

САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ
УНИВЕРСИТЕТ

на правах рукописи

Кротов Сергей Алексеевич

**«Термические методы выделения медицинских
радионуклидов из облученных мишеней»**

Специальность 02.00.14

Радиохимия

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени
кандидата химических наук

Научный руководитель:
доктор химических наук, профессор
Юрий Евгеньевич Ермоленко,

Санкт-Петербург
2019

Оглавление

Введение	5
Глава 1. Использование радионуклидов в медицине	13
1.1 Радионуклидная диагностика in vivo	14
1.1.1 Однофотонная эмиссионная компьютерная томография	14
1.1.2 Позитронно-эмиссионная томография	19
1.2 Радионуклидная диагностика in vitro	25
1.3 Дистанционное облучение	25
1.4 Контактное внутриполостное облучение	26
1.5 Радионуклидная терапия	27
1.6 Итоги главы	35
Глава 2. Способы выделения радионуклидов	37
2.1 Классические способы выделения радионуклидов ...	38
2.1.1 Сокристаллизация и адсорбция	38
2.1.2 Метод ионообменной хроматографии	40
2.1.3 Экстракционный метод	44
2.1.4 Экстракционная хроматография	47
2.1.5 Электрохимический способ	52
2.2 Термические, «сухие» способы выделения радионуклидов	55
2.3 Итоги главы. Сравнение классических и термических способов разделения	67

Глава 3. Получение и выделение Sr-82 из облученных рубидиевых мишеней	69
3.1 Нарботка радионуклида Sr-82	71
3.2 Циклотронный комплекс РИЦ-80	76
3.3 Известные способы выделения ^{82}Sr из облученной мишени.....	80
3.4 Мишенное устройство для термического выделения	87
3.5 Выделение Sr-82 из облученного металлического Rb термическим способом.....	92
3.6 Термическое выделение Sr-82 из облученной «бинарной» мишени RbCl.....	98
3.7 Итоги главы.....	103
Глава 4. Применимость термического метода выделения для других радионуклидов.....	105
4.1 Выделение радионуклида Cu-67 термическим методом	105
4.2 Итоги главы.....	111
Глава 5. Термический способ выделения терапевтического ^{177}Lu из облученного металлического Yb	112
5.1 Особенности наработки радионуклида Lu-177.....	112
5.2 Известные способы выделения Lu-177 из облученной иттербиевой мишени	122
5.3 Термическое выделение Lu-177 из облученной мишени металлического иттербия.....	124
5.4 Итоги главы.....	130

Заключение	131
Благодарности	135
Список используемой литературы	136

Введение

Актуальность темы. Последние десятилетия отмечены интенсивным внедрением методов ядерной физики и других наукоемких технологий в области, непосредственно связанной с качеством человеческой жизни и, в частности, с развитием совершенно новых областей медицины. Одним из наиболее перспективных направлений является ядерная медицина. Уникальность методов ядерной медицины состоит в том, что они позволяют диагностировать функциональные отклонения жизнедеятельности органов на самых ранних стадиях болезни, когда человек еще не чувствует симптомы заболевания. Технологии ядерной медицины, включающие диагностику и терапию заболеваний, в основном базируются на использовании различных видов излучений радиоактивных нуклидов. Совмещение экспериментальных методов ядерной физики и биохимических знаний создают прекрасную перспективу для развития методик диагностики и терапии заболеваний в современной медицине.

Радионуклиды, используемые в медицине, требуют высокой степени химической, радиохимической и радионуклидной чистоты.

Для выделения целевых медицинских радионуклидов в подавляющем большинстве случаев используются классические химические способы, однако в некоторых случаях они являются малоэффективными. Потери целевых радионуклидов в таких случаях превышают допустимый порог, а радиохимическая, радионуклидная и химическая чистота не соответствуют значениям, позволяющим применять полученные соединения в клинической практике.

Целью данного исследования являлась разработка термических способов выделения из облученных мишеней ряда медицинских радионуклидов, которые сложно выделить в требуемом «чистом» виде классическими способами с использованием методов «мокрой химии».

Для достижения данной цели необходимо было решить следующие **задачи**:

1. Определить спектр практически значимых радионуклидов, которые трудно получать классическими способами;
2. Разработать и оптимизировать термические методы разделения выбранных пар целевых радионуклидов и мишеневых веществ;

3. Определить эффективность применения этих разработанных термических методов разделения;
4. Провести сравнительный анализ термических и классических способов разделения.

Основные результаты, выносимые на защиту:

1. Термический способ выделения был успешно применен для получения диагностических и терапевтических радионуклидов Cu-67, Sr-82 и Lu-177 из облученных металлических цинковых, рубидиевых и иттербиевых мишеней;
2. Впервые термический метод был применен для извлечения Sr-82 из облученной «бинарной» мишени RbCl;
3. Проведенные эксперименты показали, что термические методы оказываются эффективными не только для отгонки легколетучих облученных мишеней (Zn, Rb, Yb), но и для разделения «безносительных» количеств радионуклидов, в частности, Sc-46 и Cu-67;
4. Разработан и опробован прототип мишенного узла, позволяющий объединить процессы облучения мишеней и выделения из них целевых радионуклидов;

5. Показаны основные преимущества использования термических методов выделения целевых радионуклидов из облученных матриц, что позволяет использовать их в качестве альтернативы классическим методам «мокрой» химии.

Научная и практическая новизна. Все полученные экспериментальные данные являются оригинальными. Необходимо особо отметить следующие результаты:

1. Успешно испытан прототип мишенного узла для облучения и термического разделения целевых радионуклидов и облученных мишеней;
2. Полнота выделения радионуклидов при использовании термических методов составила:
 - Sr-82 - более 99,9%;
 - Cu-67 – около 99%;
 - Lu-177 – около 98%.

Научная и практическая значимость. Продемонстрированная в работе высокая эффективность термических способов получения радионуклидов позволяет

рассматривать их как разумную альтернативу классическим методам при промышленном производстве целевых медицинских радионуклидов. Разработка и оптимизация методик термического разделения позволяет существенно сократить время выделения целевых продуктов и трудоемкость процесса. Знания о термических способах выделения радионуклидов могут быть включены в университетские лекционные курсы по радиохимии.

Степень достоверности работы отражена в научных публикациях в журналах, рецензируемых Scopus, Web of Science и РИНЦ, а также патенте на изобретение.

Апробация работы. Работа была представлена на 17 всероссийских и международных конференциях, различных форумах и конкурсах. Основные положения и результаты работы докладывались автором на научно-технических советах АО «Радиевый институт им. В.Г. Хлопина», в лаборатории короткоживущих ядер НИЦ КИ «Петербургский институт ядерной физики им. Б.П. Константинова» и на заседаниях кафедры радиохимии Института химии Санкт-Петербургского государственного университета.

Личный вклад. Оптимизация процессов термического выделения радионуклидов Sr-82 и Cu-67 из различных мишенных веществ, обработка данных выделения выполнены автором лично. Совместно с бакалавром кафедры радиохимии Прониным Е.В. автором были проведены исследования по сравнению поведения микро- и макроколичеств целевого радионуклида в мишенях при изменении термодинамических функций системы. Также к заслугам автора относится идея термического выделения радионуклида Lu-177 и обработка результатов выделения. Автор представлял результаты работы на всероссийских и международных конференциях и конкурсах, а также являлся докладчиком на различных научно-технических советах. В 2019 году автором подана заявка на грант РФФИ с целью дальнейшего изучения поведения микроколичеств целевых радионуклидов в матрицах с различной физико-химической и ядерной предысторией при изменении термодинамических характеристик изучаемых систем.

Научные публикации. Основные результаты диссертационной работы представлены в 5 печатных изданиях, 3 из которых рецензируются Scopus и Web of Science, две,

рецензируемые РИНЦ, а также патентной заявкой на изобретение:

1. Пантелеев В.Н., Барзах А.Е., Батист Л.Х., Федоров Д.В., Иванов В.С., Кротов С.А., Мороз Ф.В., Молканов П.Л., Орлов С.Ю., Волков Ю.М., Радиоизотопный комплекс риц-80. разработка новых методов получения радионуклидов для медицины // Исследования и практика в медицине 2018 год, Том 5 номер S2, стр 264;
2. Пантелеев В.Н., Барзах А.Е., Батист Л.Х., Федоров Д.В., Иванов В.С., Кротов С.А., Мороз Ф.В., Молканов П.Л., Орлов С.Ю., Волков Ю.М., Радиоизотопный комплекс РИЦ-80 в Петербургском институте ядерной физики // Мед. физика. 2016. № 2 (70). С. 47–55;
3. V. N. Panteleev , A. E. Barzakh, L. Kh. Batist, D. V. Fedorov, V. S. Ivanov, S. A. Krotov, F. V. Moroz, P. L. Molkanov, S. Yu. Orlov, Yu. M. Volkov, Target development for medical radionuclides Cu-67 and Sr-82 production // RAD Conference Proceedings Volume 2, 20 September 2017, Pages 43-47, DOI: 10.21175/RadProc.2017.10;
4. V. N. Panteleev*, A. E. Barzakh, L. Kh. Batist, D. V. Fedorov, V. S. Ivanov, S. A. Krotov, P. L. Molkanov, F. V. Moroz, S. Yu. Orlov, and Yu. M. Volkov, Target Development for ^{67}Cu , ^{82}Sr

Radionuclide Production at the RIC-80 Facility // *Physics of Particles and Nuclei*, 2018, Vol. 49, No. 1, pp. 75–77;

5. V. N. Panteleev, A. E. Barzakh, L. Kh. Batist, D. V. Fedorov, V. S. Ivanov, S. A. Krotov, P. L. Molkanov, S. Yu. Orlov, M. D. Seliverstov, Yu. M. Volkov, A New Method for Production of the Sr-82 Generator Radionuclide and Other Medical Radionuclides // *Technical Physics*, 2018, Volume 63, Issue 9, pp 1254–1261;
6. Кротов С.А., Пантелеев В.Н., Способ получения радионуклида Lu-177 // Патент РФ на изобретение № 2704005.

Автор диссертации имеет еще 3 научные публикации, не относящиеся к теме диссертационной работы, а также 2 патента на изобретение.

Объем и структура работы. Объем диссертации - 153 страниц на русском и 144 страниц на английском языках, общий объем 297 страниц, работа состоит из 5 глав, титульного листа, оглавления, введения, заключения, благодарностей, списка литературных источников.

Глава 1. Использование радионуклидов в медицине

Первые попытки использования радионуклидов в медицине (разработка диагностических тестов) относятся к началу 20-го века. Однако систематически они начали применяться лишь с середины 40-х годов, когда была установлена строгая закономерность распределения радиоактивного йода при различных патологиях щитовидной железы [1].

Более 30-ти лет высокая эффективность радионуклидных методов диагностики и лечения не вызывают сомнений. Так, например:

- остеотропные препараты позволяют выявить костные метастазы за 6-18 месяцев до того, как они становятся заметными для рентгенолога [2];
- введение РФП на основе ^{99m}Tc женщинам, у которых подозревают рак молочной железы, позволяет обнаружить опухоль в 9 случаях из 10 [3].

В промышленно развитых странах удвоение числа радионуклидных обследований происходит каждые 5 лет.

Являясь одним из наиболее информативных, точных и чувствительных методов обнаружения патологических изменений в организме, радионуклидная диагностика определяет сегодня научный и практический уровень клинической

медицины; интенсивно развивается лучевая терапия, которая стала эффективным средством как самостоятельного, так и комбинированного лечения больных.

В настоящее время сложились следующие основные направления использования радионуклидов в медицине.

1.1 Радионуклидная диагностика *in vivo*

Основана на введении в организм пациента биологически активного или нейтрального соединения, радиофармпрепарата - РФП, с последующим измерением его пространственно-временного распределения в организме. Радионуклидные исследования *in vivo* подразделяются на диагностику опухолей и диагностику функционального состояния различных органов и физиологических систем.

1.1.1 Однофотонная эмиссионная компьютерная томография

На сегодняшний день наиболее распространенным томографическим методом медицинской визуализации является метод однофотонной эмиссионной компьютерной томографии

(ОФЭКТ/ SPECT) и его более современная версия ОФЭКТ/КТ. Метод однофотонной эмиссионной компьютерной томографии – диагностическая процедура ядерной медицины, которая позволяет обнаружить функциональные отклонения внутренних органов путем получения трехмерных изображений. Принципом работы ОФЭКТ является получение серий гамма-сцинтиграмм при программно-управляемом вращении одного или нескольких детекторов томографа вокруг продольной оси тела пациента, которому введен РФП. Проекция изображений, полученных за цикл исследования, обрабатывается компьютером, и по запрограммированным алгоритмам, проводится реконструкция коронарных, аксиальных, сагиттальных и косых срезов. Существует два вида движения камеры вокруг оси — непрерывный и пошаговый. В первом случае детектор движется непрерывно по заданной орбите вокруг продольной оси тела больного, собирая данные в режиме ротации. Второй режим – при котором детектор, по завершении сбора данных, осуществляет поворот под определенными углами и проводит обработку следующей проекции. Этот процесс повторяется до тех пор, пока не будет пройдена вся траектория, заданная программой [4].

При выборе радионуклида ключевыми являются два критерия.

1. Возможность получения максимально возможной информации при минимальной лучевой нагрузке на пациента; исходя из этого, оптимальными являются радиоизотопы, претерпевающие конвертированный изомерный переход (КИП) и электронный захват (ЭЗ).
2. Высокий квантовый выход рентгеновского или гамма-излучения, позволяющий обеспечить хорошую визуализацию РФП в организме пациента. При этом энергия перехода должна быть такой, чтобы: а) отсутствовало чрезмерное поглощение и рассеивание излучения, б) достигалось высокое пространственное разрешение меченых органов и тканей. Поскольку в качестве регистрирующих устройств используются сцинтилляционные детекторы с низкой разрешающей способностью, желательно, чтобы схема распада используемого радионуклида была:
 - однофотонной, как в случае ^{113m}In (0.392 МэВ [5]),
 - либо в ней должен присутствовать один фотопик с гораздо более высоким (чем все остальные) квантовым выходом (например, ^{99m}Tc , ^{123}I [5]),
 - либо хорошо разрешенные гамма-переходы (к примеру, ^{111}In [5]), каждый из которых можно использовать для визуализации органов.

-

Таблица 1: радионуклиды, используемые в ОФЭКТ[7, 8]

Изотоп	$T_{1/2}$	Тип распада	E_{γ} , МэВ	Квант. выход, %	Орган
^{201}Tl	73 ч	ЭЗ	0,167	10,0	сердце
$^{99\text{m}}\text{Tc}$	6 ч	ИП	0,14	89	сердце, легкие, почки, кости, костный мозг
^{67}Ga	78 ч	ЭЗ	0,093	38,81	сердце
			0,184	21,41	
			0,300	16,64	
^{123}I	13,2 ч	ЭЗ	0,159	83,3	лёгкие, головной мозг, почки, печень, щитовидная железа и др
^{111}In	2,8 дн	ЭЗ	0,171	90,7	печень
			0,245	94,1	

Более современной версией ОФЭКТ является объединенная система визуализации однофотонной эмиссионной томографии и компьютерной томографии (ОФЭКТ/КТ). Объединение КТ и ОФЭКТ приводит к повышению точности обоих типов исследования и повышает разрешение визуализации

(рисунок 1). Так ослабление гамма-излучения, внутри пациента может привести к существенной недооценке активности в глубоких тканях, по сравнению с поверхностными тканями. Использование интегрированного с ОФЭКТ компьютерного томографа позволяет оптимизировать коррекцию поглощения гамма-излучения в тканях. Интегрированная система позволяет точно определить локализацию поражения при наложении изображения, проводить своевременную диагностику онкологических заболеваний, осуществлять дифференциацию злокачественных и доброкачественных образований различных органов и систем, выявлять наличие структурных изменений и функциональных нарушений на стадии минимальных клинических проявлений заболевания [6].

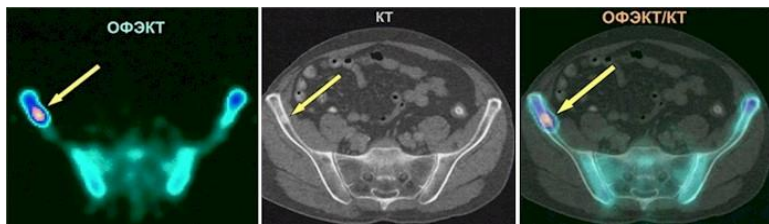


Рис 1. Изображения в ОФЭКТ, КТ и интегрированной системе ОФЭКТ/КТ[7]

1.1.2 Позитронно-эмиссионная томография

В последние десятилетия метод позитронной эмиссионной томографии является наиболее перспективным методом медицинской визуализации. Позитронная эмиссионная томография – современный метод медицинской визуализации, позволяющий получать *in-vivo* информацию о нарушениях физиологических и биохимических процессов на молекулярном уровне.

Методика ПЭТ была предложена в качестве научного инструмента в 80-е годы прошлого столетия. С тех пор ПЭТ является одним из самых перспективных и современных методов в клинической диагностике, особенно в онкологии и кардиологии.

При переходе ядра в устойчивое состояние в результате β^+ -превращения испускаются позитрон и нейтрино.

После свободного пробега, который составляет в ткани человека или животного несколько миллиметров и зависит от энергии позитронов, позитрон сталкивается с электроном среды. Это столкновение завершается процессом аннигиляции, при этом испускаются в противоположных направлениях два высокоэнергетических гамма-кванта (энергия 0,511 МэВ).

Если два детектора, объединенных в схему совпадений, одновременно зарегистрируют сигнал, можно утверждать, что точка аннигиляции находится на линии, соединяющей эти детекторы (рис 2).

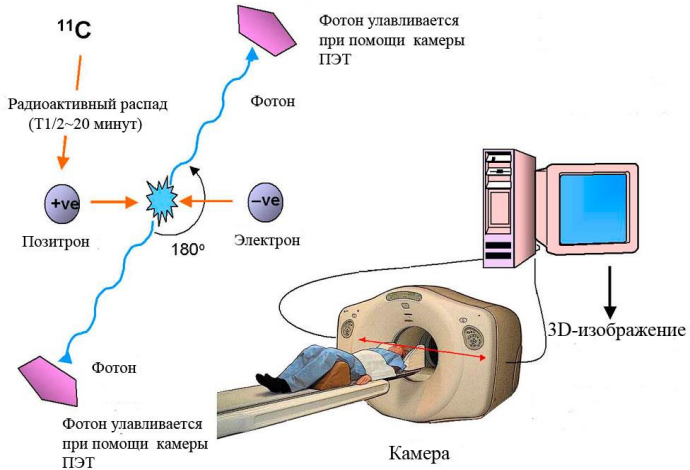


Рис 2. Принцип регистрации в ПЭТ

После математической реконструкции накопленных данных (которыми являются пары детекторов, одновременно зарегистрировавших разлетающиеся гамма-кванты) получают псевдотрехмерное (разделенное на трансаксиальные, т.е. параллельные плоскостям колец датчиков среза) изображение процесса накопления радиоактивности в исследуемом органе. Толщина среза и минимальный размер элементарной точки

изображения зависят от геометрических размеров и плотности упаковки датчиков ПЭТ-камеры. Число этих датчиков в современных моделях томографов насчитывает десятки тысяч. Данный способ детектирования называется электронной коллимацией и является уникальным, поскольку для него не требуются свинцовые коллиматоры, используемые в ОФЭКТ для определения направления полета гамма-квантов и снижающие эффективность регистрации. Пространственное разрешение в ПЭТ определяется пробегом позитронов в ткани до точки аннигиляции и некоторыми другими параметрами.

Принципиально важным является тот факт, что многие ПЭТ радионуклиды, представленные в таблице 2 - ^{15}O , ^{13}N , ^{11}C – являются изотопами биологически важных химических элементов. С их помощью можно пометить практически любое соединение, критически важное для осуществления определенной функции организма, без изменения его биохимического поведения и метаболизма. Четвертый радионуклид этой группы ^{18}F не входит в число биогенных элементов, однако именно он считается «идеальным» для ПЭТ исследований, благодаря относительно большому периоду полураспада (110 мин) и наименьшему пробегу позитронов в ткани (2,39 мм), обеспечивающему максимальное пространственное разрешение [6, 9].

Важным аспектом использования РФП на основе короткоживущих радионуклидов для ПЭТ (за исключением ^{18}F) является возможность проводить повторные ПЭТ-исследования через короткие промежутки времени, необходимые при активационных исследованиях мозга, оценке перфузии миокарда, количественном определении плотности рецепторов.

Для изучения более медленных процессов в организме используют относительно долгоживущие β^+ -излучатели: ^{76}Br , ^{124}I , ^{89}Zr . Известно, что накопление моноклональных антител (МКАТ) в биообъектах-мишенях достигается через несколько десятков часов после их введения. Применение МКАТ, меченных ^{89}Zr и ^{124}I , дает возможность изучать кинетику и накопление в исследуемых тканях [10].

Радионуклиды третьей группы – ^{68}Ga , ^{110}In , $^{94\text{m}}\text{Tc}$ – являются изотопными аналогами широко распространенных в однофотонной диагностике радионуклидов ^{67}Ga , ^{111}In , $^{99\text{m}}\text{Tc}$, которые давно и с успехом используются для визуализации самых разнообразных процессов в организме. Их применение целесообразно не только потому, что оно может проводиться по хорошо разработанной методике, но и потому, что оно дает возможность сравнивать данные, полученные с помощью ПЭТ и ОФЭКТ [9].

Таблица 2: ядерно-физические характеристики основных циклотронных ПЭТ-радионуклидов[7,8]

<i>РН</i>	$T_{1/2}$, мин	Тип распада	Основная ядерная реакция получения	β^+ МэВ	Макс пробег в мышце, мм	Макс. Мольн. акт. Ки/моль
^{11}C	20,4	β^+ (99,8)	$^{14}\text{N}(\text{p}, \alpha)^{11}\text{C}$	0,96	4,1	$9,22 \cdot 10^9$
^{13}N	9,96	β^+ (99,8)	$^{16}\text{O}(\text{p}, \alpha)^{13}\text{N}$	1,19	5,4	$1,89 \cdot 10^{10}$
^{15}O	2,04	β^+ (99,9)	$^{15}\text{N}(\text{p}, \text{n})^{15}\text{O}$	1,74	8,2	$9,0 \cdot 10^{10}$
^{18}F	109,7	β^+ (96,9)	$^{18}\text{O}(\text{p}, \text{n})^{18}\text{F}$	0,63 5	2,39	$1,71 \cdot 10^9$

В целом разрешающая способность ПЭТ (2–7 мм) существенно ниже, чем разрешающая способность КТ (компьютерной томографии) и МРТ (магнитно-резонансной томографии), поэтому важнейшим этапом в развитии этого метода стало создание в 2000 году технологии, позволяющей совместить ПЭТ и КТ в одном ПЭТ-КТ-сканере. ПЭТ все чаще используется вместе с КТ или магнитно-резонансной

томографией (МРТ). Таким образом практически одновременно получается информация как о структуре, так и о биохимии. ПЭТ наиболее полезна в сочетании с анатомической визуализацией. Однако, ПЭТ-КТ имеет определенные недостатки, в том числе невозможность одновременно осуществлять сбор данных и значительного дозы облучения пациента, внесенной КТ.

В последнее время активно ведутся работы по альтернативной ПЭТ-КТ гибридной технологии визуализации – технологии ПЭТ-МРТ. По сравнению с КТ МРТ, в частности, дает лучший контраст между мягкими тканями (рисунок 3). Вообще, комбинация ПЭТ-МРТ обеспечивает много преимуществ, которые выходят за рамки простого сочетания функциональной информации от ПЭТ с структурной информацией от МРТ. Области клинического применения ПЭТ-МРТ онкология, кардиология и неврология [6].

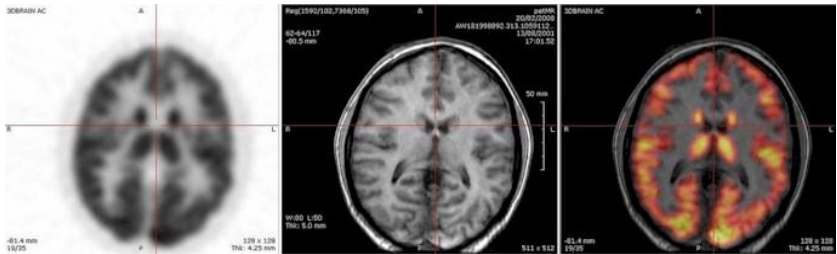


Рис 3. Снимки различных томограмм. Слева направо изображения ПЭТ, МРТ и комбинированное изображение ПЭТ-МРТ[6]

1.2 Радионуклидная диагностика *in vitro*

Основные виды проводимых исследований:

1. радиоиммунологический анализ, позволяющий оценить содержание исследуемого вещества в крови больного; в настоящее время для проведения анализа чаще всего используется ^{125}I [3,5,11] и меченые им соединения;
2. фотонная абсорбциометрия - диагностика опухолей костей скелета, позволяющая оценить содержание минеральной компоненты в опухолевых и нормальных костных тканях; в последнее время используется двухфотонная спектрометрия костей с использованием ^{153}Gd [3,5,11].

1.3 Дистанционное облучение

Используется для лечения опухолевых образований.

Основные критерии выбора радионуклидов следующие:

- высокая энергия гамма-перехода, чтобы обеспечить практически одинаковое ослабление излучение в различных органах и тканях и, тем самым, упростить дозиметрическое планирование;

- невысокая максимальная энергия β -спектра (задерживаемая материалом капсулы источника), чтобы предотвратить переоблучение кожного покрова;
- достижимая высокая удельная активность, позволяющая создавать мощные источники небольших размеров, что обеспечивает достаточно быстрый спад мощности дозы на границах пучка излучения, снижая лучевую нагрузку на смежные органы;
- большой период полураспада, чтобы обеспечить длительный срок эксплуатации гамма-установок без перезарядки.

С учетом всех этих критериев оптимальным является ^{60}Co [3,5,11].

1.4 Контактное внутриполостное облучение

Используются радионуклиды с высоким выходом рентгеновских или гамма-квантов. Возможно два режима облучения.

1. Периодическое с большими дозами. При этом источник через катетер на гибком шланге подводится к пораженному органу. Особые претензии предъявляются к удельной активности

источника. В подавляющем большинстве случаев используется ^{192}Ir [3,5,11].

2. Постоянное облучение. Источник рентгеновских квантов тем или иным образом вводится в опухоль на длительный срок. Возможность переоблучения пациента минимальна. Чаще других используются: ^{103}Pd , ^{125}I , ^{198}Au [3,5,11].

1.5 Радионуклидная терапия

В последнее время наиболее динамично развивающаяся область ядерной медицины. Основная цель - достижение максимума поглощенной дозы в патологическом очаге при минимальном облучении окружающих его здоровых тканей. Достоинство - предельно широкий выбор радионуклидов: α - и β -излучатели, нуклиды, претерпевающие ЭЗ и КИП - ^{47}Sc , ^{89}Sr , $^{117\text{m}}\text{Sn}$, ^{153}Sm , $^{166}\text{Dy}/^{166}\text{Ho}$, ^{186}Re , ^{188}Re , ^{199}Au , ^{212}Bi , ^{213}Bi , ^{233}Ra [3,5,11] и др. Недостаток - тщательный подбор химических и биохимических форм для того, чтобы обеспечить высокую степень накопления РФП в опухоли по сравнению со здоровыми тканями.

Альфа-частицы (с типичной энергией – около 5.9 МэВ, табл. 3) способны эффективно уничтожать опухолевые образования диаметром несколько мкм (рис 4).

Таблица 3: ядерно-физические характеристики альфа-терапевтических радионуклидов

Радионуклид	^{211}At	$^{212}\text{Bi}/^{212}\text{Po}$	$^{213}\text{Bi}/^{213}\text{Po}$	$^{223}\text{Ra}/^{219}\text{Rn}/^{215}\text{Po}/$ ^{211}Bi
Максимальная энергия альфа частиц, МэВ	5,87	8,78 (^{212}Po)	8,38 (^{213}Po)	7,39 (^{215}Po)

Однако при испускании альфа-частицы ядро отдачи получает кинетическую энергию (около 0.11 МэВ – табл. 4).

Вылет ядра отдачи оказывает разрушительное воздействия на молекулу-носитель (рис 5), порой полностью исключая направленное действие последней.

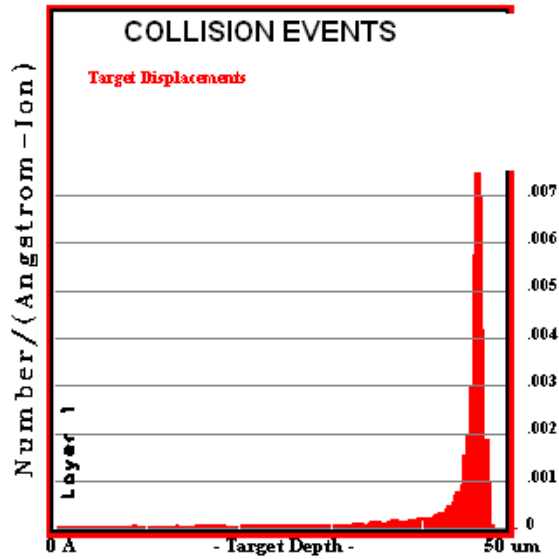


Рис 4. Зона радиационных нарушений живой ткани альфа-частицами с энергией 5.9 МэВ; максимум выделения энергии - на расстоянии 46 мкм от места распада

Таблица 4. Энергии ядер отдачи и их пробег в живой ткани

Радионуклид	^{211}At	^{212}Bi	^{213}Bi	^{223}Ra
Ядро отдачи	^{207}Bi	^{208}Tl	^{209}Tl	^{219}Rn
Энергия ядра отдачи, МэВ	0,111	0,114	0,110	0,103
Пробег в живой ткани (пептид), ангстрем	789	808	789	754

Линейный размер пептида, ангстрем	150-200
Количество вакансий, наведенных одним ядром отдачи с энергией 0,11 МэВ	1270-1280

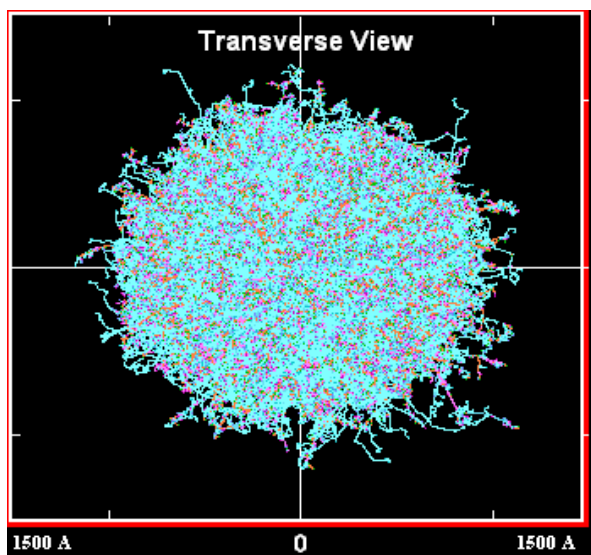


Рис 5. Зона радиационных разрушений исходного РФП ядрами отдачи с энергией 0.11 МэВ; размер зоны – более 1000 ангстрем (с учетом каскадов вторичных смещений)

Единственным зарегистрированным на сегодняшний день РФП с альфа-излучателем является $^{223}\text{RaCl}_2$ (Xofigo, Bayer),

который используется при лечении костных метастазов. Все остальные перспективные радионуклиды для альфа-терапии находятся на различных этапах лабораторных, доклинических и клинических исследований. Энергия альфа-частиц заключена в интервале 5-9 МэВ, что позволяет им преодолевать расстояния в 5-10 диаметров клетки. Пробег является прямолинейным, причём выделение энергии составляет 80-100 кэВ/мкм практически на всей длине трека и возрастает до 300 кэВ в самом конце трека. Поэтому при определении терапевтической эффективности альфа-излучения ориентируются на два фактора: расстояние атома-излучателя от ядра клетки и эффект отдачи тяжелого иона дочернего атома. Альфа-излучатели перспективны для лечения микрометастазов опухолей и отдельных злокачественных клеток [6].

В случае бета-минус-распада возможность разрушения исходной молекулы маловероятна, поскольку энергия отдачи образовавшегося ядра редко превышает 25 эВ (табл. 5).

Однако возможность планирования лечения осложнена сплошным энергетическим спектром.

Таблица 5. Характеристики бета-излучателей

Радионуклид	^{89}Sr	^{90}Y	^{153}Sm	^{186}Re	^{188}Re
-------------	------------------	-----------------	-------------------	-------------------	-------------------

Максимальная энергия бета-частиц, МэВ	1,49	2,28	0,82	1,07	2,12
Максимальная энергия отдачи, эВ	17,1	39,0	3,3	4,6	13,9

Эмиттеры электронов Оже и конверсии – разумная альтернатива альфа- и бета-излучателям – стали «популярны» в последние 10 лет [12,13,14].

Эти радионуклиды претерпевают электронный захват (ЭЗ) или конвертированный изомерный переход (КИП). Большинство из них (^{67}Ga , $^{99\text{m}}\text{Tc}$, ^{111}In) традиционно используются в однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (ОФЭКТ).

Типичные энергии электронов Оже и конверсии (2-25 кэВ) обеспечивают пробег в «живой» ткани от 0.3 до 13 мкм.

