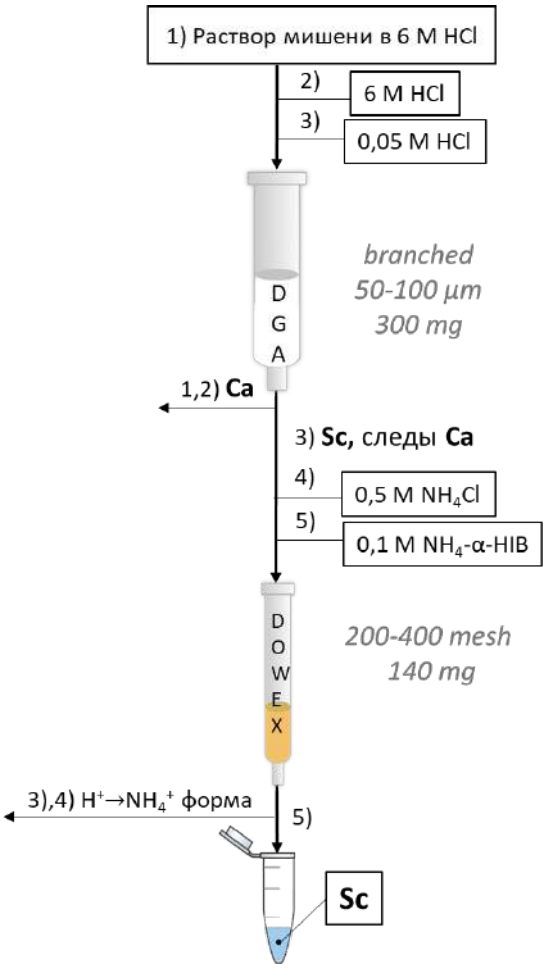


Рисунок 22 – Схема выделения ^{44}Sc из природной мишени Ca, облученной протонами 12,8 МэВ

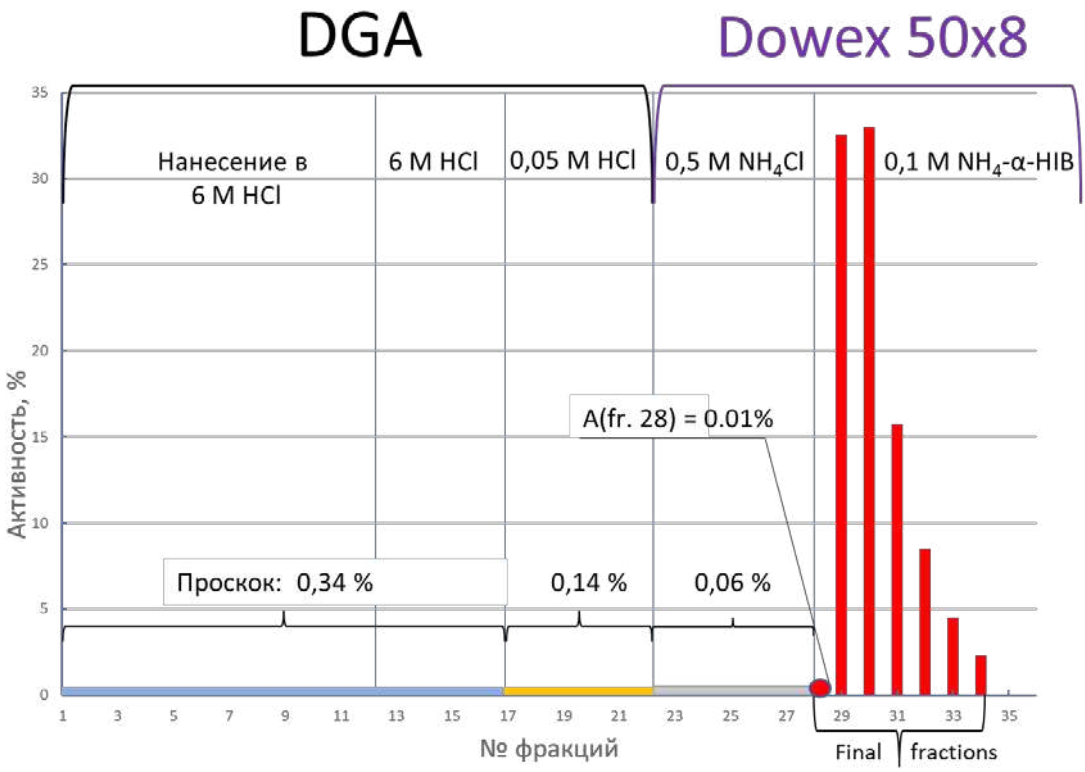


Рисунок 23 – Профиль элюирования ^{44}Sc с колонок DGA (branched, 50 -100 мкм) и Dowex 50W×8 (200-400 меш)

Разработанная схема разделения имеет несколько преимуществ: во-первых, двухступенчатая схема увеличивает фактор разделения целевого радионуклида на каждой стадии; во-вторых, использование катионообменной смолы на второй стадии обуславливает дополнительную очистку от органических примесей (нежелательных для последующего мечения) после использования экстракционного сорбента и растворов соляной кислоты высокой концентрации; в-третьих, среда конечной фракции 0,1 M NH_4-α-HIB (pH 4,8) благоприятна для последующего мечения и позволяет избежать дополнительной стадии (выпаривание, нейтрализация и т.д.). Более того, данная двухступенчатая система прямоточная, быстрая (время разделения = 15 мин) и не накладывает дополнительных временных затрат для полномасштабного производства и может быть полностью автоматизирована для использования в доклинической и клинической практике.

Оценка химической чистоты

Так как метод МС-ИСП оказывается нечувствительным к определению Ca в области низких концентраций в виду применения Ar-40 в качестве инертного газа, для определения концентрации кальция использовался кальций-селективный электрод (World Precision Instruments) и эталонный электрод (электрод DRIREF-2). Кальций-селективный электрод заполняли 1 мМ раствором $CaCl_2$ для получения стабильных показаний и повышения чувствительности при более низких концентрациях кальция. Зонд чувствителен к содержанию кальция в диапазоне от 100 ppm до 10 ppb. Перед проведением любых измерений строили калибровочную кривую с использованием серии разбавлений $CaCl_2$ с добавлением KCl для поддержания ионной силы 0,1. Для подготовки образцов к измерениям полные фракции или аликвоты многократно выпаривали досуха с добавлением деионизированной H_2O и разбавляли до 10 мл с добавлением 1 М KCl.

Для определения концентраций Al, Mn, Fe, Ni и Zn на каждом этапе схемы разделения проводили анализ методом МС-ИСП. Для подготовки образцов для измерений целые фракции или аликвоты многократно выпаривали досуха, а затем разбавляли раствором 2% HNO_3. Вся пластиковая посуда, используемая для анализа МС-ИСП, промывалась кислотами (HCI и HNO_3) для снижения концентрации остаточных ионов металлов. Все изотопы были получены в реакционной ячейке с He. Для калибровочных стандартов использовался исходный раствор IV-ICPMS-71A (10 ppm, Inorganic Ventures, 3% HNO_3) для приготовления серии стандартов: 0,1, 1, 2,5, 10, 25 и 100 ppb в 2% HNO_3. Этот исходный раствор содержал все измеряемые элементы. Раствор индия (200 ppb) был введен в систему для обеспечения постоянного сигнала индия в качестве внутреннего стандарта. Каждая серия стандартов и образцов состояла из 5 измерений. Данные по анализу примесей, включая раствор мишени Ca, показаны в таблице 11.

Таблица 11 – Анализ примесей фракций разделения Ca/Sc с использованием метода МС-ИСП и Ca-селективного зонда

			МС-ИСП					***Ca-электрод***
	Фракция	**Объем, мл**	**Al, ppm**	**Mn, ppm**	**Fe, ppm**	**Ni, ppm**	**Zn, ppm**	**Ca, ppm**
	Раствор мишени	12	125,0	1,000	33,00	2,000	10,00	5600
DGA колонка	DGA нанесение	12	100,0	1,000	18,00	2,000	12,00	3862
	6 M HCl элюат	5	3,000	0,065	0,112	0,012	0,008	403
	0,05 M HCl элюат	5	1,000	0,011	1,320	0,034	0,316	30
Dowex колонка	Dowex нанесение	5	0,045	0,004	0,354	0,010	0,218	*
	0.5 M NH_4Cl элюат	5	0,214	0,002	0,302	0,005	0,097	*
	Конечная фр. 28	0,053	0,061	0,001	0,121	0,006	0,022	*
	Конечная фр. 29	0,033	0,028	0	0,034	0	0,005	*
	Конечная фр. 30	0,033	0,060	0	0,090	0,001	0,007	*
	Конечная фр. 31	0,033	0,083	0,001	0,142	0,003	0,008	*
	Конечная фр. 32	0,033	0,035	0	0,067	0,001	0,022	*
	Конечная фр. 33	0,031	0,031	0,001	0,048	0,002	0,013	*
	Конечная фр. 34	0,033	0,019	0	0,041	0,001	0,009	*

Анализ примесей (таблица 11) показал достаточно конкурентоспособное разделение Sc от материала мишени, а также от других основных примесных металлов: Al и Fe. Очистка на колонке DGA показывает плохое разделение Ca ($1,9 \times 10^2$), которое значительно улучшено при использовании колонки Dowex 50 Wx8 ($\approx 10^5$). Видно, что концентрация Ca в конечных фракциях составляет меньше предела обнаружения, то есть < 10 ppb. Следует отметить, что фракции 29–30, содержащие основную активность ^{44}Sc, имеют низкие концентрации конкурирующих ионов металлов, что способствует эффективному радиомечению. Показано, что концентрация кальция в конечных фракциях намного ниже ранее

опубликованных данных по очистке скандия от кальция с помощью хроматографического разделения с использованием экстракционных и ионообменных смол [94].

3.6 Получение ^{135}La из облученных мишеней Ba

Подобно изготовлению мишени Ca, мишень из природного металлического Ba изготовлялась с использованием гидравлического пресса (Давление 4 МПа). Сначала изготавливалась таблетка из бария (диаметр 10 мм, толщина 0,3 мм), затем эта таблетка была спрессована в углубление алюминиевого диска. В качестве мишени использовали металлический барий 99,9% (Sigma Aldrich) с изотопным содержанием ^{132}Ba (0,14 %), ^{134}Ba (2,42 %), ^{135}Ba (6,59 %), ^{136}Ba (7,85 %), ^{137}Ba (11,23 %), ^{138}Ba (71,7 %). Готовая мишень изображена на рисунке 24. Сразу же после изготовления мишени, она упаковывалась под вакуумом. Поскольку металлический барий подвержен быстрому окислению на воздухе (в разы быстрее, чем металлический кальций), мишень изготавливалась непосредственно перед облучением. Мишень ^{nat}Ba (140–150 мг) была облучена на циклотроне TR13 (TRIUMF, Канада) с энергией 12,8 МэВ и интенсивностью 10 мкА в течение 1–4 ч для получения ^{135}La и ^{132}La [5].

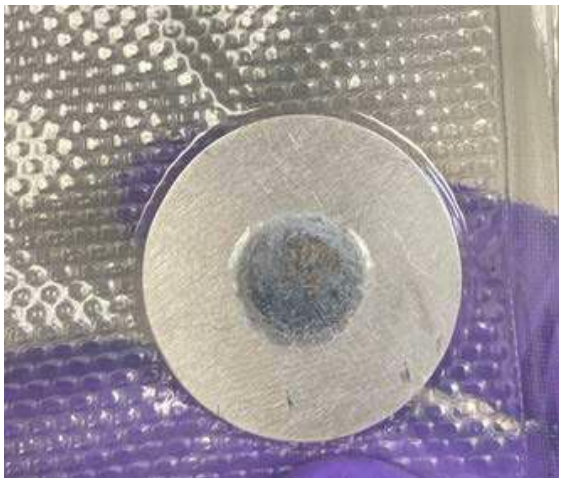


Рисунок 24 – Мишень из природного бария перед облучением

После облучения мишень оставляли на 1,5 ч для охлаждения. Были идентифицированы следующие радионуклиды: ^{132}La ($T_{1/2}$ = 4,58 ч), ^{135}La ($T_{1/2}$ =

18,95 ч) и ^{135m}Ba ($T_{1/2}$ = 28,12 ч). Типичное облучение составляло 2 ч, в результате чего на конец облучения (EOB) было получено 112,8 ± 8,26 МБк ^{135}La и 4,19 ± 1,58 МБк ^{132}La. Выходы наработки образующихся радионуклидов указаны в таблице 12. Выход насыщения ^{132}La составил 1,78 ± 0,58 МБк/мкА [5].

Таблица 12 – Выход наработки радионуклидов при облучении мишеней ^{nat}Ba протонами с энергией 12,8 МэВ (n=4), значимые гамма-линии и их интенсивность [5,14]

Радионуклид	Выход наработки, МБк/мкАч	γ-линии (кэВ) и их интенсивность
^{135m}Ba	0,04 ± 0,01	268,218 (16,0 %)
^{132}La	0,23±0,09	464,55 (76,0 %) 567,14 (15,70 %)
^{135}La	6,13 ± 0,9	220,94 (0,05 %) 480,51 (1,52 %) 587,83 (0,111 %) 874,01 (0,16 %)

Для разработки схемы разделения были определены коэффициенты распределения радиолантана на экстракционном сорбенте TK200 resin (50–100 мкм) в растворах азотной кислоты и на катионообменных смолах Dowex 50W×8 (200–400 меш) и Dowex 50W×4 (200–400 меш) в растворах альфа-оксиизобутирата аммония NH_4-α-HIB (Таблицы 13 и 14). Для подготовки катионита, сначала брали 2 г смолы и промывали большим количеством раствора 1 М NH_4Cl, чтобы перевести смолу в NH_4^+ форму. После чего смолу просушивали при комнатной температуре в течение 2 дней. В каждую пробирку Eppendorf (1,5 мл) помещалась навеска 100 мг просушенной смолы Dowex 50W×8 (200–400 меш, NH_4^+-форма) и Dowex 50W×4 (200–400 меш, NH_4^+-форма), а также TK200 resin (50–100 мкм), и добавляли 1 мл раствора NH_4-α-HIB (pH 4,8) концентрацией в интервале от 0,04 М до 0,12 М (радиоактивный стоковый раствор ^{135}La в 0,2 М NH_4-α-HIB). Активность

^{135}La в каждом образце составляла ~ 500 кБк. Далее определяли Kd по методике, описанной в главе 2 (п. 2.4). Коэффициенты распределения определяли по ^{135}La.

Таблица 13 – Коэффициенты распределения (K_d) La (III) на экстракционном сорбенте ТК200 (50–100 мкм) в растворах азотной кислоты

$C(HNO_3)$, М	K_d
0,01	<1
0,03	6
0,1	30
0,2	135
0,3	38
1	7
4	<1

Таблица 14 – Коэффициенты распределения (K_d) La (III) на катионитных смолах Dowex 50W×8 (NH_4^+-форма, 200–400 меш) и Dowex 50W×4 (NH_4^+-форма, 200–400 меш) в растворах альфа-оксиизобутирата аммония

C (NH_4-α-HIB), М	K_d	
	Dowex 50W×8	Dowex 50W×4
0,6	0,8	<1
0,5	5,1	<1
0,4	14	4
0,3	54	19
0,2	385	100

Опираясь на определенные коэффициенты распределения, была разработана схема разделения, состоящая из 2 стадий (рисунок 25).

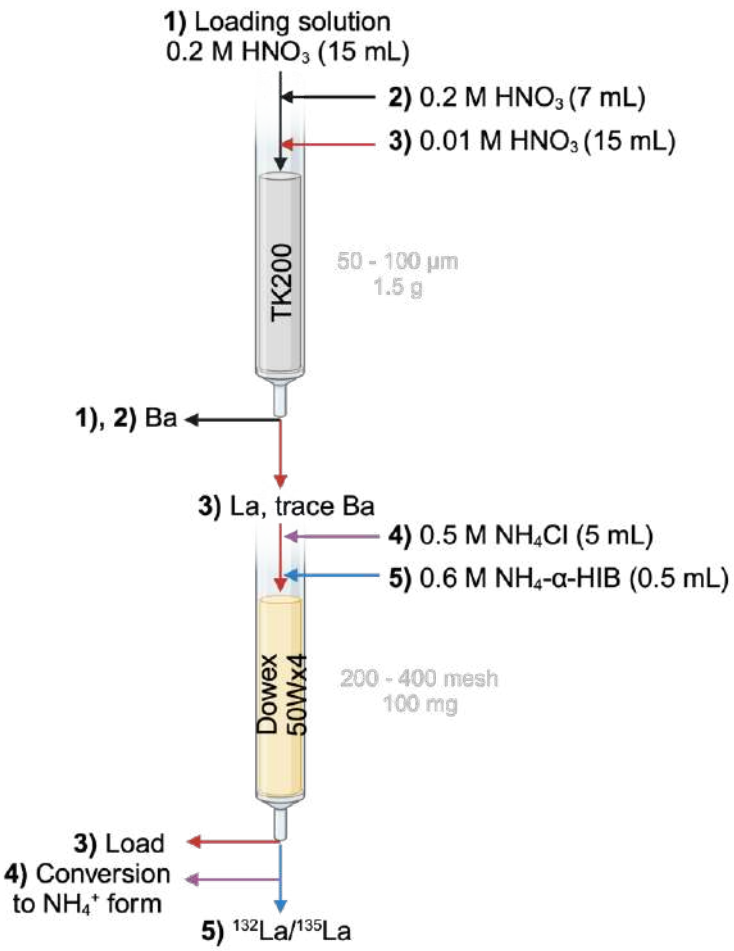


Рисунок 25 – Схема выделения $^{132,135}La$ из природной мишени Ba, облученной протонами 12,8 МэВ

Профиль элюирования типичного радиохимического разделения, выполненного с использованием этого метода, показан на рисунке 26. Из-за низкой растворимости Ba в высоких концентрациях азотной кислоты, в качестве концентрации раствора мишени была выбрана концентрация 0,2 М HNO_3 для предотвращения осаждения бария. К облученной мишени добавляли деионизованную H_2O (5 мл) до образования осадка $Ba(OH)_2$. Перед добавлением азотной кислоты извлекали алюминиевый диск, чтобы минимизировать введение примесей Al в раствор мишени. Хотя в растворе мишени не было обнаружено значительных концентраций Al^{3+}, если они и присутствуют, Al^{3+} вместе с основной примесью Zn^{2+} элюируется вместе с Ba^{2+} при нанесении на колонку TK200 resin (1,5 г) из-за отсутствия сорбции на этом сорбенте (K_d <1) [116]. После добавления концентрированной HNO_3 концентрация раствора составляла 0,6 М. Данный

раствор было необходимо разбавить до конечной концентрации 0,2 М HNO_3 (15 мл) деионизированной H_2O для максимального удержания La^{3+} на смоле TK200 в соответствии с определенными коэффициентами распределения в данных условиях K_d = 135 (таблица 13). После нанесения раствора мишени на сорбент TK200 вымывалось ≈ 90% Ba, в то время как $^{132}/^{135}$La надежно удерживалось на колонке. Во время разделения профиль элюирования Ba оценивали по ^{135m}Ba с помощью γ-спектрометрии (HPGe детектор Canberra с программным обеспечением Genie-2000). Следы Ba далее удалялись промыванием колонки TK200 раствором 0,2 HNO_3, и, согласно измерениям МС-ИСП (таблица 15), десорбировано более 99% исходного Ba. ^{135}La (98±2% n=3) элюировался с колонки раствором 0,01 М HNO_3.