Отличительные особенности и преимущества в сравнении с альфа- и бета- излучателями:

- микронный и субмикронный радиус действия (как у альфа-частиц);
- дискретный энергетический спектр (как у альфа-частиц), позволяющий планировать лечение;

- несравненно более высокая радиационная устойчивость меченых эмиттерами электронов Оже и конверсии соединений в сравнении с РФП на основе альфа-излучателей, поскольку в результате ЭЗ или КИП ядро не получает энергию отдачи;
- собственное гамма-излучение радионуклидов позволяет определить положение опухоли и следить за поведением терапевтического препарата в организме пациента.

Радионуклиды, испускающие оже-электроны, внедряются в специально подобранные молекулы. С помощью этих молекул радионуклиды доставляются в раковые клетки, в непосредственную близость к ДНК. Таким образом, оже-электроны с их очень коротким пробегом позволяют реализовать более эффективную адресную лучевую терапию с минимальным ущербом для нормальной ткани. Однако, как и препараты для альфа-терапии, многие Оже-терапевтические РФП находятся на различных стадиях клинических испытаний [6].

В последние годы особой популярностью в радионуклидной терапии пользуются радионуклиды, имеющие добротное гамма-сопровождение, позволяющее проследить путь и накопление радиоизотопа в организме пациента. Одними из наиболее интересных для тераностики (диагностика + терапия) радионуклидов являются ^{64}Cu и ^{67}Cu . Медь-67 представляет

собой «мягкий» бета-излучатель с пробегом в ткани 0,2 мм [16]. Период полураспада 2,6 дня позволяет использовать ^{67}Cu в конъюгатах с моноклональными антителами. По гамма-излучению можно проводить предлечебную визуализацию препарата методом ОФЭКТ, при этом дозовые нагрузки на весь организм и персонал невелики ввиду низкой энергии. ^{64}Cu характеризуется сложной схемой распада, которая и обуславливает возможность терапии таким же, как у ^{67}Cu , мягким бета-излучением и ПЭТ диагностики, кроме того, ЭЗ подразумевает присутствие электронов конверсии, которые обеспечивают дополнительный терапевтический эффект [17]. Также в тераностике перспективным является радионуклид лютеций-177, применяемый для лечения предстательной железы. ^{177}Lu является мягким бета излучателем, что обеспечивает небольшой пробег в тканях и соответственно локальность терапии. В связи с этим он представляет менее токсичную альтернативу ^{90}Y , что отражается в меньшей нагрузке на почки и возможности повторения циклов терапии. При этом испускаемый при распаде лютеция-177 гамма-квант энергией 208 кэВ позволяет использовать РФП, содержащие данный радионуклид в диагностике ОФЭКТ.

1.6 Итоги главы

В настоящее время в подавляющем большинстве случаев в клинической ядерной медицине используются:

1. короткоживущие реакторные и циклотронные радиоизотопы (прежде всего, ^{99m}Tc , ^{67}Ga , ^{111}In , ^{201}Tl [11]); с использованием этих радионуклидов проводится более 90% всех диагностических обследований [12];
2. ультракороткоживущие позитронные излучатели (^{15}O , ^{18}F , ^{68}Ga , ^{110}In , ^{82}Rb [11]), используемые в позитронной эмиссионной томографии;
3. радионуклиды, применяемые для дистанционного, контактного или диагностического облучения опухолей и здоровых органов (^{60}Co , ^{103}Pd , ^{125}I , ^{153}Gd , ^{192}Ir [11]);
4. короткоживущие (с периодом полураспада до 50 дней) радионуклиды (^{47}Sc , ^{89}Sr , ^{117m}Sn , ^{153}Sm , $^{166}\text{Dy}/^{166}\text{Ho}$, ^{177}Lu , ^{186}Re , ^{188}Re , ^{211}At , ^{212}Bi , ^{213}Bi , ^{233}Ra [11]), используемые в лучевой терапии.

Стремительно расширяющееся применение именно этих радионуклидов определяет сегодня научный и практический уровень ядерной медицины.

Несмотря на многообразие областей применения ко всем радионуклидам медицинского назначения предъявляются

предельно высокие общие требования к химической и радионуклидной чистоте целевых продуктов, для определения которых используются высокочувствительные методы физико-химического анализа (такие как атомно-эмиссионная и атомно-абсорбционная пламенная спектрометрия или спектрометрия индуктивно-связанной плазмы в сочетании с масс-спектроскопией), различные вариации прецизионной альфа-, бета- и гамма-спектрометрии.

Глава 2. Способы выделения радионуклидов

При выборе способа переработки облученных мишеней с целью получения медицинских радионуклидов должны быть соблюдены следующие базовые принципы:

- высокий (не менее 90%) выход целевого продукта;
- его высокая радионуклидная чистота (не менее – 99.5%);
- принципиальная возможность регенерации стартовой изотопной мишени для последующего повторного использования;
- возможность получения целевого продукта в форме, «удобной» для синтеза разнообразных РФП;
- минимально возможное время извлечения целевого продукта, позволяющее сократить потери радиоизотопа за счет радиоактивного распада и уменьшить дозу облучения реагентов, что позволяет избежать загрязнения продуктами радиолиза;
- минимально возможное количество радиоактивных отходов.

Принимая во внимание вышеупомянутые критерии, поиск эффективного способа получения целевого продукта является

достаточно трудоемкой проблемой. На сегодняшний день в лабораторной и промышленной практике используются самые разнообразные физико-химические методы. Для оценки эффективности каждого из них необходимо рассмотреть основные принципы, достоинства и недостатки.

2.1 Классические способы выделения радионуклидов

2.1.1 Сокристаллизация и адсорбция

Осадительные методы явились исторически первыми (1898 г. - извлечение радия соосаждением его с барием при переработке урановой смоляной руды), применявшимися для выделения и очистки радиоактивных изотопов [18]. Поскольку концентрации целевых примесных изотопов, получающихся при ядерных превращениях, малы, и произведения растворимости даже наименее растворимых соединений достигнуть не удастся, отделение радионуклида от материнского вещества проводится в присутствии носителя. Среди осадительных методов различают сокристаллизацию (с изотопными и неизотопными носителями) и адсорбцию. Во многих случаях использование различных вариантов указанных методов приносит удовлетворительные

результаты: удается получить радионуклид в изотопно-чистом состоянии. Так, в качестве примера удачного применения сокристаллизации может служить разработанный авторами [19] способ выделения ^{111}Ag (полученного по реакции $^{110}\text{Pd}(n,\gamma)^{111}\text{Pd} \rightarrow \beta^- \text{-распад} \rightarrow ^{111}\text{Ag}$) из палладиевой мишени путем сокристаллизации его с хлористым натрием. После растворения облученного металлического палладия в царской водке к раствору добавлялся хлористый натрий. Затем полученный раствор подвергался изотермическому (при 323 К) упариванию. Как показали экспериментальные исследования, в лучших случаях чистота конечного препарата составляла лишь 99.5% (около 0.5% исходного палладия содержится в кристаллах NaCl). В последнее время сокристаллизация нашла несколько интересных приложений, связанных с переработкой облученного ядерного топлива и локализацией радиоактивных аэрозолей в случае аварии на ядерных реакторах. В последние три десятилетия чаще других осадительных методов использовалась адсорбция радиоактивных ионов на кристаллических осадках неорганических солей с сильно развитой поверхностью (таких, как Al_2O_3 , ZrO_2 , фосфат циркония и т.д.). Применение неорганических сорбентов в силу их более высокой устойчивости к действию сильных окислителей, высоких температур, давлений и ионизирующих излучений (в сравнении с органическими

ионообменниками) перспективно, однако сопряжено с известными трудностями: на практике оказывается сложным подобрать систему (сорбент и метод его подготовки для хроматографического разделения, оптимальная физико-химическая форма разделяемых элементов, элюенты и пр.) с высоким коэффициентом разделения составляющих ее компонентов. Однако главные осложнения возникают:

- из-за частичной необратимости адсорбции разделяемых элементов, связанной с перекристаллизацией сорбентов; влияние этого фактора можно свести к минимуму, если в качестве сорбентов применять хорошо перекристаллизованные осадки и в процессе хроматографического разделения использовать раствор, имеющий состав маточного, в котором протекала перекристаллизация осадка;
- невысокой сорбционной емкости неорганических ионообменников [19].

2.1.2 Метод ионообменной хроматографии

Ионообменная хроматография основана на различии констант ионообменного равновесия между ионами, находящимися в растворе и в фазе ионита. Методы

ионообменной хроматографии эффективны при работе как с макро-, так и с микроколичествами и занимают одно из ведущих мест в современных исследованиях при решении проблем, связанных с разделением веществ. Простота осуществления процесса, легкая регенерация ионообменника, возможность дистанционного управления делают эти методы чрезвычайно эффективными при выделении радионуклидов высокой удельной активности, разделения близких по свойствам ионов и продуктов деления тяжелых ядер. При выполнении этих операций хроматографическая колонка заполняется ионитом, выполняющим роль неподвижной фазы. Для разделения катионов применяют катиониты, а для разделения анионов — аниониты. Разделение на ионитах в колонках проводят фронтальным, вытеснительным и элютивным методами [20].

Среди методов, используемых в радиохимическом разделении, ионообменная хроматография является наиболее надежным и простым способом разделения микро- и макрокомпонентов. Однако, несмотря на то, что метод ионообменной хроматографии является привлекательным с точки зрения простоты эксплуатации, прямое разделение некоторых пар мишеных веществ и целевых радионуклидов является трудной задачей из-за сходства их химических свойств.

Так, одной из таких пар является Yb/Lu. Как Yb, так и Lu могут адсорбироваться на катионите и элюироваться соответствующим комплексообразующим агентом. При этом необходимо учитывать два равновесия, а именно: равновесие между комплексообразующим агентом и ионообменником и равновесие между Yb и Lu и комплексообразующим агентом. От разницы в константах стабильности Yb и Lu с комплексообразующими агентами зависит коэффициент разделения. При этом даже при использовании комплекса- α -гидроксиизобутирата (α -НИВА) в качестве элюирующего агента, который подходит для отделения Lu от Yb, коэффициент разделения Lu и Yb равен всего 1,55 и является недостаточным для глубокого разделения продуктов [21,22].

Из-за низкого коэффициента разделения фракция лютеция содержит значительные уровни иттербия из-за «пикового хвоста». Кроме того, комплекс α -НИВА ^{177}Lu не подходит для синтеза меченных ^{177}Lu РФП. Для возможности использования ^{177}Lu в синтезе РФП, α -НИВА необходимо разложить и удалить из-за его высокой константы стабильности. Выделение ^{177}Lu из очень стабильных видов ^{177}Lu - α -НИВА является обязательным, поскольку присутствие α -НИВА не только приводит к плохому выходу продуктов синтеза, но и требует их дополнительной

очистки. В попытке обойти этот недостаток одним из методов, используемых для удаления α -НВА, является адсорбция на катионит с последующим элюированием 9М HCl. Предпринимались попытки использования таких комплексов как этилендиаминтетраацетат или 1,2-диаминоциклогексантетраацетат вместо α -НВА, однако из-за проблем растворимости и необходимости дополнительных стадий для получения ^{177}Lu желаемой чистоты, пригодной для приготовления РФП, данные комплексы оказалось использовать нецелесообразно.

Учитывая все недостатки хроматографического метода, применение его для разделения Lu и Yb не является эффективным, однако ряд исследователей считают его перспективным (Balasubramanian et al., Hashimoto et al.).[23,24]

Таким образом, очевидными недостатками метода ионообменной хроматографии являются:

- 1) невозможность эффективного разделения некоторых мишеных веществ и целевых радионуклидов, если они схожи по химическим свойствам;
- 2) большое количество жидких радиоактивных отходов;

- 3) относительно трудоемкий процесс регенерации мишенного вещества.

2.1.3 Экстракционный метод

Жидкостная экстракция – это перевод одного или нескольких компонентов раствора из одной жидкой фазы в контактирующую и не смешивающуюся с ней другую жидкую фазу, содержащую избирательный растворитель (экстрагент). Этот один из самых эффективных массообменных процессов химической технологии используется для извлечения, разделения и концентрирования растворенных веществ, при этом жидкостная экстракция является одним из наиболее распространенных процессов.

Широкое распространение получили экстракционные методы в фармацевтической, нефтеперерабатывающей промышленности, а также в атомной энергетике. Экстрагенты обеспечивают переход целевых компонентов из исчерываемой (тяжелой) фазы, которая чаще всего представляет собой водный раствор, в извлекающую (легкую) фазу (обычно органическую жидкость). Две контактирующие жидкие фазы и распределяемый

между ними целевой компонент образуют экстракционную систему. Извлекающая фаза включает только экстрагент (или смесь экстрагентов) либо является раствором одного или нескольких экстрагентов в разбавителе, служащем для улучшения физических (вязкость, плотность) и экстракционных свойств экстрагентов. В качестве разбавителей используют, как правило, жидкости (керосин, бензол, хлороформ и др.) либо их смеси, которые в исчерпываемой фазе практически нерастворимы и инертны по отношению к извлекаемым компонентам раствора. Иногда к разбавителям добавляют модификаторы, повышающие растворимость экстрагируемых компонентов в извлекающей фазе или облегчающие расслаивание фаз (спирты, кетоны, трибутилфосфат и т.д.). Общая схема экстракционного концентрирования представлена на рисунке 5 [25].

Основные стадии жидкостной экстракции:

- приведение в контакт и диспергирование фаз;
- разделение или расслаивание фаз на экстракт (извлекающая фаза) и рафинат (исчерпываемая фаза);
- выделение целевых компонентов из экстракта и регенерация экстрагента, для чего наряду с дистилляцией наиболее часто

применяют реэкстракцию (процесс, обратный жидкостной экстракции), обрабатывая экстракт водными растворами веществ, обеспечивающих полный перевод целевых компонентов в раствор или осадок и их последующее концентрирование;

- промывка экстракта для уменьшения содержания и удаления механически захваченного исходного раствора.

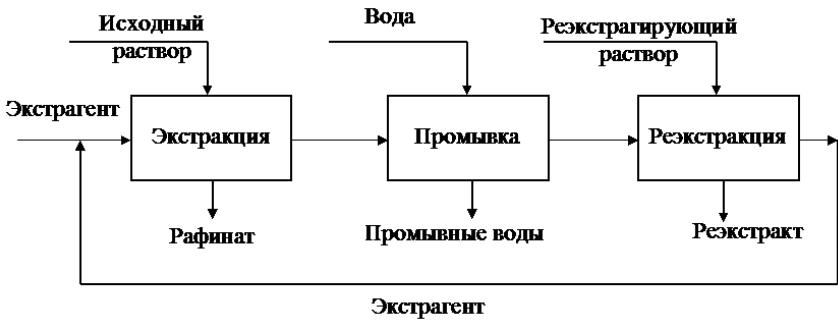


Рис 5. Общая схема экстракционного концентрирования

В последнее время метод жидкостной экстракции считается одним из перспективных для выделения радионуклидов из облученных мишеней. К его преимуществам можно отнести универсальность, простоту и воспроизводимость. Однако, использование метода жидкостной экстракции влечет за

собой образование большого количества жидких радиоактивных отходов, трудности при регенерации мишенных веществ, а также трудоемкость и многостадийность процессов экстракции и реэкстракции, что ведет к потерям целевых радионуклидов.

2.1.4 Экстракционная хроматография

Альтернативой экстракции жидкость-жидкость является возможность включения экстрагента или раствора экстрагента в инертный субстрат, который можно использовать в качестве носителя в методе колоночной хроматографии. Особенностью метода экстракционной хроматографии (ЕХС) является то, что он сочетает селективность экстракции жидкость-жидкость с простотой эксплуатации и быстротой системы разделения на колонке. Однако крайне важно, чтобы был выбран соответствующий экстрагент, обеспечивающий высокий коэффициент разделения целевого радионуклида и материала мишени [20].

Термин «экстракционная хроматография» обычно используют для обозначения системы, в которой неподвижной, стационарной фазой является органический растворитель (или

раствор на его основе), нанесенный в виде тонкой пленки на инертный носитель, а подвижной фазой - водный раствор. В экстракционной колоночной хроматографии свойства органических соединений или селективных экстрагентов усиливаются благодаря многократности повторения хроматографического процесса. Из теории колоночной хроматографии следует, что для лучшего разделения необходимо ввести максимальное количество образца в минимальном объеме растворителя (по составу должен соответствовать составу подвижной фазы). В идеальном случае количество образца не должно превышать емкости первой тарелки колонки. Затем колонку элюируют, используя растворитель, который сорбируется менее сильно, чем компоненты образца. Разная скорость передвижения компонентов образца через колонку приводит к разделению смеси. В идеальном случае из колонки элюируются полностью разделенные зоны компонентов смеси (рис. 6) [26].

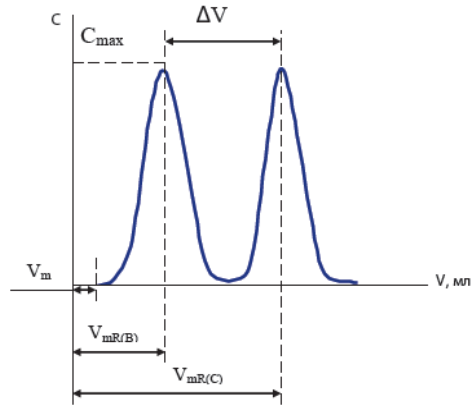


Рис 6. Выходная кривая в условиях элюентной хроматографии смеси двух компонентов

Метод экстракционной хроматографии зарекомендовал себя как один из наиболее эффективных классических химических методов для выделения целевых радионуклидов из облученных мишеней. Однако, как и методы, о которых говорилось ранее, он имеет ряд существенных недостатков.

Укажем их, сославшись снова на «пример выделения» ^{177}Lu из облученного оксида ^{176}Yb :

- 1) образование больших количеств радиоактивных отходов (недостаток - общий для всех классических методов выделения);

- 2) многостадийность процесса (14 стадий) выделения (см. рис. 7, 8, 9), что приводит к потерям целевого радионуклида;
- 3) трудоемкость процесса регенерации мишенного вещества.

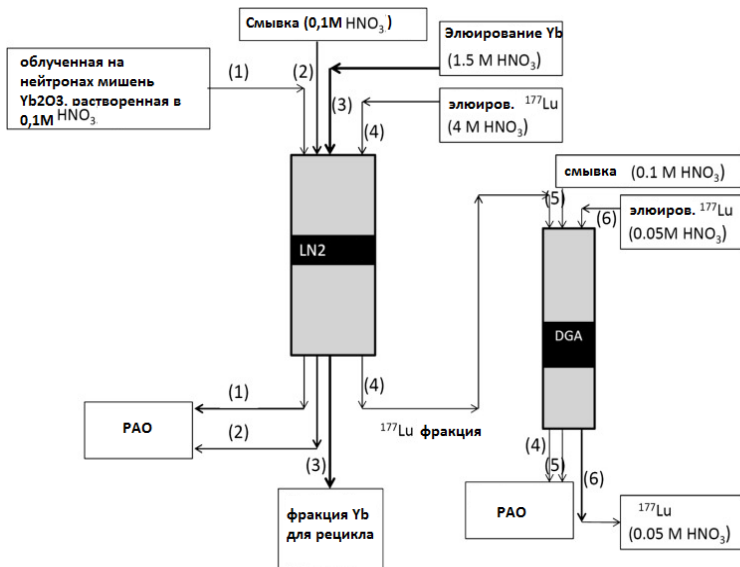


Рис 7. Выделение ^{177}Lu методом экстракционной хроматографии. Первый этап удаления основного количества мишенного вещества ^{176}Yb

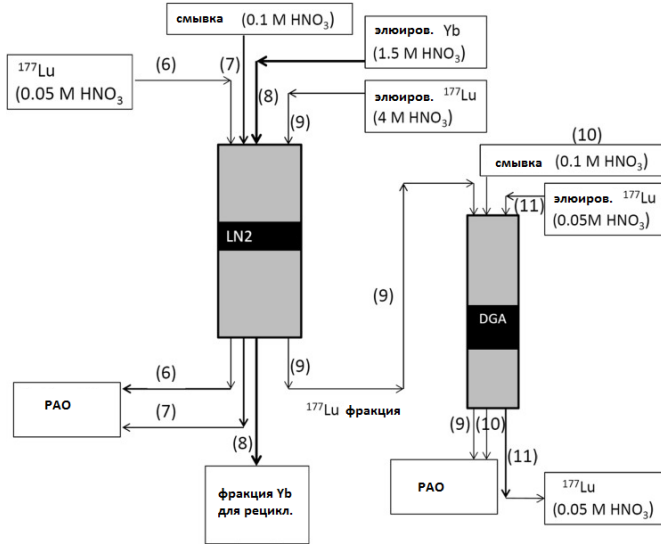


Рис 8. Выделение ^{177}Lu методом экстракционной хроматографии. Первичное выделение ^{177}Lu

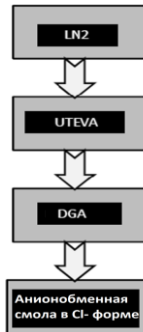


Рис 9. Выделение ^{177}Lu методом экстракционной хроматографии. Финальный этап выделения ^{177}Lu высокой удельной активности

При этом, экстракционная хроматография считается наиболее удобным из «мокрых» методов для рутинного выделения ^{177}Lu из облученной иттербиевой мишени.

2.1.5 Электрохимический способ

Способ электрохимического разделения использует разницу между стандартными потенциалами восстановления двух радионуклидов в электролитической среде для избирательного осаждения интересующего радионуклида под влиянием контролируемого приложенного потенциала. Преимущества процессов электрохимического разделения подробно обсуждались в работах [27,28].

Хотя селективное осаждение целевого радионуклида из ионного состояния в металлическое под воздействием контролируемого приложенного потенциала является успешной парадигмой, применимость этого способа для разделения лантаноидов (например Lu и Yb) исключается из-за их сильно отрицательных потенциалов восстановления (более отрицательных, чем у водорода) и трудности в контроле их электролитического осаждения на катод.

Таким образом, для разделения Lu и Yb электрохимическим способом (опять укажем эту пару радионуклидов), был предложен другой путь. Этот альтернативный путь заключается в селективном восстановлении Yb^{3+} до Yb^{2+} и его переноса на ртутный катод, используя способность Yb^{2+} образовывать амальгамы с Hg.

Этот способ разделения является перспективным по следующим соображениям:

- окислительно-восстановительные потенциалы Yb и Lu указывают на возможность образования Yb двухвалентного состояния, тогда как в случае Lu стабильное двухвалентное состояние отсутствует;
- известно, что Yb^{2+} образует амальгаму, а Lu^{3+} нет [24,29], поэтому Lu трудно осаждать на катоде Hg из водных электролитов;
- возможность электролитического восстановления Yb^{3+} до Yb^{2+} в слабокислом растворе из-за высокого водородного перенапряжения; это гарантирует отсутствие повторного окисления Yb^{2+} и предлагает простую обработку и выделение Yb на Hg.

Способ электроамальгирования, разработанный Chakravarty et al. [29] (модернизированная версия электрохимического способа), также основан на электролитическом восстановлении Yb^{3+} до Yb^{2+} , но в среде цитрата лития с последующим образованием амальгамы Yb путем электролиза и извлечения Yb из ртутного катода. Принципиальная схема электрохимической установки, использованной в этой процедуре, изображена на рисунке 10. При двухтактном электролизе первым этапом является предварительное удаление массы мишенного вещества Yb, а вторым этапом - дальнейшее очистка ^{177}Lu . Этот процесс обеспечивает для ^{177}Lu приемлемую чистоту и удовлетворительный выход при разделении ($> 90\%$) в течение 3-4 часов. Этот способ до сих пор используется только в лабораторных условиях, хотя и привлекателен для промышленного производства лютеция-177.

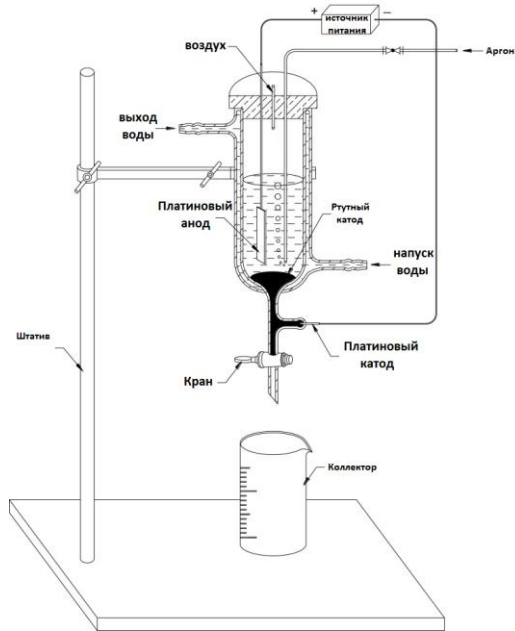


Рис 10. Схема электрохимической установки для выделения радионуклидов

2.2 Термические, «сухие» способы выделения радионуклидов

Отмеченные выше недостатки, присущие традиционным методам «мокрой» химии, в ряде случаев могут быть устранены при использовании «сухих» технологий, исключая этап растворения облученных мишеней и последующие,

нетривиальные в химическом отношении, стадии выделения целевых продуктов из жидкой фазы [19]. Основоположниками этого направления являются британские специалисты К. Taugbol и К. Samsahl. В своей работе [30] им удалось при помощи технологии сухой возгонки выделить радионуклид ^{131}I из облученной TeO_2 . Суть эксперимента заключалась в следующем: облученный в реакторе порошок двуокиси теллура помещался в эвакуированную до 10^{-5} Торр кварцевую ампулу и нагревался до $923\div 983$ К. При достижении этой температуры ^{131}I улетучивался из мишени и конденсировался в охлаждаемом жидким воздухом конце ампулы. После этого часть ампулы с «осажденным» на ней ^{131}I нагревалась, йод возгонялся и пропускаялся через щелочной раствор. После 3-х часового нагревания выход ^{131}I составлял около 90%. В настоящее время данная технология (с несущественными изменениями) используется для выделения ^{123}I и ^{124}I из циклотронных мишеней (обогащенная двуокись теллура, наплавленная на платиновую подложку) в нескольких научно-производственных организациях. Типичная схема установки для «сухой» возгонки йода приведена на рис. 11 [31].

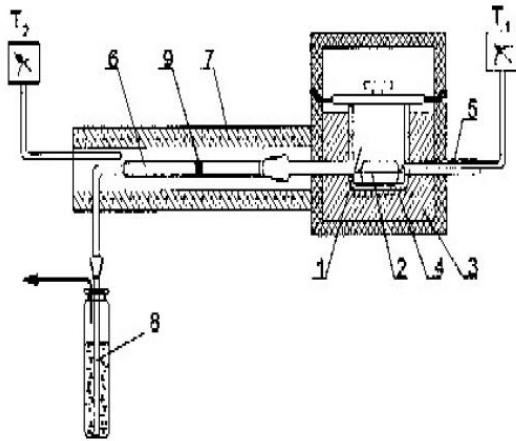


Рис 11. Схема установки для термодистилляции йода-123: 1- загрузочная камера, 2 - мишень с крышкой, 3 - печь с нагревательным элементом 4, 5 - датчик температуры, 6- вторая камера с изолятором 7 и фильтром 9, 8 - приемник с раствором-поглотителем (как правило, используется 0.01 М NaOH) [14]

В 70÷80-х годах прошлого века в Объединенном институте ядерных исследований (ОИЯИ, Дубна) для экспрессного выделения ультракороткоживущих (УКЖ) радионуклидов и сверхтяжелых элементов были разработаны термохроматографические и сублимационные методы[20]:

- высокотемпературное выделение радионуклидов из расплавленных металлических мишеней с использованием селективно воздействующих газообразных химических агентов;

- разделение возогнанных в водороде или кислороде облученных материалов с использованием термохроматографии и селективных химических фильтров.

Научные и методические особенности этих способов подробно изложены в работах [31-39].

Высокотемпературное разделение обычно проводят двояким образом [31-39]:

- 1) матрица, содержащая дочерние изотопы, нагревается и выдерживается в инертной атмосфере определенное время (достаточное для извлечения целевого продукта) при температуре несколько большей, чем температура плавления основного компонента мишени (т.е. начального изотопного или «природного» материала);
- 2) высокотемпературное извлечение радиоактивных микропримесей проводят в парах какого-либо химического агента.

Как правило, с использованием первой модификации метода исключительно трудно получить радионуклид высокой чистоты: ввиду близких значений давлений пара большинства разделяемых элементов (при высоких температурах) наблюдается как улетучивание целевого изотопа, так и нежелательно высокое испарение материала мишени.

При использовании другой методики также оказывается сложным подобрать оптимальные условия проведения экспериментов – требуются специальные исследования. Во-первых, необходимо изучить диффузию выделяемого радионуклида в расплаве облученной матрицы, во-вторых, провести исследования по подбору реагентов (как правило, используются пары воды, HCl , HF , C_6H_6 или газообразная смесь этих соединений), способных эффективно удалять целевой изотоп и при этом несущественным образом затрагивать матрицу и наконец провести сравнительный анализ данных по адсорбции летучих соединений элементов (извлекаемого и остальных, входящих в состав мишени) на различных материалах. Обычно и здесь не достигают высокого выхода целевого изотопа, т.к. зоны летучих соединений (извлекаемого радионуклида и элементов мишени) перекрываются на термохроматографической колонке [20].

Несомненным достоинством сублимационного метода является возможность экспрессного количественного извлечения радионуклидов: для массивных мишеней время выделения целевого продукта составляет несколько десятков минут или несколько часов. Время выделения зависит от массы мишени. Для небольших (несколько сотен мг) по весу мишеней процесс выделения занимает несколько минут (например, более 90% ^{211}At выделяется при отжиге висмутовой циклотронной мишени при 923 К в течение 2 минут [37]).

Еще одним «сухим» методом разделения является разделение с помощью селективных химических фильтров возогнанных в кислороде или водороде облученных материалов [20].

В работах Б.Л. Жуйкова [38, 39] описан химико-аналитический подход к разделению элементов, возгоняющихся в токе кислорода и водорода, изучено влияние материала термахроматографических колонок и состава газовой фазы на возможность разделения элементов. Показано, что изменение трех параметров - состава стационарной фазы, состава газовой фазы и температуры - позволяет достичь газохроматографического разделения многих элементов. Некоторые полученные температуры осаждения возогнанных в

токе воздуха или кислорода элементов на различных материалах представлены таблице 6 [40, 41]. Для разделения возогнанных элементов их пропускают через нагретые до определенной температуры (когда реализуется осаждение целевых продуктов) селективные химические фильтры. При использовании воздуха или кислорода летучесть ряда элементов зависит от множества трудно контролируемых факторов: а) содержания кислорода в выходящих газах во время разделения; б) содержания посторонних газообразных примесей (HCl, вода, азот); в) толщины и массы мишеней; г) характера поверхности термохроматографической колонки; д) состава и количественного содержания химических примесей в облученном материале [20].

Одним из наиболее перспективных направлений «сухих» методов выделения целевых радионуклидов из реакторных и циклотронных мишеней можно считать диффузионно-термические методы [20].

В результате исследований были предложены различные диффузионно-термические методы получения ряда радионуклидов из твердотельных реакторных и циклотронных мишеней [20, 40-51]. Подробные исследования и результаты

описаны в работах И.Е. Алексеева, С.И. Бондаревского, В.В. Еремина, А.Е. Антропова, Д.Е. Масленникова и др.

Таблица 6. Температуры осаждения возогнанных в токе воздуха или кислорода элементов на различных материалах (термохроматографических колонках)

Элемент	Температура осаждения, °С		
	SiO ₂	CaO	Au
1	2	3	4
Bi	850±30	>> 1130	-
Pb	800±20	950±50	-
Po	570±20	> 1100	-
Tl	690±20	770±40	-
Pt	410±30	1130±40	> 900
Ir	410±30	1110±40	430±20
Re	120±20	1060±30	100±20
Os	< 80	460±30	< 110

В данных исследованиях представлены 3 основных пути выделения целевых радионуклидов диффузионно-термическими методами. В авторском свидетельстве СССР № 1711381 (приоритет 18.07.89 г.) и патентах РФ № 2102809, № 2102810 и № 2102125 и научных публикациях [40,42, 45-51] подробно изложены основы и принципы каждого метода:

1. стимулированная диффузия на связывающую границу раздела фаз металл - газ или металл – жидкость:

а) облученные фольги подвергаются отжигу в области температур, предшествующих плавлению, в течение времени, достаточного для выхода радиоактивных примесных атомов на поверхность металла: оптимальные температура и время прогрева выбираются на основании сведений о коэффициентах диффузии примесей; вышедшие из объема фольги радиоактивные атомы удаляются с помощью какого-либо химического агента или (в случае их высокой летучести) собираются на охлаждаемом конденсоре;

б) с целью резкого увеличения скорости миграции радиоактивных микропримесей на связывающую границу раздела фаз может быть использовано амальгамирование облученных металлов: после достижения физико-химического равновесия между компонентами смеси жидкая амальгама обрабатывается раствором соответствующего химического агента для извлечения вышедших на ее поверхность радиоактивных микропримесей;

2. выход в газовую фазу (эманирование) при полиморфных превращениях:

облученный металл подвергается диффузионному отжигу в области температур полиморфного превращения; вышедшие из объема фольги радиоактивные атомы собираются на охлаждаемом конденсоре;

3. концентрирование при фазовых переходах «твердое тело – газ»:

суть способа заключается в вакуумной дистилляционной сепарации облученных мишеней, проводимой при температуре и давлении, обеспечивающих полную отгонку стартового материала и полностью исключающих летучесть целевого радионуклида; в основе способа - различие скоростей испарения и парциальных давлений пара разделяемых элементов над твердой фазой; температура обработки облученных мишеней выбирается на основании сведений о давлении паров разделяемых элементов, а скорость отгонки стартового материала (т.е. время выделения целевого радионуклида) определяется по формуле Лэнгмюра. В упомянутых выше работах представлен сравнительный анализ диффузионно-термических и традиционных (с использованием «мокрой» химии) методов извлечения некоторых радионуклидов из твердотельных реакторных и циклотронных мишеней [20].