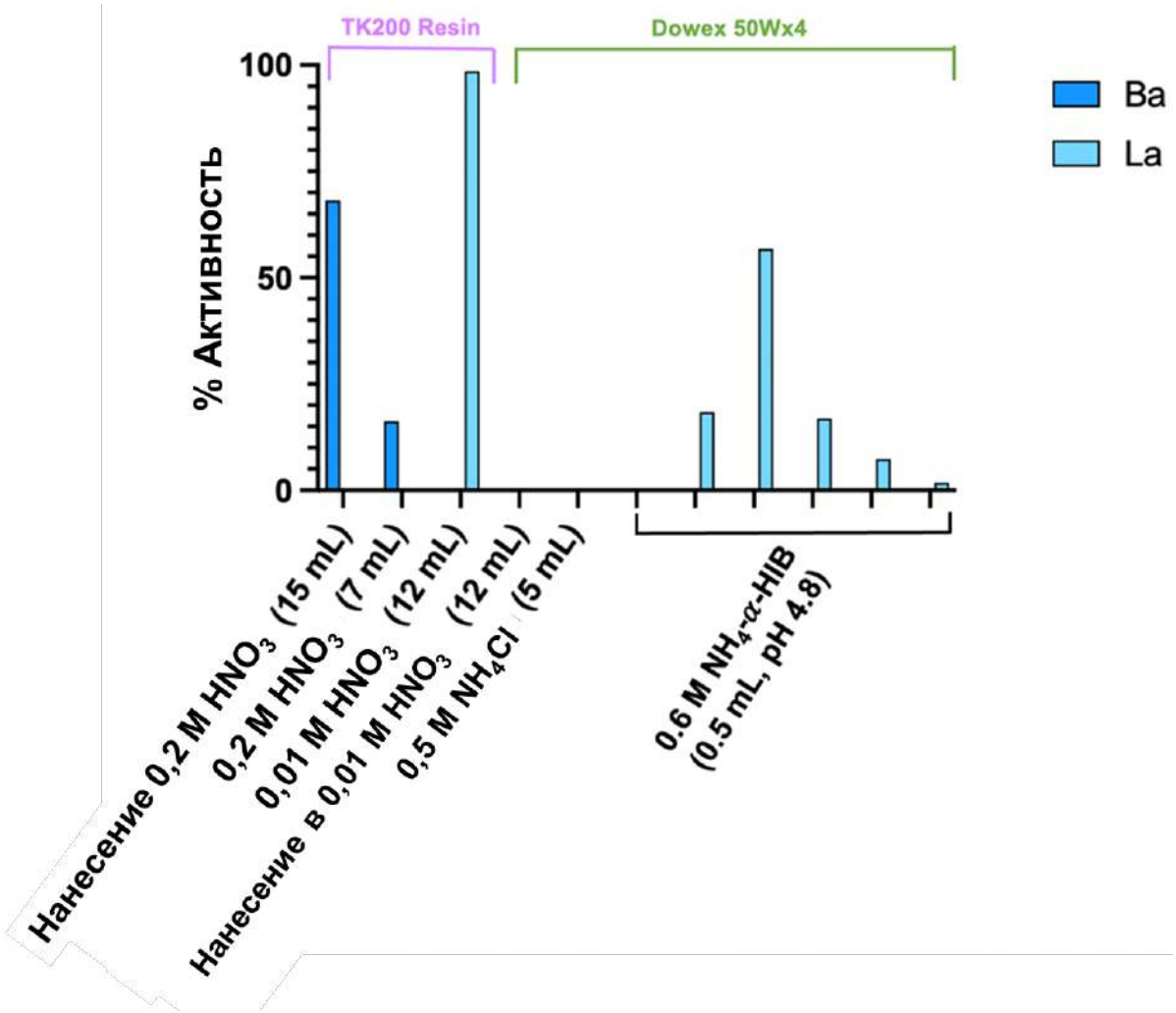


Рисунок 26 – Профиль элюирования ^{135}La и ^{135m}Ba, полученный с помощью гамма-спектроскопии на смоле A) TK200 (50–100 мкм) и смоле B) Dowex 50W×4 (200–400 меш)

Элюат в 0,01 М HNO_3 прямотоком был перенесен на вторую колонку, заполненную катионитом Dowex 50W×4 (200–400 меш, 100 мг), где сорбировались следы как ^{135}La, так и ^{135m}Ba, и не происходило измеримого проскока в связи с их селективностью к катионообменной смоле в данных условиях [117]. Промывание колонки Dowex 50W×4 с помощью NH_4Cl позволило перевести форму смолы из H^+ в NH_4^+. Наконец, ^{135}La количественно (>99%) элюировался с колонки Dowex 50W×4 в 500 мкл 0,6 М раствора NH_4-α-HIB (pH 4,8).

Радиомечение проводилось с использованием золотого стандарта DOTA. Исходный стоковый раствор DOTA (10^{-2} М) готовили в сверхчистой деионизированной воде (Supelco 1.01262), из которого затем готовили серийные разведения в концентрациях 10^{-3}–10^{-6} М и использовали для реакций радиоактивного мечения. Исследования радиоактивного мечения в зависимости от концентрации (10^{-3}–10^{-7} М, n = 3) проводили путем добавления 5 мкл элюата $^{132}La/^{135}La$ (740 кБк, 0,6 М NH_4-α-HIB, pH 4,8) к растворам исходных растворов DOTA и деионизированной воды. Реакции проводили при температуре 80 °C, pH ~ 5. Для определения РХВ через 30 и 60 минут отбирали аликвоты по 5 мкл и наносили на ТСХ пластины iTLC-SG (Agilent Technologies), в качестве подвижной фазы использовали цитрат натрия (0,4 М, pH 4). В этих условиях свободный [$^{132/135}La$][La^{3+}] мигрирует вместе с фронтом растворителя (R_f = 1,0), а комплекс [$^{132/135}La$][La-DOTA остается на линии старта (R_f = 0–0,3). После анализа ТСХ с помощью радиосканера было получено, что РХВ [$^{132/135}La$][La-DOTA при конечных концентрациях хелатора 10^{-3}–10^{-5} М составил 100%, а при концентрациях 10^{-6}–10^{-7} М – 15±5% и 0%, соответственно [5]. При этом, РХВ для временных точек 30 и 60 мин практически не отличаются.

Оценка химической чистоты методом МС-ИСП

Для определения концентраций примесных металлов на каждом этапе схемы разделения проводили анализ МС-ИСП с использованием необлученной «холодной» мишени Ba (таблица 15). Для подготовки образцов для измерений целые фракции или аликвоты многократно выпаривали досуха, а затем разбавляли

2% раствором HNO_3. Вся пластиковая посуда, используемая для анализа МС-ИСП, промывалась кислотами (HCI и HNO_3) для снижения концентрации остаточных ионов металлов. Измерения проводились на масс-спектрометре Agilent Technologies 8900 ICP-MS Triple Quad, оснащенный автосамплером SPS 4. Калибровка проводилась с использованием стандартов с концентрациями от 10 ppt до 500 ppb, приготовленных путем последовательного разбавления 2 % HNO_3 из многоэлементных стандартов Agilent Technologies –1 и –2A.

Таблица 15 – Анализ примесей каждой фракции методом МС-ИСП

Образец	**Ba** (ppb)	**Fe** (ppb)	**Al** (ppb)	**Cu** (ppb)	**Zn** (ppb)	**Pb** (ppb)	**Ni** (ppb)	**La** (ppb)
Раствор мишени	$9{,}04 \times 10^6$	*	*	*,	8358,5	*	33,7	*
TK200 нанесение	$7{,}75 \times 10^6$	*	*	*	7018,6	*	24,4	*
0,2 M HNO_3 элюат	$4{,}44 \times 10^6$	*	*	*	3692,7	*	6,8	*
0,01 M HNO_3 элюат 1	$1{,}83 \times 10^4$	15,65	*	*	13,8	*	3,0	*
0,01 M HNO_3 M элюат 2	1263,9	*	*	*	*	*	14,1	*
Dowex нанесение	*	*	47,9	*	*	*	*	*
0,5 M NH_4Cl элюат	3139,3	30,4	254,2	3,3	1529,5	12,6	8,4	*
0,6 M NH_4-α-HIB элюат	160,8	1432,1	611,1	5,0	316,2	6,9	11,7	11,6
Реагент NH_4Cl	0,95	*	318,6	*	463,3	1,7	3,2	*
Реагент NH_4-α-HIB	6,0	1132,7	1713,9	8,3	149,0	11,8	17,7	2,3

*Ниже предела обнаружения.

В конечном элюате содержалась лишь низкая концентрация Ba (160,8 ppb). Поскольку Ba сильнее сорбируется на колонке (Dowex 50Wx8) в этих условиях из-за более высоких значений K_d. Низкая химическая чистота реагента NH_4Cl, использованного для промывки, содержащего значительные концентрации Al^{3+}

(318,6 ppb) и Zn^{2+} (463,3 ppb), и реагента 0,6 М NH_4-α-HIB, для элюирования $^{132/135}La$, содержащего значительное количество Fe (1132,7 ppb), Al^{3+} (1713,9 ppb) и Zn^{2+} (149,0 ppb) привела к недостаточной химической чистоте конечного элюата, который содержал примеси Fe^{3+} (1432,1 ppb), Al^{3+} (611,1 ppb) и Zn^{2+} (316,2 ppb). По сравнению с разделением Ca/Sc, для очистки La используется в 6 раз более концентрированный раствор NH_4-α-HIB, что приводит к введению нежелательных примесей в бóльших концентрациях. Для дальнейших исследований следует сначала провести очистку этих реагентов перед использованием в разделении. Стабильный La^{3+} был обнаружен в элюате в низкой концентрации (11,6 ppb) и, вероятно, был введен из материала мишени и реагента NH_4-α-HIB.

3.7 Выводы к главе 3

1. Разработана методика получения ^{111}In из облученных протонами мишеней ^{nat}Sb. Наработка целевого ^{111}In составила 53 МБк/мкАч. Разработанная схема разделения состояла из трех стадий с использованием ионообменных смол. Показан высокий радиохимический выход 85%. Методами МС-ИСП и гамма-спектрометрии установлено, что конечная фракция обладает высоким фактором очистки как от материала мишени (10^9), так и примесных металлов (Al, Fe, Zn).
2. Разработана методика получения ^{119m}Te из облученных протонами мишеней ^{nat}Sb. Показано эффективное разделение Te от Sn на экстракционном сорбенте UTEVA в растворах азотной кислоты. Показан альтернативный способ наработки ^{119m}Te для последующей разработки генератора $^{119m}Te/^{119}Sb$ для получения перспективного оже-излучателя.
3. Определены коэффициенты распределения радиоскандия на катионите Dowex 50W×8 (200-400 меш) в растворах α-оксиизобутирата аммония в статических условиях. Установлена низкая сорбция (K_d = 1) Sc(III) на катионите при концентрации α-оксиизобутирата аммония 0,1 М.

4. Разработана методика получения $^{44m,g}Sc$ из облученных мишеней природного Ca протонами. Она состояла из двух стадий с использованием экстракционного сорбента DGA (branched, 100-150 мкм) и растворов соляной кислоты, а также катионита Dowex 50W×8 (200-400 меш) и элюирующего раствора 0,1 М α-оксиизобутирата аммония. Показано, что разработанная схема обладала высоким РХВ 95% и низким содержанием примесных металлов в конечных фракциях (Fe 77 ppb, Al 44 ppb, Zn 13 ppb, Ca < 10 ppb). Анализ примесей оценивали с помощью МС-ИСП и кальций-селективного электрода.
5. Определены коэффициенты распределения радиолантана на экстракционном сорбенте TK200 (50–100 мкм) в растворах азотной кислоты, а также на катионитах Dowex 50W×8 и Dowex 50W×4 в растворах α-оксиизобутирата аммония в статических условиях. Установлено, что La(III) проявляет максимальную сорбцию в диапазоне 0,01–4 М HNO_3 при 0,2 М HNO_3. После изучения сорбционного поведения радиоланатана на двух катионитах установлена более низкая сорбция La(III) на смоле Dowex 50W×4.
6. Разработана методика получения ^{135}La из мишеней природного Ba, облученных протонами. Она состояла из двух стадий с использованием экстракционного сорбента TK200 и растворов азотной кислоты, а также катионита Dowex 50W×4 и элюирующего 0,6 М α-оксиизобутирата аммония. Показано, что разработанная схема обладала высоким РХВ 98% и высоким фактором очистки от материала мишени (>10^6). Анализ МС-ИСП показал, что реагенты 0,5 М NH_4Cl и 0,6 М NH_4-α-HIB вводят примеси Al, Fe, Zn в конечную фракцию, и должны быть предварительно очищены для повышения химической чистоты.

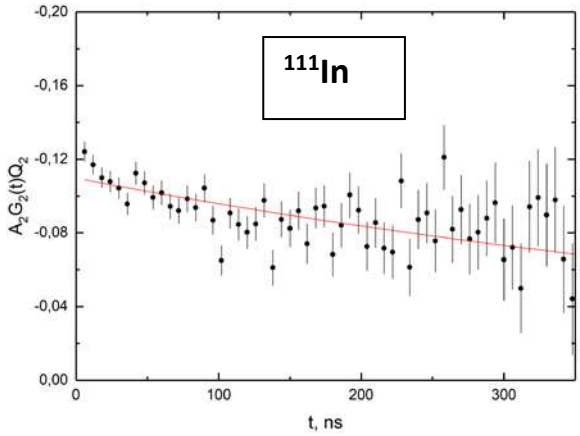
Глава 4. РАЗРАБОТКА МЕТОДИКИ АНАЛИЗА КОМПЛЕКСОВ И ПОСТЭФФЕКТОВ МЕТОДОМ ВУК

4.1 ^{111}In[In]-DTPA и ^{111m}Cd[Cd]-DTPA

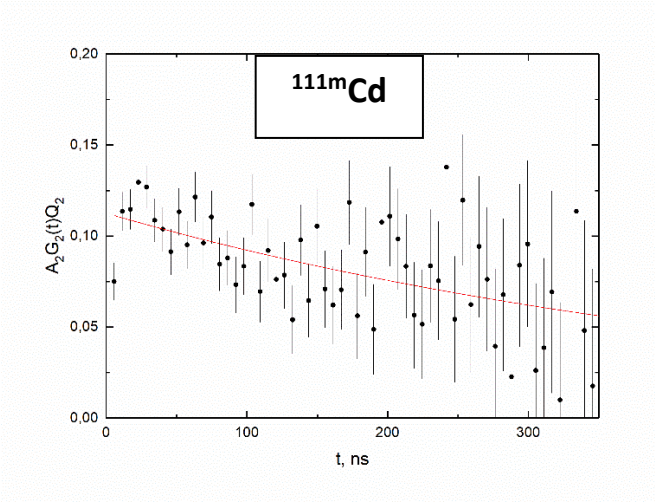
Для исследования комплексообразования ^{111}In[In]-DTPA использовали ^{111}In, полученный по реакции ^{109}Ag(α,2n) → ^{111}In и очищенный способом, описанным в подразделе 3.1.1 [118,119]. Для приготовления образцов для измерений ^{111}In в соляной кислоте был нанесен на тефлоновые положки и высушен при комнатной температуре (без нагревания). Далее ^{111}In был снят с подложки раствором 10^{-4} M DTPA с добавлением $HClO_4$, $NaClO_4$, NaOH в зависимости от pH для поддержания постоянной ионной силы раствора 0,5. Активность каждого образца ^{111}In составляла около 100 кБк.

Радионуклид ^{111m}Cd был получен с помощью генератора ^{111}In/^{111m}Cd на основе экстракционной хроматографии с использованием ди-2-этилгексилфосфорная кислоты (Д2ЭГФК) в качестве экстрагента [109]. ^{111m}Cd вымывался с генератора (^{111}In/^{111m}Cd) раствором 0,2 M HCl (1,5 мл) и наносился на маленькую колонку (50×1,25 мм) с катионитом (Dowex 50W×8, 200–400 меш). Колонка промывалась 0,2 M HCl (0,5 мл), а ^{111m}Cd смывался в 1 M HCl (100 μL). ^{111m}Cd наносился на тефлоновую подложку, элюент выпаривался под ИК-лампой в течение 5 минут и снимался с подложки приведенным выше способом.

Образцы, приготовленные вышеописанным способом, с различным pH (до pH = 5) были измерены на спектрометре ВУК. Примеры временных спектров ВУК для ^{111}In и ^{111m}Cd приведены на рисунке 27. Используя уравнение (13) для обработки спектров и уравнение (17) для фитирования, была получена зависимость интегрального фактора возмущения от pH для комплексов ^{111}In и ^{111m}Cd с DTPA (рисунки 28а и 30а, соответственно).



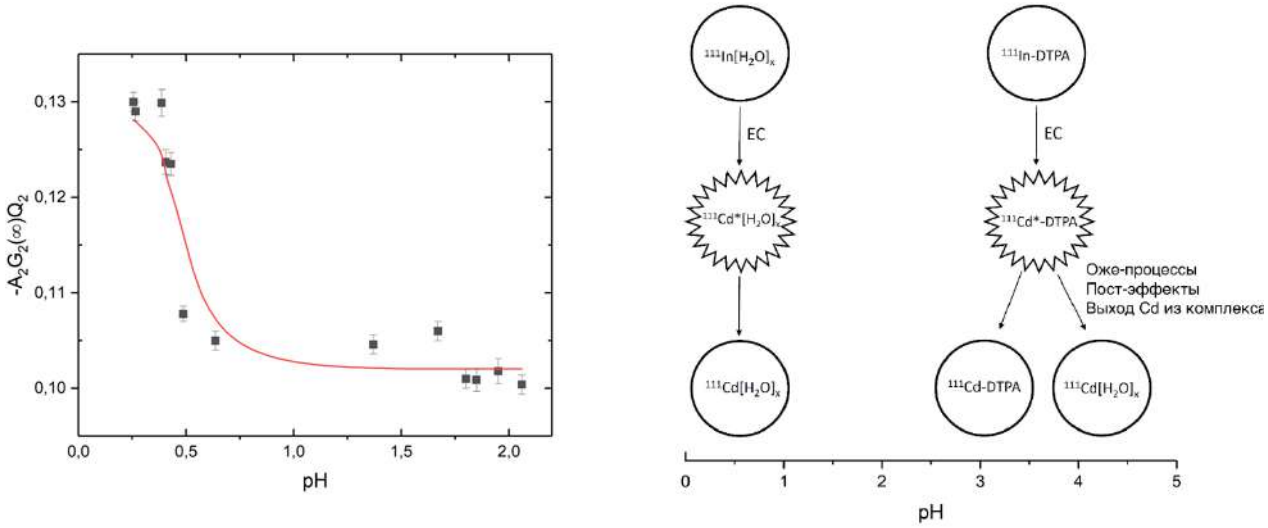
а)



б)

Рисунок 27 – Спектры ВУК γ-каскада ^{111}In 171–245 кэВ (а) и γ-каскада 151–245 кэВ ^{111m}Cd (б) при концентрации C(DTPA) = 10^{-4} M, I = 0,5 ($HClO_4$, $NaClO_4$), pH 3. Обработка спектров представлена красной кривой

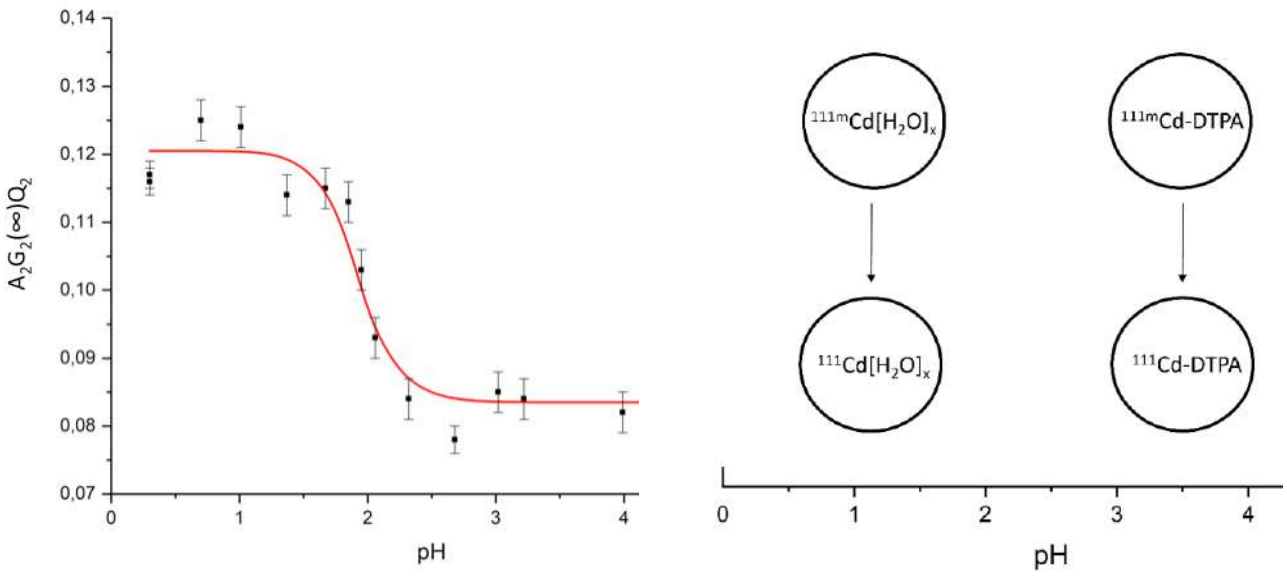
При низких значениях pH In^{3+} находится в акваформе $In(H_2O)_x$ [120]. Из рисунка 24а видно, что при pH ~ 0,5 образуется комплекс с DTPA. При этом, на рисунке виден небольшой переход при pH 1,8, который может быть связан с постэффектами радиоактивного распада и образованием комплекса с Cd. Однако, по всей видимости, комплекс дочернего ^{111}Cd* (+5/2) разваливается (за время соразмерное 85 нс) из-за химической нестабильности комплекса Cd с DTPA в этой области. На рисунке 28б схематично изображены вероятные физико-химические превращения первоначальных комплексов ^{111}In и ^{111m}Cd в области pH.



а) б)

Рисунок 28 – Фактор возмущения ВУК $G_2(\infty)$ в завимости от pH для комплексов [^{111}In]In-DTPA при ионной силе раствора I=0,5 ($HClO_4$, $NaClO_4$) и концентрации DTPA 10^{-4} M (а); Возможный путь физико-химических превращений перво-начальных форм материнского и дочернего нуклидов в зависимости от pH (б)

При изучении комплексообразования [^{111m}Cd]Cd-DTPA (рисунок 28а) видно образование комплекса при pH ~ 2. Учитывая приведенные выше данные, была определена константа устойчивости для комплекса $[Cd(HDTPA)]^{2-}$ (таблица 13), используя и интегральный ($G_2(\infty)$), и обобщенный параметр ВУК (L_2) для обработки спектров. Однако, метод ВУК малочувствителен к определению формы конкретного кислого комплекса ($[Cd(HDTPA)]^{2-}$ или $[Cd(H_2DTPA)]^{-}$). Используя литературные данные [121] по константам устойчивости, была построена диаграмма распределения форм Cd^{2+} с DTPA при концентрации 10^{-4} M (рисунок 30). Из данного рисунка видно, что при низких pH преобладают кислые комплексы кадмия. Экспериментальные данные по электроподвижности ионов кадмия [122] с DTPA усиливают предыдущее высказывание (рисунок 31). Из рисунка 31 видно, что для данной области характерен комплекс $[Cd(HDTPA)]^{2-}$. Мы предполагаем, что образуется кислый комплекс ^{111m}Cd – $[Cd(HDTPA)]^{2-}$. Полученное значение константы устойчивости $[Cd(HDTPA)]^{2-}$ хорошо коррелирует с литературными данными.



а) б)

Рисунок 29 – Фактор возмущения ВУК $G_2(\infty)$ в завимости от pH для комплексов [^{111m}Cd]Cd-DTPA при концентрации C (DTPA) = 10^{-4} M и ионной силе раствора I = 0.5 ($HClO_4$, $NaClO_4$) (а); Путь физико-химических превращений первоначальных форм материнского и дочернего нуклидов (^{111m}Cd/^{111}Cd) в зависимости от pH (б)

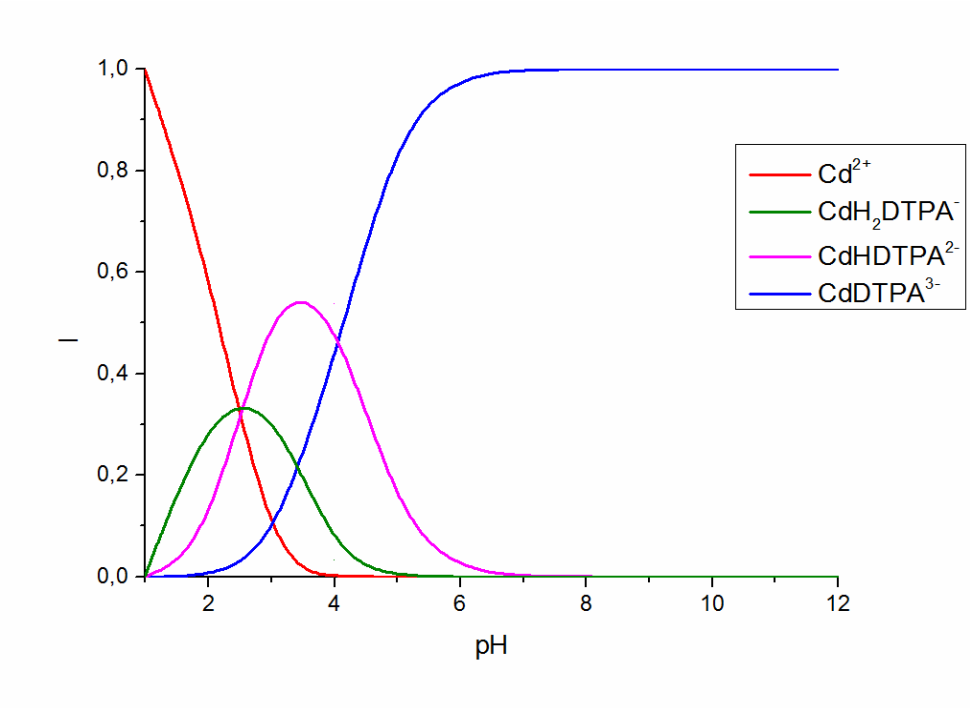


Рисунок 30 – Диаграмма распределения форм Cd^{2+} с DTPA

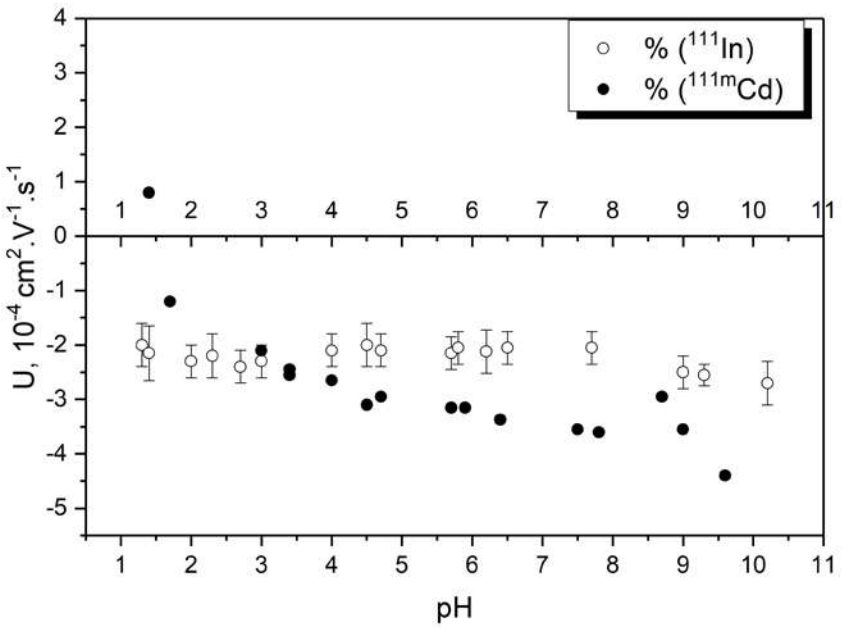


Рисунок 31 – Электрофоретическое поведение ионов ^{111}In и ^{111m}Cd с DTPA при концентрации 3×10^{-5} М и ионной силе I = 0,1. Адаптировано из [122]

Используя уравнение (15) с обобщенным параметром релаксации L_2, были обработаны спектры ВУК. Далее, было произведено фитирование по уравнению (19) и построена зависимость (красная кривая) на рисунке 32.

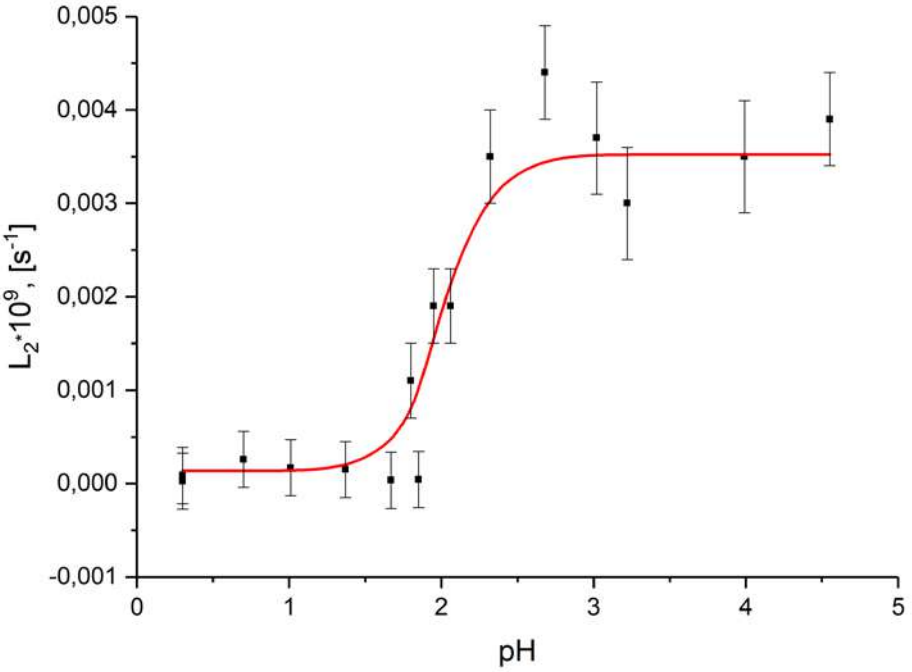


Рисунок 32 – Зависимость L_2 от pH для комплексов [^{111m}Cd]Cd-HDTPA при ионной силе I = 0,5 ($HClO_4$, $NaClO_4$), и концентрации DTPA 10^{-4} М. Фитирование показано красной кривой

Определение констант устойчивости

Константы устойчивости комплексов были определены методом наименьших квадратов с использованием уравнений (17) и (19). Концентрация DTPA может быть расписана по уравнению (21).

Таблица 16 – Экспериментальные и литературные данные о константах устойчивости комплексов ^{111}In и ^{111m}Cd с DTPA

Радио-нуклид	Реакция	Log*K*		
		Экспериментальные данные (данная работа)		Литературные данные
		параметр $G_2(\infty)$	параметр L_2	
^{111}In	M + Y↔ MY	28,90	28,20	28,42 29,00 [38,123]
^{111m}Cd	M + Y↔ MY	23,00	22,09	19,30 [123]
	M + HY↔MHY	13,78	13,70	12,63* [121]

- - Константа устойчивости [25] пересчитана ввиду другой интерпретации реакции, используемой в данной работе для [^{111m}Cd(HDTPA)$^{2-}$].

Видно, что величины, определенные параметрами G_2 (ур. 17) и L_2 (ур. 19) практически не разнятся (таблица 16). Погрешность определения константы устойчивости составила менее 10% [4].

4.2 [^{111}In]In-DFO

Для приготовления образцов [^{111}In]In-DFO для измерений ВУК был использован радиопрепарат ^{111}In, полученный из мишени Sb, выделение которого описано в разделе 3.2. Стоковый раствор, содержащий целевой радионуклид, был помещен на подложки и высушен без нагревания. Активность, содержащая ^{111}In,

была снята с подложки растворами 10^{-4} M DFO, $HClO_4$ $NaClO_4$ и NaOH (ионная сила I = 0,5) для варьирования значений в широком диапазоне pH. Образцы, приготовленные вышеописанным способом, были измерены на спектрометре ВУК, пример спектра ^{111}In в растворе 10^{-4} M DFO представлен на рисунке 34.

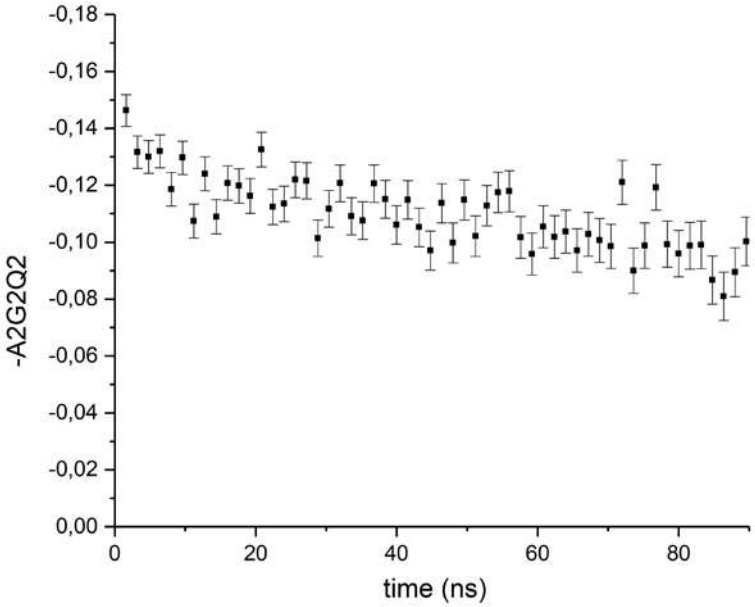


Рисунок 33 – Спектр ВУК комплекса [^{111}In]In-DFO при pH 5

Была построена предоминанс-диаграмма (распределение форм) для комплексов In^{3+} с DFO концентрацией 10^{-4} M (Рис. 34), используя данные [124].