Диффузионно-термическими методами были проведены выделения ^{47}Sc из металлической титановой мишени, радионуклидов цинка из медных циклотронных мишеней, ^{68}Ge из мишени облученного Ga, выделение ^{186}Re из вольфрама, $^{113\text{m}}\text{Sn}$ из обогащенной ^{111}Cd мишени и др.

Ниже представлено подробное описание технологического процесса термического метода выделения радионуклидов цинка из медных циклотронных мишеней [20].

В работе предложен и реализован при получении ^{65}Zn из облученных α -частицами (с энергией 26/0 МэВ) медных мишеней альтернативный способ выделения [38]:

- облученные Cu-фольги (99,9%) подвергались отжигу при температурах $0.7 \div 0.9 T_{\text{плавления}}$;

- продиффундировавшие из объема на поверхность фольги атомы ^{65}Zn вследствие их высокой летучести переходили в газовую фазу и собирались на охлаждаемом конденсоре, а затем извлекались в слабый 0.1 М раствор соляной кислоты. Температура и время прогрева фольг варьировались в зависимости от толщины облученных мишеней и коэффициентов диффузии примеси и составляли:

а) 19 минут для фольги толщиной 5,6 мг/см² при температуре отжига 1000 К;

б) 15 минут для фольги толщиной 10,4 мг/см² при температуре отжига 1100 К;

в) 3 минуты для фольги толщиной 10,4 мг/см² при температуре отжига 1200 К.

Во всех случаях полнота отделения ⁶⁵Zn и химическая чистота полученных препаратов были близки к 100%. Представляется перспективным использование данной технологии в промышленном производстве ⁶²Zn (реакция ⁶³Cu(p,2n)) - материнского изотопа для получения радионуклида ⁶²Cu, который в последние годы широко применяется в ПЭТ-диагностике сердца и злокачественных образований печени.

2.3 Итоги главы. Сравнение классических и термических способов разделения

Сравнительный анализ разнообразных методов выделения целевых радионуклидов позволяет сделать следующие выводы.

Классические методы с использованием «мокрой» химии имеют несколько преимуществ, прежде всего – подтвержденная многолетней промышленной практикой «воспроизводимость» технологического цикла.

Однако следует отметить и ряд присущих им объективных недостатков:

- а) многостадийность и длительность технологического цикла;
- б) радиолитическое разложение компонентов, используемых для выделения радионуклидов;
- в) потери стартового изотопного сырья и ухудшение его качества при последующей регенерации мишеней;
- г) высокая трудоемкость технологических процессов;
- д) большое количество радиоактивных отходов.

Альтернативные «сухие» методы выделения, к сожалению, до сих пор не имеющие широкого практического применения в практике промышленного производства разнообразных (в том числе, медицинских) радионуклидов имеют неоспоримые преимущества:

а) экспрессность – технологии выделения «сухими» методами позволяют получать целевые радионуклиды за несколько десятков минут или несколько часов;

б) высокие выход и радионуклидная чистота целевых продуктов;

в) предельная простота процедуры их выделения (обычно не более 2 стадий);

г) отсутствие «видимых» потерь дорогостоящих стабильных изотопов в технологических циклах выделения целевых радионуклидов;

д) отсутствие больших количеств радиоактивных отходов.

Глава 3. Получение и выделение Sr-82 из облученных рубидиевых мишеней

Одной из наиболее перспективных генераторных пар радионуклидов, применяемых в медицинской визуализации, является пара Sr-82/Rb-82. Ядерно-физические характеристики радионуклидов приведены в таблице 7.

**Таблица 7. Ядерно-физические характеристики
радионуклидов генераторной пары Sr-82/Rb-82**

РН	T _{1/2}	Тип распада	Энергия гамма- кванта, кэВ	%
Sr-82	25,34 дня	ЭЗ	-	-
Rb-82	1,26 мин	β^+	511	190,7

Основным типом распада Rb-82, является β^+ -распад с высоким квантовым выходом аннигиляционного излучения. Поэтому он нашел широкое применение в позитронной эмиссионной томографии для диагностики заболеваний сердечно-сосудистой системы и опухолей мозга. Благодаря короткому периоду полураспада – около 1,3 минуты - можно

провести большое количество исследований на одном пациенте за короткий промежуток времени. По сравнению с аналогами, Tl-201 и Tc-99m, применяемыми в ОФЭКТ, использование рубидия-82 в ПЭТ более безопасно и позволяет получать более точные и информативные результаты. В организме Rb-82 ведет себя аналогично калию, что позволяет ему хорошо поглощаться мышцей миокарда [52].

Основными преимуществами Rb-82 являются:

- а) более высокая точность изображения, чем при использовании таллия-201 и технеция-99m;
- б) возможность использования в качестве количественного маркера омертвления или жизнеспособности тканей миокарда;
- в) минимальное время последовательного воспроизведения изображения при обследовании пациента; возможность сканирования исследуемых органов каждые 10 минут;
- г) минимальная (в сравнении с таллием-201 и технецием-99m) доза облучения пациента.

Наличие радионуклидного Sr-82/Rb генератора позволяет медицинским учреждениям существенно расширить спектр оказываемых услуг. Однако получение материнского радионуклида возможно только на ускорителях с высокой энергией протонов – наработка Sr-82 сегодня проводится лишь в пяти научных центрах мира: США – национальных лабораториях

Los-Alamos, Brookhaven, Канада – TRIUMF, Франция – ARRONAX GIP, ЮАР - iThemba LABS National Research Foundation, Россия – Институт ядерных исследований (ИЯИ) РАН. Стоит отметить, что за редким исключением весь Sr-82 [52, 53, 57, 59, 60], получаемый на сегодняшний день в медицинских целях, выделяется с использованием классических методов «мокрой» химии.

3.1 Нарботка радионуклида Sr-82

Основным способом наработки радионуклида ^{82}Sr на сегодняшний день является бомбардировка мишеней металлического Rb естественного содержания или $^{\text{nat}}\text{RbCl}$ пучками протонов высоких энергий: реакция $^{\text{nat}}\text{Rb}(p, xn)^{82}\text{Sr}$. При этом образуются и примесные радионуклиды ^{83}Sr и ^{85}Sr [51, 53, 57-58, 60-61].

В таблице 8 представлена энергетическая зависимость сечений ядерных реакций $^{\text{nat}}\text{Rb}(p, xn)^{82,83,85}\text{Sr}$ [53].

Таблица 8: значения сечений ядерных реакций наработки радионуклидов Sr при бомбардировке рубидиевой мишени протонами

E (MeV)	σ (mb)		
	^{82}Sr	^{83}Sr	^{85}Sr
33.7 ± 1.7	0.34 ± 0.05		
34.1 ± 0.5	$1.06 \pm .26$		
35.2 ± 1.6	$3.25 \pm .49$		
35.8 ± 1.5	4.37 ± 0.72	274.5 ± 30.8	164.7 ± 18.5
37.2 ± 1.4	8.98 ± 1.08	255.5 ± 28.7	147.9 ± 16.6
39.4 ± 1.2	16.1 ± 2.1		
39.5 ± 1.2	25.9 ± 3.2	242.4 ± 22.7	135.6 ± 2.5
40.9 ± 1.1	46.0 ± 6.2	203.7 ± 22.9	111.1 ± 12.5
41.2 ± 1.1	54.9 ± 7.1		
43.0 ± 0.9	68.0 ± 8.0	169.4 ± 19.0	97.5 ± 11.0
44.3 ± 0.8	79.7 ± 9.2	140.2 ± 15.8	87.6 ± 10.0
44.5 ± 0.8	75.1 ± 9.8		
46.2 ± 0.6	90.3 ± 10.4	117.0 ± 13.2	73.9 ± 8.4
46.5 ± 2.3	84.3 ± 9.7	103.8 ± 11.7	70.3 ± 8.0
46.8 ± 0.6	96.6 ± 12.6		
47.6 ± 0.5	99.0 ± 11.4	106.6 ± 11.6	77.2 ± 8.8
49.3 ± 0.4	98.0 ± 11.3	97.5 ± 10.4	47.4 ± 5.5
49.7 ± 2.1	90.7 ± 10.4	84.4 ± 9.6	63.6 ± 7.2
52.8 ± 1.8	96.6 ± 9.9	76.5 ± 8.7	54.9 ± 6.3
55.8 ± 1.5	81.8 ± 9.4	80.4 ± 9.1	54.3 ± 6.2
58.4 ± 1.3	60.6 ± 7.0	75.0 ± 8.5	47.4 ± 5.4
61.5 ± 1.0	55.0 ± 7.2	80.1 ± 9.1	46.3 ± 5.3
64.2 ± 0.8	48.8 ± 5.7	76.6 ± 8.7	44.3 ± 5.1
66.8 ± 0.6	43.0 ± 5.1	73.3 ± 8.3	41.1 ± 4.7
69.3 ± 0.4	41.2 ± 4.8	71.5 ± 8.1	48.3 ± 5.5

Основной радионуклидной примесью, критичной для медицинского применения стронция-82, является радионуклид

^{85g}Sr с периодом полураспада 64,84 дня, который нарабатывается в рубидиевой мишени по реакции $^{\text{nat}}\text{Rb}(p, xn)^{85g}\text{Sr}$.

Исходя из данных по сечениям ядерных реакций, представленных в таблице 8, оптимальным можно считать энергетический диапазон 49,7/49,3 МэВ, когда сечение реакции получения ^{82}Sr возрастает до 100 мбарн, а сечение реакции наработки паразитного продукта, ^{85g}Sr , снижается примерно до 45 мбарн. Однако использование протонов такой энергии не позволяет получать достаточное количество целевого продукта за разумное время облучения.

На рисунках 12 и 13 представлены графические зависимости сечения ядерных реакций от энергии протонов при облучении мишени, содержащей рубидий естественного изотопного состава [53]. Из представленных графиков также видно, что сечение реакции получения стронция-82 увеличивается при энергии 45-50 МэВ, а сечение ядерной реакции $^{\text{nat}}\text{Rb}(p, xn)^{85g}\text{Sr}$ наоборот значительно уменьшается, начиная с энергии протонов около 45 МэВ.

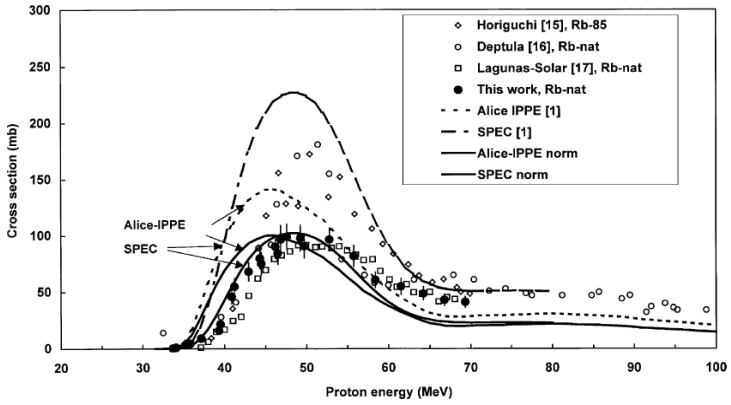


Рис 12. Изменение сечения ядерной реакции $^{nat}\text{Rb}(p, xn)^{82}\text{Sr}$ в зависимости от энергии протонного пучка [53]

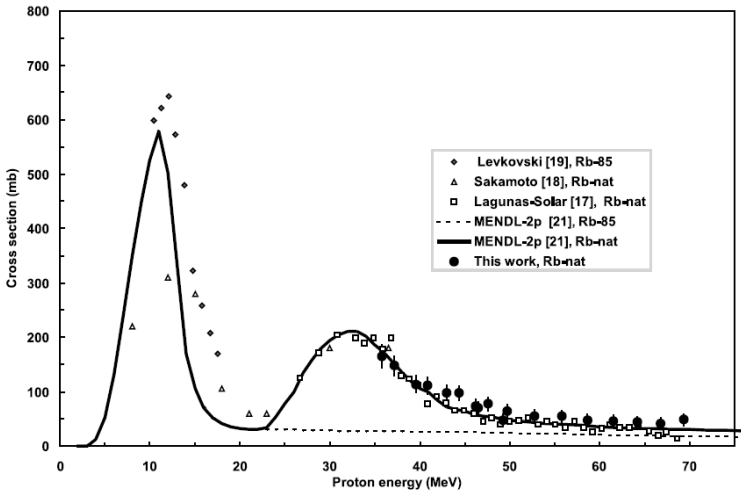


Рис 13. Изменение сечения ядерной реакции $^{nat}\text{Rb}(p, xn)^{85g}\text{Sr}$ в зависимости от энергии протонного пучка [53]

Метод наработки ^{82}Sr с использованием рубидиевых мишеней наиболее привлекателен для промышленного производства благодаря достаточно высокому выходу целевого радионуклида и относительно малому количеству примесных радионуклидов, образующихся в результате протекания ядерных превращений [56,57].

Коротко об альтернативных способах наработки целевого радионуклида ^{82}Sr :

1. Получение ^{82}Sr возможно по ядерной реакции $\text{Mo}(p, \text{spallation})^{82}\text{Sr}$ [58]. Мишени из металлического молибдена диаметром 1.9-6.4 см, толщиной 1.25-1.9 см облучают пучками протонов энергией 800 МэВ. В результате реакции скалывания образуется ^{82}Sr . Длительность облучения различных мишеней составляет от 2 до 30 суток. Номинальный ток пучка протонов - 500 мкА. После облучения мишени растворяют в смеси азотной и фосфорной кислот в присутствии перекиси водорода. После чего многоступенчатым химическим переделом выделяется ^{82}Sr . Укажем принципиальные недостатки метода:

- для получения ^{82}Sr используется уникальная, предназначенная для фундаментальных исследований, мезонная фабрика Лос-Аламосской национальной лаборатории США;
- наряду со ^{82}Sr в мишени образуется большое количество радиоактивных примесей;

- выделение ^{82}Sr сопряжено с необходимостью проведения многоступенчатого радиохимического передела мишени и утилизацией большого количества радиоактивных отходов;
- высокое содержание в целевом продукте ^{85}Sr , активность которого сопоставима с активностью целевого продукта [54].

2. Еще один способ получения ^{82}Sr – облучение криптоной мишеней ионами гелия-3 или гелия-4: реакций $\text{Kr}(^3\text{He}, xn)$ и $\text{Kr}(\alpha, xn)$. При энергии заряженных частиц 80/60 МэВ наработка ^{82}Sr возможна на всех изотопах Kr (за исключением ^{78}Kr); при этом величины сечений ядерных реакций, приводящих к образованию ^{82}Sr , для различных изотопов криптона сильно различаются. Укажем недостатки и этого способа:

- относительно низкий выход ^{82}Sr в результате облучения криптоновой мишени;
- высокое содержание в целевом продукте ^{85}Sr , активность которого также как и предыдущем случае сопоставима с активностью целевого продукта [55].

3.2 Циклотронный комплекс РИЦ-80

В 2016 году на базе Петербургского института ядерной физики (ПИЯФ) в г. Гатчина был успешно произведен запуск

циклотрона Ц-80. Ускоритель размещен на первом этаже экспериментального зала синхроциклотрона ПИЯФ и рассчитан на получение протонов с энергией 40–80 МэВ при токе пучка до 200 мкА. Кроме получения широкого спектра радиоизотопов, используемых как в диагностике, так и в терапии различных заболеваний, протонные пучки можно использовать для лечения злокачественных образований глаз.

На сегодня доступная интенсивность пучка – до 20 мкА. В 2020 году планируется поднять интенсивность пучка до отметки 100 мкА, установить комплекс биологической защиты и ввести циклотрона в эксплуатацию.

На базе Ц-80 разработан проект другого циклотронного комплекса - РИЦ-80, реализация которого запланирована на 2021-2022 год [59].

На циклотронном комплексе РИЦ-80 планируется получение широкого спектра медицинских радионуклидов. В таблице 9 приведен возможный список целевых радионуклидов и мишеней для их наработки.

**Таблица 9. Радионуклиды, планируемые к получению на
РИЦ-80***

Изотоп **	T_{1/2}, дни	Мишенное вещество	Время облучения, ч	Активность мишени, Ки
Ge-68	270,8	Ga	240	2
Sr-82	25,55	Rb	240	14
In-111	2,8	Cd	25	25
I-123	0,55	Te	5	11
I-124	4,17	Te	200	10
Tb-149	0,17	Gd	12	3

На циклотронном комплексе РИЦ-80 планируется разместить 3 мишенных станции (см. рис. 14): на первой будет проводиться получение радионуклидов классическими химическими методами, вторая предназначена для извлечения медицинских радионуклидов термическим методом, а на третьей будет размещен масс-сепаратор для выделения особо чистых целевых радионуклидов различного назначения (в частности,

изотопов ^{81}Rb , ^{82}Sr , ^{111}In , $^{223,224}\text{Ra}$ с низким ионизационным потенциалом, которые могут производиться с высокой эффективностью [63,65]).

Три рядом расположенные мишенные станции позволяют проводить обучение в непрерывном режиме. Станции будут оборудованы устройствами для доставки высокоактивных мишеней в места хранения или в «горячие» камеры для последующей переработки.



Рис 14. Разводка пучков к мишенным станциям радиоизотопного комплекса РИЦ-80, подвал экспериментального зала синхроциклотрона Ц-1000

Поскольку Ц-80 пока не введен в эксплуатацию, для отработки методик получения радионуклидов сегодня используется синхроциклотрон ПИЯФ СЦ-1000, с энергией пучка 1000 МэВ. В 2018 году на пучке протонов синхроциклотрона СЦ-1000 был оборудован так называемый «деградер энергий». Это комплекс медных тарелок, проходя через которые, пучок заряженных частиц теряет часть своей энергии. Таким образом, в зависимости от количества тарелок существует возможность варьировать энергию пучка протонов от исходного 1 ГэВ до 100 МэВ – энергий, близких к тем, которые будут на циклотроне Ц-80.

3.3 Известные способы выделения ^{82}Sr из облученной мишени

На сегодняшний день для извлечения ^{82}Sr , как правило, прибегают к классическим методам «мокрой» химии (подробно см. Глава 2.1). В качестве материала мишени используют либо металлический рубидий «природного» содержания, либо соль $^{\text{nat}}\text{RbCl}$ [52, 53, 57-59, 60-61].

В работе [60] Жуйковым Б.Л. представлен способ непрерывного промышленного производства стронция-82.

На рисунке 15 показана схема предлагаемой установки для непрерывного получения и извлечения ^{82}Sr из жидкометаллической рубидиевой мишени.

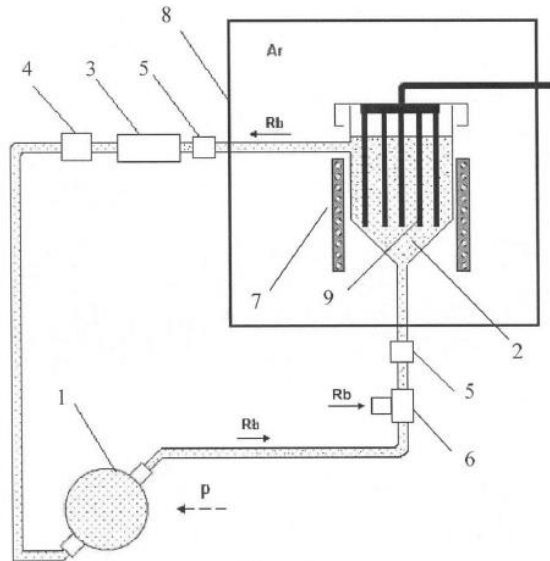
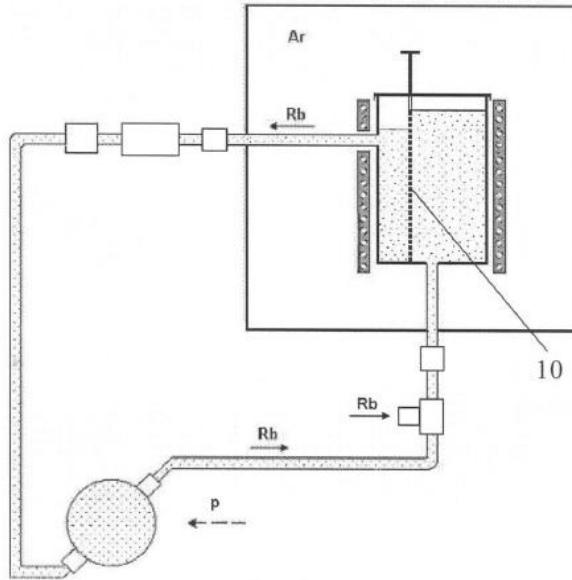


Рис 15. Схема установки для получения стронция-82 [53]:
 1 – облученная мишень, 2 – ловушка, 3 – индукционный насос, 4, 5 – система контроля расхода и чистоты, 6 – подпитка с металлическим Rb, 7 – термостат, 8 – «горячая» камера, 9 – сорбирующие стержни, 10 – металлическая мембрана
 (продолжение на следующей странице)



*Рис 15. Схема установки для получения стронция-82 [53]:
 1 – облученная мишень, 2 – ловушка, 3 – индукционный насос, 4,5 – система контроля расхода и чистоты, 6 – подпитка с металлическим Rb, 7 – термостат, 8 – «горячая» камера, 9 – сорбирующие стержни, 10 – металлическая мембрана*

Рубидий циркулирует по контуру, который включает в себя непрерывно облучаемую мишень 1 в нержавеющей оболочке и ловушку 2 для адсорбционного извлечения ^{82}Sr . Контур снабжен индукционным насосом 3 для перекачки жидкого рубидия, системой контроля расхода 4 и чистоты 5 рубидия (стандартные датчики на основе твердого электролита).

Температура жидкого рубидия в контуре поддерживается в пределах от 10 до 220°C (температура плавления рубидия 39°C, но при определенном содержании растворенного кислорода она понижается). Содержание кислорода в жидком металлическом рубидии не должно превышать 3 вес. %, чтобы не допускать выпадения осадка оксида рубидия. Для этого в системе контура предусмотрена подпитка 6 металлическим рубидием с определенным содержанием кислорода. Ловушка 2 для радиостронция, снабженная термостатом 7, расположена внутри «горячей» камеры 8 с инертной атмосферой. Сорбирующие стержни 9 нагревают с помощью теплопровода или встроенных нагревателей для лучшей сорбции радиостронция при температуре 220-350°C, причем можно нагревать только центральные стержни, чтобы минимизировать адсорбцию на стенках ловушки. В качестве сорбирующего элемента можно также использовать вертикально расположенный фильтр - тонкую гладкую металлическую мембрану 10, через которую постоянно фильтруется металлический рубидий, а зольные частицы, содержащие «радиостронций», задерживаются. В этом случае содержание кислорода в циркулирующем рубидии поддерживают в диапазоне 0,1-4,0 вес.%. При этом температура в разных частях контура выбирается в диапазоне 10-38°C такой, чтобы поддерживать определенное соотношение твердой и

жидкой фазы. Сорбирующие элементы 9 и 10 периодически извлекают (возможно, даже без приостановки пучка и циркуляции рубидия). В смежной «горячей» камере извлеченный сорбирующий элемент обмывают водой и раствором (например, HCl), высушивают и помещают обратно в ловушку. Смывы, содержащие ^{82}Sr , направляют для дальнейшей переработки и получения конечного продукта [60].

Дальнейшая доочистка выделенного «радиостронция» от радионуклидных и стабильных примесей проводится известными химическими методами [60, 61, 67].

Основными недостатками данного метода являются трудоемкость процесса, взрывоопасность при использовании органических веществ, полное уничтожение исходной мишени, необходимость дополнительной очистки целевого продукта.

Другой способ выделения ^{82}Sr представлен в работе Хамьянова С.В.:

- мишень, представляющую собой стальную оболочку, содержащую металлический рубидий облучают на потоке ускоренных частиц;
- оболочку облученной мишени вскрывают в среде газа, не взаимодействующего с металлическим рубидием;
- облученный металлический рубидий плавят в оболочке и его расплав подают в химический реактор;

- подают в химический реактор закись азота порциями, по меньшей мере, до прекращения роста температуры в химическом реакторе при подаче свежей порции закиси азота;
- образовавшиеся взрывобезопасные и пожаробезопасные соли рубидия и находящийся в них стронций-82 растворяют в химическом реакторе 1,5÷4,5 М раствором азотной кислоты;
- стронций-82 выделяют из полученного раствора сорбцией.

В данном способе получения для сорбции используют стронций-специфический сорбент 4,4' (5')-ди(трет-бутилциклогексано)-18-краун-6, нанесенный на твердый носитель, в качестве твердого носителя используют полимер полиакрилатной структуры, а раствор стронция-82 пропускают через колонку с катионообменной смолой и тем самым очищают его от следов краун-эфира. Установка для реализации данного способа выделения стронция-82 представлена на рисунке 16.

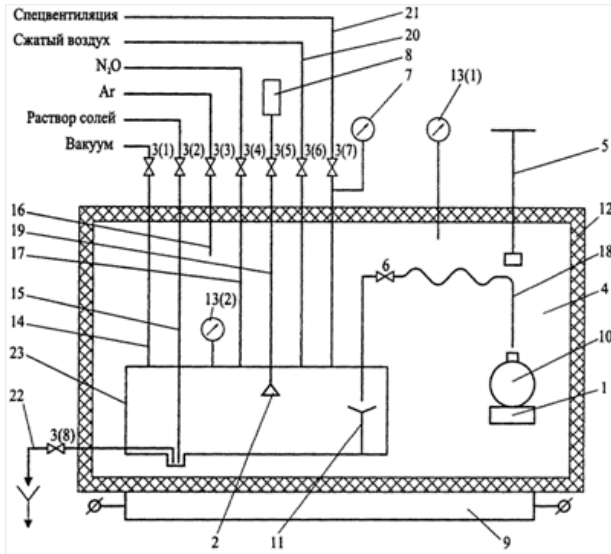


Рис 16. Установка для выделения радионуклида ^{82}Sr из мишени металлического рубидия: 1 - держатель облученной мишени, 2 - душевая насадка, 3(1)÷3(8) - запорные вентили, 4 - изолирующая камера, 5 - инструмент для вскрытия оболочки облученной мишени, 6 - клапан, 7 - мановакуумметр, 8 - мерная колба, 9 - нагреватель, 10 - облученная мишень, 11 - разбрызгиватель расплавленного рубидия, 12 - теплоизоляция, 13(1)÷13(2) - термометры, 14 - трубопровод вакуумирования химического реактора, 15 - трубопровод выдачи раствора солей рубидия из химического реактора, 16 - трубопровод подачи в изолирующую камеру газа, не взаимодействующего с рубидием, 17 - трубопровод подачи закиси азота в химический реактор, 18 -

трубопровод подачи расплавленного металлического рубидия в химический реактор, 19 - трубопровод подачи раствора азотной кислоты в химический реактор, 20 - трубопровод подачи сжатого воздуха в химический реактор, 21 - трубопровод, соединяющий химический реактор с вытяжной вентиляцией, 22 - трубопровод, соединяющий химический реактор со спецанализацией, 23 - химический реактор.

Основные недостатки данного способа выделения ^{82}Sr – высокая трудоемкость и многостадийность процесса выделения, полное уничтожение мишенного материала.

3.4 Мишенное устройство для термического выделения

Для выделения целевых радионуклидов высокой чистоты в качестве альтернативных классическим методам в «НИЦ Курчатовский Институт» ПИЯФ разрабатываются, тестируются и оптимизируются термические методы выделения радионуклидов из облученных мишеней (металлов и солей металлов). Для подобных исследований необходима разработка специфичного оборудования [62-66].

Для исследований по выделению целевых радионуклидов термическими методами, на базе отделения физики высоких энергий «НИЦ Курчатовский Институт» ПИЯФ был разработан прототип высоковакуумного устройства, на котором проводилось разделение мишенных веществ и целевых радионуклидов (рис 17).

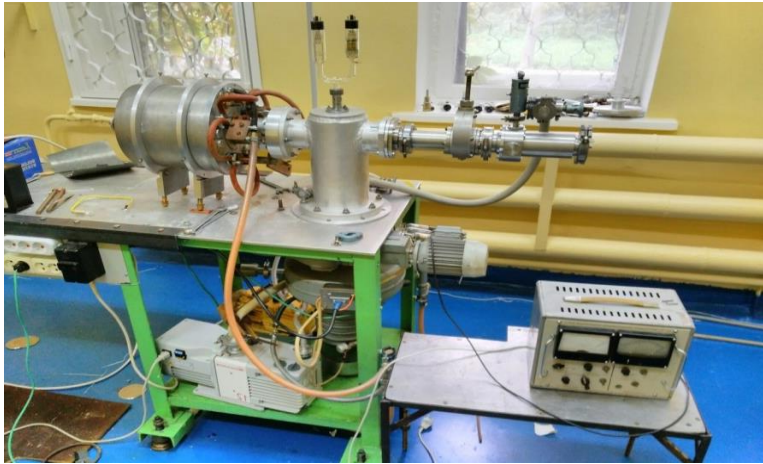
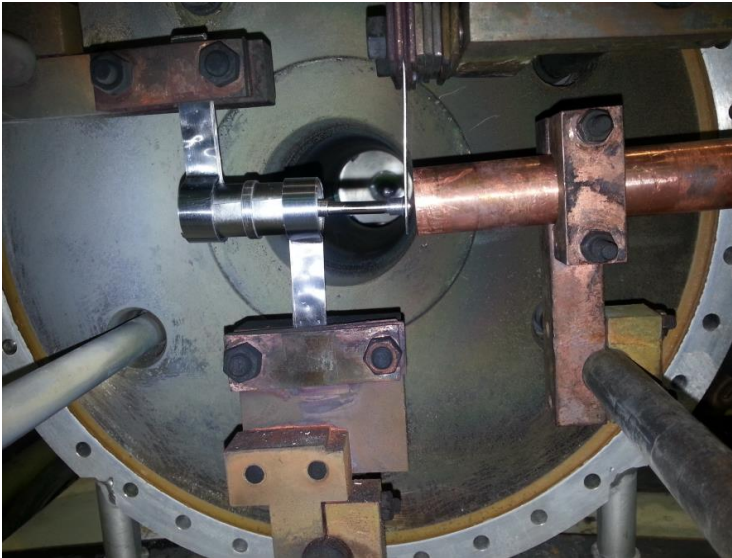


Рис 17. Прототип высоковакуумного высокотемпературного устройства для разделения мишенного вещества и целевого радионуклида

На базе лаборатории был оборудован высоковакуумный тестовый стенд, состоящий из форвакуумного насоса, вакуумного насоса, нескольких шлюзов, соединенных между собой подвижными перемычками, объема, в котором

расположена система нагрева и системы водяного охлаждения.

Внутри стенда помещался высокотемпературный контейнер из тантала для нагрева капсулы с мишенным веществом до необходимой температуры (рис 18).



*Рис 18. Высокотемпературный Ta контейнер
для нагрева мишенного материала*

На рисунке 19 представлена схема прототипа высокотемпературного мишенного устройства, включающего: танталовую капсулу с мишенным веществом, погруженную в

танталовую печь, танталовые тоководы с водно-охлаждаемыми медными держателями и балластный объем из нержавеющей стали, удерживающийся на водно-охлаждаемом медном держателе [62-66].

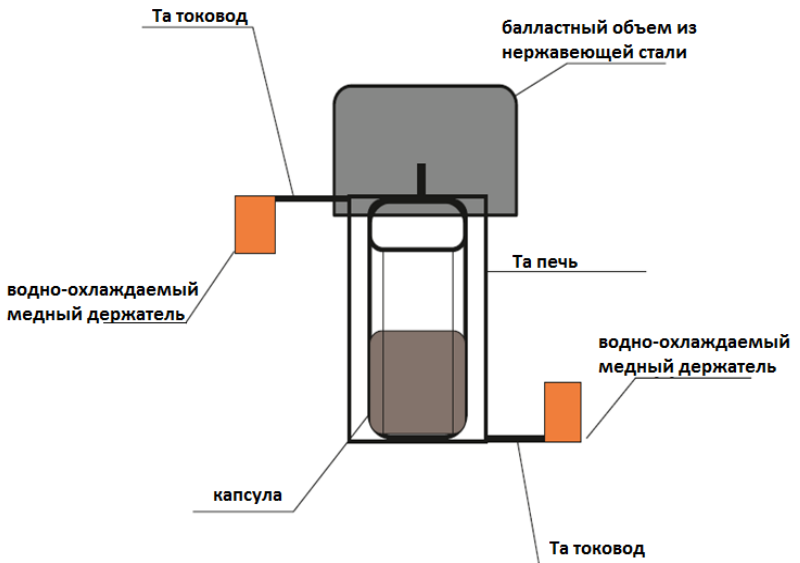


Рис 19. Схема прототипа высокотемпературного мишенного устройства

На рисунке 20 представлен второй схематический вариант прототипа мишенного устройства. От первого варианта его отличает наличие мембраны на крышке с отверстием. В первом случае облучение мишенного вещества проводится в капсуле с

цельной крышкой, а затем необходимо заменить цельную крышку на заглушку с отверстием. Такой вариант приемлем для лабораторных исследований, при работе с небольшими количествами мишенного вещества и малыми активностями наработанных радионуклидов. Однако в случае высоких активностей процесс выделения целевых радионуклидов термическими методами должен быть максимально автоматизирован.