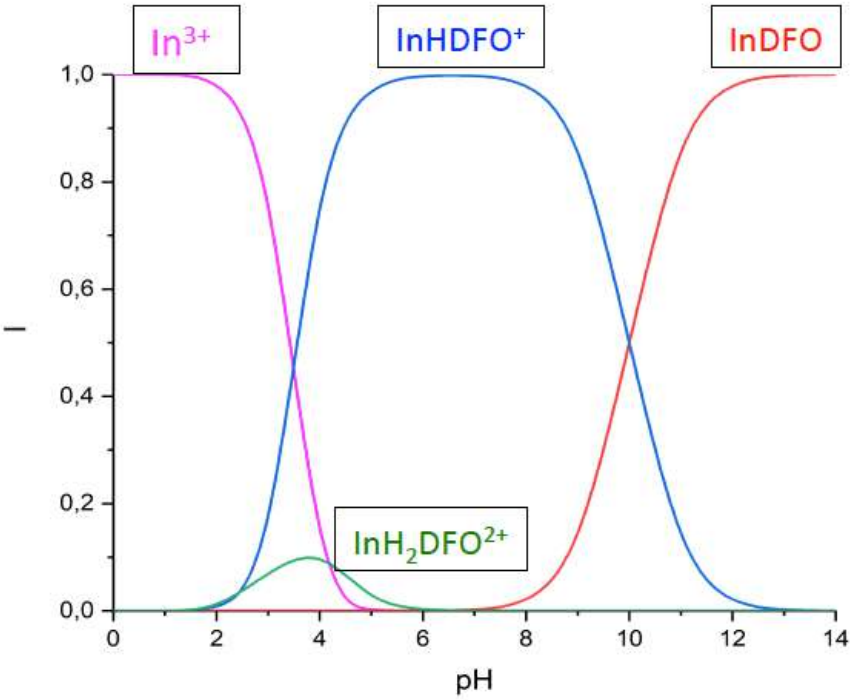


Рисунок 34 – Распределение форм In^{3+} с DFO в зависимости от pH

На рисунке 35 изменение интегрального параметра ВУК для комплексов ^{111}In с DFO хорошо согласуется с образованием различных форм комплексов индия в соответствии с предоминанс-диаграммой (Рис. 34). Для фитирования и определения константы устойчивости необходимо переписать уравнение (17) для дефероксамина. Так как полагаем, что в растворе индий находится в 4 формах согласно предоминанс-диаграмме (In^{3+}, InDFO, InHDFO, InH_2DFO), то выражение имеет вид:

$$G_2^{\text{calc}} = G_2^{M^{n+}} \cdot X_{M^{n+}} + G_2^{MY^{n-x}} \cdot X_{MY^{n-x}} + G_2^{MHY^{n-x}} \cdot X_{MHY^{n-x}} + G_2^{M2HY^{n-x}} \cdot X_{M2HY^{n-x}}\,, \qquad (22)$$

где G_2 – фактор возмущения, найденный экспериментально, X – мольная доля формы металла.

Концентрация лиганда DFO была найдена аналогично ур. (20) с использованием констант протонирования для десферала: pK_1 = 10,79, pK_2 = 9,55, pK_3 = 8,96, pK_4 = 8,32 [124].

После фитирования были определены значения трех констант устойчивости комплексов индия с DFO, которые представлены в таблице 17.

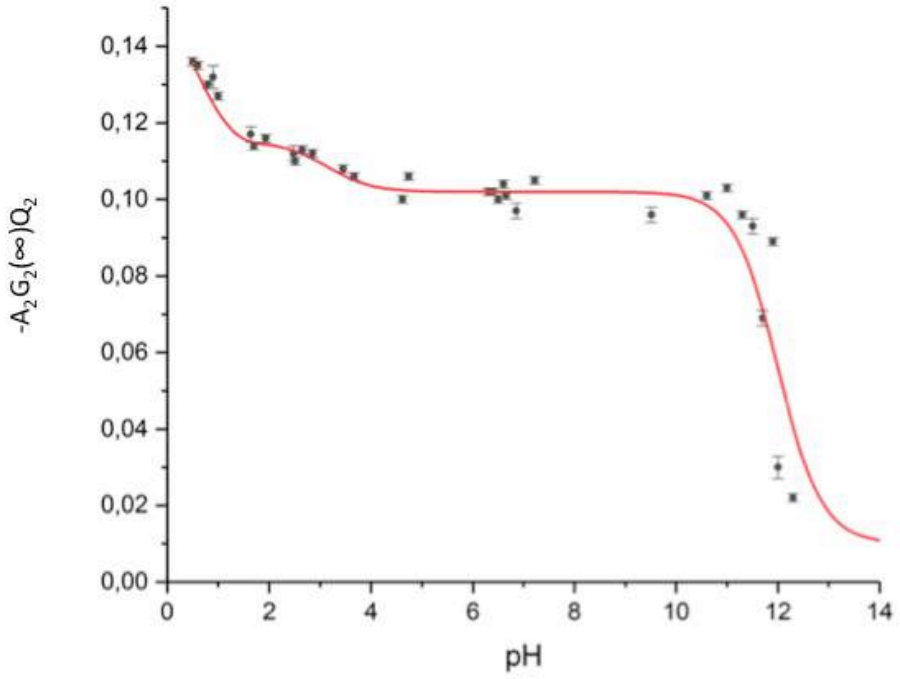


Рисунок 35 – Фактор возмущения ВУК $G_2(\infty)$ для [^{111}In]In-DFO в зависимости от pH при концентрации C(DFO) = 10^{-4} M, ионной силе I = 0,5 ($HClO_4$, $NaClO_4$, NaOH). Фитирование показано красной кривой

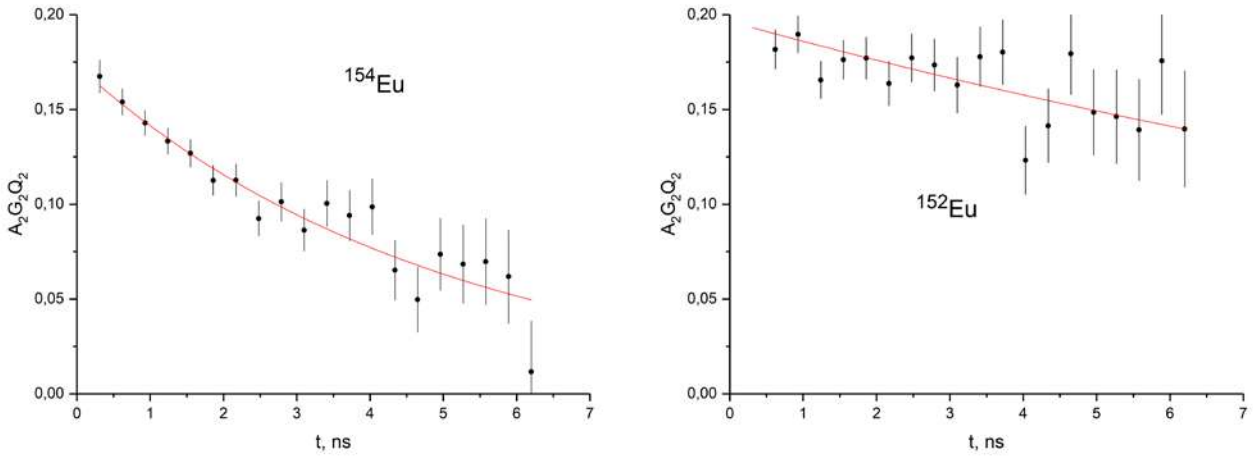
Таблица 17 – Экспериментальные и литературные данные о константах устойчивости ^{111}In с DFO

Реакция	Log*K*	
	Данная работа	Литературные данные [124]
	Параметр $G_2(\infty)$	
M + Y ↔ MY	24,50	21,39*
MY + H ↔ MYH	10,00	12,10
MYH+ H ↔ MYH_2	3,15	3,15

* Данные log*K*, коррелированные для различных металлов с DFO, занижены для комплекса In-DFO [124].

4.3 [^{152}Eu]Eu-DTPA и [^{154}Eu]Eu-DTPA

На рисунке 36 изображены примеры спектров ВУК для радионуклидов ^{154}Eu и ^{152}Eu.



а) б)

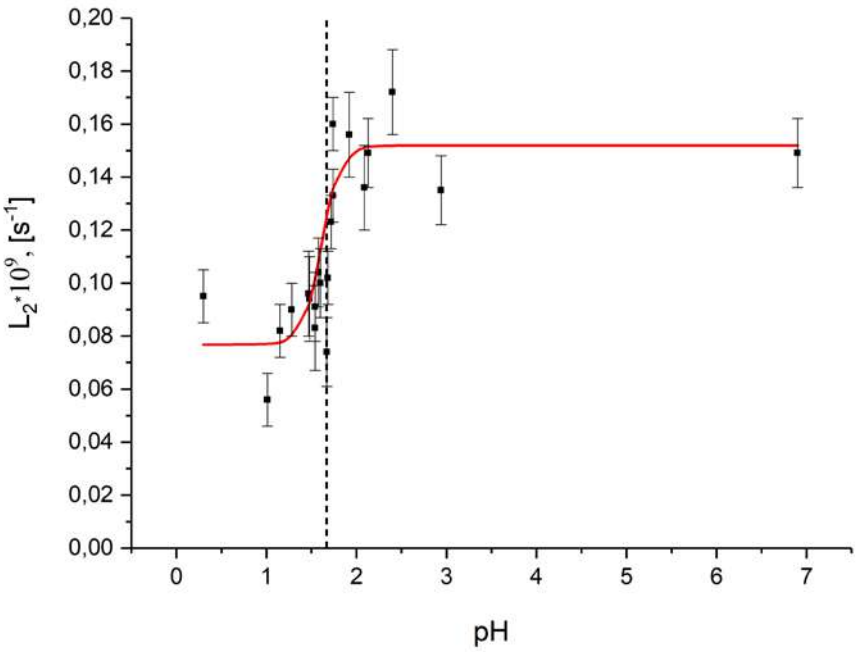
Рисунок 36 – Спектры ВУК для ^{154}Eu (а) и ^{152}Eu (б) при концентрации C(DTPA) = 10^{-4} M, I=0,5 ($HClO_4$, $NaClO_4$, NaOH) при pH 3

При обработке спектров ВУК для комплексов [^{152,154}Eu]Eu-DTPA, интегральный фактор возмущения (ур. 15) оказывается неэффективным, ввиду очень короткого времени жизни промежуточного состояния – 1,396 нс и 1,184 нс для ^{152}Eu и ^{154}Eu, соответственно. Зависимость, показанная на рисунке 34, была получена обработкой спектров введенным обобщенным параметром L_2 (ур. 19).

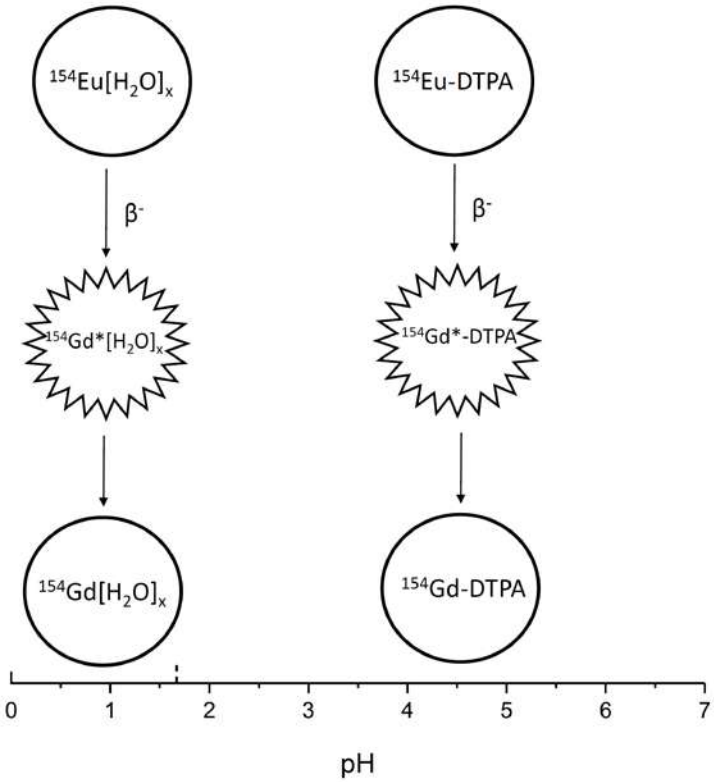
Переход при pH ~ 1,5 на рисунке 37а показывает, что ^{154}Eu присутствует как минимум в двух формах, включая комплекс [^{154}Eu]Eu-DTPA. Более того, видно, что дочерний (β^-)^{154}Gd не выходит из комплекса. Определена константа устойчивости данного комплекса и сравнена с данными, представленными в литературе (таблица 18):

Таблица 18 – Экспериментальные и литературные данные о константах устойчивости комплекса [^{154}Eu(DTPA)]$^{2-}$

Реакция	Log*K*	
	Экспериментальные данные (L_2)	Литературные данные
M + Y↔MY	23,26	22,50 [123] 23,17 [125]

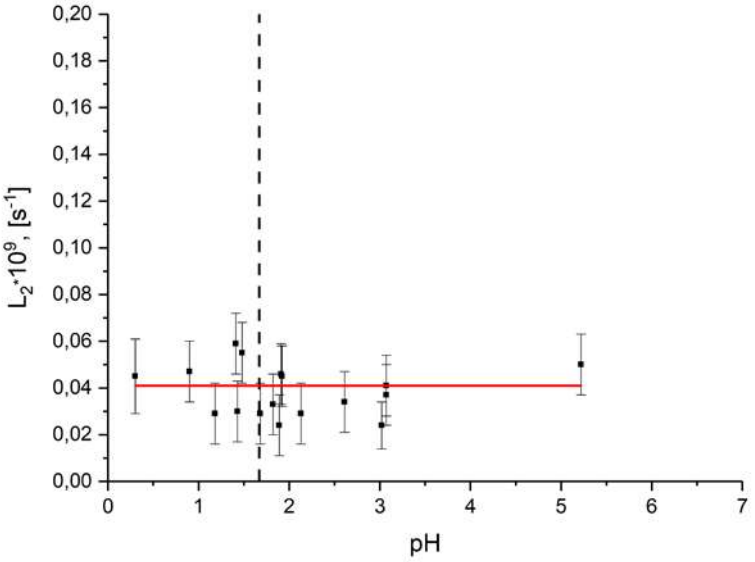


а)

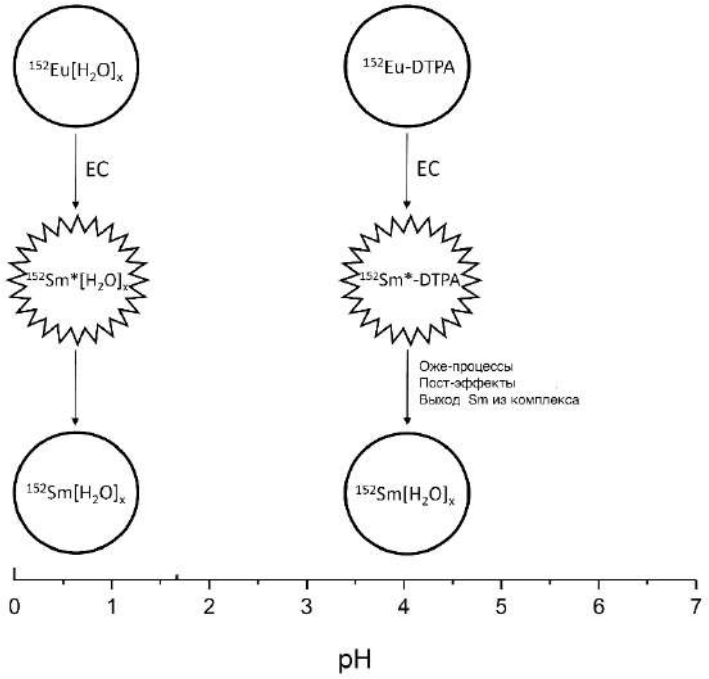


б)

Рисунок 37 – Зависимость L_2 от pH для комплексов [^{154}Eu]Eu-DTPA при ионной силе I = 0,5 ($HClO_4$, $NaClO_4$, NaOH) и концентрации C(DTPA) = 10^{-4} M (а); Возможный путь физико-химических превращений первоначальных форм материнского и дочернего изотопа ^{154}Eu/^{154}Gd в зависимости от pH (б)



а)



б)

Рисунок 38 – Зависимость L_2 от pH для комплексов [^{152}Eu]Eu-DTPA при ионной силе I = 0,5 ($HClO_4$, $NaClO_4$, NaOH) и концентрации C(DTPA)= 10^{-4} M (а); Возможный путь физико-химических превращений первоначальных форм материнского и дочернего нуклида (б)

Комплекс ^{152}Eu с DTPA должен образовываться при том же значении pH, что и комплекс ^{154}Eu-DTPA (пунктирная линия на рисунке 38а). Однако дочерний

нуклид ^{152}Eu(EC)^{152}Sm покидает молекулу DTPA ввиду процессов локального авторадиолиза (рисунок 38б). Так как дочерний Sm выходит из комплекса, он приобретает другое химическое окружение, которое не вызывает возмущения угловой корреляции. Вероятно, ^{152}Sm после выхода из молекулы впоследствии образует комплекс с DTPA, однако можно точно заключить, что за время измерения (≈ 5 нс) этого не происходит. Можно предположить, что постэффекты приводят к разрыву химической связи и/или фрагментации молекулы.

4.3.1 Потенциальный механизм постэффектов для лантаноидов

С одной стороны, полное разрушение комплекса ^{152}Eu-DTPA может быть вызвано наличием большего количества оже-электронов по сравнению с индием, так как атомный номер (Z) индия – 49, а европия – 63. В этом случае, разрушение комплекса будет протекать по одному из четырех механизмов, представленных в литературном обзоре. Однако может быть предложен еще один механизм, описывающий выход дочернего ^{152}Sm из комплекса, а именно релаксация электронных оболочек. Так как сначала заполняется ксеноновый остов электронной оболочки [Kr]$4d^{10}5s^{2}5p^{6}$, последние электроны которого экранируют заполнение валентной f-орбитали Sm (Рис. 39). Видно, что 4f-электроны находятся глубже к атому и экранированы 5s и 5p оболочками. Это может увеличивать время нахождения электронов на более высокоэнергетических оболочках. Относительно длительное (от 1 нс до десятков мкс) нахождение электронов в возбужденном состоянии (на удаленных оболочках) может приводить к разрыву химической связи и выходу дочернего самария из комплекса [4]. В работе [49] упоминается выход дочернего ^{140}Pr из комплекса с DOTA при разработке генератора ^{140}Nd/^{140}Pr. Данный эффект так же рассматривается при описании люминесцентных свойств лантаноидов [126].

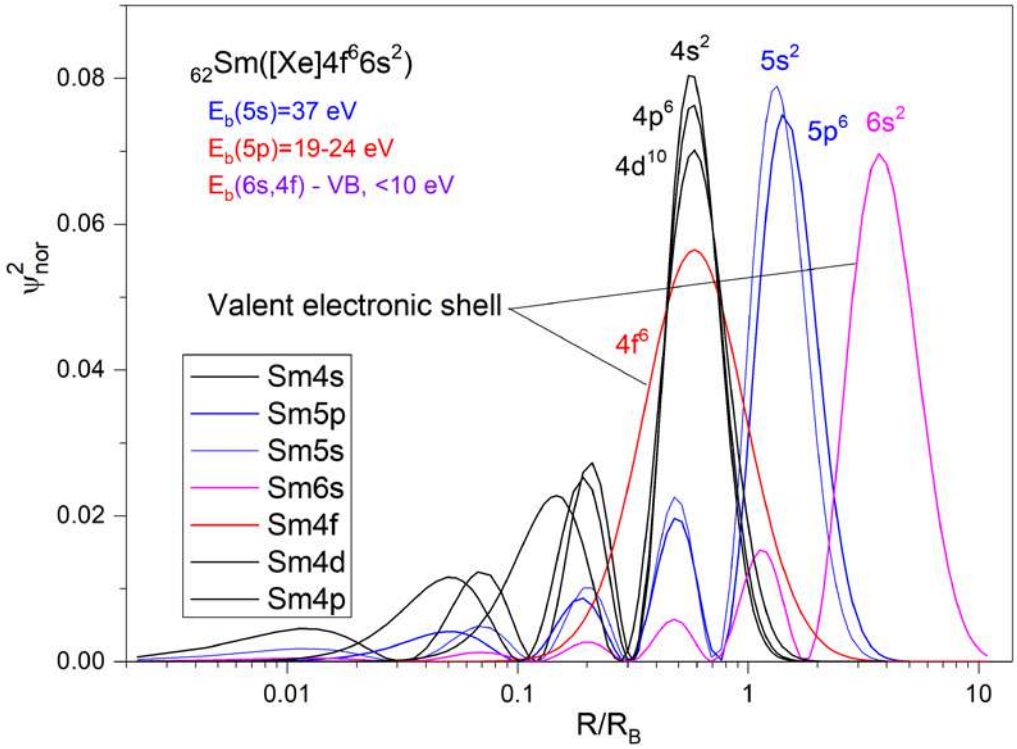


Рисунок 39 – Распределение заряда (ψ_2) в электронных состояниях свободного атома Sm от расстояния R до ядра в единицах боровского радиуса R_B. Построено с помощью данных из [127]

4.4 Выводы к Главе 4

1. Разработана методика определения констант устойчивости комплексных соединений методом ВУК с использованием параметров: интегрального фактора возмущения $G_2(\infty)$ и дифференциального параметра L_2 на примере ^{111}In, ^{111m}Cd, ^{154}Eu с DTPA.

2. Определена константа устойчивости комплекса [^{111}In]In-DTPA: log$K$ = 28,90 и 28,20 с использованием параметров $G_2(\infty)$ и L_2, соответственно. Полученные значения констант хорошо согласуются с данными, представленными в литературе log$K$ = 28,42 и log$K$ = 29,00.

3. Определены константы устойчивости комплексов [^{111m}Cd]Cd-DTPA и протонированной формы [^{111m}Cd]Cd-HDTPA, используя параметры $G_2(\infty)$ и L_2. Они составили log$K$ = 23,00 и log$K$ = 22,09 для комплекса [^{111m}Cd]Cd-DTPA, определенные с помощью параметров $G_2(\infty)$ и L_2, соответственно. Для комплекса

[^{111m}Cd]Cd-HDTPA – log$K$ = 13,78 и log$K$ = 13,70, определенные с помощью параметров $G_2(\infty)$ и L_2, соответственно, что хорошо согласуется со значением, приведенным в литературе (log$K$ = 12,63). Наиболее вероятно образование формы комплекса [^{111m}Cd]Cd-HDTPA.

4. Определены константы устойчивости комплексов ^{111}In с DFO: log$K$ ([^{111}In]In-DFO) = 24,5; log$K$ ([^{111}In]In-HDFO) = 10,00 и log$K$ (([^{111}In]In-H_2DFO) = 3,15. Показано, что данная методика подходит для изучения комплексообразования с хелаторами с быстрой кинетикой.

4. Определена константа устойчивости для комплекса [^{154}Eu]Eu-DTPA: log$K$ = 23,26, которая хорошо согласуется с данными, приведенными в литературе (log$K$ = 23,17).

5. На примере ^{152}Eu-DTPA, распадающимся ЭЗ, экспериментально показано разрушение комплексов, связанное с постэффектами радиоактивного распада. Методом ВУК установлено, что дочерний ^{152}Sm полностью покидает первоначальный комплекс.

6. Выдвинут возможный механизм постэффектов для лантаноидов, вызванный экранированием валентной 4f-оболочки невалентными электронами на 5s и 5p-оболочках.

Глава 5. РАЗРАБОТКА $^{44m}Sc/^{44g}Sc$ ГЕНЕРАТОРА

Метастабильный ^{44m}Sc ($T_{1/2}$ = 58,61 ч) распадается путем ИП (98,80 %) в ^{44g}Sc (Рис. 1), испуская γ-квант с энергией 271 кэВ, и сопровождается излучением ≈ 12% конверсионных электронов, что может привести к частичному выходу дочернего ^{44g}Sc из хелатного комплекса. Испускание конверсионных электронов, и последующие оже-процессы при распаде ^{44m}Sc, предоставляют возможность для разработки генератора на основе хелатных комплексов за счет выхода дочерних нуклидов из первоначального комплекса.

$^{44m,g}Sc$ были получены по реакции $^{nat}Ca(p,n)^{44m,g}Sc$ и отделялись от примесей описанным выше способом (глава 3, пункт 3.5). DOTATOC, DOTATATE, DOTA метили с $^{44m,g}Sc$ в 0,1 М NH_4-α-HIB (10^{-4} М, 95 °С, 1 ч) при pH 5. Результаты мечения (РХВ) контролировали методом ТСХ (Рис. 40).

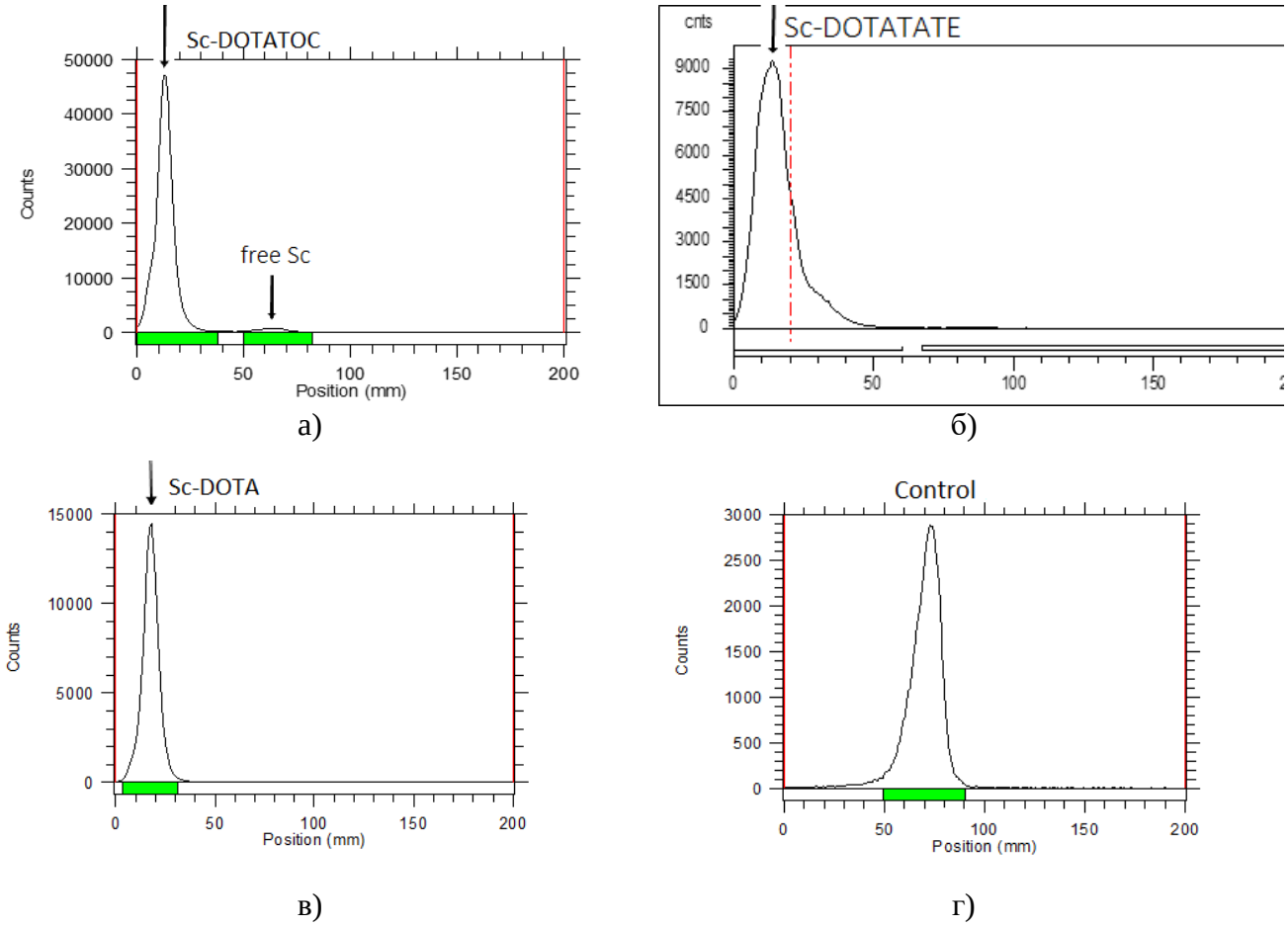


Рисунок 40 – ТСХ хроматограммы для $^{44m,g}Sc$: DOTATOC (а), DOTATATE (б), DOTA (в) при концентрации хелатора 10^{-4} М, (pH 5, 95 °С, 1 ч), контроль (г)

Таким образом, в результате мечения РХВ $^{44m,g}Sc$ с DOTA и DOTATATE (10^{-4} М) составил 100%, а с DOTATOC (10^{-4} М) – 98%, что соответствует опубликованным ранее литературным данным (Рис. 40). Различие в РХВ у этих двух хелаторов связано с тем, что DOTATOC использует на одну донорную группу меньше, чем DOTA для хелатирования металла.

После успешной реакции раствор меченого $^{44m}Sc/^{44g}Sc$ DOTATOC (2,5 нмоль, 10^{-4} М) наносили на гидрофобную колонку Strata C18-E (50 мг) и несколько раз промывали раствором 0,1 М NH_4-α-HIB, чтобы удалить не прореагировавший (свободный) $^{44m,g}Sc$ с картриджа. Далее картридж элюировали раствором 0,1 М NH_4-α-HIB раз в день объемом до 5 мл (4–5 фракций объемом 1,5 мл) до тех пор, пока активность картриджа стала пренебрежимо мала. На рисунке 41 схематично изображена схема $^{44m}Sc/^{44g}Sc$ генератора. Картридж (генератор) и последующие элюаты анализировали с помощью гамма-спектрометра Canberra с детектором из HPGe (откалиброван с помощью стандартов ^{133}Ba и ^{152}Eu) и программным обеспечением Genie-2000. Во время измерений мертвое время не превышало 7%. Стоит отметить, что время между измерениями картриджа и последующими элюированиями составляло менее 5 минут, а расстояние от измеряемого образца до сцинтилляционного детектора было одинаковым. На рисунках 42 и 43 представлены гамма-спектры генератора с нанесенной активностью и последнего (5-ого) элюирования, соответственно.

Рисунок 41 – Схема работы $^{44m}Sc/^{44g}Sc$ генератора на основе картриджа Strata C18-E (50 мг) и DOTATOC (10^{-4} M)

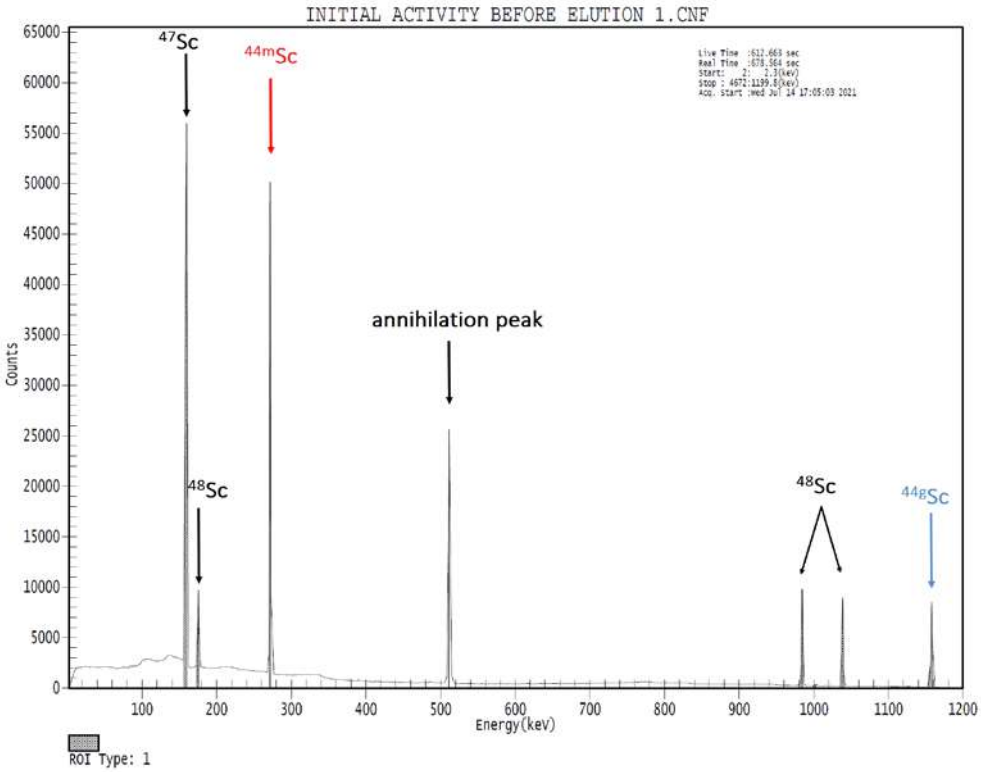


Рисунок 42 – Гамма-спектр генератора $^{44m}Sc/^{44g}Sc$ (картриджа) с нанесенной активностью

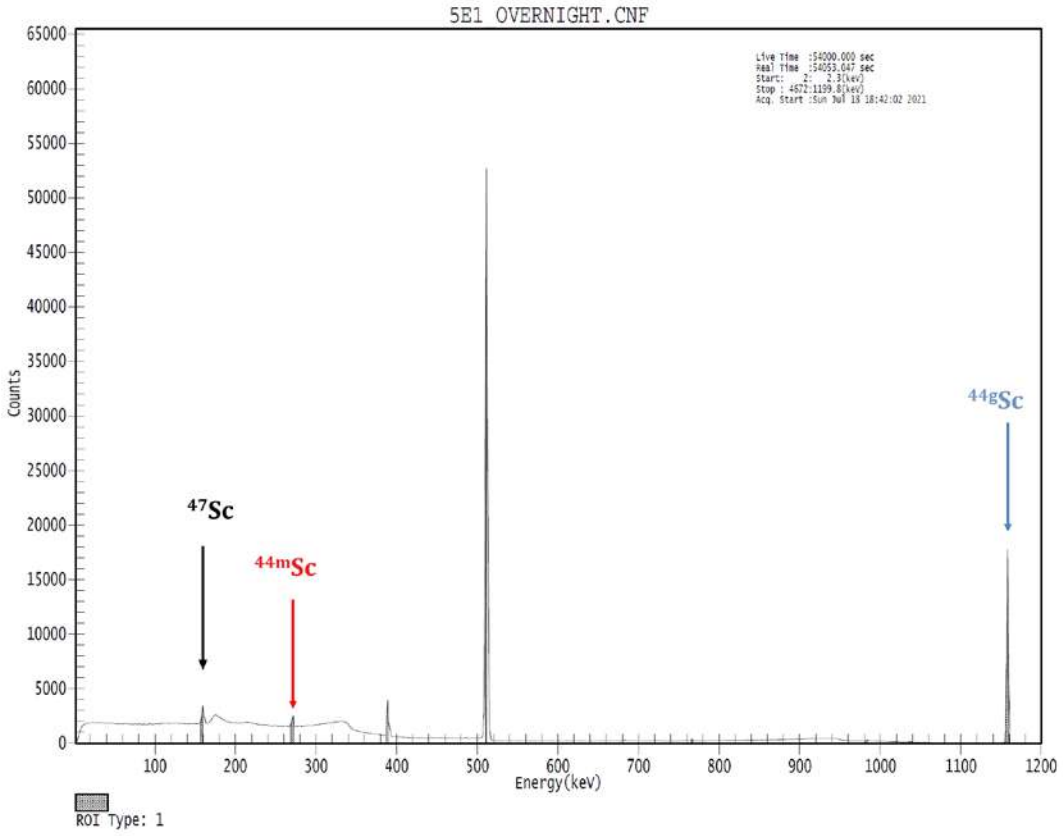


Рисунок 43 – Гамма-спектр элюирования №5 (последнего)

В таблице 19 представлены выходы ^{44g}Sc при элюировании генератора. Средний выход ^{44g}Sc составил 9,8±1,0%, что составляет порядка 80% от доли конверсии.