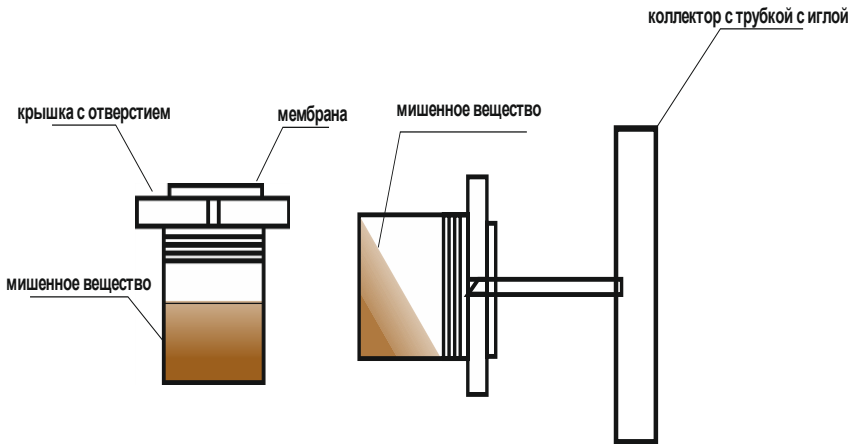


Рис 20. Схема прототипа мишенного устройства для автоматизации процессов наработки и выделения термическими методами

В таком случае в качестве мишенного устройства предлагается использовать капсулу с отверстием, закрытым мембраной; после облучения при помощи игольчатой трубки,

соединенной с коллектором, в мембране делается прокол и коллектор соединяется с капсулой. При выделении капсула и часть трубки нагревается, а коллектор охлаждается водой (разработка схемы мишенного устройства проведена Кротовым С.А.).

3.5 Выделение Sr-82 из облученного металлического Rb термическим способом

В ПИЯФ НИЦ КИ на установке ИРИС (Исследование Радиоактивных Изотопов на Синхроциклотроне) был разработан и опробован термический метод разделения мишенного вещества и получаемых радионуклидов.

В основе метода – различие в парциальных давлениях паров разделяемых элементов при различных температурах (см. рис. 22), непременно с учетом энергии десорбции с нагреваемой поверхности атомов разделяемых элементов [62-66].

На рисунке 21 приведены величины энергий адсорбции для атомов различных элементов на поверхностях тугоплавких металлов – молибдена, ниобия и тантала.

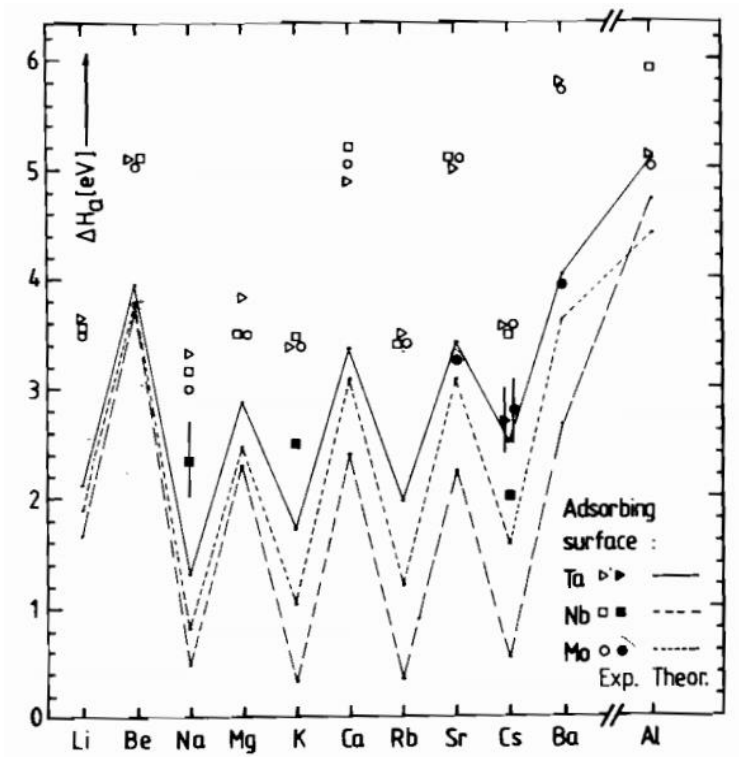


Рис 21. Величины энергий адсорбции для атомов различных элементов

Как можно видеть из приведенного рисунка, значения величин энергии адсорбции/десорбции для достаточно широкого круга элементов практически не зависят от материала адсорбирующей металлической поверхности – т.е., скорость отгонки стартового материала (т.е. время выделения целевого радионуклида) будет определяться формулой Лэнгмюра.

Исходя из этих рассуждений, для эффективного разделения мишенного вещества (металлический рубидий) и радиоактивных атомов стронция необходимо обеспечить нагрев облученной мишени до температуры достаточно быстрого испарения (в течение нескольких часов) мишенного вещества. Достаточно грубую оценку отношения времен вылета атомов рубидия и стронция из замкнутого объема с небольшим выходным отверстием можно оценить (помимо уравнения Лэнгмюра), используя уравнение Френкеля для времени “сидения” атома на поверхности:

$$\tau_a = \eta_0 \exp(\Delta H_a / kT),$$

где τ_a - время пребывания атома на поверхности (в данном случае имеется в виду внутренняя поверхность мишенного контейнера) при столкновении с этой поверхностью;

ΔH_a – энергия адсорбции атома на поверхности материала мишенного контейнера;

k – постоянная Больцмана;

T – температура мишенного контейнера ($^{\circ}\text{K}$).

η_0 – временная постоянная, связанная с частотой колебаний атома, “сидящего” на поверхности. Если взять отношение $\tau_a(\text{Sr})/\tau_a(\text{Rb})$, то получим величину, показывающую во сколько раз время вылета атомов стронция больше времени вылета атомов рубидия при фиксированной температуре:

$$\tau_a(\text{Sr})/\tau_a(\text{Rb}) = \exp(\Delta H_a(\text{Sr}) - \Delta H_a(\text{Rb}))/kT,$$

где $\Delta H_a(\text{Sr})$, $\Delta H_a(\text{Rb})$ величины энергии активации адсорбции для стронция и рубидия; T – температура, при которой за измеренное время из мишенного контейнера в заметном количестве испаряется мишенное вещество. При температуре около 870K (600°C) оценка сделанная с помощью вышеуказанного соотношения дает величину $\sim 2 \cdot 10^5$. Т.е., если при данной температуре время вылета мишенного вещества рубидия будет порядка нескольких часов, то время вылета атомов целевого радионуклида стронция будет порядка нескольких десятков лет. После полного испарения мишенного вещества (обычно испарение мишенного вещества с минимальными его потерями производится в балластный объем) оставшийся в мишенном объеме стронций может быть вымыт раствором кислоты или испарен на охлаждаемый коллектор при значительно более высокой температуре.

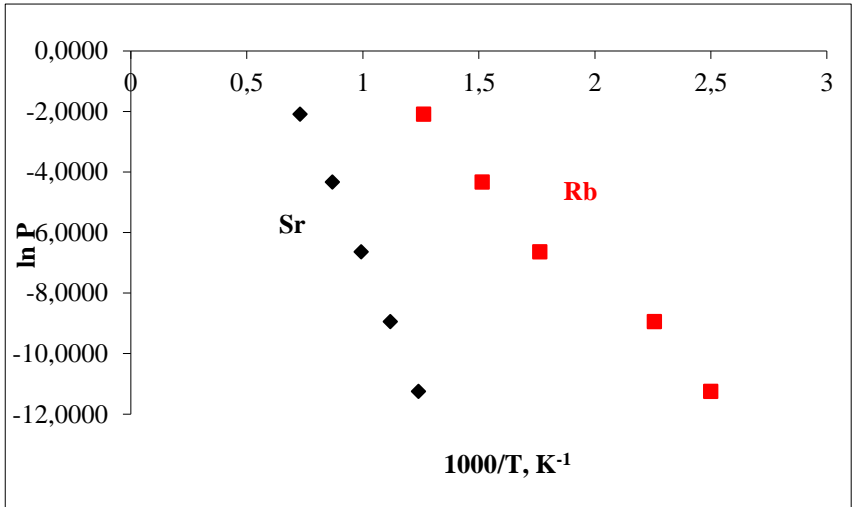


Рис 22. Зависимость давления паров от температуры для металлических Rb и Sr

Рассмотрим предложенную нами методику термического разделения рубидия и стронция.

После облучения на пучке протонов синхроциклотрона СЦ-1000 рубидиевая металлическая мишень помещается в высоковакуумный стенд и нагревается до требуемой температуры. При достижении заданной температуры мишенное вещество начинает улетучиваться из капсулы в балластный объем, а целевой радионуклид полностью остается в капсуле. Затем либо производится смывка целевого радионуклида из

капсулы, либо дополнительное выделение целевого радионуклида при наличии в капсуле тяжелолетучих примесей.

После проведенной оценки возможности выделения термическим методом ^{82}Sr из облученной матрицы металлического $^{\text{nat}}\text{Rb}$ был проведен ряд экспериментов и наработан массив данных по эффективности разделения целевого радионуклида и мишенного вещества. Масса облученных образцов металлического рубидия составляла порядка 0,15г, а активность целевых радионуклидов на конец облучения не превышала 0,5 МБк.

После облучения образцы помещались в капсулы из металлического тантала. Мы не смогли достичь полной отгонки облученного материала, при этом ^{82}Sr был сконцентрирован в «неиспарившемся» остатке (около 2 вес. % мишенного вещества).

На рисунке 23 приведена часть гамма-спектра образца облученного металлического рубидия до и после нагрева. По гамма-линиям, характерным для радионуклидов ^{83}Rb (использовался в качестве метки рубидия) и ^{82}Sr можно определить содержание в образце мишенного вещества и целевого радионуклида до нагрева (черная линия спектра) и после испарения мишенного вещества на коллектор (красная линия).

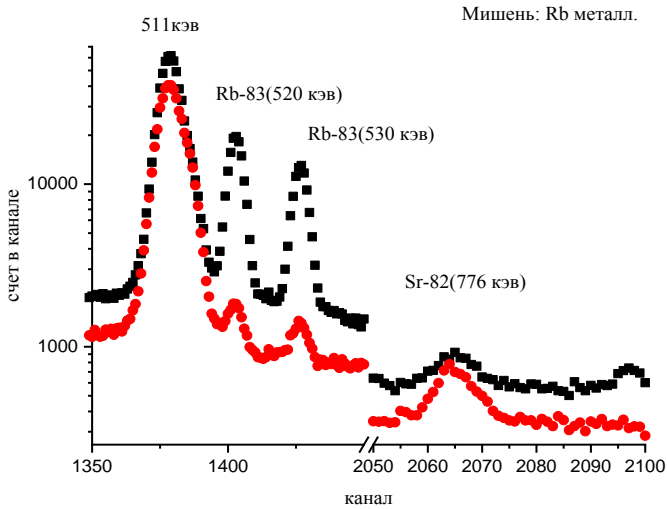


Рис 23. Часть гамма-спектра облученного металлического ^{nat}Rb до и после нагрева в высоком вакууме до температуры 1020K (750°C)

Повышение температуры и попытки повторной отгонки мишени не дали значимых результатов – требовалась дополнительная очистка целевого продукта [62-66].

3.6 Термическое выделение Sr-82 из облученной «бинарной» мишени RbCl

Неудачи с количественным выделением стронция-82 из облученных металлических рубидиевых мишеней (возможные

объяснения которых будут даны в завершающей части главы) инициировали эксперименты с облучением «бинарных» рубидиевых мишеней (RbCl), радиационно-стимулированные превращения в которых во время облучения могли привести к образованию «причудливых» физико-химических форм целевого продукта.

Мишенное вещество, порошок хлористого рубидия природного содержания, облучался на пучке протонов 1000 МэВ синхроциклотрона ПИЯФ. После облучения мишень помещалась в капсулу из нержавеющей стали с отверстием, которая в танталовой печи нагревалась при 1023-1273К.

До помещения капсулы с облученной мишенью в печь измерялся гамма-спектр полученных продуктов и производилось взвешивание мишени.

При температуре «бинарная» мишень полностью испарялась в балластный объем, а атомы целевого радионуклида оставались на внутренних стенках контейнера, откуда они смывались раствором соляной или азотной кислоты.

На рисунке 24 показано изображение контейнера с мишенным веществом до и после нагрева при 1123-1273К (900-1000°C). На фотографии капсулы и из спектра (рис 35) видно, что мишенное вещество полностью испарилось из капсулы в балластный объем.



Рис 24. Капсула после нагрева свыше 1123К (900°C). Мишенное вещество улетучилось полностью

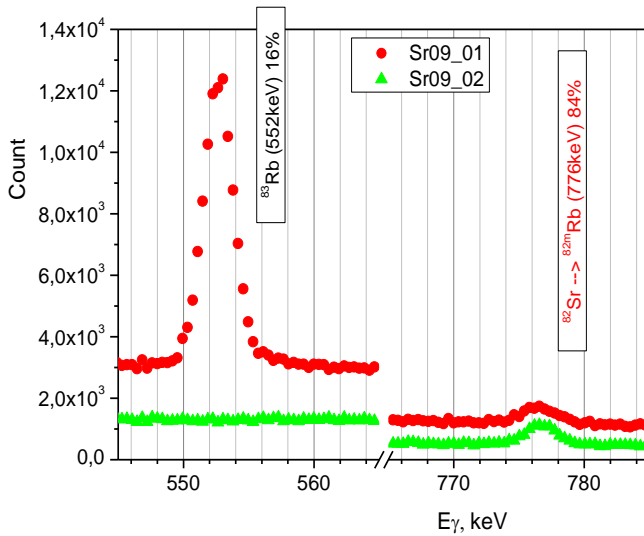


Рис 25. Часть гамма-спектра облученного RbCl до и после нагрева в высоком вакууме до температуры свыше 1123 К

Эффективность выделения контролировалась с помощью гамма-спектров образца, снятых до и после нагрева контейнера и по массе. Эффективность смывки целевого радионуклида со стенок капсулы также контролировалась гамма-спектрами. На рисунке 26 представлена часть гамма-спектра с гамма-линией Sr-82 после нагрева капсулы свыше 1123К и гамма-линия Sr-82 в 10% растворе HCl, после смывки. Таким образом, было определено, что отделение мишенного вещества и целевого радионуклида превышает 99,9%, а эффективность выделения целевого Sr-82 из капсулы достигает 95%. При этом мишенное вещество RbCl, собранное на охлаждаемый коллектор, готово к повторной загрузке в мишень и облучению [62-66].

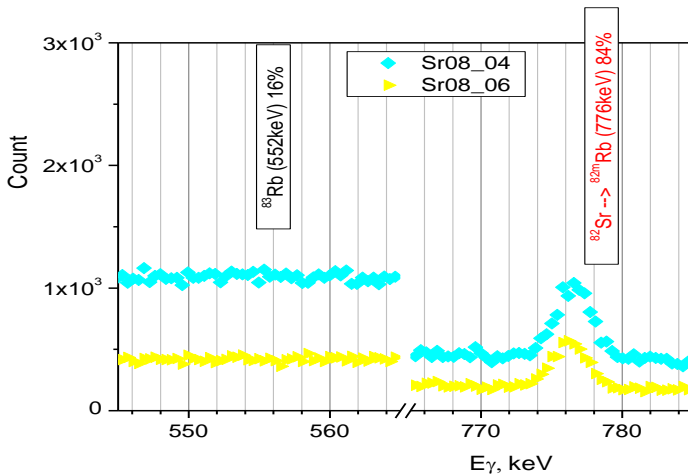


Рис 26. Гамма-линия Sr-82 после нагрева капсулы свыше 900°C и гамма-линия Sr-82 в 10% растворе HCl, после смывки

Отметим, что для оптимизации метода термического выделения Sr-82 из мишенного вещества RbCl было проведено свыше 700 выделений и обработано достаточное для корректной оценки полученного результата количество экспериментальных данных.

Нами были проведены исследования по распределению испарившегося мишенного вещества на поверхности коллектора (что чрезвычайно важно для сбора стартового материала мишени). Для этого на медный коллектор надевалась тонкая танталовая фольга и проводилось выделение мишенного вещества RbCl из капсулы на фольгу. После осаждения вылетевшего вещества, фольга-коллектор разрезалась на полосы, шириной 2 мм каждая. Затем были проведены измерения активности радионуклида Rb-83 на каждой полосе, по результатам которых можно было определить распределение мишенного материала по коллектору (рис 27). Исходя из содержания радионуклида Rb-83 на коллекторе видно, что основная масса мишенного вещества находится ближе к центру коллектора, а по краям мишенное вещество отсутствует.

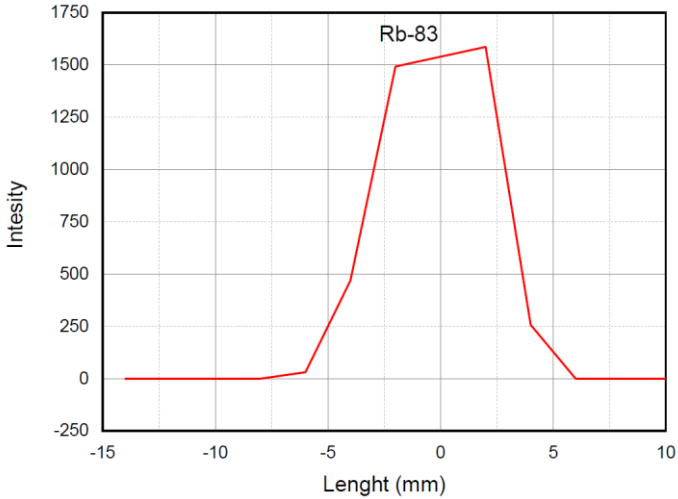


Рис 27. Распределение мишенного вещества RbCl по поверхности охлаждаемого коллектора

3.7 Итоги главы

Проведена оценка применимости термического метода выделения ^{82}Sr из металлического Rb. Возможные проблемы с «неполной» очисткой целевого продукта от материала облученной мишени могут быть связаны либо с использованием танталовых капсул – образование при высоких температурах бинарных труднолетучих соединений Rb-Ta, либо с наличием иных труднолетучих примесей, содержащихся в облучаемом материале, «концентрирующих» целевой продукт.

Использование химически «инертных» матриц (например, кварц) и предварительно очищенного стартового материала непременно должно дать положительный эффект.

Использование RbCl в качестве мишенного материала позволило провести количественное разделение рубидия и стронция. Однако этот замечательный эмпирический результат требует дальнейшего осмысления и кропотливых исследований последствий облучения возможных для изготовления циклотронных мишеней нетрадиционных материалов.

Отметим очевидные преимущества термического метода разделения рубидия и стронция в сравнении с классическими методами «мокрой» химии:

- 1) максимально возможное отделение мишенного вещества от целевого радионуклида;
- 2) минимальные потери целевого радионуклида в процессе «передела»;
- 3) сохранность стартового мишенного материала;
- 4) отсутствие радиоактивных отходов.

Глава 4. Применимость термического метода выделения для других радионуклидов

4.1 Выделение радионуклида Cu-67 термическим методом

Успешные эксперименты по выделению Sr-82 из облученных рубидиевых мишеней позволили предложить данный метод для извлечения и других радионуклидов, в частности, Cu-67, получающейся в результате облучения цинковых мишеней (ядерная реакция $^{68}\text{Zn}(p,2p)^{67}\text{Cu}$, зависимость сечения ядерной реакции от энергии протонов на рисунке 28) [68], и использующейся в брахитерапии (ядерно-физические характеристики радионуклида представлены в таблице 10).

Таблица 10. Ядерно-физические характеристики ^{67}Cu

Изотоп	$T_{1/2}$	Тип распада	Энергия кэВ	%
^{67}Cu	61,83 часа	β^-	51	1,1
			121	57
			154	22
			189	20

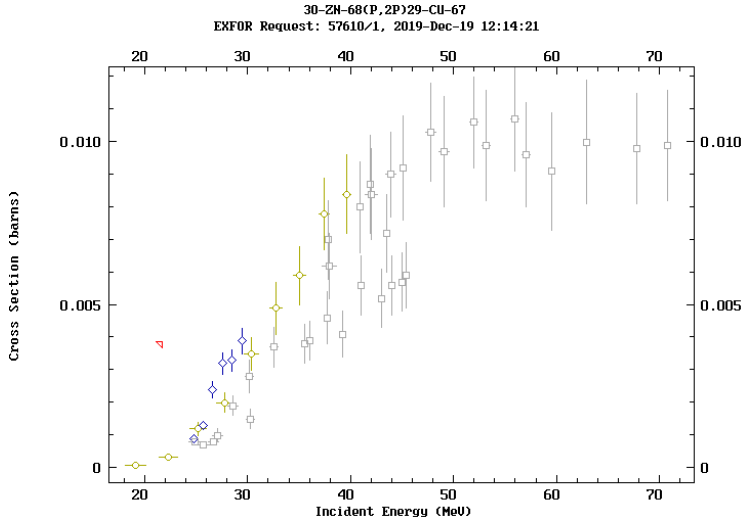


Рис 28. Зависимость сечения ядерной реакции $^{68}\text{Zn}(p,2p)^{67}\text{Cu}$ от энергии протонов

Во время облучения цинковая мишень была закрыта титановой фольгой. Исходя из парциальных давлений паров меди и цинка, был определен оптимальный температурный интервал, необходимый для эффективного термического разделения данных элементов (рис 29).

Гамма-спектрометрические измерения, проведенные после облучения показали, что помимо Cu-67 в цинковой мишени присутствуют ядра отдачи - радионуклиды скандия, образовавшиеся в титановой фольге «под действием» протонов

(зависимость сечения ядерной реакции от энергии протонов представлено на рисунке 30) [69].

Отгонка материала мишени проводилась в высоком вакууме ($5 \cdot 10^{-5}$ торр) при 973-1023К (700-750 °С). В этом температурном интервале в течение 2 часов улетучивалось мишенное вещество, металлический цинк. Эффективность выделения мишени контролировалась по гамма-спектрам (рис 31).

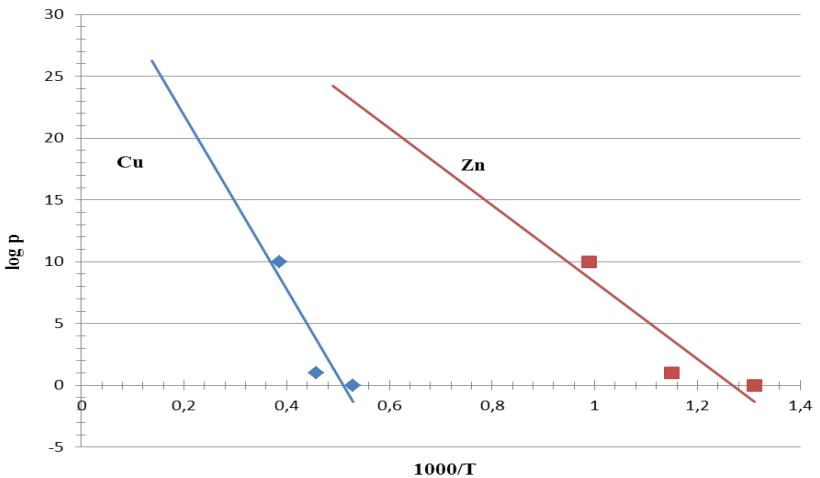


Рис 29. Зависимость давления паров от температуры для Cu и Zn

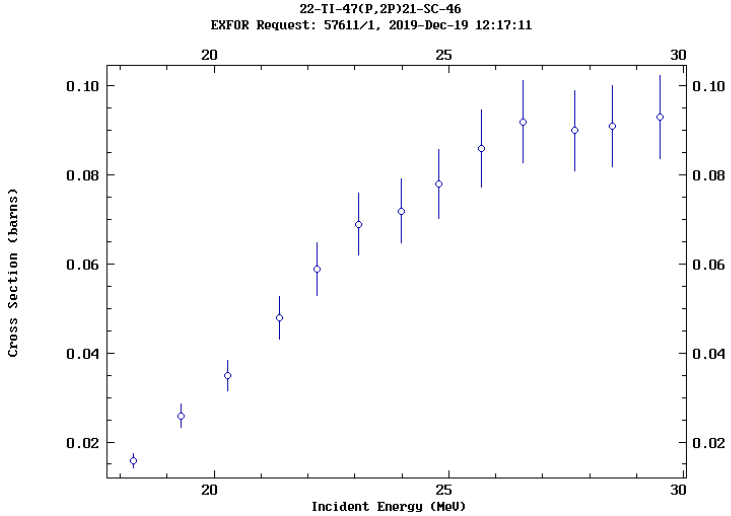


Рис 30. Зависимость сечения ядерной реакции $^{47}\text{Ti}(p,2p)^{46}\text{Sc}$ от энергии протонов

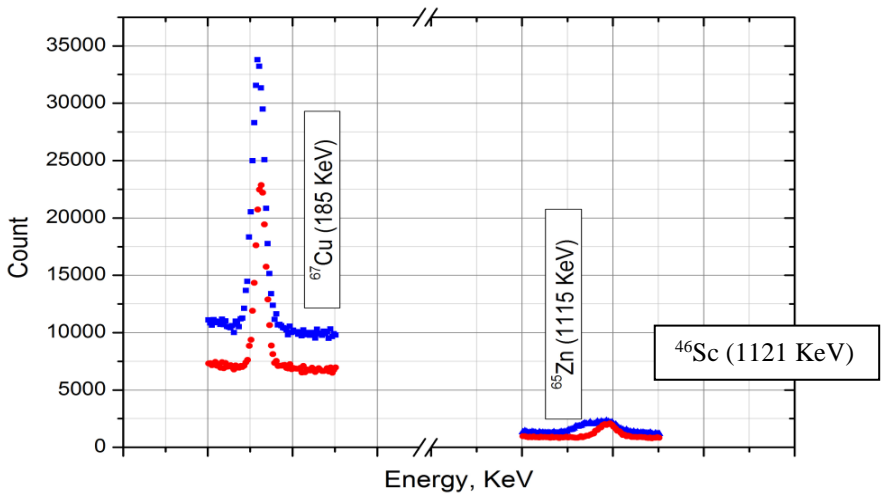


Рис 31. Часть гамма-спектра облученного Zn до и после нагрева в вакууме при температуре около 973K

Как можно видеть из спектра, при температуре 700 °С и времени выделения 2 часа, мишенное вещество целиком улетучилось из капсулы на охлаждаемый коллектор, а целевой продукт, Си-67, полностью остался на стенках капсулы, но вместе с радионуклидами скандия.

Принципиальная возможность термического разделения меди и скандия подтверждается диаграммой зависимости давления насыщенных паров от температуры для соответствующих элементов (рис 32).

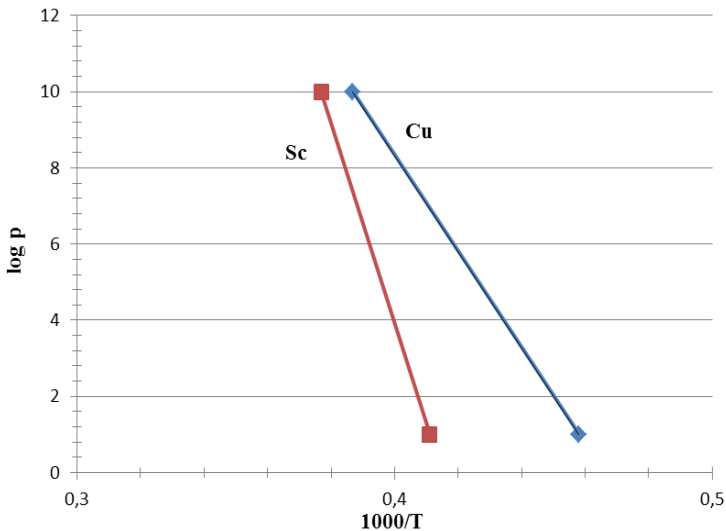


Рис 32. Зависимость давления паров от температуры для Си и Sc

Поэтому был проведен дополнительный нагрев капсулы с радионуклидами при температуре 1673К (1400 °С). При этой температуре только Cu-67 улетучивалась на чистый коллектор (см. рис. 33).

В результате проведенных экспериментов был получен целевой продукт высокой радионуклидной чистоты (близкой к 100%), полнота его извлечения составила 99%.

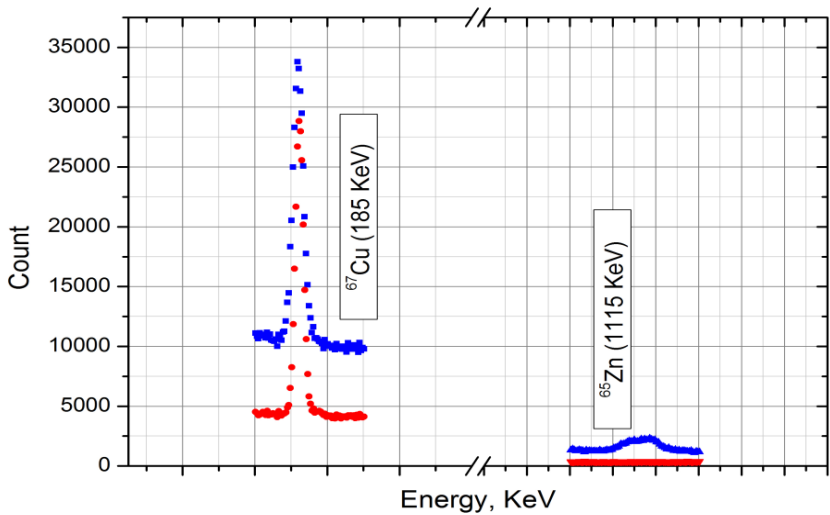


Рис 33. Часть гамма-спектра облученного Zn до нагрева и γ -спектр выделенной на охлаждаемый коллектор Cu-67 после нагрева мишенного вещества до температуры 1673К

4.2 Итоги главы

Проведенные эксперименты показали, что термические методы оказываются эффективными не только для отгонки легколетучих облученных мишеней (цинк, кадмий, свинец, пр.), но и для разделения «безносительных» количеств радионуклидов.

Полученные предварительные результаты требуют дальнейшей кропотливой работы по созданию и апробации оригинальных методик термического разделения (и здесь знания об энергиях адсорбции/десорбции радиоактивных атомов на различных материалах имеют первостепенное значение).

Глава 5. Термический способ выделения терапевтического ^{177}Lu из облученного металлического Yb

5.1 Особенности наработки радионуклида Lu-177

На сегодняшний день, лютеций-177 является наиболее перспективным радионуклидом в ядерной медицине для терапии эндокринных опухолей желудочно-кишечного тракта и опухолей предстательной железы. Также лютеций-177 успешно применяется для купирования боли в костях при онкологии и радиоиммунотерапии. Благодаря успешным испытаниям терапевтических препаратов ^{177}Lu необходимость в нем растет во всем мире. Основные примеры применения ^{177}Lu в радиофармпрепаратах представлены в таблице 11 [70-74]. Одним из главных критериев применимости лютеция-177 в терапевтических целях при таргетной терапии являются его ядерно-физические характеристики.

Лютеций-177 – бета-минус-распадчик с периодом полураспада 6,71 дня и энергиями β -частиц E_{β} (макс.) 497 кэВ (78,6%), 384 кэВ (9,1%) и 176 кэВ (12,2%) [70]. Благодаря низким энергиям бета-частиц и пробегу в живой ткани (около 670 мкм) ^{177}Lu является идеальным радионуклидом для таргетной терапии

мелких опухолей и метастатических образований. При этом использование ^{177}Lu снижает вредное радиационное воздействие на окружающие здоровые ткани пациента. Кроме того, распад лютеция-177 сопровождается испусканием гамма-квантов энергиями 113 кэВ (6,4%) и 208 кэВ (11%), которые подходят для визуализации местоположения меченого препарата in-vivo.

Еще одним важным фактором, определяющим «полезность» ^{177}Lu для таргетной радионуклидной терапии (ТРТ), является максимально достижимая удельная активность (УА) радионуклида.

Достаточно большой период полураспада ^{177}Lu дает достаточное количество времени, необходимого для переработки облученной мишени, выделения целевого радионуклида, производства радиофармпрепаратов на его основе, доставки в клинику.