Таблица 19 – Выход ^{44g}Sc при элюировании генераторной системы Strata C18-E (50 мг) и DOTATOC (10^{-4} M) раствором 0,1 M NH_4-α-HIB

№ элюирования	Выход ^{44g}Sc, %	Проскок ^{44m}Sc, %
1	10,5	3,0
2	10,5	0,5
3	9,7	0,15
4	9,3	0,2
5	8,8	0,03

Данный результат является важной точкой на графике зависимости влияния постэффектов на целостность прекурсоров РФП в зависимости от Z дочернего нуклида. Из рисунка 44 видно, что полученные данные принципиально меняют картину влияния постэффектов на первоначальный комплекс в области низких и средних Z. Это может свидетельствовать о том, что химическая организация системы, в том числе время жизни возбужденного состояния иона/атома могут иметь значительное влияние на протекание постэффектов.

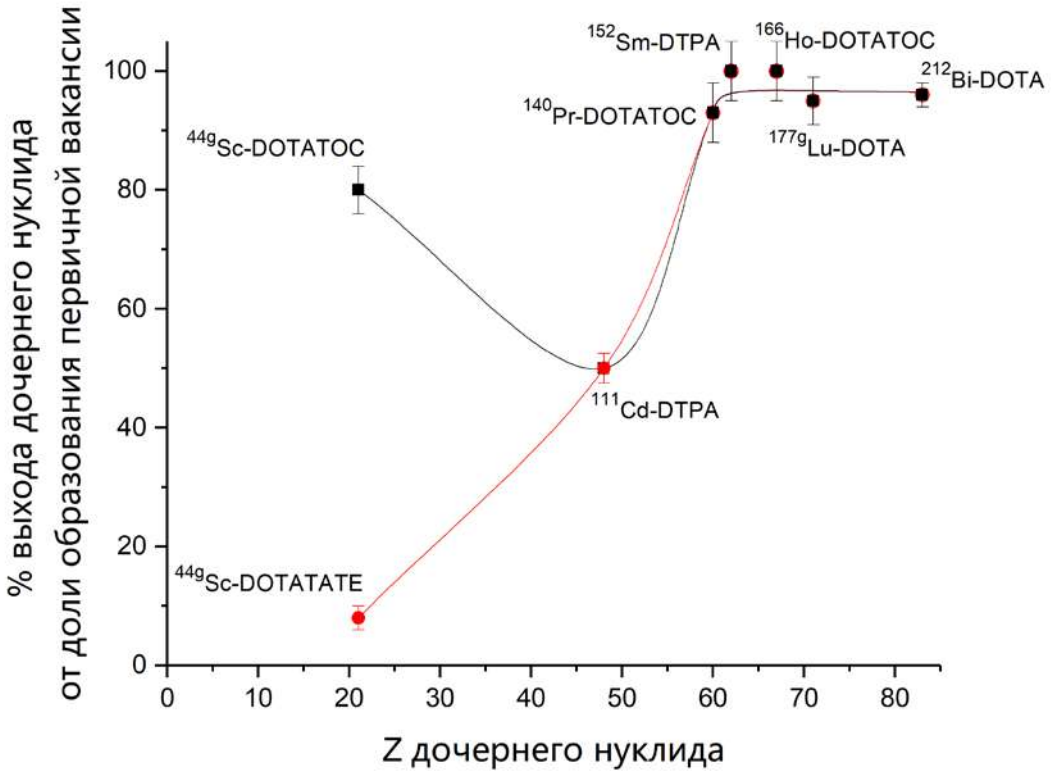


Рисунок 44 – Зависимость высвобождения дочернего радионуклида (в % от доли образования начальной вакансии в атомной оболочке) из хелатного комплекса.

Следует также отметить, что работа генератора на основе комплекса [^{44m,g}Sc][Sc]-DOTATATE и картриджа Strata-X, описанного в работе [97] была также протестирована. В качестве элюирующего раствора использовали 10^{-5} M DTPA. Однако в этом случае система не работала как генератор, так как выход был непостоянен и очень мал ~ 1% [1], что соответствует около 10% от доли конверсии и полностью согласуется с данными в работе [97].

Помимо того, что данный результат является фундаментально важным для понимания влияния химических и радиационных последствий в прекурсорах РФП, он может решить прикладную задачу – получение диагностического ^{44}Sc генераторным способом.

Для разработки полномасштабного генератора необходимо наработать материнский ^{44m}Sc высокой активности. В таблице 20 представлены наиболее подходящие ядерные реакции и параметры облучения для наработки ^{44m}Sc. Сечение реакции для указанных путей наработки выполнены с помощью моделирования кодом TALYS и представлены в Приложении 1.

Таблица 20 – Экспериментальные и теоретические (рассчитанные с помощью IAEA Medical Isotope Browser для толстых мишеней) параметры наработки и выход ^{44m}Sc

Данные	№	Реакция	Налетающая энергия, МэВ	Толщина мишени, мг/см^2	Вылетающая энергия, МэВ	Выход, МБк/μАч
4?Теоретические	1	^{nat}Ti(p,2pxn)^{44m}Sc	70	5000	25	52
	2	^{47}Ti(p,α)^{44m}Sc	30	1200	7	5,4
	3	^{46}Ti(d,α)^{44m}Sc	16	200	6	2,4
	4	^{42}Ca(α,pn)^{44m}Sc	40	160	12	18
	5	^{41}K(α,n)^{44m}Sc	40	170	9	2,8
Экспериментальные	6	^{42}Ca(α,pn)^{44m}Sc	29	*	12	3,3 [128]
	7	^{nat}K(α,n)^{44m}Sc	20	*	2	0,21[128]
	8	^{44}Ca(d,2n)^{44m}Sc	14,92	800**	-	11 [96]

* – авторы не приводят толщину мишени

** – авторы приводят толщину мишени в мкм

По данным таблицы 20 можно выделить 3 наиболее перспективных способа наработки ^{44m}Sc: ^{nat}Ti(p,2pxn)^{44m}Sc при облучении протонами с энергией 70 МэВ, ^{42}Ca(α,pn)^{44m}Sc с использованием пучка α-частиц с энергией 40 МэВ и

$^{44}Ca(d,2n)^{44m}Sc$ при облучении дейтронами с энергией 16 МэВ. Путь № 1 представляется наиболее перспективным. Во-первых, в этом случае выход ^{44m}Sc максимален (52 МБк/мкАч). Во-вторых, в мире насчитывается значительный набор циклотронов средних энергий для постановки такого обучения. И, наконец, разработанная в рамках данной работы схема радиохимического разделения для получения радиоскандия будет подходить для его выделения из природных мишеней титана.

Заключение

По результатам диссертационного исследования сделаны следующие выводы:

1. Разработана трехступенчатая методика получения ^{111}In из природной мишени Sb, облученной протонами энергией 600 МэВ. Данная методика показала высокий радиохимический выход (85%) и высокую степень очистки от материала мишени (более 10^9).
2. Разработана двухступенчатая схема получения ^{44}Sc из природной мишени кальция, облученной протонами с энергией 12,8 МэВ. Методика обладала высоким радиохимическим выходом (95%) и фактором очистки от материала мишени (более 10^5). Показано, что среда конечной фракции (0,1 М NH_4-α-HIB) подходит для прямого мечения. Меченые ^{44}Sc комплексы [^{44}Sc]Sc-DOTA и [^{44}Sc]Sc-DOTATOC показали высокий РХВ – 100% и 98%, соответственно, при концентрации хелатора 10^{-4} М.
3. Разработана двухступенчатая схема получения оже-излучателя ^{135}La из природной мишени бария, облученной протонами с энергией 12,8 МэВ. Предложенная методика обладает высоким радиохимическим выходом (98%) и фактором очистки от материала мишени (более 10^6).
4. Разработан ^{44m}Sc/^{44g}Sc радионуклидный генератор, основанный на постэффектах радиоактивного распада. Выход генератора составил 9,8±1,0%. Проскок материнского радионуклида уменьшался от 3% (первое элюирование) до 0,03% (последнее элюирование).
5. Методом ВУК были исследованы комплексы [^{111}In]In-DTPA, [^{111}In]In-DFO, [^{111m}Cd]Cd-DTPA и [^{152,154}Eu]Eu-DTPA. Определены константы устойчивости комплексов: log*K* ([^{111}In]In-DTPA) = 28,2, log*K* ([^{111}In]In-DFO) = 24,50, log*K*([^{111m}Cd]Cd-HDTPA) = 13,70 и log*K* ([^{154}Eu]Eu-DTPA) = 13,78, которые хорошо коррелируют с литературными данными. Метод ВУК показал себя как информативный инструмент для исследования комплексообразования

радионуклидов в ультрамикроконцентрациях с хелаторами с быстрой кинетикой и подходит для рутинных исследований.

6. Проведена экспериментальная оценка постэффектов радиоактивного распада прекурсоров РФП после образования электронной вакансии на внутренней оболочке атома в широком диапазоне Z (21, 49 и 62). Впервые показана высокая доля выхода (порядка 80 %) дочернего нуклида при Z=21.

Рекомендации и перспективы дальнейшей разработки

Разработанная методика изучения комплексообразования методом ВУК позволит применять данный метод для определения востребованных констант устойчивости радиометаллов с новыми хелаторами, а также РФП на их основе. Разработанные методики получения ^{111}In, ^{44}Sc и ^{135}La могут быть использованы для синтеза и применения РФП в доклинических и клинических исследованиях. Последующие исследования в данной области могут быть связаны с разработкой и реализацией ^{44m}Sc/^{44g}Sc радионуклидного генератора для клинического использования, а также с изучением механизмов постэффектов радиоактивного распада в области низких и средних Z.

Приложение 1

Сечения реакций $^{nat}Ti(p,2pxn)^{44m}Sc$, $^{41}K(\alpha,n)^{44m}Sc$, $^{47}Ti(p,\alpha)^{44m}Sc$ and $^{46}Ti(d,\alpha)^{44m}Sc$ и $^{42}Ca(\alpha,pn)^{44m}Sc$, полученного с помощью моделирования кодом TALYS.

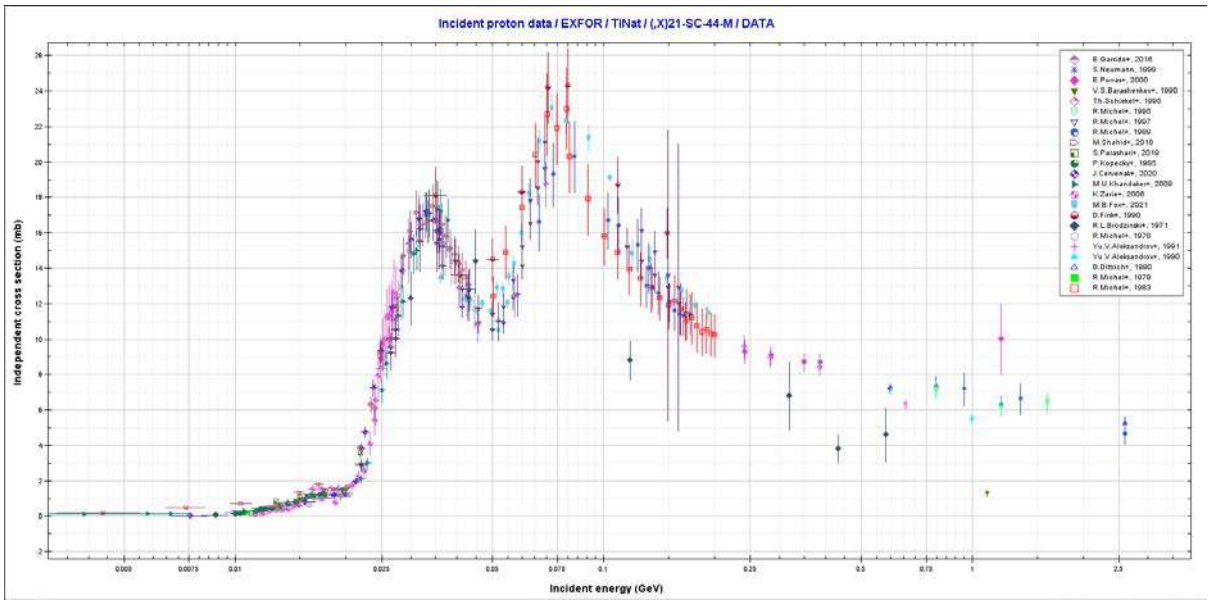


Рисунок 1П – Зависимость сечения реакции (мб) от энергии налетающей частицы (ГэВ) для реакции $^{nat}Ti(p,2pxn)^{44m}Sc$.

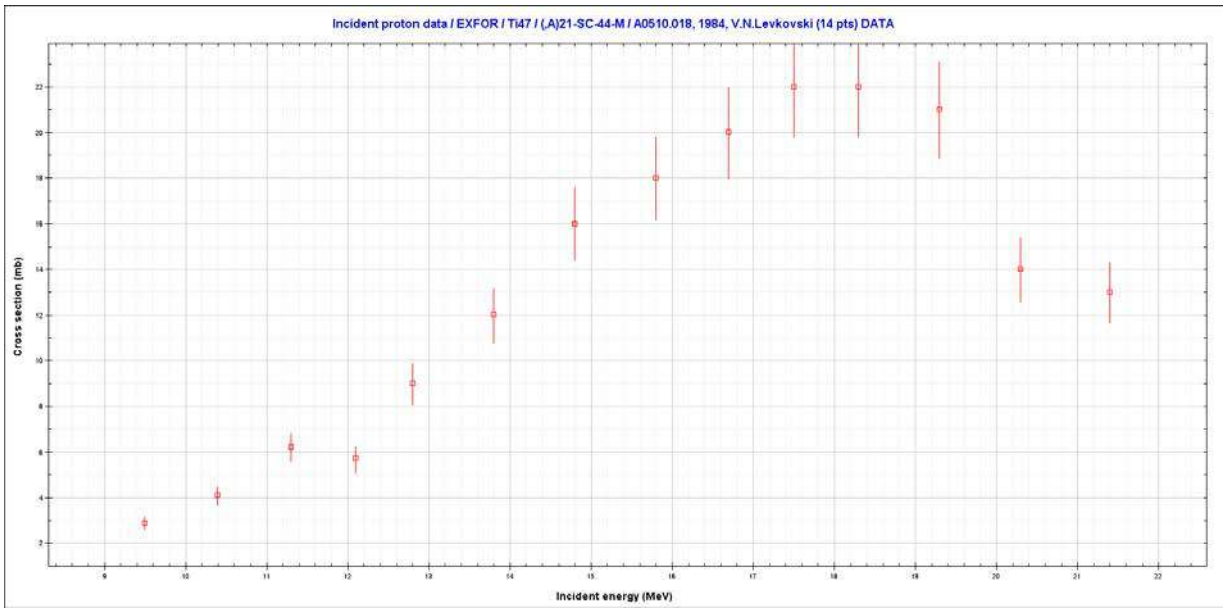


Рисунок 2П – Зависимость сечения реакции (мб) от энергии налетающей частицы (МэВ) для реакции $^{47}Ti(p,\alpha)^{44m}Sc$