Таблица 11: основные РФП с ^{177}Lu

Применение	Химическая форма	Активность ^{177}Lu
Пептидная рецепторрадионуклидная терапия	[DOTA ⁰ ,Tyr ³]octreotate DOTA-TATE, DOTA-TOC, DOTA-NOC	7,4 ГБк (200 мКи) за курс. связывается

Применение	Химическая форма	Активность ^{177}Lu
		от 180 до 300 мкг пептида с хелатором DOTA, [DOTA ⁰ , Tyr ³] octreotate
Купирование костных болей при метастазах	EDTMP DOTMP	1,2 – 2,6 ГБк
Радиационная синовэктомия	Hydroxyapatite (HA)	~400 ± 30 ГБк
радиоиммунотерапия	Моноклональные антитела (J591, cG250, J591)	Не определено

Известны два основных способа наработки радионуклида ^{177}Lu с использованием нейтронов - «прямой» и «косвенный».

В первом случае облучается мишень обогащенная ^{176}Lu (реакция $^{176}\text{Lu}(n,\gamma)^{177}\text{Lu}$). Иной вариант получения ^{177}Lu :

нейтронное облучение обогащенного препарата ^{176}Yb с последующим разделением материала мишени и целевого продукта: $^{176}\text{Yb}(n,\gamma)^{177}\text{Yb} \rightarrow ^{177}\text{Lu}$.

Общие схемы реакторной наработки ^{177}Lu «прямым» и «косвенным» способами представлена на рисунке 34.

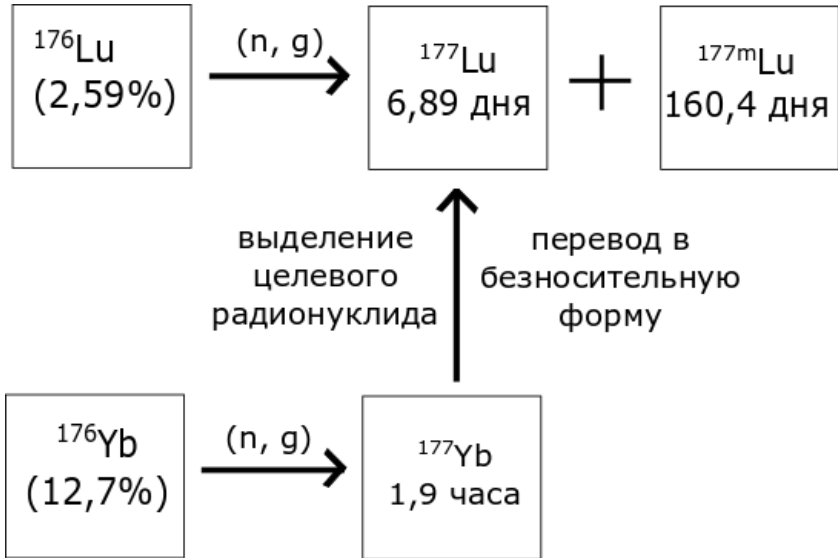


Рис 34. Способы реакторной наработки радионуклида ^{177}Lu

Продукты нейтронной активации мишеней лютетия и иттербия естественного изотопного состава, а также

характеристики распада образовавшихся радионуклидов приведены в таблице 12.

Таблица 12: нейтронная активация мишеней, содержащих Lu и Yb природного содержания

Эл-т	РН	% В прир.	σ , барн	Продукт р-и	Тип расп	$T_{1/2}$	Продукт распада
Lu	^{175}Lu	97,41	16,7	^{176m}Lu	β^- , γ	3,66 ч	^{176}Hf
			6,6	^{176}Lu	β^- , γ	$4 \cdot 10^{10}$ Г	^{176}Hf
	^{176}Lu	2,59	2,8	^{177m}Lu	β^- , γ и ИП	160,4 д	^{177}Hf (78,6 %) ^{177}Lu (21,4 %)
			2090	^{177}Lu	β^- , γ	6,65 д	^{177}Hf
Yb	^{168}Yb	0,13	2300	^{169}Yb	ЕС	32,02 д	^{169}Tm
	^{170}Yb	3,04	9,9	^{171}Yb	Ст.		
	^{171}Yb	14,28	58,3	^{172}Yb	Ст.		
	^{172}Yb	21,83	1,3	^{173}Yb	Ст.		

Эл-т	РН	% В прир.	σ , барн	Продукт р-и	Тип расп	$T_{1/2}$	Продукт распада
	^{173}Yb	16,13	15.5	^{174}Yb	Ст.		
	^{174}Yb	31,83	63	^{175}Yb	β^- , γ	4,18 д	^{175}Lu
	^{176}Yb	12,76	2,85	^{177}Yb	β^- , γ	1,9 ч	^{177}Lu

Зависимости сечений ядерных реакций от энергии нейтронов для прямого и косвенного способов наработки Lu-177 представлены на рисунках 35 и 36 [69].

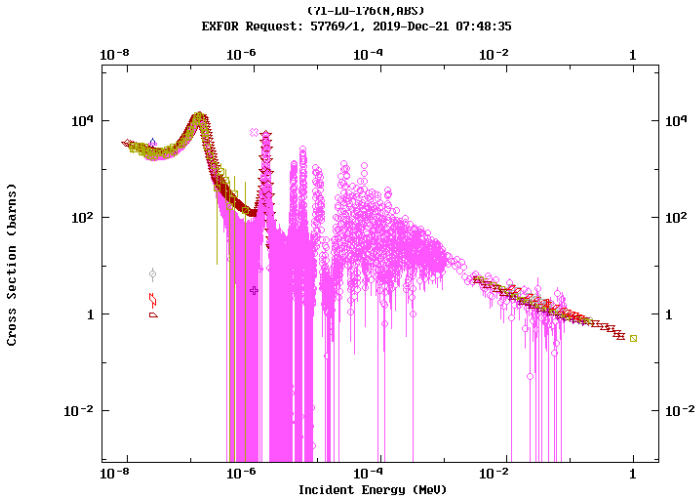


Рис 35. Зависимость сечения ядерной реакции $^{176}\text{Lu}(n,\gamma)^{177}\text{Lu}$ от энергии нейтронов

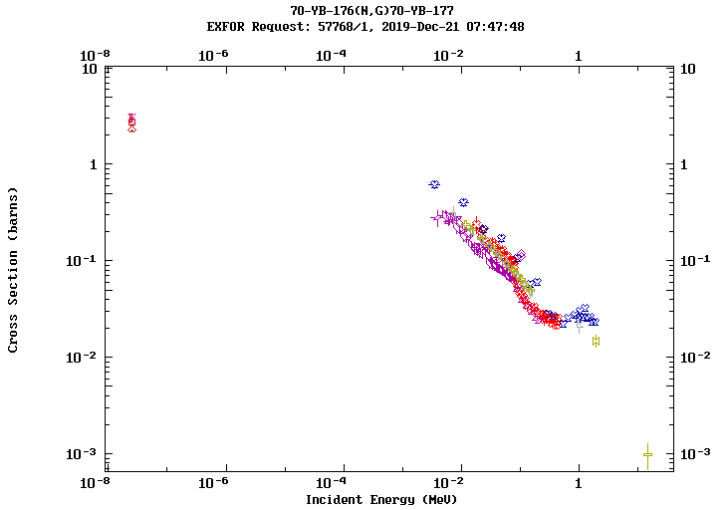


Рис 36. Зависимость сечения ядерной реакции $^{176}\text{Yb}(n,\gamma)^{177}\text{Lu}$ от энергии нейтронов

Очевидными преимуществами прямого способа получения ^{177}Lu [74,75] являются: а) предельная простота технической переработки облученной мишени (достаточно простого растворения мишени в разбавленной кислоте при слабом нагревании); б) отсутствие заметного количества радиоактивных отходов.

Однако достижимая удельная активность ^{177}Lu обычно составляет 740–1110 ГБк (20–30 Ки) на мг стартового материала, что существенно ограничивает целевое использование РФП на

его основе (пригодны лишь для купирования боли в костях или синовэктомии).

Кроме того, параллельно с ^{177}Lu накапливается долгоживущий изомер наличие которого неприемлемо для некоторых терапевтических процедур (максимально допустимое соотношение $^{177\text{m}}\text{Lu}/^{177}\text{Lu}$ не должно превышать $1 \cdot 10^{-5}$).

Эффективность накопление лютеция-177 при облучении обогащенной мишени ^{176}Lu (82%) представлена на рисунке 37 [76].

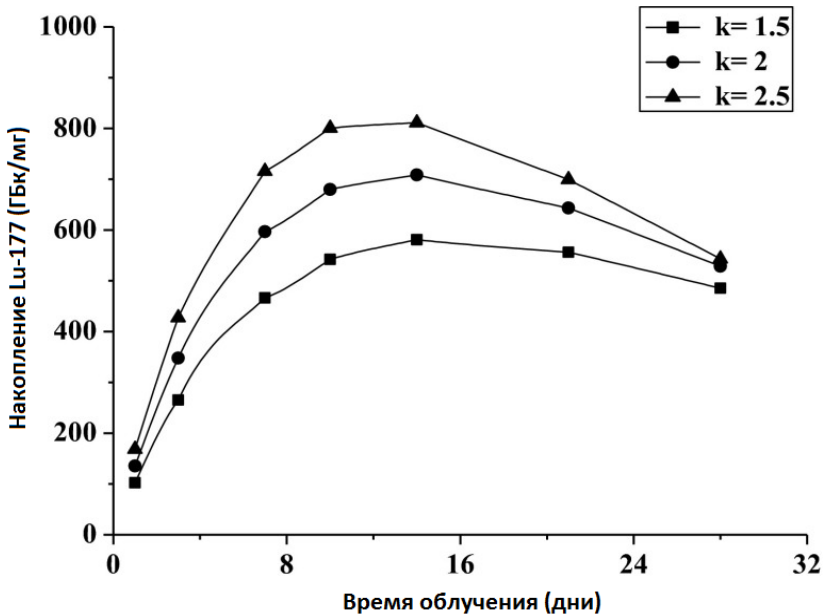


Рис 37. Накопление ^{177}Lu в мишени при использовании прямого способа. [76]

При другом способе получения ^{177}Lu ($^{176}\text{Yb}(n,\gamma)^{177}\text{Yb} \rightarrow ^{177}\text{Lu}$) получается «безносительный» целевой продукт (удельная активность более 2,96 ТБк (80 Ки) на мг вещества мишени), медицинское применение РФП на основе которого практически неограничено: радионуклидная терапия пептидных рецепторов, радиоиммунотерапия с использованием моноклональных антител пр.

Однако, при всех достоинствах данного способа, существует и ряд серьезных недостатков:

- низкий выход целевого материнского радионуклида из-за низкого сечения реакции в 2,5 барн по сравнению с 2090 барн в случае «прямого» способа наработки из ^{176}Lu ;
- сложная схема выделения ^{177}Lu из облученных иттербиевых мишеней, приводящая к серьезным потерям целевого продукта и накоплению больших количеств радиоактивных отходов;
- необходимость регенерации дорогого стартового мишенного материала, обогащенного ^{176}Yb .

Все перечисленное выше делает «косвенный» способ наработки лютеция-177 более затратным по сравнению с прямым [71].

Накопление целевого ^{177}Lu при облучении мишени на основе обогащенного ^{176}Yb (свыше 97%) в зависимости от тока нейтронов представлено на рисунке 38 [77].

Другая серьезная проблема при использовании «косвенного» способа получения ^{177}Lu связана с отсутствием эффективных способов извлечения целевого радионуклида из массы облученного мишенного вещества. Именно поэтому разработка новых вариантов разделения Lu и Yb является на сегодняшний день актуальной задачей для радиохимиков всего мира.

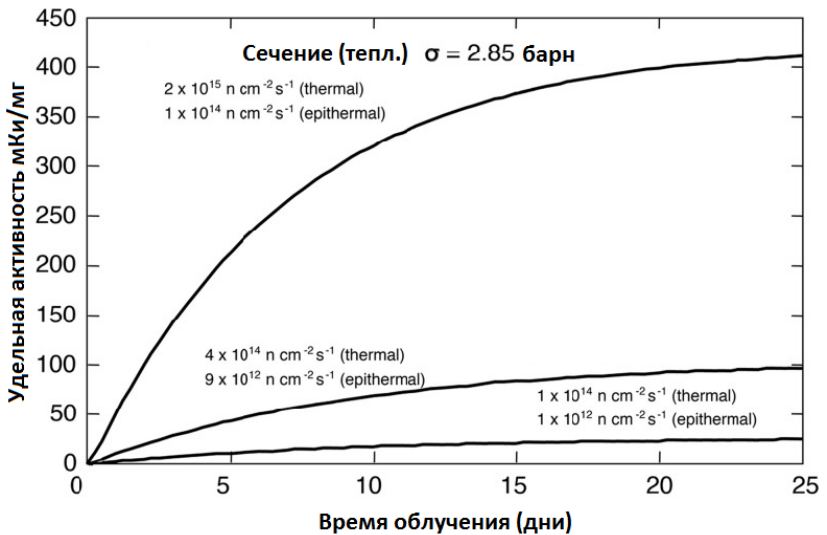


Рис 38. Зависимость накопления ^{177}Lu в мишени ^{176}Yb от времени облучения и потока нейтронов

5.2 Известные способы выделения Lu-177 из облученной иттербиевой мишени

Технические проблемы, связанные с отделением микроскопических количеств ^{177}Lu от макроколичеств мишенного ^{176}Yb , представляют собой сложную задачу. Для правильного выбора наилучшего способа разделения крайне важно оценить различия в химических и физических характеристиках элементов Yb и Lu.

Как показано в таблице 12, химические свойства Yb и Lu очень схожи. Однако взаимодействие с некоторыми лигандами может обеспечить возможность разделения этих двух ионов с использованием ионообменной хроматографии или метода экстракции. Тщательное изучение таблицы 13 показывает, что различия наблюдаются только при наличии относительно стабильного состояния окисления +2 для Yb и высокой растворимости металлического Yb в ртути. Также присутствуют различия в физических и физико-химических свойствах. Так, например, существенны различия в давлении паров при определенных температурах.

Таблица 13: химические и физические свойства Lu и Yb

Свойство	Yb	Lu
Электронная конфигурация	$[\text{Xe}]4f^{14}6s^2$	$[\text{Xe}]4f^{14}5d^16s^2$
Ионный радиус Ln^{3+}	86,8	86,1
Ионный радиус Ln^{2+}	114	-
$E_{0(\text{Ln}^{3+}/\text{Ln})}$	-2,267	-2,255
$E_{0(\text{Ln}^{3+}/\text{Ln}^{2+})}$	1,05	-
Растворимость в Hg	Высокая	Низкая

Несмотря на схожесть химических свойств Lu и Yb, для выделения радионуклида ^{177}Lu из облученной иттербиевой мишени зачастую используют классические методы «мокрой» химии. Подробно некоторые из этих методов были описаны в главе 2. Стоит отметить, что наиболее часто применяются методы экстракционной хроматографии и ионообменной хроматографии. Однако, как уже было описано в главе 2, эти методы имеют ряд существенных недостатков, присущих всем классическим методам разделения:

- многостадийность процессов химической переработки мишени ведет к потерям целевого радионуклида и увеличению дозовой нагрузки на сотрудников радиохимического производства;
- образование большого количества радиоактивных отходов;

- сложная процедура регенерации мишенного вещества.

5.3 Термическое выделение Lu-177 из облученной мишени металлического иттербия

Наши исследования по разделению различных пар элементов доказывают, термический метод может быть использован и для извлечения целевого лютеция-177 из иттербиевых мишеней.

Предварительная оценка возможности разделения, проведенная с использованием известных литературных данных - температуры кипения лютеция 3668K (3395°C) и металлического иттербия 1469K (1196°C), диаграммы зависимости давления паров от температуры для Lu и Yb (рис 39) – показывает, что термический метод разделения применим для пары лютеций/иттербий.

Для исследования термического выделения образец металлического иттербия природного содержания массой около 110 мг облучался на пучке протонов синхроциклотрона ПИЯФ с использованием «деградера» энергий. В результате облучения было получено достаточное для проведения корректных экспериментов количество радионуклидов Lu-171 и Yb-175,

которые использовались в качестве радиоактивных меток для определения физических и термодинамических параметров разделения.

После облучения образец помещался на танталовую подложку или кварцевую ампулу (выделения с тантала и кварца дали схожие результаты), которая помещалась в печь высокотемпературного стенда. Нагрев образца протекал в высоком вакууме ($5 \cdot 10^{-5}$). При достижении температуры (750°C) иттербий начинал медленно улетучиваться с подложки. После улетучивания мишенного вещества, оставшийся на подложке целевой лютеций смывался раствором 10% HCl.

Эффективность разделения контролировалась с помощью гамма-спектров образца, снимаемых после каждой стадии процесса. На рисунке 40 представлена часть гамма-спектра образца металлического иттербия, облученного протонами, до нагрева, после 2 нагрева до 1123К и после смывки целевого радионуклида. По полученным гамма-линиям можно судить, что до нагрева и лютеций, и иттербий находятся в образце, после нагрева иттербий из образца улетучивается, а лютеций остается, а после смывки и мишенное вещество и целевой радионуклид в матрице отсутствуют, т.е. лютеций перешел в раствор в форме хлорида [79].

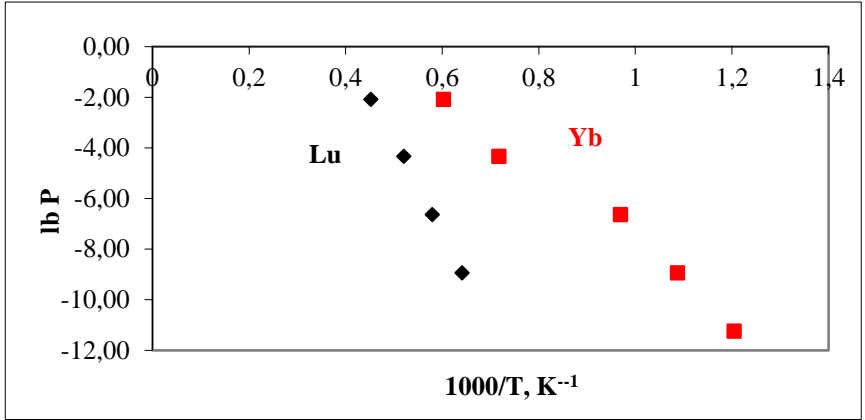


Рис 39. Зависимость давления паров от температуры металлических Lu и Yb

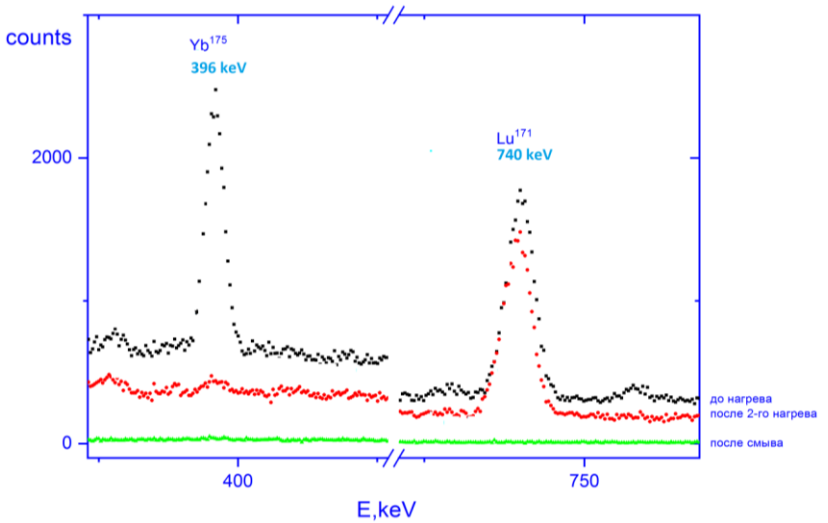


Рис 40. Часть гамма-спектра облученного Yb до и после нагрева в высоком вакууме при температуре 1123К и после смывки 10% HCl

Вторая серия экспериментов по термическому разделению лютеция и иттербия проводилась с целью приближения экспериментальных условий к реальным параметрам облучения.

Образец металлического иттербия природного содержания облучался на нейтронном источнике ПИЯФ с потоком нейтронов $n^0 = 10^5 / \text{см}^2$ в течение 48 часов. Масса облученных образцов составляла порядка 150 мг. Материалом мишени служили по аналогии с первой серией тантал и кварц. В результате облучения в мишенном веществе нарабатывался целевой радионуклид лютеция-177, а также долгоживущий радионуклид Yb-169, необходимый в качестве метки для контроля эффективности улетучивания металлического иттербия при нагревании.

По уже отработанной методике, облученное мишенное вещество помещалось в высоковакуумный стенд и проводилось термическое разделение целевого радионуклида лютеция-177 и мишенного вещества при температуре около 1123К. Исходя из гамма-спектров, снятых после облучения и после нагрева (рис 41), можно сделать вывод об успешном разделении.

Обработка полученных данных показала, что около 2% иттербия после выделения остаются в образце до смывки. Повторный нагрев образца и нагрев до более высоких температур не позволил избавиться от остаточного иттербия.

На основании этих экспериментов был сделан вывод, что Yb может находиться в форме труднолетучей оксидной пленки Yb_2O_3 ($T_{\text{кип}} = 4573\text{K}$ (4300°C)).

Отметим, что уже на стадии предварительных экспериментов термический метод показал свою эффективность: а) основная масса (98%) мишенного вещества успешно собирается на коллекторе и не требует дополнительной переработки; б) доочистка ^{177}Lu может быть проведена повторным отжигом остатков мишени в восстановительной атмосфере.

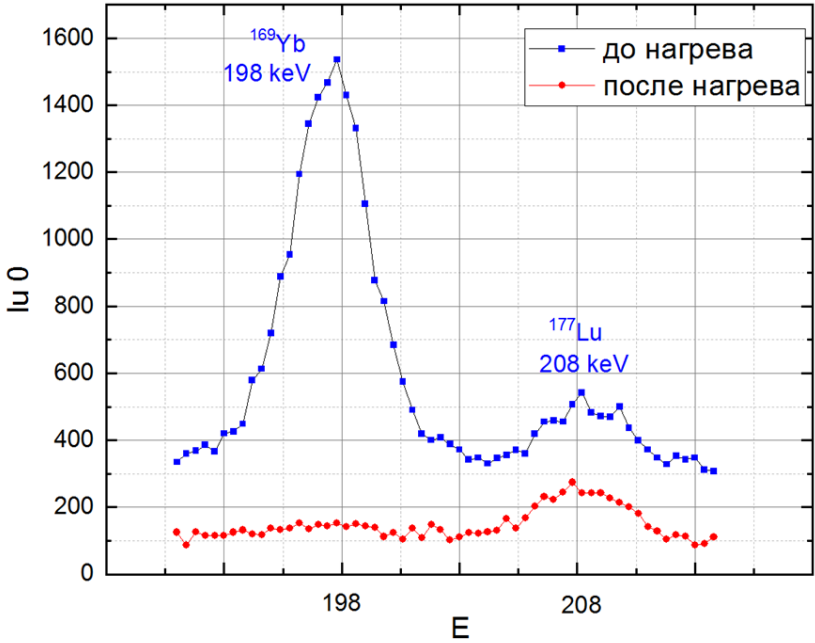


Рис 41. Часть гамма-спектра облученного Yb до и после нагрева в высоком вакууме при температуре 1123К

5.4 Итоги главы

По результаты нашей работы в 2019 году был получен патент РФ на изобретение № 2704005: «Способ получения радионуклида Lu-177».

Естественным продолжением проведенных исследований станет разработка дополнительной стадии термической доочистки Lu-177 от остаточных количеств металлического иттербия.

Кроме того, планируется поиск иных (возможно, «бинарных») матриц для наработки и извлечения целевого продукта.

В дальнейшем результаты этой работы могут быть использованы для создания промышленной площадки по получению медицинских радионуклидов.

Заключение

Целью данного исследования являлась разработка термических способов выделения из облученных мишеней ряда медицинских радионуклидов, которые сложно выделить в требуемом «чистом» виде классическими способами с использованием методов «мокрой химии».

Для достижения поставленной цели необходимо было решить следующие **задачи**:

1. Определить спектр практически значимых радионуклидов, которые трудно получать классическими способами;
2. Разработать и оптимизировать термические методы разделения выбранных пар целевых радионуклидов и мишенных веществ;
3. Определить эффективность применения этих разработанных термических методов разделения;
4. Провести сравнительный анализ термических и классических способов разделения.

Основные результаты проведенной работы:

1. Термический способ выделения был успешно применен для получения диагностических и терапевтических

радионуклидов Cu-67, Sr-82 и Lu-177 из облученных металлических цинковых, рублидиевых и иттербиевых мишеней; полнота извлечения радионуклидов составила: а) Sr-82 - более 99,9%; б) Cu-67 – около 99%; в) Lu-177 – около 98%;

2. Впервые термический метод был применен для извлечения Sr-82 из облученной «бинарной» мишени RbCl;
3. Проведенные эксперименты показали, что термические методы оказываются эффективными не только для отгонки легколетучих облученных мишеней (Zn, Rb, Yb), но и для разделения «безносительных» количеств радионуклидов, в частности, Sc-46 и Cu-67;
4. Разработан и опробован прототип мишенного узла, позволяющий объединить процессы облучения мишеней и выделения из них целевых радионуклидов;
5. Показаны основные преимущества использования термических методов выделения целевых радионуклидов из облученных мишеней: а) максимально возможная полнота разделения мишенного вещества и целевого радионуклида; б) минимальные потери целевого радионуклида в процессе химического «передела»; в) сохранность стартового мишенного материала; г) отсутствие радиоактивных отходов.

Продемонстрированная в работе высокая эффективность термических способов получения радионуклидов позволяет рассматривать их как разумную альтернативу классическим методам при промышленном производстве целевых медицинских радионуклидов. Разработка и оптимизация методик термического разделения позволяет существенно сократить время выделения целевых продуктов и трудоемкость процесса. Знания о термических способах выделения радионуклидов могут быть включены в университетские лекционные курсы по радиохимии.

Основные научные публикации по данной работе:

1. Пантелеев В.Н., Барзах А.Е., Батист Л.Х., Федоров Д.В., Иванов В.С., Кротов С.А., Мороз Ф.В., Молканов П.Л., Орлов С.Ю., Волков Ю.М., Радиоизотопный комплекс риц-80. разработка новых методов получения радионуклидов для медицины // Исследования и практика в медицине 2018 год, Том 5 номер S2, стр 264;
2. Пантелеев В.Н., Барзах А.Е., Батист Л.Х., Федоров Д.В., Иванов В.С., Кротов С.А., Мороз Ф.В., Молканов П.Л., Орлов С.Ю., Волков Ю.М., Радиоизотопный комплекс РИЦ-80 в Петербургском институте ядерной физики // Мед. физика. 2016. № 2 (70). С. 47–55;

3. V. N. Panteleev , A. E. Barzakh, L. Kh. Batist, D. V. Fedorov, V. S. Ivanov, S. A. Krotov, F. V. Moroz, P. L. Molkanov, S. Yu. Orlov, Yu. M. Volkov, Target development for medical radionuclides Cu-67 and Sr-82 production // RAD Conference Proceedings Volume 2, 20 September 2017, Pages 43-47, DOI: 10.21175/RadProc.2017.10;
4. V. N. Panteleev*, A. E. Barzakh, L. Kh. Batist, D. V. Fedorov, V. S. Ivanov, S. A. Krotov, P. L. Molkanov, F. V. Moroz, S. Yu. Orlov, and Yu. M. Volkov, Target Development for ^{67}Cu , ^{82}Sr Radionuclide Production at the RIC-80 Facility // Physics of Particles and Nuclei, 2018, Vol. 49, No. 1, pp. 75–77;
5. V. N. Panteleev ,A. E. Barzakh, L. Kh. Batist, D. V. Fedorov, V. S. Ivanov, S. A. Krotov, P. L. Molkanov, S. Yu. Orlov, M. D. Seliverstov, Yu. M. Volkov, A New Method for Production of the Sr-82 Generator Radionuclide and Other Medical Radionuclides // Technical Physics, 2018, Volume 63, Issue 9, pp 1254–1261;
6. Кротов С.А., Пантелеев В.Н., Способ получения радионуклида Lu-177 // Патент РФ на изобретение № 2704005.

Благодарности

Автор выражает особую благодарность сотрудникам лаборатории короткоживущих ядер НИЦ КИ «Петербургский институт ядерной физики» в лице начальника лаборатории, к.ф.м.н. Владимира Николаевича Пантелеева за многолетнее плодотворное сотрудничество и бесценный опыт в области наработки и выделения радионуклидов.

Особая благодарность за помощь и апробацию работы выражается сотрудникам кафедры радиохимии Санкт-Петербургского государственного университета, особенно научному руководителю, д.х.н. Юрию Евгеньевичу Ермоленко и заведующему кафедрой, д.х.н. Игорю Валентиновичу Смирнову.

Выражается благодарность доценту кафедры радиохимии, д.х.н. Александру Евгеньевичу Мирославу за предоставленную возможность продолжать исследования в данной области.

Список используемой литературы

1. Г.А. Зубовский Гаммасцинтиграфия. М., 1978, 252 с.
2. Радионуклидная диагностика. Под ред. Ф.М. Лясса. М., 1983
3. Р. И. Габуня Современное состояние радионуклидной диагностики в онкологии // В сб. трудов Всесоюзной научной юбилейной конференции "Методы получения, контроля качества и клиническое применение РФП и терапевтических источников излучения", М., 1989, с. 194-199
4. О.В. Щербина Современные методы лучевой диагностики: однофотонная эмиссионная компьютерная томография и позитронная эмиссионная томография // Международный медицинский журнал № 1, 2007, стр 108-116
5. Схемы распада радионуклидов. Энергия и интенсивность излучения: Публикация 38 МКРЗ. М., 1987. Ч. 1 и 2
6. Э.Кэбин, Ядерная медицина // http://nuclphys.sinp.msu.ru/nuc_techn/med/ tom.htm
7. S. Cotton. – Chichester, Lanthanide and Actinide Chemistry // John Wiley & Sons Ltd, 2006. - P. 1-263

8. База данных радионуклидов // Brookhaven Nat. Lab. // www.nndc.bnl.gov
9. Кодина Г.Е., Красикова Р.Н. Методы получения радиофармацевтических препаратов и радионуклидных генераторов для ядерной медицины, 282 с.
10. С.Н. Дмитриев, Н.Г. Зайцева, О.Д. Маслов, Л.Г. Молоканова, Г.Я. Стародуб, С.В. Шишкин, Т.В. Шишкин, Г.Ю. Байе Лантаниды в ядерной медицине. Получение тербия-149 на пучках тяжелых ионов // Университет, Отделение ядерной медицины (госпиталь), Женева
11. Изотопы: свойства, получение, применение, под редакцией В. Ю. Баранова, Том 2, 728 с.
12. A.A. Tavares, J.M. ^{99m}Tc Auger electrons for targeted tumour therapy: a review // International Journal of Radiation Biology, 2010, 86(4), p. 261-70
13. J.V. Leyton, C. Gao, J. Dick, M. Minden Auger electron radioimmunotherapy of acute myelogenous leukemia using novel ^{111}In -labeled chimeric mAb 360 reduces CD123+/CD131-leukemic stem cell population in NOD/SCID mice // European

journal of nuclear medicine and molecular imaging, 10/2012; 39 (Suppl. 2), 717

14. M.B. Tomblyn, M.J. Katin, P.E. Wallner The New Golden Era for Radioimmunotherapy // Cancer Control (Journal of the Moffitt Cancer Center, Tampa, Florida, USA), 2013, 20 (1), p. 60-71
15. Ю.В. Норсеев, А. Билевич, М. Прушински $^{211}\text{At-Rh}$ исходный комплекс радиофармпрепарата, меченного астатом // Дубна 2006
16. I. Novak-Hofer, A.P. Schubiger Copper-67 as a therapeutic nuclide for radioimmunotherapy // European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging. - 2002. - V.29. - №6. - P.821-830
17. C.S. Cutler, H.M. Hennkens, N. Sisay et al. Radiometals for Combined Imaging and Therapy // Chem.Rev. - 2013. - V.113. - №2. - P.858-883
18. М. Кюри Радиоактивность // М.: Гостехиздат, 1947, с. 133-137
19. Н.Б. Михеев Сокристаллизация и адсорбция в технологии получения радиоактивных изотопов // В сб. «Производство изотопов», М.: Атомиздат, 1973, с. 135-141

20. Алексеев И.Е. Примесные «горячие» атомы в облученных металлах с различной ядерной предысторией // диссертация на соискание ученой степени доктора химических наук, 232 с.
21. Hammond CR. The Elements, in Handbook of Chemistry and Physics 81st edition // CRC Press, Boca Raton, FL, & London, UK. 2000
22. Stary J., Separation of transplutonium elements // Talanta. 1966; 13:421–437
23. Balasubramanian PS. Separation of carrier-free lutetium-177 from neutron irradiated natural ytterbium target // J Radioanal Nucl Chem. 1994;185:305–310
24. Hashimoto K, Matsuoka H, Uchida S. Production of no-carrier-added ^{177}Lu via the $^{176}\text{Yb}(n, \gamma)^{177}\text{Yb} \rightarrow ^{177}\text{Lu}$ process // J Radioanal Nucl Chem. 2003;255:575–579
25. Самойлик В. Г. Специальные и комбинированные методы обогащения полезных ископаемых // учебное пособие. 2015
26. Ю. В. Егоров, Н. Д. Бетенеков, В. Д. Пузако, Методы концентрирования и разделения радионуклидов // учебное пособие 2016 г.

27. Dash A, Chakravarty R. Electrochemical separation: promises, opportunities, and challenges to develop next-generation radionuclide generators to meet clinical demands // *Ind Eng Chem Res.* 2014;53:3766–3777
28. Chakravarty R, Dash A, Pillai Electrochemical separation is an attractive strategy for development of radionuclide generators for medical applications // *Curr Radiopharm.* 2012;5:271–287
29. Chakravarty R, Das T, Dash A, Venkatesh M. An electro-amalgamation approach to isolate no-carrier-added ^{177}Lu from neutron irradiated ^{177}Yb for biomedical applications // *Nucl Med Biol.* 2010;37:811–820
30. K. Taugbol, K. Samsahl A New Method for Production of Radioactive Iodine-131 // *JENER Rep. No. 34*, 1954
31. В.С. Скуридин Разработка технологий получения короткоживущих радионуклидов и диагностических препаратов на их основе с использованием излучательных установок средней мощности // Автореферат на соискание ученой степени доктора технических наук, 2002, Томск, ТПУ, 40 с.
32. Б.Л. Жуйков Разделение летучих элементов и окислов: термохроматография и использование химических фильтров // Препринт ОИЯИ Р12-82-63, Дубна, 1982, 20 с.

33. А.Ф.Новгородов Массивные мишени многократного использования для получения спалогенных радионуклидов // Препринт ОИЯИ Р6-85-201, Дубна, 1985, 18 с.
34. А.Ф.Новгородов, А.Г. Белов, А. Зелински и др. Простой метод высокотемпературного выделения ^{111}In из массивной оловянной мишени // Радиохимия, 1987, Т. 29, № 2, с. 254-258
35. А.Ф.Новгородов, А. Зелински, А. Колачковски и др. Простой метод высокотемпературного выделения изотопов таллия из массивной свинцовой мишени // Радиохимия, 1987, Т. 29, № 4, с. 549-554
36. A.F. Novgorodov, F. Roesch, A. Zielinski e.a. Simple Thermochromatographic Separation of ^{67}Ga from Metallic Zinc Targets // Isotopenpraxis, 1990, Vol. 26, No. 3, pp. 118-121
37. S. Lindegren, T. Baek, H.J. Jensen Dry-distillation of Astatine-211 from Irradiated Bismut Targets: a Time-Saving Procedure with High Recovery Yields // Applied Radiation and Isotopes, 2001, Vol. 55, pp. 157-160
38. Б.Л. Жуйков Выделение некоторых радиоэлементов из металлических циклотронных мишеней возгонкой в токе

воздуха и разделение селективными химическими фильтрами
// *Isotopenpraxis*, 1981, Bd. 17, No. 12, pp. 411-416

39. Б.Л. Жуйков Методы разделения летучих элементов и оксидов в поиске сверхтяжелых элементов и при получении радиоизотопов // Автореферат на соискании ученой степени кандидата хим. наук, 1982, Дубна, 18 с.
40. И.Е. Алексеев, С.И. Бондаревский, В.В. Еремин Экологически чистые методы выделения радионуклидов без носителей // Вестник СанктПетербургского университета, Сер.4, 1992, Вып. 1, № 4, с. 64-67
41. И.Е. Алексеев, С.И. Бондаревский, В.В. Еремин, П.П. Радченко Способ выделения из металлов радиоактивных изотопов, образовавшихся в результате ядерного превращения // Авторское свидетельство СССР № 1711381 (приоритет 18.07.89 г.)
42. I.E. Alekseev, A.E. Antropov, S.I. Bondarevsky, V.V. Eryomin A new method for separation of indium-110 for PET-application // The sixth symposium on the medical application of cyclotron, Turku, Finland, 1992, p. 1-20

43. И.Е. Алексеев, С.И. Бондаревский, В.В. Еремин Способ выделения из металлов радиоактивных изотопов, образовавшихся в результате ядерного превращения // Патент РФ, № 2102125 (приоритет 15.05.92 г.)
44. И.Е. Алексеев, С.И. Бондаревский, В.В. Еремин Способ получения радионуклида без носителя // Патент РФ, №2102809 (приоритет 17.02.92 г.)
45. I.E. Alekseev, A.E. Antropov, S.I. Bondarevsky, V.V. Eryomin, Ya.I. Makarychev Express method of mercury-197m separation for nuclear diagnostics // The seventh symposium on the medical application of cyclotron, Turku, Finland, May 22-25, 1995, p. RC04-05
46. И.Е. Алексеев, С.И. Бондаревский Радионуклидный генератор ^{113m}In // Радиохимия, 1998, Т. 40, № 4, с. 350
47. I.E. Alekseev, R.Sh. Tedeev New Methods of Radionuclide Production // Radioactivity & Radiochemistry, 1999, Vol. 10, № 1, pp. 22-25
48. Н.Н. Абу Исса, И.Е. Алексеев, А.Е. Антропов, В.В. Дармограй, Р.Ш. Тедеев Альтернативные промышленные технологии получения радионуклидов: новый подход к

- проблеме // Международное совещания по ядерной спектроскопии и структуре атомного ядра, Санкт-Петербург, 2000, с. 355-356
49. И.Е. Алексеев Медицинские реакторные радионуклиды: наработка, радиохимическое выделение, обзор рынка производителей // Зимняя школа ПИЯФ, Секция «Физика и техника реакторов», 2000, с. 80-117
50. I.E. Alekseev, A.E. Antropov, D.E. Maslennikov, M. Nahili Production of gallium-66 for PET // International Conference on Nuclear Physics, Russia, Sarov, 2001, p. 242
51. I.E. Alekseev, N.N. Abu Issa, Production of radionuclides for therapy // International Conference on Nuclear Physics, Russia, Sarov, 2001, p. 241
52. V. N. Panteleev, A. E. Barzakh, L. Kh. Batist, D. V. Fedorov, V. S. Ivanov, S .A. Krotov, F. V. Moroz, P. L. Molkanov, S. Yu. Orlov, and Yu. M. Volkov The target development for medical radionuclides ^{67}Cu and ^{82}Sr production. // RuPac Conference 2016
53. Tatsuo Ido, Alex Hermanne, Ferenc Ditroi , Zoltan Szucs, Imre Mahunka, Ferenc Tarkanyi Excitation functions of proton induced nuclear reactions on natRb from 30 to 70 MeV. Implication for the

- production of ^{82}Sr and other medically important Rb and Sr radioisotopes. // Nuclear Instruments and Methods in Physics Research B 194 (2002) 369–388
54. Thomas K.E. Strontium-82 Production at Los Alamos National Laboratory. // Applied Radiation and Isotopes, 1987, v.38, №3, p.175-180
55. Tarkanyi F., Qaim S.M., Stocklin G. Excitation Functions of ^3He - and α - Particle Induced Nuclear Reactions on Natural Krypton: Production of ^{82}Sr at a Compact Cyclotron. // Applied Radiation and Isotopes, 1988, v.39, №2, p.135-143
56. Mausner L.F., Prach T., Srivastava S.C. Production of ^{82}Sr by Proton Irradiation of RbCl. // Applied Radiation and Isotopes, 1987, v.38, №3, p.181-184
57. Жуйков Б.Л., Коханюк В.М., Глущенко В.Н. и др. Получение стронция-82 из мишени металлического рубидия на пучке протонов с энергией 100 МэВ. // Радиохимия, 1994, том 36, стр.494-498
58. Thomas K.E. Strontium-82 Production at Los Alamos National Laboratory. // Applied Radiation and Isotopes, 1987, v. 38, №3, p.p. 175-180

59. V. N. Panteleev, A. E. Barzakh, L. Kh. Batist, D. V. Fedorov, V. S. Ivanov, F. V. Moroz, P. L. Molkanov, S. Yu. Orlov and Yu. M. Volkov The radioisotope complex project "RIC-80" at the Petersburg Nuclear Physics Institute. // Review of scientific instruments 86, (2015)
60. Жуйков Б. Л., Ермолаев С. В., Коханюк В. М. Способ получения радиостронция (варианты). // патент РФ № 2356113
61. B. L. Zhuikov, V. M. Kokhanyuk, N. A. Konyakhin, A. A. Razbash, J. Vincent Proc. 6th workshop on targetry and target chemistry. // Vancouver, Canada, 1995
62. Пантелеев В.Н., Барзах А.Е., Батист Л.Х., Федоров Д.В., Иванов В.С., Кротов С.А., Мороз Ф.В., Молканов П.Л., Орлов С.Ю., Волков Ю.М. Радиоизотопный комплекс риц-80. разработка новых методов получения радионуклидов для медицины. // Исследования и практика в медицине 2018 год, Том 5 номер S2, с. 264
63. Пантелеев В.Н., Барзах А.Е., Батист Л.Х., Федоров Д.В., Иванов В.С., Кротов С.А., Мороз Ф.В., Молканов П.Л., Орлов С.Ю., Волков Ю.М. Радиоизотопный комплекс РИЦ-80 в

- Петербургском институте ядерной физики. // Мед. физика. 2016. № 2 (70). С. 47–55
64. V. N. Panteleev, A. E. Barzakh, L. Kh. Batist, D. V. Fedorov, V. S. Ivanov, S. A. Krotov, F. V. Moroz, P. L. Molkanov, S. Yu. Orlov, Yu. M. Volkov Target development for medical radionuclides Cu-67 and Sr-82 production. // RAD Conference Proceedings Volume 2, 20 September 2017, Pages 43-47, DOI: 10.21175/RadProc.2017.10
65. V. N. Panteleev, A. E. Barzakh, L. Kh. Batist, D. V. Fedorov, V. S. Ivanov, S. A. Krotov, P. L. Molkanov, F. V. Moroz, S. Yu. Orlov, and Yu. M. Volkov Target Development for ^{67}Cu , ^{82}Sr Radionuclide Production at the RIC-80 Facility. // Physics of Particles and Nuclei, 2018, Vol. 49, No. 1, pp. 75–77
66. V. N. Panteleev, A. E. Barzakh, L. Kh. Batist, D. V. Fedorov, V. S. Ivanov, S. A. Krotov, P. L. Molkanov, S. Yu. Orlov, M. D. Seliverstov, Yu. M. Volkov A New Method for Production of the Sr-82 Generator Radionuclide and Other Medical Radionuclides. // Technical Physics, 2018, Volume 63, Issue 9, pp 1254–1261
67. Хамьянов С. В., Шаповалов В. В., Тогаева Н. Р., Нерозин Н. А., Ермолов Н. А. Способ получения стронция-82 // патент РФ № 2522668

68. Айзацкий Н.И, Дикий Н.П., Довбня А.Н., Ляшко Ю.В. Особенности фотоядерного производства Cu-67 // Problems of atomic science and technology, 2006 № 3 стр. 174-178
69. База данных радионуклидов. Brookhaven Nat. Lab. <https://www.nndc.bnl.gov/exfor/>
70. Firestone R. Table of Isotopes. 8. // New York: Wiley; 1996
71. Kam BL, Teunissen JJ, Krenning EP, de Herder WW, Khan S, van Vliet EI, et al. Lutetium-labelled peptides for therapy of neuroendocrine tumours. // Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2012;39:103–112
72. Kwekkeboom DJ, de Herder WW, Kam BL, van Eijck CH, van Essen M, Kooij PP, et al. Treatment with the radiolabeled somatostatin analog [¹⁷⁷Lu-DOTA0, Tyr3]octreotate: toxicity, efficacy, and survival. // J Clin Oncol. 2008;26:2124–30
73. van Essen M, Krenning EP, Kam BL, de Herder WW, Feelders RA, Kwekkeboom DJ. Salvage therapy with ¹⁷⁷Lu-octreotate in patients with bronchial and gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. // J Nucl Med. 2010;51:383–389

74. Wehrmann C, Senfleben S, Zachert C, Müller D, Baum RP. Results of individual patient dosimetry in peptide receptor radionuclide therapy with ^{177}Lu DOTA-TATE and ^{177}Lu DOTA-NOC. // *Cancer Biother Radiopharm.* 2007;22:406–416
75. Zhernosekov KP, Perego RC, Dvorakova Z, Henkelmann R, Türler A. Target burn-up corrected specific activity of ^{177}Lu produced via $^{176}\text{Lu}(n, \gamma)^{177}\text{Lu}$ nuclear reactions. // *Appl Radiat Isot.* 2008;66:1218–20
76. Chakraborty S, Vimalnath KV, Lohar SP, Shetty P, Dash A. On the practical aspects of large-scale production of ^{177}Lu for peptide receptor radionuclide therapy using direct neutron activation of ^{176}Lu in a medium flux research reactor: The Indian experience. // *J Radioanal Nucl Chem.* 2014;302:233–243
77. Dvorakova Z, Henkelmann R, Lin X, Turler A, Gerstenberg H. Production of ^{177}Lu at the new research reactor FRM-II: irradiation yield of $^{176}\text{Lu}(n, \gamma)^{177}\text{Lu}$. // *Appl Radiat Isot.* 2008;66:147–151
78. A. Dash, M. R. Ambikalmajan Pillai, Furn F. Knapp, Jr. // *Nucl Med Mol Imaging.* 2015 Jun; 49(2): 85–107
79. Кротов С.А., Пантелеев В.Н. Способ получения радионуклида Lu-177 // Патент РФ на изобретение № 2704005

80. Мокин Е. Д., Волобуев А.Н. Этапы развития, области современного применения, аспекты безопасности позитронной эмиссионной томографии. // «Естественные и медицинские науки»
81. Bland, Ben Cassen and the development of the rectilinear scanner // *Seminars in nuclear medicine*. 26 (3): 165–70
82. Hal O., Anger, 1920–2005. // *Nuclear Medicine Pioneer*
83. Lahiri S, Nayak D, Nandy M, Das NR. Separation of carrier free lutetium produced in proton activated ytterbium with HDEHP. // *Appl Radiat Isot*. 1998;49:911–913
84. Mirzadeh S, Du M, Beets AL, Knapp FF. Method for preparing high specific activity ^{177}Lu // *United States Patent*. 2004;6716353:6
85. Knapp FF, Jr, Mirzadeh S, Beets AL, Du M. Production of therapeutic radioisotopes in the ORNL High Flux Isotope Reactor (HFIR) for applications in nuclear medicine, oncology and interventional cardiology. // *J Radioanal Nucl Chem*. 2005;263:503–509

86. Horwitz EP, Mc Alister DR, Bond AH, Barrans RE, Williamson JM. A process for the separation of ^{177}Lu from neutron irradiated ^{176}Yb targets. // *Appl Radiat Isot.* 2005;63:23–36
87. Le VS, Morcos N, Zaw M, Pellegrini P, Greguric I, Nevissi A. Alternative chromatographic processes for no-carrier added ^{177}Lu radioisotope separation. Part II. The conventional column chromatographic separation combined with HPLC for high purity. // *J Radioanal Nucl Chem.* 2008;277:675–683
88. Marsh JK., Rare earth metal amalgams, Part 2. // *J Chem Soc.* 1942;1:523–526
89. B. Predel. Hg-Yb (Mercury-Ytterbium) Landolt-Börnstein - Group IV. // *Physical Chemistry*, 1997, T.5, G.C. 1-2
90. Breeman WA, De Jong M, Visser TJ, Erion JL, Krenning EP. Optimising conditions for radiolabelling of DOTA-peptides with ^{90}Y , ^{111}In and ^{177}Lu at high specific activities. // *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2003;30: 917–920
91. Tarkanyi F., Qaim S.M., Stocklin G. Excitation Functions of ^3He - and α - Particle Induced Nuclear Reactions on Natural Krypton: Production of ^{82}Sr at a Compact Cyclotron. // *Applied Radiation and Isotopes*, 1988, v.39, №2, p.135-143

92. P. Sylvester, T. Moller, T.W. Adams, A. Cisar New ion exchange materials for use in a $^{82}\text{Sr}/^{82}\text{Rb}$ generator. // Applied Radiation and Isotopes. №61, 2003, p.1139-1145
93. N.P. van der Meulen, T.N. van der Walt, G.F. Steyn, H.G. Raubenheimer The production of ^{82}Sr using larger format RbCl targets. // Applied Radiation and Isotopes. 2013, №72, p. 96-99
94. M. R. Cackette, T. J. Ruth, J. S. Vincent ^{82}Sr Production from Metallic Rb Targets and Development of an Rb Generator System. // Applied Radiation and Isotopes, 1993, №6 p.917-922
95. V.N. Panteleev, A.E. Barzakh, L.Kh. Batist, D.V. Fedorov, A.M. Filatova, V.S. Ivanov, K.A. Mezilev, F.V. Moroz, P.L. Molkanov, S.Yu. Orlov, Yu.M. Volkov Project of The Radioisotope Facility RIC-80 at PNPI. // Ed. by Alkhazov G.D. High Energy Physics Division: Main scientific Activities – Gatchina, 2013, P. 278–282
96. Yano, Y., Budinger, T.F., Chiang, G., O'Brien, H.A., Grant, P.M. Evaluation and application of alumina-based Rb-82 generators charged with high levels of Sr-82/85. // J. Nucl. Med. 20 (9), 961–966

97. Yano, Y., Chu, P., Budinger, T.F., Grant, P.M., Ogard, A.E., Barnes, J.W., O'Brien Jr, H.A., Hoop Jr, B. Rubidium-82 generators for imaging studies. // J. Nucl. Med. 18, 46–50
98. R. Kirchner An ion source with bunched beam release. // Nucl. Instr. and Meth. B26(1987) 204 -21

SAINT-PETERSBURG STATE UNIVERSITY

As a manuscript

KROTOV Sergei Alekseevich

**«Thermal methods for isolation medical radionuclides from
irradiated targets»**

Specialization 02.00.14
Radiochemistry

Thesis for a candidate of chemical science degree

Scientific supervisor:
Doctor of chemical science, professor
Yuri Evgenievich Ermolenko,

Saint-Petersburg
2019

Table of contents

Introduction	157
Chapter 1. The use of radionuclides in medicine	165
1.1 Radionuclide diagnostics in vivo.....	166
1.1.1 Single photon emission computed tomography.....	166
1.1.2 Positron Emission Tomography	170
1.2 In vitro radionuclide diagnostics	175
1.3 Remote exposure	176
1.4 Intracavitary contact exposure.....	176
1.5 Radionuclide therapy.....	177
1.6 Chapter Summary	184
Chapter 2. Methods for the isolation of radionuclides	186
2.1 Classical methods for the allocation of radionuclides	187
2.1.1 Co-crystallization and adsorption.....	187
2.1.2 Ion exchange chromatography method.....	189
2.1.3 Extraction method.....	192
2.1.4 Extraction chromatography	195
2.1.5 Electrochemical method	200
2.2 Thermal, “dry” methods for radionuclide release.....	203
2.3 Chapter summary. Comparison of classical and thermal separation methods.....	212
Chapter 3. Obtaining and isolation of Sr-82 from irradiated rubidium targets	215
3.1 The operating time of the radionuclide Sr-82.....	217
3.2 Cyclotron complex RIC-80	222

3.3 Known methods for isolating ^{82}Sr from an irradiated target.....	226
3.4 Target device for thermal isolation.....	232
3.5 Thermal isolation of Sr-82 from irradiated metallic Rb	236
3.6 Thermal separation of Sr-82 from an irradiated “binary” RbCl target.....	242
3.7 Chapter Summary	247
Chapter 4. Applicability of the thermal release method to other radionuclides.....	249
4.1 Isolation of radionuclide Cu-67 by thermal method.....	249
4.2 Chapter Summary	255
Chapter 5. The thermal method of separation of therapeutic ^{177}Lu from irradiated metallic Yb	256
5.1 Features of the operating time of the radionuclide Lu-177	256
5.2 Known methods for isolating Lu-177 from an irradiated ytterbium target.....	267
5.3 Thermal release of Lu-177 from an irradiated ytterbium metal target.....	269
5.4 Chapter Summary	275
Conclusion.....	276
Acknowledgments	280
Bibliography.....	281

Introduction

Relevance of the study. The last decades have been marked by the intensive introduction of nuclear physics methods and other high technology in the field directly related to the quality of human life and, in particular, with the development of completely new areas of medicine. One of the most promising areas is nuclear medicine. The uniqueness of nuclear medicine methods lies in the fact that they allow you to diagnose functional abnormalities of the vital functions of organs at the very early stages of the disease, when a person does not yet feel the symptoms of the disease. Nuclear medicine technologies, including the diagnosis and treatment of diseases, are mainly based on the use of various types of radiation of radioactive nuclides. The combination of experimental methods of nuclear physics and biochemical knowledge creates an excellent perspective for the development of methods for the diagnosis and treatment of diseases in modern medicine.

Radionuclides used in medicine require a high degree of chemical, radiochemical and radionuclide purity.

In the vast majority of cases, classical chemical methods are used to isolate targeted medical radionuclides, but in some cases they are ineffective. Losses of target radionuclides in such cases exceed the

permissible threshold, and radiochemical, radionuclide and chemical purity do not correspond to the values allowing the use of the obtained compounds in clinical practice.

The goal of this research was to develop thermal methods for the isolation of a number of medical radionuclides from irradiated targets that are difficult to isolate in the required “pure” form by classical methods using the methods of “wet chemistry”.

To achieve this goal, it was necessary to solve the following **tasks:**

5. To determine the spectrum of practically significant radionuclides, which are difficult to obtain by classical methods;
6. To develop and optimize thermal methods for the separation of selected pairs of target radionuclides and target substances;
7. Determine the effectiveness of the application of these developed thermal separation methods;
8. Conduct a comparative analysis of thermal and classical methods of separation.

Main results to be defended:

6. The thermal isolation method has been successfully applied to obtain diagnostic and therapeutic radionuclides Cu-67, Sr-82 and Lu-177 from irradiated metal zinc, rubidium and ytterbium targets;
7. The thermal method was first used to extract Sr-82 from an irradiated “binary” RbCl target;
8. The experiments showed that thermal methods are effective not only for distillation of volatile irradiated targets (Zn, Rb, Yb), but also for the separation of “non-bearing” amounts of radionuclides, in particular, Sc-46 and Cu-67;
9. A prototype of a target site has been developed and tested, which allows combining the processes of target irradiation and the release of target radionuclides from them;
10. The main advantages of using thermal methods for isolating target radionuclides from irradiated matrices are shown, which makes it possible to use them as an alternative to classical methods of “wet” chemistry.

Scientific and practical novelty. All obtained experimental data are original. The following results should be highlighted:

1. A prototype of a target site for irradiation and thermal separation of target radionuclides and irradiated targets has been successfully tested;

2. The completeness of the release of radionuclides using thermal methods amounted to:

- Sr-82 - more than 99.9%;

- Cu-67 - about 99%;

- Lu-177 - about 98%.

Scientific and practical relevance. The high efficiency of thermal methods for producing radionuclides demonstrated in the work allows us to consider them as a reasonable alternative to classical methods in the industrial production of targeted medical radionuclides. The development and optimization of thermal separation techniques can significantly reduce the time of isolation of target products and the complexity of the process. Knowledge of thermal methods for the isolation of radionuclides can be included in university lecture courses in radiochemistry.

The degree of reliability of the work is reflected in scientific publications in journals peer-reviewed by Scopus, Web of Science and the Russian Science Citation Index, as well as the patent for the invention.

Thesis approbation. The work was presented at 17 all-Russian and international conferences, various forums and competitions. The main provisions and results of the work were reported by the author at the scientific and technical councils of Radium Institute named after V.G. Khlopin ", in the laboratory of short-lived nuclei SIC KI" St. Petersburg Institute of Nuclear Physics. B.P. Konstantinova "and at meetings of the Department of Radiochemistry, Institute of Chemistry, St. Petersburg State University.

Personal contribution. Optimization of the processes of thermal isolation of Sr-82 and Cu-67 radionuclides from various target substances, processing of the extraction data was performed by the author personally. Together with the bachelor of the Department of Radiochemistry, EV Pronin The author conducted research on comparing the behavior of micro- and macro-quantities of a target radionuclide in targets with a change in the thermodynamic functions of the system. Also, the author is credited with the idea of thermal isolation of the radionuclide Lu-177 and processing of the results of

the isolation. The author presented the results of work at all-Russian and international conferences and competitions, and also was a speaker at various scientific and technical councils. In 2019, the author submitted an application for a grant from the Russian Foundation for Basic Research to further study the behavior of trace amounts of target radionuclides in matrices with different physicochemical and nuclear history with a change in the thermodynamic characteristics of the systems under study.

Scientific publications. The main results of the thesis are presented in 5 publications, 3 of which are reviewed by Scopus and Web of Science, two peer-reviewed by the Russian Science Citation Index, as well as by a patent application for an invention:

7. Panteleev V.N., Barzakh A.E., Batist L.Kh., Fedorov D.V., Ivanov V.S., Krotov S.A., Moroz F.V., Molkanov P.L., Orlov S.Yu., Volkov Yu.M., Ritz-80 Radioisotope Complex. the development of new methods for producing radionuclides for medicine // Research and Practice in Medicine 2018, Volume 5, Number S2, p. 264;
8. Panteleev V.N., Barzakh A.E., Batist L.Kh., Fedorov D.V., Ivanov V.S., Krotov S.A., Moroz F.V., Molkanov P.L., Orlov S.Yu., Volkov Yu.M., Radio-isotope complex RIC-80 at the St.

- Petersburg Institute of Nuclear Physics // Med. physics. 2016. No. 2 (70). S. 47–55;
9. V. N. Panteleev , A. E. Barzakh, L. Kh. Batist, D. V. Fedorov, V. S. Ivanov, S. A. Krotov, F. V. Moroz, P. L. Molkanov, S. Yu. Orlov, Yu. M. Volkov, Target development for medical radionuclides Cu-67 and Sr-82 production // RAD Conference Proceedings Volume 2, 20 September 2017, Pages 43-47, DOI: 10.21175/RadProc.2017.10;
 10. V. N. Panteleev*, A. E. Barzakh, L. Kh. Batist, D. V. Fedorov, V. S. Ivanov, S. A. Krotov, P. L. Molkanov, F. V. Moroz, S. Yu. Orlov, and Yu. M. Volkov, Target Development for ^{67}Cu , ^{82}Sr Radionuclide Production at the RIC-80 Facility // Physics of Particles and Nuclei, 2018, Vol. 49, No. 1, pp. 75–77;
 11. V. N. Panteleev ,A. E. Barzakh, L. Kh. Batist, D. V. Fedorov, V. S. Ivanov, S. A. Krotov, P. L. Molkanov, S. Yu. Orlov, M. D. Seliverstov, Yu. M. Volkov, A New Method for Production of the Sr-82 Generator Radionuclide and Other Medical Radionuclides // Technical Physics, 2018, Volume 63, Issue 9, pp 1254–1261;
 12. Krotov S.A., Panteleev V.N., Method for producing the radionuclide Lu-177 // RF patent for the invention No. 2704005.

The author of the dissertation has 3 more scientific publications not related to the topic of the dissertation, as well as 2 patents for invention.

Volume and structure of thesis. The volume of the dissertation is 153 pages in Russian and 144 pages in English, the work consists of 5 chapters, a title page, a table of contents, introduction, conclusion, thanks, a list of literary sources.

Chapter 1. The use of radionuclides in medicine

The first attempts to use radionuclides in medicine (development of diagnostic tests) date back to the beginning of the 20th century. However, they began to be applied systematically only in the mid-40s, when a strict regularity of the distribution of radioactive iodine was established for various thyroid gland pathologies [1].

For more than 30 years, the high efficiency of radio-nuclide diagnostic and treatment methods is beyond doubt. For example:

- osteotropic drugs can detect bone metastases for 6-18 months before they become noticeable to the radiologist [2];
- the introduction of radiopharmaceuticals based on ^{99m}Tc to women who suspect breast cancer can detect a tumor in 9 cases out of 10 [3].

In industrialized countries, a doubling of the number of radionuclide examinations occurs every 5 years.

Being one of the most informative, accurate and sensitive methods for detecting pathological changes in the body, radionuclide diagnostics determines today the scientific and practical level of clinical medicine; radiation therapy is being intensively developed, which has become an effective means of both independent and combined treatment of patients.

Currently, the following main areas of use of radionuclides in medicine.

1.1 Radionuclide diagnostics in vivo

It is based on the introduction into the patient's body of a biologically active or neutral compound, a radiopharmaceutical - radiopharmaceutical, followed by measurement of its spatial and temporal distribution in the body. In vivo radionuclide studies are divided into the diagnosis of tumors and the diagnosis of the functional state of various organs and physiological systems.

1.1.1 Single photon emission computed tomography

To date, the most common tomographic method of medical imaging is the single-photon emission computed tomography (SPECT) method and its more modern version of SPECT / CT. The method of single-photon emission computed tomography is a diagnostic procedure of nuclear medicine, which allows you to detect functional deviations of internal organs by obtaining three-dimensional images. The principle of SPECT operation is to obtain a series of gamma scintigrams with program-controlled rotation of one or more tomography detectors around the longitudinal axis of the patient's body to whom the radiopharmaceutical is introduced. The projection of the images obtained during the study cycle is processed by a computer, and according to the programmed algorithms,

reconstruction of coronary, axial, sagittal and oblique sections is carried out. There are two types of camera movement around the axis - continuous and step by step. In the first case, the detector moves continuously in a given orbit around the longitudinal axis of the patient's body, collecting data in rotation mode. The second mode is when the detector, upon completion of data collection, rotates at certain angles and processes the next projection. This process is repeated until the entire path defined by the program is completed [4].

When choosing a radionuclide, two criteria are key.

1. The ability to obtain the maximum possible information with minimal radiation exposure to the patient; on the basis of this, radioisotopes that undergo a converted isomeric transition (CIT) and electron capture (EZ) are optimal.

2. High quantum yield of x-ray or gamma radiation, which allows for good visualization of the radiopharmaceutical in the patient's body. In this case, the transition energy should be such that: a) there is no excessive absorption and scattering of radiation, b) a high spatial resolution of labeled organs and tissues is achieved. Since scintillation detectors with low resolution are used as recording devices, it is desirable that the decay scheme of the radionuclide used is:

- single-photon, as in the case of ^{113m}In (0.392 MeV [5]),
- either it should contain one photopeak with a much higher (than all the others) quantum output (for example, ^{99m}Tc , ^{123}I [5]),

or well-resolved gamma transitions (for example, ^{111}In [5]), each of which can be used to visualize organs.

Table 1: radionuclides used in SPECT [7, 8]

RN	T_{1/2}	Decay mode	E_γ, MeV	Quant. output, %	limb
^{201}Tl	73 h	EC	0,167	10,0	heart
$^{99\text{m}}\text{Tc}$	6 h	IT	0,14	89	heart, lungs, kidneys, bones, bone marrow
^{67}Ga	78 h	EC	0,093 0.184 0.300	38.81 21.41 16.64	heart
^{123}I	13,2 h	EC	0,159	83.3	lungs, brain, kidneys, liver, thyroid gland and others
^{111}In	2.8 d	EC	0.171 0,245	90.7 94,1	liver

A more modern version of SPECT is the combined imaging system for single photon emission tomography and computed tomography (SPECT / CT). The combination of CT and SPECT leads to an increase in the accuracy of both types of studies and increases

the resolution of visualization (Figure 1). So the weakening of gamma radiation inside the patient can lead to a significant underestimation of activity in deep tissues, compared with surface tissues. The use of a computer tomograph integrated with SPECT allows optimizing the correction of gamma radiation absorption in tissues. The integrated system allows you to accurately determine the location of the lesion when overlaying, to conduct timely diagnosis of cancer, to differentiate malignant and benign formations of various organs and systems, to detect the presence of structural changes and functional disorders at the stage of minimal clinical manifestations of the disease [6].



Fig 1. Images in SPECT, CT and integrated SPECT / CT system [7]

1.1.2 Positron Emission Tomography

In recent decades, the method of positron emission tomography is the most promising method of medical imaging. Positron emission tomography is a modern method of medical imaging that allows you to obtain in-vivo information on violations of physiological and biochemical processes at the molecular level.

PET technique was proposed as a scientific tool in the 80s of the last century. Since then, PET has been one of the most promising and modern methods in clinical diagnosis, especially in oncology and cardiology.

Upon the transition of the nucleus to a stable state, the positron and neutrino are emitted as a result of β^+ transformations.

After a free path, which is several millimeters in the tissue of a person or animal, and depends on the energy of the positrons, the positron collides with the electron of the medium. This collision ends with the annihilation process, while two high-energy gamma-quanta (energy 0.511 MeV) are emitted in opposite directions.

If two detectors combined in a coincidence circuit simultaneously register a signal, it can be argued that the annihilation point is on the line connecting these detectors (Fig. 2).