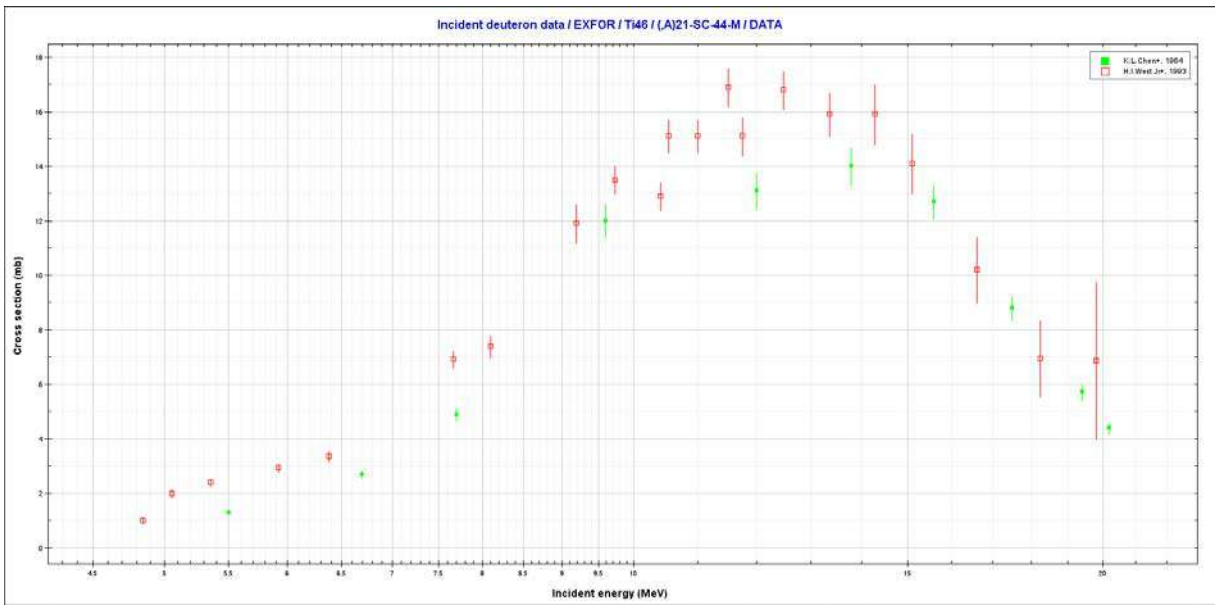


Рисунок 3П – Зависимость сечения реакции (мб) от энергии налетающих дейтронов (МэВ) для реакции $^{46}Ti(d,\alpha)^{44m}Sc$

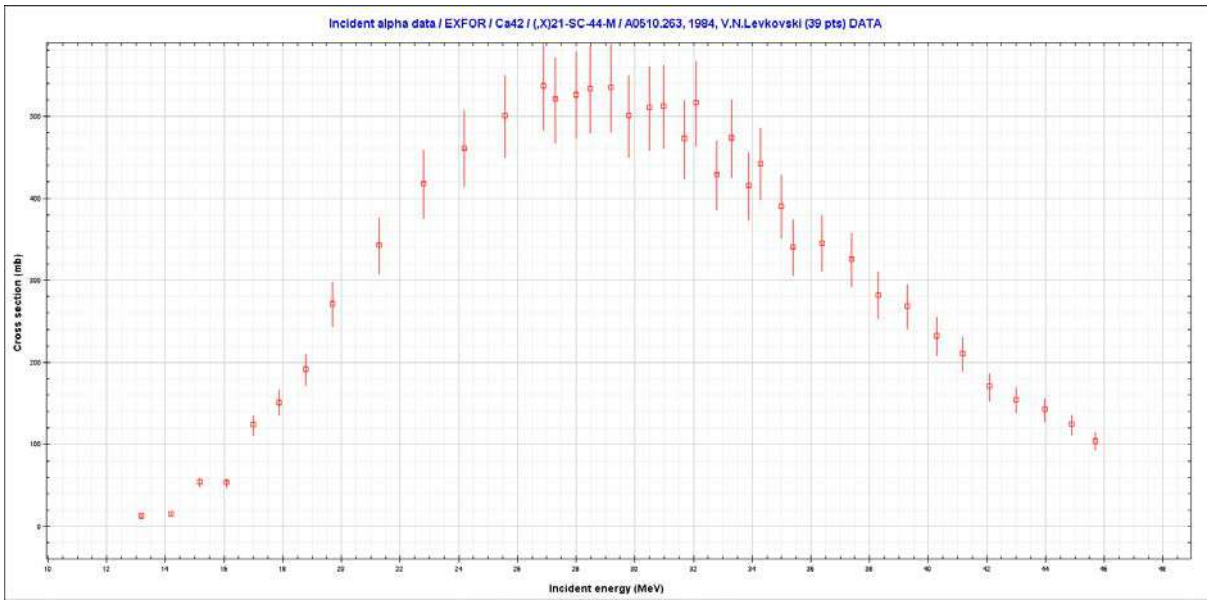


Рисунок 4П – Зависимость сечения реакции (мб) от энергии налетающих α-частиц (МэВ) для реакции $^{42}Ca(\alpha,pn)^{44m}Sc$

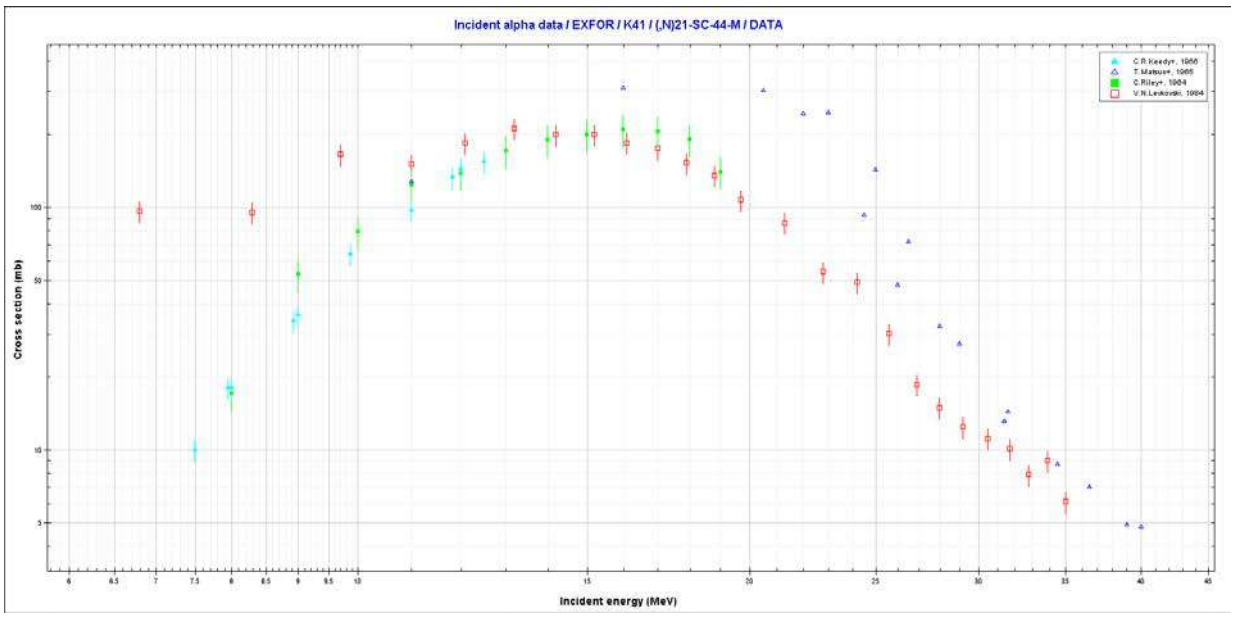


Рисунок 5П – Зависимость сечения реакции (мб) от энергии налетающих α-частиц (МэВ) для реакции $^{41}K(\alpha,n)^{44m}Sc$

Список основных сокращений

ВУК – Возмущенная угловая корреляция

ИП – Изомерный переход

ЛПЭ – Линейная передача энергии

ЛЯП – Лаборатория ядерных проблем

МС-ИСП – Масс-спектрометрия с индуктивно-связанной плазмой

ОИЯИ – Объединенный институт ядерных исследований

ОФЭКТ – Однофотонная эмиссионная компьютерная томография

ПЭТ – Позитронно-эмиссионная томография

РФП – Радиофармпрепарат

СТВ – Сверхтонкие взаимодействия

ЭЗ – Электронный захват

ЭПР – Электронный парамагнитный резонанс

ЯМР – Ядерный магнитный резонанс

DFO – Дефероксамин

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

DTPA – Диэтилентриаминпентауксусная кислота

Список литературы

1. Kurakina E. S. et al. Separation of 44mSc/44gSc Nuclear Isomers Based on After-Effects // Inorg. Chem. 2023. Vol. 62, № 50. P. 20646–20654.

2. Куракина Е. С. и др. Получение 111In и радиоизотопов Te и Sn из сурьмяной мишени, облученной протонами высокой энергии // Радиохимия. 2020. Т. 62, № 3. С. 240–246.

3. Kurakina E. S. et al. Improved separation scheme for 44Sc produced by irradiation of natCa targets with 12.8 MeV protons // Nucl. Med. Biol. Elsevier Inc., 2022. Vol. 104–105. P. 22–27.

4. Kurakina E. S. et al. Perturbed Angular Correlation as a Tool to Study Precursors for Radiopharmaceuticals // Inorg. Chem. 2020. Vol. 59, № 17. P. 12209–12217.

5. Kurakina E. S. et al. Production and purification of radiolabeling-ready 132/135La from the irradiation of metallic natBa targets with low energy protons // Nucl. Med. Biol. Elsevier Inc., 2025. Vol. 144–145, 108994. P. 1–7.

6. Ramogida C. F., Orvig C. Tumour targeting with radiometals for diagnosis and therapy // Chem. Comms. 2013. Vol. 49, № 42., P. 4720–4739.

7. Kostelnik T. I., Orvig C. Radioactive Main Group and Rare Earth Metals for Imaging and Therapy: review-article // Chem. Rev. American Chemical Society, 2018. Vol. 119. P. 902–956.

8. Price E. W., Orvig C. Matching chelators to radiometals for radiopharmaceuticals // Chem. Soc. Rev. 2014. Vol. 43, № 1. P. 260–290.

9. Miller P. W. et al. Synthesis of11C, 18F, 15O, and 13N radiolabels for positron emission tomography // Angew. Chem. Int. Ed. 2008. Vol. 47, № 47. P. 8998–9033.

10. Jacobson O., Kiesewetter D. O., Chen X. Fluorine-18 radiochemistry, labeling strategies and synthetic routes // Bioconjug. Chem. 2015. Vol. 26, № 1. P. 1–18.

11. Petroni D., Menichetti L., Poli M. Historical and radiopharmaceutical relevance of [18F]FDG // J. Radioanal. Nucl. Chem. Springer International Publishing, 2020. Vol. 323, № 3. P. 1017–1031.

12. Crișan G. et al. Radiopharmaceuticals for PET and SPECT Imaging: A Literature Review over the Last Decade // Int. J. Mol. Sci. 2022. Vol. 23. P. 1–52.

13. Lugat A. et al. Immuno-PET: Design options and clinical proof-of-concept // Front. Med. (Lausanne). 2022. Vol. 9, № 2. P. 1–11.

14. National Nuclear Data Center, Brookhaven National Laboratory [Электронный ресурс]. URL: https://www.nndc.bnl.gov/nudat3/ (Дата обращения: 17.03.2026).

15. Nelson B. et al. First In Vivo and Phantom Imaging of Cyclotron-Produced 133La as a Theranostic Radionuclide for 225Ac and 135La // Journal of Nuclear Medicine. 2022. Т. 63, № 4. С. 584–590.

16. Ferguson S. et al. Comparison of scandium-44 g with other PET radionuclides in pre-clinical PET phantom imaging // EJNMMI Phys., 2019. Vol. 6, № 23. P. 1–17.

17. van der Meulen N. P. et al. Developments toward the implementation of 44Sc production at a medical cyclotron // Molecules. 2020. Vol. 25, № 20. P. 1–16.

18. Mikolajczak R. et al. Production of scandium radionuclides for theranostic applications: towards standardization of quality requirements // EJNMMI Radiopharm. Chem., 2021. Vol. 6, № 19. P. 1–40.

19. Talip Z. et al. A step-by-step guide for the novel radiometal production for medical applications: Case studies with 68Ga, 44Sc, 177Lu and 161Tb // Molecules. 2020. Vol. 25, № 966. P. 1–29.

20. Thiele N. A., Wilson J. J. Actinium-225 for targeted α therapy: Coordination chemistry and current chelation approaches // Cancer Biother. Radiopharm. 2018. Vol. 33, № 8. P. 336–348.

21. Kim Y.-S., Brechbiel M. W. An overview of targeted alpha therapy // Tumor Biology. 2016. Vol. 176, № 1. P. 139–148.

22. Garo M. L. et al. [225Ac]Ac-PSMA for the treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer: A systematic review and meta-analysis // Eur. J. Clin. Invest. John Wiley & Sons, Ltd, 2025. Vol. 55, № 5. P. e14358.

23. Parsi M. et al. PSMA: a game changer in the diagnosis and treatment of advanced prostate cancer // Medical Oncology. Elsevier Ltd., 2021. Vol. 38, № 8. P. 1–20.

24. Hennrich U., Eder M. [177Lu]Lu-PSMA-617 (PluvictoTM): The First FDA-Approved Radiotherapeutical for Treatment of Prostate Cancer // Pharmaceuticals. 2022. Vol. 15, № 10. P. 1292.

25. Hennrich U., Kopka K. Lutathera®: The first FDA-and EMA-approved radiopharmaceutical for peptide receptor radionuclide therapy // Pharmaceuticals. 2019. Vol. 12, № 114. P. 1–8.

26. Hofer K. G. Biophysical aspects of Auger processes // Acta Oncol. (Madr). 2000. Vol. 39, № 6. P. 651–657.

27. Bernhardt P. et al. Low-energy electron emitters for targeted radiotherapy of small tumours // Acta Oncol. (Madr). 2001. Vol. 40, № 5. P. 602–608.

28. Howell R. W. Radiation spectra for Auger-electron emitting radionuclides: Report No. 2 of AAPM Nuclear Medicine Task Group No. 6a) // Med. Phys. 1992. Vol. 19, № 6. P. 1371–1383.

29. 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.

30. Хираока М. Краун-соединения. Москва: Мир, 1986. 363 с.

31. Pavlenko E. P., Larenkov A. A., Mitrofanov I. A. Selection and Use of Antioxidants-radioprotectors in the Composition of Therapeutic Radiopharmaceuticals (Review) // Drug Development and Registration. 2023. Vol. 12, № 4. P. 27–39.

32. Wharton L. et al. Chemical Promiscuity of Non-Macrocyclic Multidentate Chelating Ligands for Radiometal Ions: H4neunpa-NH2vs H4noneunpa // Inorg. Chem. 2021. Vol. 60, № 6. P. 4076–4092.

33. Ioannidis I. et al. Towards Clinical Development of Scandium Radioisotope Complexes for Use in Nuclear Medicine: Encouraging Prospects with the Chelator 1,4,7,10-Tetraazacyclododecane-1,4,7,10-tetraacetic Acid (DOTA) and Its Analogues // Int. J. Mol. Sci. 2024. Vol. 25, № 5954. P. 1-30.

34. Baranyai Z., Tircsó G., Rösch F. The Use of the Macrocyclic Chelator DOTA in Radiochemical Separations // Eur. J. Inorg. Chem. John Wiley and Sons Ltd, 2020. T. 2020, № 1. P. 36–56.

35. Tosato M. et al. Tuning the Softness of the Pendant Arms and the Polyazamacrocyclic Backbone to Chelate the 203Pb/212Pb Theranostic Pair // Inorg. Chem. 2024. Vol. 63, № 4. P. 1745–1758.

36. Sneddon D., Cornelissen B. Emerging chelators for nuclear imaging // Curr. Opin. Chem. Biol. Elsevier Ltd, 2021. Vol. 63. P. 152–162.

37. Nelson B. et al. High yield cyclotron production of a novel 133/135La theranostic pair for nuclear medicine // Sci. Rep. Nature Publishing Group UK, 2020. Vol. 10, № 1. P. 1–10.

38. 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.

39. Feiner I. V. J. et al. Towards DFO*12—Preliminary Results of a New Chelator for the Complexation of Actinium-225 // Pharmaceutics. 2025. Vol. 17, № 320. P. 1–17.

40. Пикаев А.К. Современная радиационная химия. Радиолиз газов и жидкостей. Москва: Наука. 1986. 440 с.

41. Пикаев А.К. Современная радиационная химия. Основные положения. Экспериментальная техника и методы. Москва: Наука. 1985. 375 с.

42. Kopoldova J., Dedkova V. The Study of Gamma-radiolysis and Beta-autoradiolysis of Aqueous Solutions of Thymidine and Uridine // Jornal of labelled compounds. 1973. Vol. IX, № 3. P. 509–520.

43. Kishore R. et al. Autoradiolysis of iodinated monoclonal antibody preparations // Int. J. Radiat. Appl. Instrum. Part B. 1986. Vol. 13, № 4. P. 457–459.

44. Бринкевич С. Д., Тугай О. В. Авторадиолиз радиофармпрепарата “2-[18 F]фтордезоксиглюкоза” с объемными активностями 4–5.5 ГБк/мл // Химия высоких энергий. 2020. Т. 54, № 1. С. 60–67.

45. Mitrofanov Yu. A. et al. Evaluation of the Applicability of External X-ray Radiation to Stimulate the Autoradiolysis Processes in Therapeutic Radiopharmaceuticals (Exemplified by [153Sm]Sm-PSMA-617 and [177Lu]Lu-PSMA-617) // High energy chemistry. The Russian Academy of Sciences, 2023. Vol. 57, № 1. P. 28–38.

46. Нефедов В. Д., Текстер Е. Н., Торопова М. А. Радиохимия. Москва: Высшая школа, 1987. 272 с.

47. Нефедов В. Д., Синотова Е. Н., Торопова М. А. Химические последствия радиоактивного распада. Москва: Энергоиздат, 1981. 104 с.

48. Mirzadeh S., Kumar K., Gansow O. A. The Chemical Fate of 212Bi-DOTA Formed by β Decay of 212Pb(DOTA)2- // Radiochim. Acta. 1993. Vol. 60, № 1. P. 1–10.

49. Zhernosekov K. P. et al. A 140Nd/140Pr radionuclide generator based on physico-chemical transitions in 140Pr complexes after electron capture decay of 140Nd-DOTA // Radiochim. Acta. 2007. Vol. 95, № 6. P. 319–327.