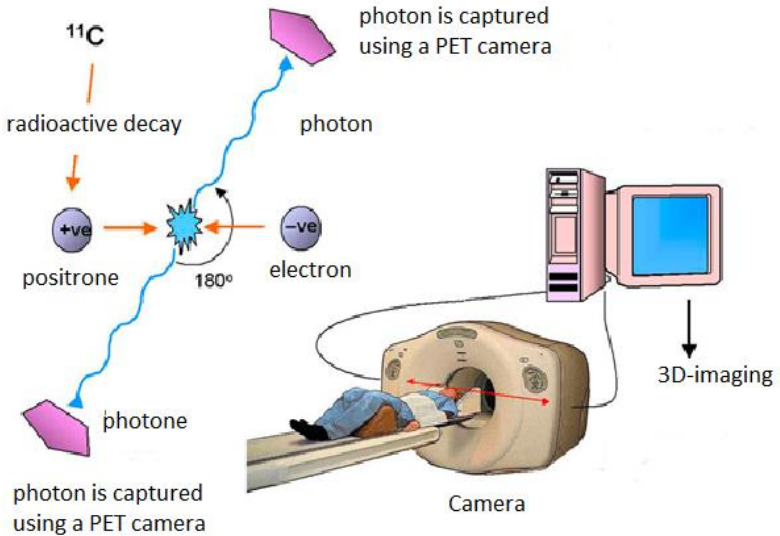


Fig 2. The principle of registration in PET

After mathematical reconstruction of the accumulated data (which are pairs of detectors simultaneously detecting flying gamma rays), a pseudo-three-dimensional (divided by transaxial, i.e. parallel to the planes of the rings of the slice sensors) image of the process of accumulation of radioactivity in the studied organ is obtained. The thickness of the cut and the minimum size of the elementary point of the image depend on the geometric dimensions and packing density of the sensors of the PET camera. The number of these sensors in modern models of tomographs totals tens of thousands. This method of detection is called electronic collimation and is unique because it does not require lead collimators used in SPECT to determine the flight

direction of gamma rays and reduce the detection efficiency. The spatial resolution in PET is determined by the range of positrons in the tissue to the annihilation point and some other parameters.

It is fundamentally important that many PET radionuclides presented in Table 2 - ^{15}O , ^{13}N , ^{11}C - are isotopes of biologically important chemical elements. With their help, you can mark almost any compound that is critical for the implementation of a certain function of the body, without changing its biochemical behavior and metabolism. The fourth radionuclide of this group ^{18}F is not among the biogenic elements, however, it is considered to be “ideal” for PET studies, due to the relatively long half-life (110 min) and the smallest positron mileage in the tissue (2.39 mm), which ensures maximum spatial resolution [6, 9].

An important aspect of the use of radiopharmaceuticals based on short-lived radionuclides for PET (with the exception of ^{18}F) is the ability to conduct repeated PET studies at short intervals necessary for activation studies of the brain, assessment of myocardial perfusion, and quantitative determination of receptor density.

To study slower processes in the body, relatively long-lived β^+ emitters are used: ^{76}Br , ^{124}I , ^{89}Zr . It is known that the accumulation of monoclonal antibodies in target biological objects is achieved several tens of hours after their introduction. The use of monoclonal

antibodies labeled with ^{89}Zr and ^{124}I makes it possible to study the kinetics and accumulation in the studied tissues [10].

The third group of radionuclides - ^{68}Ga , ^{110}In , $^{94\text{m}}\text{Tc}$ - are isotopic analogs of the ^{67}Ga , ^{111}In , $^{99\text{m}}\text{Tc}$ radionuclides widely used in single-photon diagnostics, which have long been successfully used to visualize a wide variety of processes in the body. Their use is advisable not only because it can be carried out according to a well-developed technique, but also because it makes it possible to compare data obtained using PET and SPECT [9].

Table 2: nuclear-physical characteristics of the main cyclotron PET radionuclides [7,8]

RN	T_{1/2}, min	Decay mode	Basic nuclear reaction	β⁺ Me V	Max mileage in muscle, mm	Max. Mol. Act. Ci / mol
^{11}C	20,4	β ⁺ (99,8)	$^{14}\text{N}(\text{p}, \alpha)^{11}\text{C}$	0,96	4,1	$9,22 \cdot 10^9$
^{13}N	9,96	β ⁺ (99,8)	$^{16}\text{O}(\text{p}, \alpha)^{13}\text{N}$	1,19	5,4	$1,89 \cdot 10^{10}$
^{15}O	2,04	β ⁺ (99,9)	$^{15}\text{N}(\text{p}, \text{n})^{15}\text{O}$	1,74	8,2	$9,0 \cdot 10^{10}$

In general, the resolving power of PET (2–7 mm) is significantly lower than the resolving power of CT (computed tomography) and MRI (magnetic resonance imaging), so the creation of a technology allowing the combination of PET and CT in 2000 was an important step in the development of this method. In one PET-CT scanner. PET is increasingly being used in conjunction with CT or magnetic resonance imaging (MRI). Thus, almost simultaneously information is obtained both about the structure and about biochemistry. PET is most useful in combination with anatomical imaging. However, PET-CT has certain disadvantages, including the inability to simultaneously collect data and a significant dose of radiation from the patient, introduced by CT.

Recently, work is underway on an alternative PET-CT hybrid imaging technology - PET-MRI technology. Compared to CT, MRI, in particular, gives a better contrast between the soft tissues (Figure 3). In general, the combination of PET-MRI provides many benefits that go beyond simply combining functional information from PET with structural information from MRI. Clinical applications of PET-MRI oncology, cardiology and neurology [6].

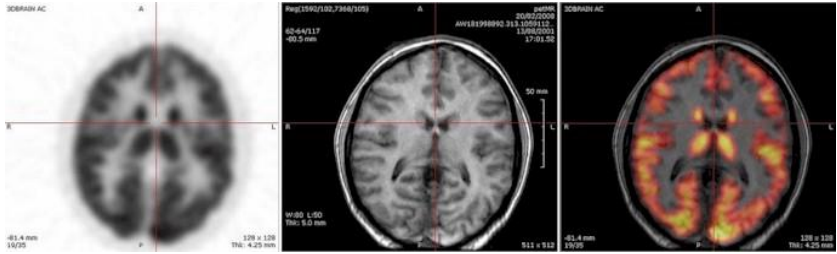


Fig 3. Pictures of various tomograms. From left to right, PET, MRI and PET-MRI images [6]

1.2 In vitro radionuclide diagnostics

The main types of research:

1. radioimmunological analysis, allowing to evaluate the content of the test substance in the blood of the patient; currently, ^{125}I [3,5,11] and its labeled compounds are most often used for analysis;
2. photon absorptiometry - diagnosis of skeletal bone tumors, which allows to assess the content of the mineral component in tumor and normal bone tissues; Recently, two-photon bone spectrometry using ^{153}Gd has been used [3,5,11].

1.3 Remote exposure

Used to treat tumor formations. The main criteria for the selection of radionuclides are as follows:

- high energy gamma transition to ensure almost the same attenuation of radiation in different organs and tissues and, thereby, simplify dosimetric planning;
- low maximum energy of the gamma-spectrum (delayed by the source capsule material) to prevent over-irradiation of the skin;
- achievable high specific activity, allowing you to create powerful sources of small size, which provides a fairly quick drop in dose rate at the boundaries of the radiation beam, reducing radiation exposure to adjacent organs;
- a long half-life to ensure a long life of gamma installations without recharging.

Given all these criteria, ^{60}Co is optimal [3,5,11].

1.4 Intracavitary contact exposure

Radionuclides with a high yield of x-ray or gamma rays are used. Two exposure modes possible.

3. Intermittent with large doses. In this case, the source through a catheter on a flexible hose is supplied to the affected organ. Special claims are made to the specific activity of the source. In the vast majority of cases, ^{192}Ir is used [3,5,11].
4. Permanent exposure. A source of x-ray quanta is in one way or another injected into the tumor for a long time. The possibility of re-exposure of the patient is minimal. Most often used: ^{103}Pd , ^{125}I , ^{198}Au [3,5,11].

1.5 Radionuclide therapy

Recently, the most dynamically developing field of nuclear medicine. The main goal is to achieve the maximum absorbed dose in the pathological focus with minimal exposure to healthy tissues surrounding it. The advantage is an extremely wide selection of radionuclides: α - and β -emitters, nuclides that undergo ES and instrumentation - ^{47}Sc , ^{89}Sr , $^{117\text{m}}\text{Sn}$, ^{153}Sm , ^{166}Dy / ^{166}Ho , ^{186}Re , ^{188}Re , ^{199}Au , ^{212}Bi , ^{213}Bi , ^{233}Ra [3,5,11] and others. The disadvantage is a careful selection of chemical and biochemical forms in order to ensure a high degree of accumulation of radiopharmaceuticals in the tumor compared to healthy tissues.

Alpha particles (with a typical energy of about 5.9 MeV, Table 3) are able to effectively destroy tumor formations with a diameter of several microns (Fig. 4).

Table 3: Nuclear Physical Characteristics of Alpha Therapeutic Radionuclides

RN	^{211}At	$^{212}\text{Bi}/^{212}\text{Po}$	$^{213}\text{Bi}/^{213}\text{Po}$	$^{223}\text{Ra}/^{219}\text{Rn}/^{215}\text{Po}/$ ^{211}Bi
Max energy of alpha particles, MeV	5.87	8.78 (^{212}Po)	8.38 (^{213}Po)	7.39 (^{215}Po)

However, when an alpha particle is emitted, the recoil nucleus receives kinetic energy (about 0.11 MeV - Table 4).

Departure of the recoil nucleus has a destructive effect on the carrier molecule (Fig. 5), sometimes completely eliminating the directed action of the latter.

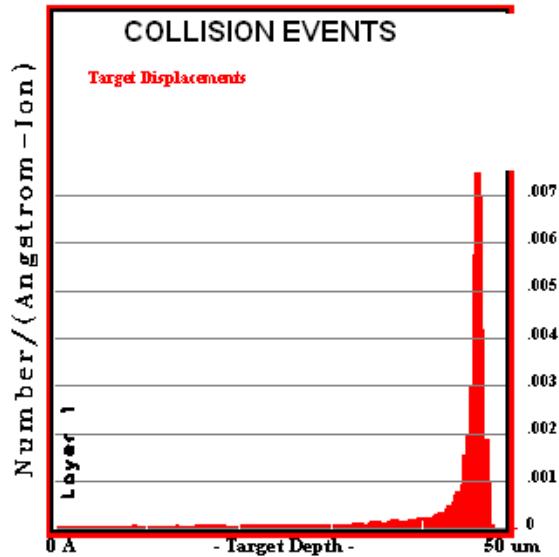


Figure 4. The zone of radiation damage to living tissue by alpha particles with an energy of 5.9 MeV; maximum energy release - at a distance of 46 microns from the decay site

Table 4. Kernel recoil energies and their mileage in living tissue

RN	^{211}At	^{212}Bi	^{213}Bi	^{223}Ra
Recoil core	^{207}Bi	^{208}Tl	^{209}Tl	^{219}Rn
Recoil core energy, MeV	0.111	0.114	0.110	0.103
Run in living tissue (peptide), Angstrom	789	808	789	754
The linear size of the peptide, angstrom	150-200			

The number of vacancies induced by one recoil nucleus with an energy of 0.11 MeV	1270-1280
--	-----------

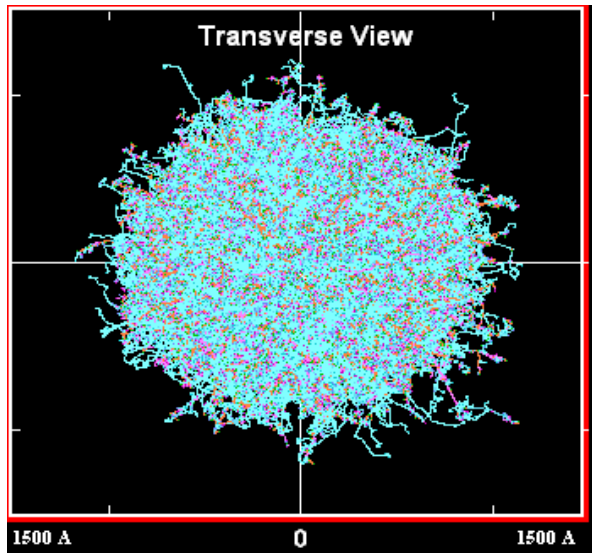


Figure 5. The radiation damage zone of the initial radiopharmaceutical with recoil nuclei with an energy of 0.11 MeV; zone size - more than 1000 angstroms (taking into account cascades of secondary displacements)

The only RF with alpha emitter registered so far is $^{223}\text{RaCl}_2$ (Xofigo, Bayer), which is used in the treatment of bone metastases. All other promising radionuclides for alpha therapy are at various

stages of laboratory, preclinical and clinical studies. The energy of alpha particles is in the range of 5–9 MeV, which allows them to cover distances of 5–10 cell diameters. The mileage is straightforward, and the energy release is 80-100 keV / μm almost over the entire length of the track and increases to 300 keV at the very end of the track. Therefore, in determining the therapeutic effectiveness of alpha radiation, two factors are oriented: the distance of the emitting atom from the cell nucleus and the effect of the recoil of the heavy ion of the daughter atom. Alpha emitters are promising for the treatment of tumor metastases and individual malignant cells [6].

In the case of beta minus decay, the possibility of destruction of the initial molecule is unlikely, since the recoil energy of the formed nucleus rarely exceeds 25 eV (Table 5).

However, the possibility of treatment planning is complicated by a continuous energy spectrum.

Table 5. Characteristics of beta emitters

RN	^{89}Sr	^{90}Y	^{153}Sm	^{186}Re	^{188}Re
The maximum energy of beta particles, MeV	1.49	2.28	0.82	1.07	2.12

Maximum recoil energy, eV	17.1	39.0	3.3	4.6	13.9
---------------------------	------	------	-----	-----	------

Auger electron emitters and conversions - a reasonable alternative to alpha and beta emitters - have become “popular” in the past 10 years [12,13,14].

These radionuclides undergo electron capture (EC) or converted isomeric transition (CIT). Most of them (^{67}Ga , $^{99\text{m}}\text{Tc}$, ^{111}In) are traditionally used in single-photon emission computed tomography (SPECT).

Typical Auger electron energies and conversions (2–25 keV) provide a run in “living” tissue from 0.3 to 13 microns.

Distinctive features and advantages in comparison with alpha and beta emitters:

- micron and submicron radius of action (as with alpha particles);
- a discrete energy spectrum (like that of alpha particles) that allows you to plan treatment;
- the incomparably higher radiation stability of Auger electrons labeled by emitters and the conversion of compounds in comparison with radiopharmaceuticals based on alpha emitters, because as a result

of the electron-beam or instrumentation the core does not receive recoil energy;

- Own gamma radiation of radionuclides allows you to determine the position of the tumor and monitor the behavior of the therapeutic drug in the patient's body.

Radionuclides emitting Auger electrons are introduced into specially selected molecules. Using these molecules, radionuclides are delivered to cancer cells, in close proximity to DNA. Thus, Auger electrons with their very short mileage allow the implementation of more effective targeted radiation therapy with minimal damage to normal tissue. However, like drugs for alpha therapy, many Auger therapeutic radiopharmaceuticals are at various stages of clinical trials [6].

In recent years, radionuclides having good gamma tracking, which allows tracing the path and accumulation of the radioisotope in the patient's body, have been especially popular in radionuclide therapy. One of the most interesting for theranostics (diagnosis + therapy) of radionuclides is ^{64}Cu and ^{67}Cu . Copper-67 is a "soft" beta emitter with a range of 0.2 mm in tissue [16]. The half-life of 2.6 days allows the use of ^{67}Cu in conjugates with monoclonal antibodies. According to gamma radiation, pre-treatment visualization of the drug by the SPECT method can be carried out, while the dose loads on the

whole body and staff are small due to low energy. ^{64}Cu is characterized by a complex decay scheme, which makes it possible to treat the same ones as ^{67}Cu with soft beta radiation and PET diagnostics; in addition, EC implies the presence of conversion electrons, which provide an additional therapeutic effect [17]. Also in theranostics is promising radionuclide lutetium-177, used to treat the prostate gland. ^{177}Lu is a soft beta emitter, which provides low mileage in tissues and, accordingly, locality of therapy. In this regard, it represents a less toxic alternative to Y-90, which is reflected in a lower burden on the kidneys and the possibility of repeating therapy cycles. At the same time, a gamma-ray energy of 208 keV emitted during the decay of lutetium-177 allows the use of radiopharmaceuticals containing this radionuclide in the diagnosis of SPECT.

1.6 Chapter Summary

Currently, in the vast majority of cases in clinical nuclear medicine are used:

1. short-lived reactor and cyclotron radio isotopes (first of all, $^{99\text{m}}\text{Tc}$, ^{67}Ga , ^{111}In , ^{201}Tl [11]); using these radionuclides, more than 90% of all diagnostic examinations are carried out [12];
2. ultrashort positron emitters (^{15}O , ^{18}F , ^{68}Ga , ^{110}In , ^{82}Rb [11]) used in positron emission tomography;

3. radionuclides used for remote, contact or diagnostic irradiation of tumors and healthy organs (^{60}Co , ^{103}Pd , ^{125}I , ^{153}Gd , ^{192}Ir [11]);

4. short-lived (with a half-life of up to 50 days) radio nuclides (^{47}Sc , ^{89}Sr , $^{117\text{m}}\text{Sn}$, ^{153}Sm , ^{166}Dy / ^{166}Ho , ^{177}Lu , ^{186}Re , ^{188}Re , ^{211}At , ^{212}Bi , ^{213}Bi , ^{233}Ra [11]) used in radiation therapy.

The rapidly expanding use of precisely these radionuclides today determines the scientific and practical level of nuclear medicine.

Despite the variety of applications for all medical radionuclides, extremely high general requirements are imposed on the chemical and radionuclide purity of the target products, which are determined using highly sensitive methods of physicochemical analysis (such as atomic emission and atomic absorption flame spectrometry or inductively coupled spectrometry plasma in combination with mass spectroscopy), various variations of precision alpha, beta and gamma spectrometry.

Chapter 2. Methods for the isolation of radionuclides

When choosing a method for processing irradiated targets in order to obtain medical radionuclides, the following basic principles must be observed:

- high (not less than 90%) yield of the target product;
- its high radionuclide purity (not less than 99.5%);
- the fundamental possibility of regeneration of the starting isotopic target for subsequent reuse;
- the ability to obtain the target product in a form "convenient" for the synthesis of a variety of radiopharmaceuticals;
- the minimum possible time for the extraction of the target product, which allows to reduce the loss of the radioisotope due to radioactive decay and to reduce the dose of the reagents, which avoids contamination with radiolysis products;
- the minimum possible amount of radioactive waste.

Taking into account the above criteria, the search for an effective way to obtain the target product is a rather laborious problem. To date, a wide variety of physicochemical methods are used in

laboratory and industrial practice. To assess the effectiveness of each of them, it is necessary to consider the basic principles, advantages and disadvantages.

2.1 Classical methods for the allocation of radionuclides

2.1.1 Co-crystallization and adsorption

Precipitation methods were historically the first (1898 - the extraction of radium by coprecipitation with barium in the processing of uranium resin ore), used to isolate and purify radioactive isotopes [18]. Since the concentration of the target impurity isotopes resulting from nuclear transformations is small, and the solubility products of even the least soluble compounds cannot be achieved, the separation of the radionuclide from the parent material is carried out in the presence of a carrier. Among precipitation methods, one can distinguish between co-crystallization (with isotopic and non-isotopic carriers) and adsorption. In many cases, the use of various variants of these methods brings satisfactory results: it is possible to obtain a radionuclide in an isotope-pure state. So, as an example of the successful use of co-crystallization, the method developed by the authors of [19] for isolating ^{111}Ag (obtained by the reaction ^{110}Pd (n,

γ) $^{111}\text{Pd} \rightarrow \beta\text{-decay} \rightarrow ^{111}\text{Ag}$) from a palladium target by co-crystallizing it with sodium chloride can serve as an example. After dissolving the irradiated metallic palladium in aqua regia, sodium chloride was added to the solution. Then, the resulting solution was subjected to isothermal (at 323 K) evaporation. As shown by experimental studies, in the best cases, the purity of the final preparation was only 99.5% (about 0.5% of the initial palladium is contained in NaCl crystals). Recently, co-crystallization has found several interesting applications related to the processing of irradiated nuclear fuel and the localization of radioactive aerosols in the event of an accident at nuclear reactors. In the last three decades, the adsorption of radioactive ions on crystalline deposits of inorganic salts with a highly developed surface (such as Al_2O_3 , ZrO_2 , zirconium phosphate, etc.) has been used more often than other precipitation methods. The use of inorganic sorbents due to their higher resistance to the action of strong oxidizing agents, high temperatures, pressures, and ionizing radiation (in comparison with organic ion exchangers) is promising, but it is associated with known difficulties: in practice, it is difficult to choose a system (sorbent and its preparation method for chromatographic separation, the optimal physico-chemical form of the separated elements, eluents, etc.) with a high separation coefficient of its constituent components. However, the main complications arise:

- due to the partial irreversibility of the adsorption of the shared elements associated with the recrystallization of sorbents; the influence of this factor can be minimized if well-recrystallized precipitates are used as sorbents and a solution having a mother liquor composition in which recrystallization of the precipitate is used during chromatographic separation;
- low sorption capacity of inorganic ion exchangers [20].

2.1.2 Ion exchange chromatography method

Ion exchange chromatography is based on the difference in the constants of the ion exchange equilibrium between the ions in solution and in the phase of the ion exchanger. Ion-exchange chromatography methods are effective when working with both macro- and micro-quantities and occupy one of the leading places in modern research in solving problems associated with the separation of substances. The simplicity of the process, the easy regeneration of the ion exchanger, and the ability to remotely control make these methods extremely effective in the separation of radionuclides of high specific activity, separation of ions with similar properties and fission products of heavy nuclei. During these operations, the chromatographic column is filled with an ion exchanger, which acts as a stationary phase. Cation

exchangers are used to separate cations, and anion exchangers are used to separate anions. Separation on ion exchangers in columns is carried out by frontal, displacement and elution methods.

Among the methods used in radiochemical separation, ion-exchange chromatography is the most reliable and easiest way to separate micro- and macro-components. However, although the method of ion exchange chromatography is attractive from the point of view of ease of operation, the direct separation of some pairs of target substances and target radionuclides is a difficult task due to the similarity of their chemical properties.

So, one of these pairs is Yb / Lu. Both Yb and Lu can be adsorbed on cation exchange resin and eluted with the corresponding complexing agent. In this case, two equilibria must be taken into account, namely: the equilibrium between the complexing agent and the ion exchanger and the equilibrium between Yb and Lu and the complexing agent. The separation coefficient depends on the difference in the stability constants of Yb and Lu with complexing agents. Moreover, even when using the complex α -hydroxyisobutyrate (α -HIBA) as an eluting agent, which is suitable for the separation of Lu from Yb, the separation coefficient of Lu and Yb is only 1.55 and is insufficient for deep separation of products [21.22].

Due to the low separation coefficient, the lutetium fraction contains significant levels of ytterbium due to the “peak tail”. In addition, the α -HIBA ^{177}Lu complex is not suitable for the synthesis of radiolabeled ^{177}Lu radiopharmaceuticals. For the possibility of using ^{177}Lu in the synthesis of radiopharmaceuticals, α -HIBA must be decomposed and removed due to its high stability constant. Isolation of ^{177}Lu from very stable species of ^{177}Lu - α -HIBA is mandatory, since the presence of α -HIBA not only leads to poor yield of synthesis products, but also requires further purification. In an attempt to circumvent this drawback, one of the methods used to remove α -HIBA is adsorption to cation exchange resin followed by elution with 9M HCl. Attempts have been made to use such complexes as ethylene diamine tetraacetate or 1,2-diaminocyclohexantetraacetate instead of α -HIBA, however, due to solubility problems and the need for additional steps to obtain the desired purity ^{177}Lu suitable for the preparation of radiopharmaceuticals, these complexes were found to be inappropriate.

Given all the shortcomings of the chromatographic method, its use for the separation of Lu and Yb is not effective, but some researchers consider it promising (Balasubramanian et al., Hashimoto et al.). [23,24]

Thus, the obvious disadvantages of ion exchange chromatography are:

- 4) the impossibility of the effective separation of certain target substances and target radionuclides, if they are similar in chemical properties;
- 5) a large amount of liquid radioactive waste;
- 6) the relatively laborious process of regeneration of the target substance.

2.1.3 Extraction method

Liquid extraction is the transfer of one or more components of a solution from one liquid phase to a contacting and immiscible other liquid phase containing a selective solvent (extractant). This is one of the most effective mass transfer processes in chemical technology used to extract, separate, and concentrate solutes, and liquid extraction is one of the most common processes.

Extraction methods were widely used in the pharmaceutical and oil refining industries, as well as in nuclear energy. Extractants provide the transition of the target components from an exhaustible

(heavy) phase, which is most often an aqueous solution, into an extracting (light) phase (usually an organic liquid). Two contacting liquid phases and the target component distributed between them form an extraction system. The extracting phase includes only the extractant (or a mixture of extractants) or is a solution of one or more extractants in a diluent, which serves to improve the physical (viscosity, density) and extraction properties of the extractants. As diluents, liquids (kerosene, benzene, chloroform, etc.) or their mixtures, which in the exhausted phase are practically insoluble and inert with respect to the recoverable components of the solution, are used, as a rule. Sometimes, modifiers are added to diluents to increase the solubility of the extracted components in the extracting phase or to facilitate phase separation (alcohols, ketones, tributyl phosphate, etc.). The general scheme of extraction concentration is presented in Figure 5 [25].

The main stages of liquid extraction:

- contacting and phase dispersion;
- separation or separation of phases into extract (extracting phase) and raffinate (exhaustive phase);
- the separation of the target components from the extract and the regeneration of the extractant, for which, along with distillation,

reextraction (the reverse process of liquid extraction) is most often used, treating the extract with aqueous solutions of substances that ensure the complete conversion of the target components into a solution or precipitate and their subsequent concentration;

- washing the extract to reduce the content and remove mechanically entrained stock solution.

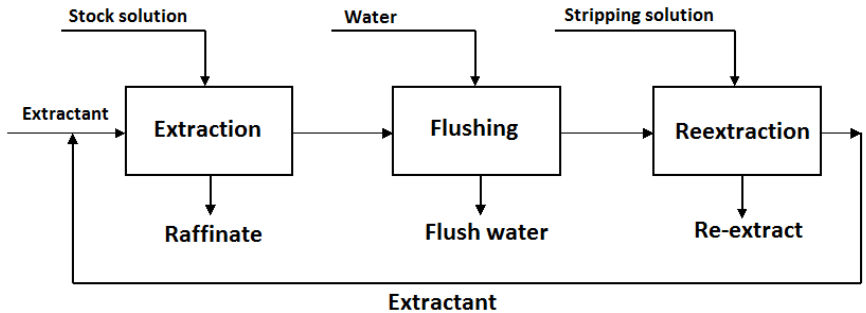


Figure 5. General scheme of extraction concentration

Recently, the method of liquid extraction is considered one of the most promising for the separation of radionuclides from irradiated targets. Its advantages include versatility, simplicity and reproducibility. However, the use of liquid extraction method entails the formation of a large amount of liquid radioactive waste, difficulties in the regeneration of target substances, as well as the complexity and multi-stage extraction and re-extraction processes, which leads to the loss of target radionuclides.

2.1.4 Extraction chromatography

An alternative to liquid-liquid extraction is the possibility of incorporating an extractant or extractant solution into an inert substrate, which can be used as a carrier in a column chromatography method. A feature of extraction chromatography (EXC) is that it combines the selectivity of liquid-liquid extraction with ease of use and the speed of a column separation system. However, it is imperative that an appropriate extractant is selected that provides a high separation coefficient for the target radionuclide and the target material [20].

The term "extraction chromatography" is usually used to mean a system in which the stationary, stationary phase is an organic solvent (or a solution based on it), deposited in the form of a thin film on an inert carrier, and the mobile phase is an aqueous solution. In extraction column chromatography, the properties of organic compounds or selective extractants are enhanced by the repetition of the chromatographic process. From the theory of column chromatography it follows that for better separation it is necessary to introduce the maximum amount of the sample in the minimum volume of solvent (the composition should correspond to the composition of the mobile phase). Ideally, the amount of sample should not exceed the capacity

of the first plate of the column. The column is then eluted using a solvent that is less adsorbed than the components of the sample. Different speed of movement of the components of the sample through the column leads to the separation of the mixture. In the ideal case, completely separated zones of the mixture components elute from the column (Fig. 6) [26].

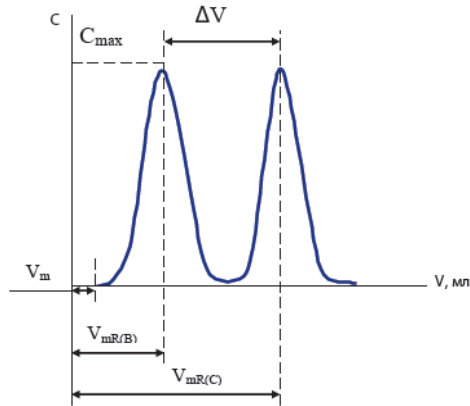


Figure 6. The output curve under conditions of eluent chromatography of a mixture of two components

The extraction chromatography method has established itself as one of the most effective classical chemical methods for isolating

target radionuclides from irradiated targets. However, like the methods mentioned earlier, it has a number of significant drawbacks.

We point them out again, referring again to the “example of isolation” of ^{177}Lu from irradiated ^{176}Yb oxide:

- 4) the formation of large quantities of radioactive waste (the disadvantage is common to all classical methods of selection);
- 5) multi-stage process (14 stages) of isolation (see Fig. 7, 8, 9), which leads to the loss of the target radionuclide;
- 6) the complexity of the process of regeneration of the target substance.

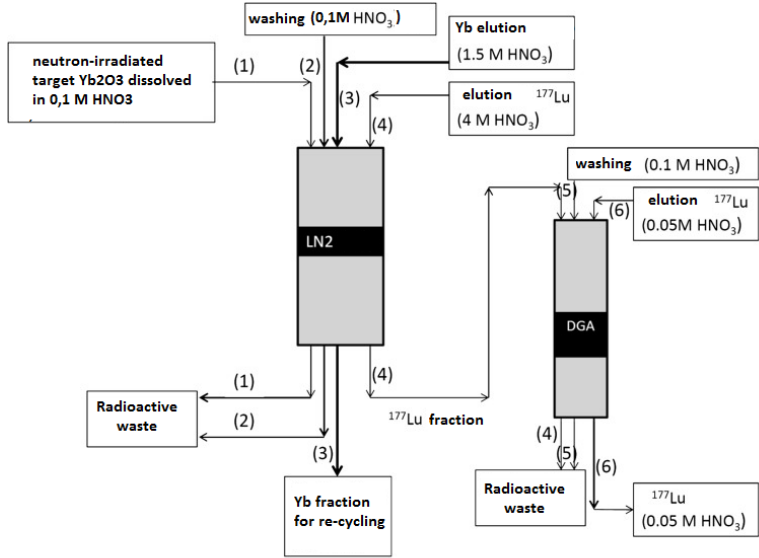


Figure 7. Isolation of ^{177}Lu by extraction chromatography. The first stage of the removal of the bulk of the target substance ^{176}Yb

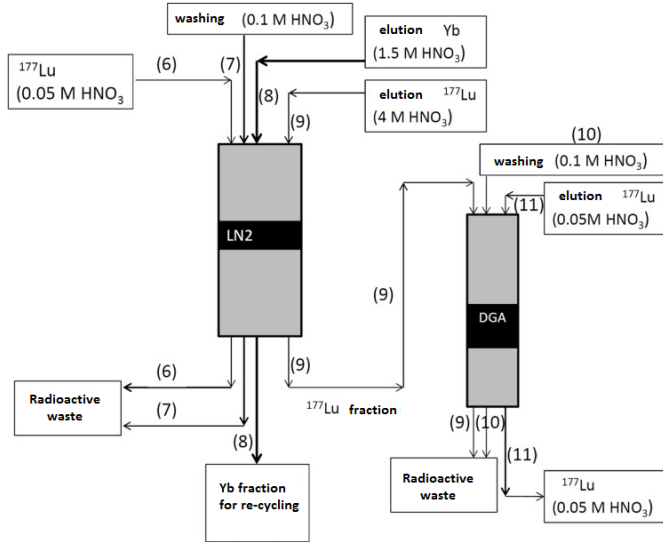


Figure 8. Isolation of ^{177}Lu by extraction chromatography.

Primary Allocation ^{177}Lu

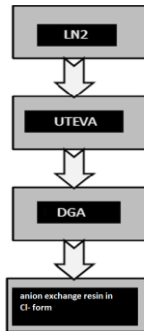


Figure 9. Isolation of ^{177}Lu by extraction chromatography. The final stage of isolation of ^{177}Lu high specific activity

Moreover, extraction chromatography is considered the most convenient of the “wet” methods for the routine isolation of ^{177}Lu from an irradiated ytterbium target.

2.1.5 Electrochemical method

The electrochemical separation method uses the difference between the standard reduction potentials of two radionuclides in an electrolytic medium to selectively deposit a radionuclide of interest under the influence of a controlled applied potential. The advantages of electrochemical separation processes were discussed in detail in [27,28].

Although the selective deposition of a target radionuclide from an ionic state into a metal one under the influence of a controlled applied potential is a successful paradigm, the applicability of this method for the separation of lanthanides (e.g. Lu and Yb) is excluded due to their strongly negative reduction potentials (more negative than hydrogen) and difficulty in controlling their electrolytic deposition on the cathode.

Thus, for the separation of Lu and Yb by the electrochemical method (again, we indicate this pair of radionuclides), another way

was proposed. This alternative route is to selectively reduce Yb^{3+} to Yb^{2+} and transfer it to the mercury cathode using the ability of Yb^{2+} to form amalgams with Hg.