50. Философов Д.В. Радиохимические аспекты применения метода возмущенных угловых гамма-гамма корреляций в исследованиях конденсированных сред на примере 111In и 111mCd: дисс. … канд. наук., 02.00.14. Мос. гос. университет, Москва, 2005. 117 с.

51. Философов Д. В. и др. Радиохимические исследования в области радиофармацевтической ядерной медицины в Лаборатории ядерных проблем ОИЯИ // ЭЧАЯ. 2023. Т. 54, № 2. С. 377–450.

52. Shpinkova L. G. et al. Stability of 111In-ligand Complexes Studied by TDPAC * // Z. Naturforsch. 1998. Vol. 53a. P. 630–635.

53. Вертеш А., Надь. Д. Мессбаэровская спектроскопия замороженных растворов. Москва: Мир, 1998. 398 с.

54. Sakmár M. et al. In vitro and in vivo study of 221Fr and 213Bi progeny release from the 225Ac-labelled TiO2 nanoparticles // Nucl. Med. Biol. Elsevier Inc. 2025. Vol. 140–141, № 108973, P. 1-8.

55. Christian Hoffman D., Martin D. S. Hot Atom Chemistry. Photonuclear Preparation of Cobalt-58, Cobalt-58m. 1952. P.1097–1101.

56. DeVault Don. C., Libby W.F. Chemical Separation of Nuclear Isomers // J. Am. Phys. Soc. 1939. Vol. 53, № 2. P. 284.

57. Zeevaart J. R. et al. Recoil and conversion electron considerations of the 166Dy/166Ho in vivo generator // Radiochim. Acta. 2012. Vol. 100, № 2. P. 109–113.

58. Bhardwaj R. et al. Separation of nuclear isomers for cancer therapeutic radionuclides based on nuclear decay after-effects // Sci. Rep. Nature Publishing Group, 2017. Vol. 7., № 44242 P. 1–8.

59. Slichter C. P. Principles of Magnetic Resonance. Berlin-Verlag: Springer, 1978. 397 p.

60. Эмсли Дж., Финей Дж., Сатклиф Л. Спектроскопия ядерного магнитного резонанса высокого разрешения, том. 1. Москва: Мир, 1968. 630 с.

61. Блюменфельд Л.А., Воеводский В.В. С. А. Г. Применение электронного парамагнитного резонанса в химии. Новосибирск: Сиб. отделения АН СССР, 1962.

62. Гольданский В.И. Химическое применение мёссбаэровской спектроскопии. Москва: Мир, 1970. 502 с.

63. Jancso A. et al. TDPAC and β -NMR applications in chemistry and biochemistry // Journal of Physics G: Nuclear and Particle Physics. IOP Publishing, 2017. Vol. 44, № 6. P. 064003.

64. Lerf A., Butz T. Nuclear Quadrupole Interaction and Time-Resolved Perturbed γ-γ-Angular Correlation Spectroscopy: Applications in Chemistry, Materials Science, and Biophysical Chemistry // Angewandte Chemie International Edition in English. 1987. Vol. 26, № 2. P. 110–126.

65. Chakraborty S. et al. Nanosecond Dynamics at Protein Metal Sites: An Application of Perturbed Angular Correlation (PAC) of γ -Rays Spectroscopy // Acc Chem Res. 2017. Vol. 50. P. 2225–2232.

66. Bauer R. et al. The Potential of Perturbed Angular Correlation of Gamma Rays as a Tool for Dynamic Studies of Peptides / Proteins // Applied Radiation and Isotopes. 1991. Vol. 42, № 11. P. 1015–1023.

67. Hemmingsen L., Butz T. Perturbed Angular Correlations of γ-rays (PAC) Spectroscopy // Encycl. Inorg. Bioinorg. Chem. John Wiley and Sons Ltd. 2011. 36 p.

68. Abragam A., Pound R. V. Influence of electric and magnetic fields on THz radiation // Physical review. 1953. Vol. 92, № 4. C. 943–962.

69. Stone N. J. Table of nuclear electric quadrupole moments // At. Data Nucl. Data Tables. Elsevier Inc., 2016. Vol. 111–112. P. 1–28.

70. Nagl M. A. et al. A new tool for the search of nuclides with properties suitable for nuclear solid state physics based on the Evaluated Nuclear Structure Data Files // Nuclear Inst. and Methods in Physics Research, A. Elsevier Inc., 2013. Vol. 726. P. 17–30.

71. Stone N. J. The Table of Nuclear Moments // APS Meeting Abstracts. 2004. Vol. 189, № 1989.

72. Viertl D. et al. CERN-MEDICIS (Medical Isotopes Collected from ISOLDE): A new facility // Rev. Med. Suisse. 2015. Vol. 11, № 479. P. 1340–1344.

73. Ferrari A. et al. Fluka: 2005. URL: https://cds.cern.ch/record/898301/files/CERN-2005-010.pdf (Дата обращения: 17.03.2026).

74. Koning A., Hilaire S., Goriely S. TALYS-1.96/2.0 Simulation of nuclear reactions. 2021. URL: https://nds.iaea.org/talys/tutorials/talys.pdf

75. Koning A., Verpelli M. The Medical Isotope Browser An app for prediction of radioisotope production yields Arjan Koning and Marco Verpelli Nuclear Data Section, IAEA [Электронный ресурс] // International symposium on trends in radiopharmaceuticals #istr2019. 2019. URL: https://www-nds.iaea.org/relnsd/isotopia/isotopia.html.

76. Мархол М. Ионообменники в аналитической химии: в 2-х ч. Москва: Мир. 1985. 280 с.

77. Radchenko V., Baimukhanova A., Filosofov D. Radiochemical aspects in modern radiopharmaceutical trends: a practical guide // Solvent Extraction and Ion Exchange. 2021.

78. Гельферих Ф. Иониты. Основы ионного обмена. Издательство иностранной литературы. Москва, 1962. 486 с.

79. Rösch F. Radiolanthanides in endoradiotherapy: An overview // Radiochim. Acta. 2007. Vol. 95, № 6. P. 303–311.

80. Shannon R. D. Revised Effective Ionic Radii and Systematic Studies of Interatomie Distances in Halides and Chaleogenides // Acta Cryst. 1976. Vol. A32. P. 751–767.

81. Mariani G. et al. A review on the clinical uses of SPECT/CT // Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging. 2010. Vol. 37, № 10. P. 1959–1985.

82. Ширяев Д. Возможности ядерной медицины в диагностике и терапии нейроэндокринных опухолей // ЭФ Онкология, гематология и радиология. 2010. Vol. 3. P. 50–53.

83. Lahiri S., Maiti M., Ghosh K. Production and separation of 111In: An important radionuclide in life sciences: A mini review // J. Radioanal. Nucl. Chem. 2013. Vol. 297, № 3. P. 309–318.

84. Солодкий В. А. и др. Возможности применения радиофармацевтического препарата «Октреотида 111In» в онкологической практике // Радиология - практика. 2010. Т. 4. С. 42–48.

85. Das S. K., Guin R., Saha S. K. Carrier-free Separation of Silver Matrix // Applied Radiation and Isotopes. 1996. Vol. 47, № 3. P. 293–296.

86. Zaitseva N. G. Excitation Functions and Yields for 111In Reactions with 65 MeV Protons. 1990. T. 41, № 2. P. 177–183.

87. Augusto R. M. dos S. et al. CERN-MEDICIS (medical isotopes collected from ISOLDE): A new facility // Applied Sciences (Switzerland). 2014. Vol. 4, № 2. P. 265–281.

88. Troger W. et al. Small Scale Intramolecular Flexibility in 111mCd-Plastocyanin // Zeitschrift fur Naturforschung - Section A Journal of Physical Sciences. 1996. Vol. 51, № 5–6. P. 431–436.

89. Lima T. V. M. et al. Fifty shades of scandium: Comparative study of pet capabilities using Sc-43 and Sc-44 with respect to conventional clinical radionuclides // Diagnostics. 2021. Vol. 11, № 10, P. 1826.

90. Greene M. W., Hillman M. A scandium generator // Int. J. Appl. Radiat. Isot. 1967. Vol. 18, № 7. P. 540–541.

91. Filosofov D. V., Loktionova N. S., Rösch F. A 44Ti/44Sc radionuclide generator for potential application of 44Sc-based PET-radiopharmaceuticals // Radiochim. Acta. 2010. Vol. 98, № 3. P. 149–156.

92. Krajewski S. et al. Cyclotron production of 44Sc for clinical application // Radiochim. Acta. 2013. Vol. 101, № 5. P. 333–338.

93. Valdovinos H. F. et al. Separation of cyclotron-produced 44Sc from a natural calcium target using a dipentyl pentylphosphonate functionalized extraction resin // Appl. Radiat. Isot. Elsevier, 2015. Vol. 95. P. 23–29.

94. Kilian K. et al. Separation of 44Sc from natural calcium carbonate targets for synthesis of 44Sc-DOTATATE // Molecules. 2018. Vol. 23, № 7. P. 1–10.

95. Müller C. et al. Promises of cyclotron-produced 44Sc as a diagnostic match for trivalent β--emitters: In vitro and in vivo study of A 44sc-dota-folate conjugate // Journal of Nuclear Medicine. 2013. Vol. 54, № 12. P. 2168–2174.

96. Alliot C. et al. Cyclotron production of high purity 44m,44Sc with deuterons from 44CaCO3 targets // Nucl. Med. Biol. Elsevier B.V., 2015. Vol. 42, № 6. P. 524–529.

97. Huclier-Markai S. et al. Optimization of reaction conditions for the radiolabeling of DOTA and DOTA-peptide with 44m/44Sc and experimental evidence of the feasibility of an in vivo PET generator // Nucl. Med. Biol. Elsevier Inc., 2014. Vol. 41, № S. P. e36–e43.

98. Grundmane A., Radchenko V., Ramogida C. F. Chemistry of Antimony in Radiopharmaceutical Development: Unlocking the Theranostic Potential of Sb Isotopes // Chempluschem. 2024. Vol. 89, № e202400250. P. 1-24.

99. Gé L. G. et al. Exploring a tristhione scorpionate ligand as a suitable chelator for the theranostic pair antimony-119 and antimony-117 // EJNMMI Radiopharm. Chem. 2024. Vol. 9, № 75. P. 1-16.

100. Thisgaard H., Jensen M. 119Sb - A potent Auger emitter for targeted radionuclide therapy // Med. Phys. 2008. Vol. 35, № 9. P. 3839–3846.

101. Thisgaard H., Jensen M. Production of the Auger emitter 119Sb for targeted radionuclide therapy using a small PET-cyclotron // Applied Radiation and Isotopes. 2009. Vol. 67, № 1. P. 34–38.

102. Kostelnik T. I. et al. Production and radiochemistry of antimony-120m: Efforts toward Auger electron therapy with 119Sb // Nucl. Med. Biol. 2023. Vol. 122–123. P. 1-14.

103. Olson A. P. et al. Towards the Stable Chelation of Radioantimony(V) for Targeted Auger Theranostics // Angew. Chem. Int. Ed. 2025. Vol. 64, № 15.

104. Olson A. P. et al. A Third Generation Potentially Bifunctional Trithiol Chelate, Its nat,1XXSb(III) Complex, and Selective Chelation of Radioantimony (119Sb) from Its Sn Target // Inorg. Chem. American Chemical Society, 2021. Vol. 60, № 20. P. 15223–15232.

105. Freire-García A. et al. Decadentate Acyclic Chelators for Lanthanum Radiopharmaceuticals // J. Med. Chem. 2025. Vol. 68, № 16. P. 17823–17839.

106. Shpinkova L. G. et al. Influence of electron capture after-effects on the stability of 111 In (111 Cd) -complexes with organic ligands // Chem. Phys. 2002. Vol. 279. P. 255–263.

107. Akselrod Z. et al. Cd Time Differential Perturbed Angular Correlation Studies of High Specific Activity 111In-Aqueous Solutions // Z. Naturforsch. 2000. Vol. 55a. P. 151–154.

108. Marinov G. M. et al. Determination of distribution coefficients (Kd) of various radionuclides on UTEVA resin // Radiochim. Acta. 2016. T. 104, № 10. C. 735–742.

109. Filosofov D. V. et al. A 111In -111mCd Radionuclide Generator // Radiochemistry. 2002. T. 44, № 6. C. 576–581.

110. Несмеянов А. Н., Несмеянов Н. А. Начала органической химии в двух книгах. Издательство «Химия». Москва. 1969. 664 с.

111. Marinov G., Marinova A., Karaivanov D. V. Modified chromatographic separation of a sum of spallation lanthanides // Preprint JINR. 2019. 13 с.

112. Raut N. M., Jaison P. G., Aggarwal S. K. Comparative evaluation of three α-hydroxycarboxylic acids for the separation of lanthanides by dynamically modified reversed-phase high-performance liquid chromatography // J. Chromatogr. A. 2002. Vol. 959, № 1–2. P. 163–172.

113. Trikha R. et al. Elution profiles of lanthanides with α-hydroxyisobutyric acid by ion exchange chromatography using fine resin // J. Sep. Sci. 2015. Vol. 38, № 21. P. 3810–3814.

114. Li H. et al. Distribution Coefficients of the REEs, Sr, Y, Ba, Th, and U between α-HIBA and AG50W-X8 Resin // ACS Earth Space Chem. 2021. Vol. 5, № 1. P. 55–65.

115. Pourmand A., Dauphas N. Distribution coefficients of 60 elements on TODGA resin: Application to Ca, Lu, Hf, U and Th isotope geochemistry // Talanta. Elsevier B.V., 2010. Vol. 81, № 3. P. 741–753.

116. TrisKem Product Sheet TK200 Resin // Triskem. Product Sheet. 2017. 8 с.

117. Strelow F. W. E., Rethemeyer R., Bothma C. J. C. Ion Exchange Selectivity Scales for Cations in Nitric Acid and Sulfuric Acid Media // Anal. Chem. 1965. Vol. 37, № 1. P. 106–111.

118. Filosofov D. V et al. Investigation of the DTPA complex formations of indium and cadmium by a γγ - perturbed angular correlation method // Jahresbericht, Institut für Kernchemie. 2004. Vol. 3. P. 2002.

119. Д.В. Философов и др. Получение, концентрирование и глубокая очистка радиопрепаратов In-111 // Preprint JINR. 1999. С. 1–3.

120. Baes C. F., Mesmer R. E. The Hydrolysis of Cations. Malabar: Robert E. Krieger publishing company, 1986. 489 p.

121. Hyvönen H. Studies on metal complex formation of environmentally friendly aminopolycarboxylate chelating agents. PhD thesis. University of Helsinki, 2008. 94 p.

122. Божиков Г. А. Апаратурно-методический комплекс горизонтального зонного электрофореза свободном электролите: Исследование электрофоретических подвижностей, комплексообразования, диффузионных и кинетических характеристик ^{237}Pu(VI), ^{111}In(III) и ^{111m}Cd(II): дис. … канд. хим. наук: 05.17.02, РХТУ. Москва, 2004. 96 с.

123. Anderegg G. et al. Critical evaluation of stability constants of metal complexes of complexones for biomedical and environmental applications* (IUPAC Technical Report) // Pure and Applied Chemistry. 2005. Vol. 77, № 8. P. 1445–1495.

124. Evers A. et al. Metal Ion Recognition in Ligands with Negatively Charged Oxygen Donor Groups: Complexation of Fe(III), Ga(III), In(III), Al(III), and Other Highly Charged Metal Ions // Inorg. Chem. 1989. Vol. 28, № 11. P. 2189–2195.

125. Galaktionov Yu. P., Astakhov K. V. Spectrophotometric investigation of complexes of samarium(III) and europium(III) with diethylenetriaminepentaacetic acid // Russ J Inorg Chem. 1963. Vol. 724, № 8. P. 1395, 1306.

126. Werts M. H. V. Making sense of lanthanide luminescence // Sci. Prog. 2005. Vol. 88, № 2. P. 101–131.

127. Herman F., Skillman S. Atomic Structure Calculations. Englewood Cliffs: Prentice-Hall inc., 1963. 6-87, 117 p.

128. Szkliniarz K. et al. Production of medical Sc radioisotopes with an alpha particle beam // Applied Radiation and Isotopes. 2016. Vol. 118, № November 2015. P. 182–189.

Благодарности

Автор выражает благодарность своим научным руководителям за безмерную помощь и поддержку в исследованиях и при подготовке данной диссертационной работы. Спасибо научному руководителю и заведующему кафедры химии высоких энергий и радиоэкологии Э.П. Магомедбекову за поддержку на всем пути. Хочется особенно поблагодарить Д.В. Философова за полученные знания и опыт в области радиохимии и ядерной спектрометрии, а также коллектив сектора №4 НЭОЯСиРХ ЛЯП ОИЯИ за разностороннюю помощь как в исследованиях, так и в анализе экспериментальных данных. Спасибо Д.В. Караиванову, А.И. Величкову за ценные обсуждения, дискуссии и помощь в освоении метода ВУК. Хочется выразить большую благодарность В. Радченко за менторство, полученные знания в области ядерной химии за время работы в TRIUMF, а также коллегам Б. МакНил и Л. Вортону за помощь в анализе РФП. Благодарю Ж. Хушвактова за помощь в моделировании различными кодами, а также А. Иноятова за ценные советы при обсуждении оже-процессов. Я очень признательна Ю.Б. Гурову за замечания и обсуждение работы на различных этапах ее подготовки.

Автор благодарен РХТУ им. Д.И. Менделеева и ОИЯИ за полученную базу, опыт и знания, которые позволили провести и осмыслить данные исследования. Спасибо сотрудникам Фазотрона ЛЯП ОИЯИ и операторам TR13 (TRIUMF) за проведение многочисленных облучений мишеней.

Выражаю благодарность своей семье и друзьям за эмоциональную поддержку, заботу и веру в успешное завершение данной диссертационной работы.