This separation method is promising for the following reasons.:

- the redox potentials of Yb and Lu indicate the possibility of the formation of Yb divalent state, while in the case of Lu there is no stable divalent state;
- it is known that Yb^{2+} forms an amalgam, but Lu^{3+} does not [24,29], therefore Lu is difficult to deposit on the cathode Hg from aqueous electrolytes;
- the possibility of electrolytic reduction of Yb^{3+} to Yb^{2+} in a slightly acidic solution due to high hydrogen overvoltage; this ensures no re-oxidation of Yb^{2+} and offers simple processing and isolation of Yb on Hg.

The electro-amalgamation method developed by Chakravarty et al. [29] (a modernized version of the electrochemical method). It is also based on the electrolytic reduction of Yb^{3+} to Yb^{2+} , but in lithium citrate, followed by the formation of Yb amalgam by electrolysis and extraction of Yb from the mercury cathode. The schematic diagram of the electrochemical setup used in this procedure is shown in Figure 10.

In push-pull electrolysis, the first step is the preliminary removal of the mass of the target substance Yb, and the second step is the further purification of ^{177}Lu . This process provides ^{177}Lu with an acceptable purity and a satisfactory separation yield ($> 90\%$) within 3-4 hours. This method is still used only in laboratory conditions, although it is attractive for the industrial production of lutetium-177.

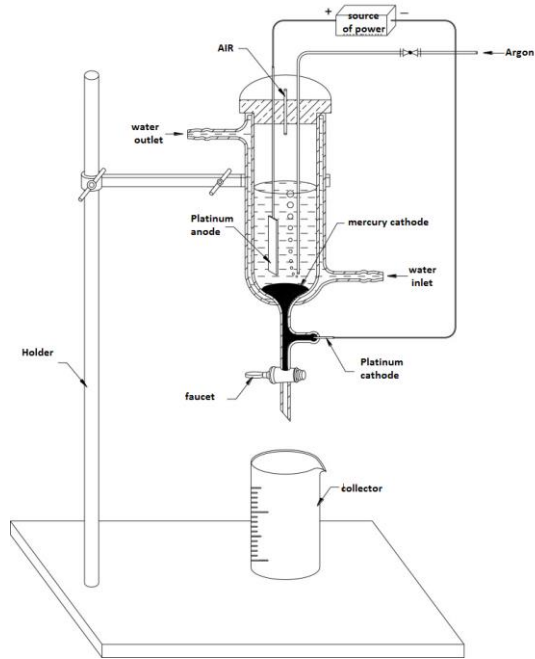


Figure 10. Scheme of an electrochemical installation for the separation of radionuclides

2.2 Thermal, “dry” methods for radionuclide release

The aforementioned drawbacks inherent in traditional methods of wet chemistry can be eliminated in some cases by using dry technologies, which exclude the stage of dissolution of irradiated targets and subsequent chemically non-trivial stages of separation of target products from the liquid phase [19]. The founders of this trend are British experts K. Taugbol and K. Samsahl. In their work [30], they succeeded in isolating the ^{131}I radionuclide from irradiated TeO_2 using dry sublimation technology. The essence of the experiment was as follows: tellurium dioxide powder irradiated in the reactor was placed in a quartz ampule evacuated to 10^{-5} Torr and heated to 923--983 K. When this temperature was reached, ^{131}I evaporated from the target and condensed in the end of the ampoule cooled by liquid air. After that, part of the ampoule with ^{131}I deposited on it was heated, iodine was sublimated, and passed through an alkaline solution. After 3 hours of heating, the yield of ^{131}I was about 90%. Currently, this technology (with minor changes) is used to isolate ^{123}I and ^{124}I from cyclotron targets (enriched tellurium dioxide deposited on a platinum substrate) in several research and production organizations. A typical installation diagram for “dry” sublimation of iodine is shown in Fig. 11 [31].

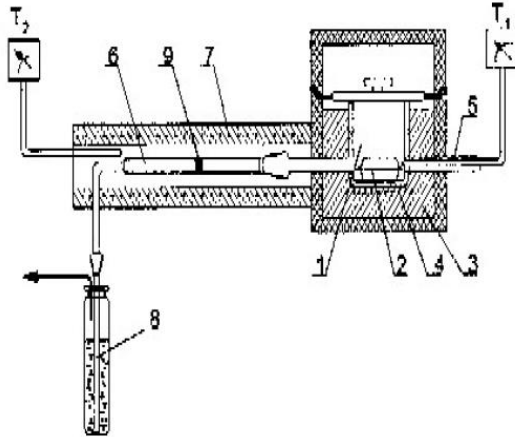


Figure 11. Scheme of the installation for thermal distillation of iodine-123: 1 - loading chamber, 2 - target with a lid, 3 - oven with heating element 4, 5 - temperature sensor, 6 - second chamber with insulator 7 and filter 9, 8 - receiver with absorbent solution (as a rule, 0.01 M NaOH is used) [14]

In the 70–80s of the last century, at the Joint Institute for Nuclear Research (JINR, Dubna), for the rapid isolation of ultrashort-lived radionuclides and superheavy elements, thermochromatographic and sublimation methods were developed [20]:

- high-temperature release of radionuclides from molten metal targets using selectively acting gaseous chemical agents;

- the separation of irradiated materials in hydrogen or oxygen using thermochromatography and selective chemical filters.

The scientific and methodological features of these methods are described in detail in [31-39].

High temperature separation is usually carried out in two ways [31-39]:

- 3) the matrix containing daughter isotopes is heated and aged in an inert atmosphere for a certain time (sufficient to extract the target product) at a temperature slightly higher than the melting temperature of the main component of the target (ie, the initial isotopic or “natural” material);
- 4) high-temperature extraction of radioactive impurities is carried out in pairs of any chemical agent.

As a rule, using the first modification of the method it is extremely difficult to obtain a high-purity radionuclide: due to the close vapor pressures of most of the elements to be separated (at high temperatures), both volatilization of the target isotope and undesirably high evaporation of the target material are observed.

When using a different technique, it also turns out to be difficult to select the optimal experimental conditions - special studies

are required. Firstly, it is necessary to study the diffusion of the released radionuclide in the molten matrix of the irradiated matrix, and secondly, to conduct research on the selection of reagents (usually water vapor, HCl, HF, C₆H₆ or a gaseous mixture of these compounds are used) that can effectively remove the target isotope even this does not affect the matrix insignificantly and finally conduct a comparative analysis of data on the adsorption of volatile compounds of elements (recoverable and the rest that are part of the target) on various materials. Usually, the high yield of the target isotope does not reach here either, since zones of volatile compounds (recoverable radionuclide and target elements) overlap on a thermochromatographic column [20].

The undoubted advantage of the sublimation method is the possibility of rapid quantitative extraction of radionuclides: for massive targets, the time of isolation of the target product is several tens of minutes or several hours. The release time depends on the mass of the target. For small (several hundred mg) by weight of the targets, the extraction process takes several minutes (for example, more than 90% of ²¹¹At is released upon annealing the bismuth cyclotron target at 923 K for 2 minutes [37]).

Another “dry” separation method is the separation by means of selective chemical filters of irradiated materials in oxygen or hydrogen [20].

In the works of B.L. Zhuikov [38, 39] described a chemical-analytical approach to the separation of elements sublimated in a stream of oxygen and hydrogen, studied the influence of the material of thermochromatographic columns and the composition of the gas phase on the possibility of separation of elements. It is shown that a change in three parameters — the composition of the stationary phase, the composition of the gas phase, and temperature — makes it possible to achieve gas chromatographic separation of many elements. Some obtained temperatures of deposition of elements sublimated in a stream of air or oxygen on various materials are presented in Table 6 [38, 39]. To separate the sublated elements, they are passed through selective chemical filters heated to a certain temperature (when the deposition of the target products is realized). When using air or oxygen, the volatility of a number of elements depends on many difficultly controlled factors: a) the oxygen content in the exhaust gases during separation; b) the content of foreign gaseous impurities (HCl, water, nitrogen); c) thickness and mass of targets; d) the nature of the surface of the thermochromatographic column; d) the

composition and quantitative content of chemical impurities in the irradiated material [20].

One of the most promising areas of “dry” methods for the separation of target radionuclides from reactor and cyclotron targets can be considered diffusion-thermal methods [20].

As a result of studies, various diffusion-thermal methods have been proposed for obtaining a number of radionuclides from solid-state reactor and cyclotron targets [20, 40-51]. Detailed studies and results are described in the works of I.E. Alekseev, S.I. Bondarevsky, V.V. Eremin, A.E. Antropov, D.E. Maslennikov et al.

Table 6. The deposition temperature of the elements sublimated in a stream of air or oxygen on various materials (thermochromatographic columns)

Element	deposition temperature °C		
	SiO ₂	CaO	Au
1	2	3	4
Bi	850±30	>> 1130	-
Pb	800±20	950±50	-
Po	570±20	> 1100	-
Tl	690±20	770±40	-
Pt	410±30	1130±40	> 900
Ir	410±30	1110±40	430±20
Re	120±20	1060±30	100±20
Os	< 80	460±30	< 110

In these studies, 3 main ways of isolating target radionuclides by diffusion-thermal methods are presented. The USSR author's certificate No. 1711381 (priority 18.07.89) and Russian patents No. 2102809, No. 2102810 and No. 2102125 and scientific publications [40,42, 45-51] detail the fundamentals and principles of each method:

1. stimulated diffusion to the metal – gas or metal – liquid interface:

a) the irradiated foils are annealed at temperatures preceding melting for a time sufficient for the release of radioactive impurity atoms to the metal surface: the optimum temperature and heating time are selected based on information on the diffusion coefficients of the impurities; radioactive atoms emerging from the foil volume are removed using some chemical agent or (in case of their high volatility) are collected on a cooled condenser;

b) in order to sharply increase the rate of migration of radioactive impurities to the bonding phase boundary, amalgamation of irradiated metals can be used: after reaching physico-chemical equilibrium between the components of the mixture, liquid amalgam is treated with a solution of the corresponding chemical agent to extract radioactive impurities that have come to its surface;

2. exit to the gas phase (emanation) during polymorphic transformations:

the irradiated metal undergoes diffusion annealing in the temperature range of the polymorphic transformation; radioactive atoms emerging from the foil volume are collected on a cooled condenser;

3. concentration during phase transitions "solid - gas":

the essence of the method is the vacuum distillation separation of irradiated targets, carried out at temperature and pressure, ensuring complete distillation of the starting material and completely eliminating the volatility of the target radionuclide; the method is based on the difference in evaporation rates and partial pressures of the vapor of the separated elements over the solid phase; the processing temperature of the irradiated targets is selected based on information on the vapor pressure of the elements to be separated, and the rate of stripping of the starting material (i.e., the time of the release of the target radionuclide) is determined by the Langmuir formula. The aforementioned works present a comparative analysis of thermal diffusion and traditional (using "wet" chemistry) methods for extracting certain radionuclides from solid-state reactor and cyclotron targets [20].

Diffusion-thermal methods were used to isolate ^{47}Sc from a metal titanium target, zinc radionuclides from copper cyclotron targets, ^{68}Ge from an irradiated Ga target, ^{186}Re from tungsten, $^{113\text{m}}\text{Sn}$ from a ^{111}Cd enriched target, etc..

Below is a detailed description of the technological process of the thermal method for the separation of zinc radionuclides from copper cyclotron targets [20].

In the work, an alternative method of isolation [38] was proposed and realized upon the production of ^{65}Zn from irradiated with α particles (with an energy of 26/0 MeV) copper targets [38]:

- irradiated Cu-foils (99.9%) were annealed at temperatures of 0.7–0.9 T_m ;

- ^{65}Zn atoms diffused from the bulk onto the foil surface due to their high volatility transferred to the gas phase and collected on a cooled condenser, and then extracted into a weak 0.1 M hydrochloric acid solution. The temperature and time of heating the foils varied depending on the thickness of the irradiated targets and the diffusion coefficients of the impurity and were:

- a) 19 minutes for a foil with a thickness of $5.6 \text{ mg} / \text{cm}^2$ at an annealing temperature of 1000 K;

b) 15 minutes for a foil with a thickness of 10.4 mg / cm^2 at an annealing temperature of 1100 K;

c) 3 minutes for a foil with a thickness of 10.4 mg / cm^2 at an annealing temperature of 1200 K.

In all cases, the completeness of the separation of ^{65}Zn and the chemical purity of the obtained preparations were close to 100%. It seems promising to use this technology in the industrial production of ^{62}Zn (reaction $^{63}\text{Cu} (\text{p}, 2\text{n})$), the parent isotope for producing the radionuclide ^{62}Cu , which in recent years has been widely used in PET diagnostics of the heart and liver malignancies.

2.3 Chapter summary. Comparison of classical and thermal separation methods

A comparative analysis of various methods for the isolation of target radionuclides allows us to draw the following conclusions.

Classical methods using "wet" chemistry have several advantages, first of all - the "reproducibility" of the technological cycle, confirmed by many years of industrial practice.

However, a number of objective disadvantages inherent in them should be noted:

- a) multi-stage and the duration of the technological cycle;
- b) radiolytic decomposition of the components used to isolate radionuclides;
- c) loss of starting isotopic raw materials and deterioration of their quality during subsequent regeneration of targets;
- d) high complexity of technological processes;
- e) a large amount of radioactive waste.

Alternative “dry” methods of isolation, unfortunately, still not having wide practical application in the practice of industrial production of various (including medical) radionuclides have undeniable advantages:

- a) expressivity - the technology of isolation by “dry” methods allows to obtain target radionuclides in a few tens of minutes or several hours;
- b) high yield and radionuclide purity of the target products;

c) the extreme simplicity of the procedure for their selection (usually no more than 2 stages);

d) the absence of “visible” losses of expensive stable isotopes in the technological cycles of the allocation of target radionuclides;

e) lack of large quantities of radioactive waste.

Chapter 3. Obtaining and isolation of Sr-82 from irradiated rubidium targets

One of the most promising generator pairs of radionuclides used in medical imaging is a pair of Sr-82 / Rb-82. Nuclear-physical characteristics of radionuclides are given in table 7.

Table 7. Nuclear-physical characteristics of the radionuclides of the generating pair Sr-82 / Rb-82

RN	T_{1/2}	Decay mode	Gamma-ray energy, keV	%
Sr-82	25.34 d	EC	-	-
Rb-82	1.26 min	β^+	511	190.7

The main decay type of Rb-82 is β^+ decay with a high quantum yield of annihilation radiation. Therefore, it has been widely used in positron emission tomography for the diagnosis of diseases of the cardiovascular system and brain tumors. Due to the short half-life - about 1.3 minutes - a large number of studies can be performed on one patient in a short period of time. Compared to the analogs Tl-201 and Tc-99m used in SPECT, the use of rubidium-82 in PET is safer and

allows for more accurate and informative results. In the body, Rb-82 behaves similarly to potassium, which allows it to be well absorbed by the myocardial muscle [52].

The main advantages of Rb-82 are:

a) higher image accuracy than when using thallium-201 and technetium-99m;

b) the possibility of using myocardial tissue necrosis or viability as a quantitative marker;

c) the minimum time for sequential playback of the image during the examination of the patient; the ability to scan the investigated organs every 10 minutes;

d) the minimum (in comparison with thallium-201 and technetium-99m) patient dose.

The presence of the radionuclide Sr-82 / Rb generator allows medical institutions to significantly expand the range of services. However, the production of the maternal radionuclide is possible only at accelerators with high proton energy - Sr-82 production is currently carried out only in five scientific centers of the world: USA - national laboratories Los-Alamos, Brookhaven, Canada - TRIUMF, France - ARRONAX GIP, South Africa - iThemba LABS National Research Foundation, Russia - Institute for Nuclear Research (INR) RAS. It is worth noting that, with rare exceptions, all Sr-82 [52, 53, 57, 59, 60],

obtained today for medical purposes, is isolated using classical methods of “wet” chemistry.

3.1 The operating time of the radionuclide Sr-82

The main way to produce ^{82}Sr radionuclide today is to bombard targets of naturally occurring metallic Rb or $^{\text{nat}}\text{RbCl}$ with high-energy proton beams: the reaction $\text{natRb} (p, xn) ^{82}\text{Sr}$. In this case, impurity radionulides ^{83}Sr and ^{85}Sr are also formed [51, 53.57-58, 60-61].

Table 8 presents the energy dependence of the cross sections of the nuclear reactions $^{\text{nat}}\text{Rb} (p, xn) ^{82,83,85}\text{Sr}$ [53].

The main radionuclide impurity critical for the medical use of strontium-82 is the ^{85}Sr radionuclide with a half-life of 64.84 days, which is produced in the rubidium target by the reaction $\text{natRb} (p, xn) ^{85}\text{Sr}$.

Based on the data on the cross sections for nuclear reactions presented in Table 8, the energy range 49.7 / 49.3 MeV can be considered optimal when the cross section for the ^{82}Sr reaction increases to 100 mbar and the cross section for the parasitic product, ^{85}gSr , decreases to about 45 mbar. However, the use of protons of such energy does not allow to obtain a sufficient amount of the target product for a reasonable exposure time

Table 8: Values of the cross sections of nuclear reactions for the production of Sr radionuclides during bombardment of a rubidium target by protons

E (MeV)	σ (mb)		
	^{82}Sr	^{83}Sr	^{85}Sr
33.7 ± 1.7	0.34 ± 0.05		
34.1 ± 0.5	1.06 ± .26		
35.2 ± 1.6	3.25 ± .49		
35.8 ± 1.5	4.37 ± 0.72	274.5 ± 30.8	164.7 ± 18.5
37.2 ± 1.4	8.98 ± 1.08	255.5 ± 28.7	147.9 ± 16.6
39.4 ± 1.2	16.1 ± 2.1		
39.5 ± 1.2	25.9 ± 3.2	242.4 ± 22.7	135.6 ± 2.5
40.9 ± 1.1	46.0 ± 6.2	203.7 ± 22.9	111.1 ± 12.5
41.2 ± 1.1	54.9 ± 7.1		
43.0 ± 0.9	68.0 ± 8.0	169.4 ± 19.0	97.5 ± 11.0
44.3 ± 0.8	79.7 ± 9.2	140.2 ± 15.8	87.6 ± 10.0
44.5 ± 0.8	75.1 ± 9.8		
46.2 ± 0.6	90.3 ± 10.4	117.0 ± 13.2	73.9 ± 8.4
46.5 ± 2.3	84.3 ± 9.7	103.8 ± 11.7	70.3 ± 8.0
46.8 ± 0.6	96.6 ± 12.6		
47.6 ± 0.5	99.0 ± 11.4	106.6 ± 11.6	77.2 ± 8.8
49.3 ± 0.4	98.0 ± 11.3	97.5 ± 10.4	47.4 ± 5.5
49.7 ± 2.1	90.7 ± 10.4	84.4 ± 9.6	63.6 ± 7.2
52.8 ± 1.8	96.6 ± 9.9	76.5 ± 8.7	54.9 ± 6.3
55.8 ± 1.5	81.8 ± 9.4	80.4 ± 9.1	54.3 ± 6.2
58.4 ± 1.3	60.6 ± 7.0	75.0 ± 8.5	47.4 ± 5.4
61.5 ± 1.0	55.0 ± 7.2	80.1 ± 9.1	46.3 ± 5.3
64.2 ± 0.8	48.8 ± 5.7	76.6 ± 8.7	44.3 ± 5.1
66.8 ± 0.6	43.0 ± 5.1	73.3 ± 8.3	41.1 ± 4.7
69.3 ± 0.4	41.2 ± 4.8	71.5 ± 8.1	48.3 ± 5.5

The main radionuclide impurity critical for the medical use of strontium-82 is the ^{85g}Sr radionuclide with a half-life of 64.84 days, which is produced in the rubidium target by the reaction $^{\text{nat}}\text{Rb}(\text{p}, \text{xn})$ ^{85}Sr .

Based on the data on the cross sections for nuclear reactions presented in Table 8, the energy range 49.7 / 49.3 MeV can be considered optimal when the cross section for the ^{82}Sr reaction increases to 100 mbar and the cross section for the parasitic product, ^{85}gSr , decreases to about 45 mbar. However, the use of protons of such energy does not allow to obtain a sufficient amount of the target product for a reasonable exposure time.

Figures 12 and 13 show graphical dependences of the cross section of nuclear reactions on the energy of protons upon irradiation of a target containing rubidium of natural isotopic composition [53]. The graphs also show that the cross section for the strontium-82 production reaction increases at an energy of 45-50 MeV, and the cross section for the nuclear reaction $^{\text{nat}}\text{Rb} (p, xn) ^{85}\text{gSr}$, on the contrary, decreases significantly, starting with a proton energy of about 45 MeV.

The ^{82}Sr production method using rubidium targets is most attractive for industrial production due to the relatively high yield of the target radionuclide and the relatively small amount of impurity radionuclides formed as a result of nuclear transformations [56,57].

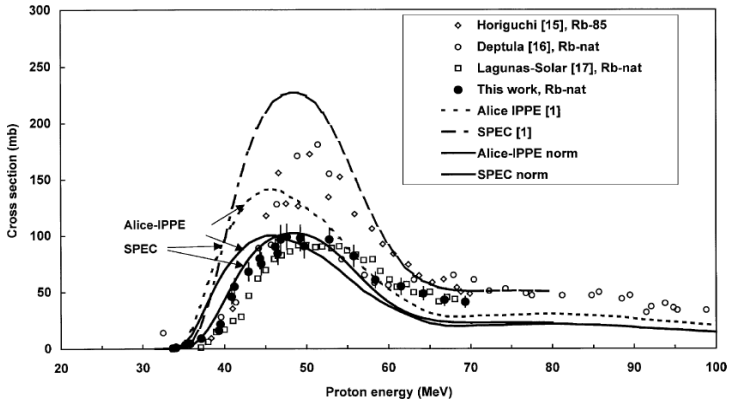


Fig. 12. Change in the cross section of the nuclear reaction $^{nat}\text{Rb}(p, xn)^{82}\text{Sr}$ depending on the energy of the proton beam [53]

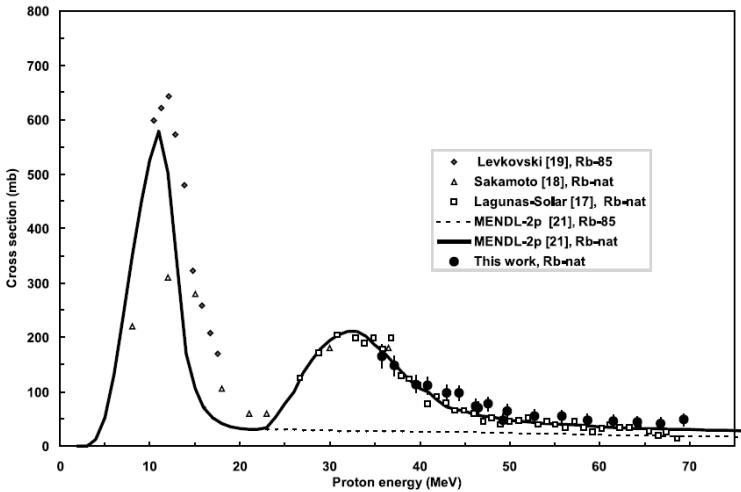


Fig. 13. Change in the cross section of the nuclear reaction $^{nat}\text{Rb}(p, xn)^{85g}\text{Sr}$ depending on the proton beam energy [53]

Briefly about alternative methods for producing the target radionuclide ^{82}Sr :

1. Obtaining ^{82}Sr is possible by the nuclear reaction Mo (p, spallation) ^{82}Sr [58]. Targets made of metal molybdenum with a diameter of 1.9-6.4 cm and a thickness of 1.25-1.9 cm are irradiated with proton beams of 800 MeV energy. As a result of the cleavage reaction, ^{82}Sr is formed. The duration of irradiation of various targets is from 2 to 30 days. The nominal current of the proton beam is 500 μA . After irradiation, the targets are dissolved in a mixture of nitric and phosphoric acids in the presence of hydrogen peroxide. After which ^{82}Sr is released by a multi-stage chemical redistribution. We indicate the fundamental disadvantages of the method:

- to obtain ^{82}Sr , a unique meson factory of the Los Alamos National Laboratory of the USA is used;
- along with ^{82}Sr , a large amount of radioactive impurities is formed in the target;
- ^{82}Sr separation is associated with the need for multi-stage radiochemical redistribution of the target and the disposal of a large amount of radioactive waste;
- high content in the target product ^{85}Sr , the activity of which is comparable with the activity of the target product [54].

2. Another way to obtain ^{82}Sr - irradiation with krypton

targets by helium-3 or helium-4 ions: reactions $\text{Kr} (^3\text{He}, xn)$ and $\text{Kr} (\alpha, xn)$. At a charged particle energy of 80/60 MeV, ^{82}Sr production is possible on all Kr isotopes (with the exception of ^{78}Kr); in this case, the cross sections for nuclear reactions leading to the formation of ^{82}Sr are very different for different krypton isotopes. We indicate the disadvantages of this method:

- a relatively low yield of ^{82}Sr as a result of irradiation of a krypton target;
- high content in the target product ^{85}Sr , the activity of which, as in the previous case, is comparable with the activity of the target product [55].

3.2 Cyclotron complex RIC-80

In 2016, the Ts-80 cyclotron was successfully launched at the St. Petersburg Institute of Nuclear Physics (PNPI) in Gatchina. The accelerator is located on the first floor of the PNPI synchrocyclotron experimental hall and is designed to produce protons with an energy of 40–80 MeV at a beam current of up to 200 μA . In addition to obtaining a wide range of radioisotopes used both in the diagnosis and in the treatment of various diseases, proton beams can be used to treat malignant eye formations.

At present, the available beam intensity is up to 20 μA . In 2020, it is planned to raise the beam intensity to the level of 100 μA , install a biological protection complex and put the cyclotron into operation.

On the basis of the C-80, a design of another cyclotron complex - RIC-80 was developed, the implementation of which is planned for 2021-2022 [59].

At the RIC-80 cyclotron complex, it is planned to obtain a wide range of medical radionuclides. Table 9 shows a possible list of target radionuclides and targets for their production.

Table 9. Radionuclides planned for receipt at RIC-80

RN **	$T_{1/2}$, d	Target material	Irradiation time, h	Target Activity, Ci
Ge-68	270.8	Ga	240	2
Sr-82	25.55	Rb	240	14
In-111	2.8	Cd	25	25
I-123	0.55	Te	5	11
I-124	4.17	Te	200	10
Tb-149	0.17	Gd	12	3

It is planned to place 3 target stations at the RIC-80 cyclotron complex (see Fig. 14): the first will receive radionuclides by classical chemical methods, the second will be used to extract medical radionuclides by the thermal method, and the third will contain a mass separator for separating very pure target radionuclides for various purposes (in particular, isotopes ^{81}Rb , ^{82}Sr , ^{111}In , $^{223,224}\text{Ra}$ with low ionization potential, which can be produced with high efficiency [63,65]).

Three adjacent target stations allow continuous training. The stations will be equipped with devices for delivering highly active targets to storage sites or to “hot” chambers for subsequent processing.



Fig 14. Wiring of beams to the target stations of the RIC-80 radioisotope complex, basement of the experimental hall of the C-1000 synchrocyclotron

Since the C-80 has not yet been put into operation, the PNPI SC-1000 synchrocyclotron with a beam energy of 1000 MeV is used today to test methods for producing radionuclides. In 2018, the so-called “energy degrader” was equipped with a proton beam of the SC-1000 synchrocyclotron. This is a complex of copper plates, passing through which, a beam of charged particles loses part of its energy. Thus, depending on the number of plates, it is possible to vary the energy of the proton beam from the initial 1 GeV to 100 MeV - energies close to those that will be on the C-80 cyclotron.

3.3 Known methods for isolating ^{82}Sr from an irradiated target

To date, ^{82}Sr is usually recovered using classical methods of wet chemistry (see Chapter 2.1 for details). Either natural rubidium metal rubidium or the natRbCl salt is used as the target material [52, 53.57-59, 60-61].

In the work [60] by B. Zhuikov presents a method of continuous industrial production of strontium-82.

Figure 15 shows a diagram of the proposed installation for the continuous production and extraction of ^{82}Sr from a liquid metal rubidium target.

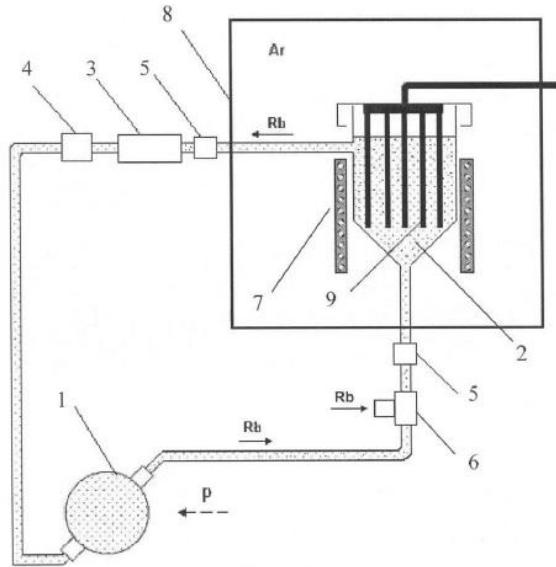


Fig. 15. Installation diagram for strontium-82 production [53]: 1 - irradiated target, 2 - trap, 3 - induction pump, 4,5 - flow and purity control system, 6 - make-up with metal Rb, 7 - thermostat, 8 - "hot" chamber, 9 - sorbent rods, 10 - metal membrane (continued on next page)

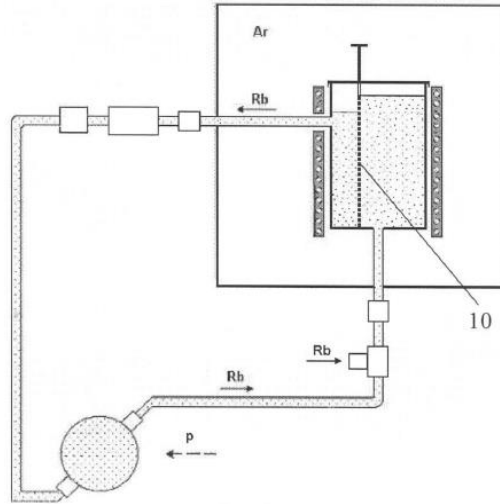


Fig. 15. Installation diagram for strontium-82 production [53]: 1 - irradiated target, 2 - trap, 3 - induction pump, 4,5 - flow and purity control system, 6 - make-up with metal Rb, 7 - thermostat, 8 - "hot" chamber, 9 - sorbent rods, 10 - metal membrane

Rubidium circulates in a circuit that includes a continuously irradiated target 1 in a stainless shell and a trap 2 for adsorption extraction of ^{82}Sr . The circuit is equipped with an induction pump 3 for pumping liquid rubidium, a flow control system 4 and a purity of 5 rubidium (standard sensors based on solid electrolyte). The temperature of liquid rubidium in the circuit is maintained in the range from 10 to 220 ° C (the melting point of rubidium is 39 ° C, but with a certain content of dissolved oxygen it decreases). The oxygen

content in liquid metal rubidium should not exceed 3 weight. % to prevent precipitation of rubidium oxide. For this, a contour system provides recharge 6 metal rubidium with a certain oxygen content. The radiostrontium trap 2, equipped with a thermostat 7, is located inside the “hot” chamber 8 with an inert atmosphere. The sorbent rods 9 are heated using a heat pipe or built-in heaters for better sorption of radiostrontium at a temperature of 220-350 ° C, and only the central rods can be heated to minimize adsorption on the walls of the trap. As a sorbing element, you can also use a vertically arranged filter - a thin smooth metal membrane 10, through which metallic rubidium is constantly filtered, and ash particles containing "radiostrontium" are delayed. In this case, the oxygen content in the circulating rubidium is maintained in the range of 0.1-4.0 wt.%. The temperature in different parts of the circuit is selected in the range of 10-38 ° C so as to maintain a certain ratio of solid and liquid phases. Sorbent elements 9 and 10 are periodically removed (possibly even without beam suspension and rubidium circulation). In an adjacent “hot” chamber, the extracted sorbent element is washed with water and a solution (for example, HCl), dried and placed back into the trap. Flushes containing ^{82}Sr are sent for further processing and obtaining the final product [60].

Further purification of the separated “radiostrontium” from radionuclide and stable impurities is carried out by known chemical methods [60, 61, 67].

The main disadvantages of this method are the complexity of the process, the explosion hazard when using organic substances, the complete destruction of the original target, the need for additional purification of the target product.

Another way to isolate ^{82}Sr is presented in the work of S. Khamyanova:

- the target, which is a steel shell containing metallic rubidium, is irradiated on a stream of accelerated particles;
- the shell of the irradiated target is opened in a gas medium that does not interact with metal rubidium;
- the irradiated metallic rubidium is melted in the shell and its melt is fed to a chemical reactor;
- fed into the chemical reactor nitrous oxide in portions, at least until the cessation of temperature rise in the chemical reactor when a fresh portion of nitrous oxide is supplied;
- the formed explosion-proof and fireproof salts of rubidium and strontium-82 located in them are dissolved in a chemical reactor with a 1.5 ÷ 4.5 M solution of nitric acid;
- strontium-82 is isolated from the resulting solution by sorption.

In this preparation method, for the sorption, the strontium-specific sorbent 4,4 (5) -di (tert-butylcyclohexano) -18-crown-6 supported on a solid support is used, a polymer of a polyacrylate structure is used as a solid support, and a solution of strontium-82 pass through a column with a cation exchange resin and thereby clear it of traces of crown ether. Installation for implementing this method of separation of strontium-82 is shown in Figure 16.

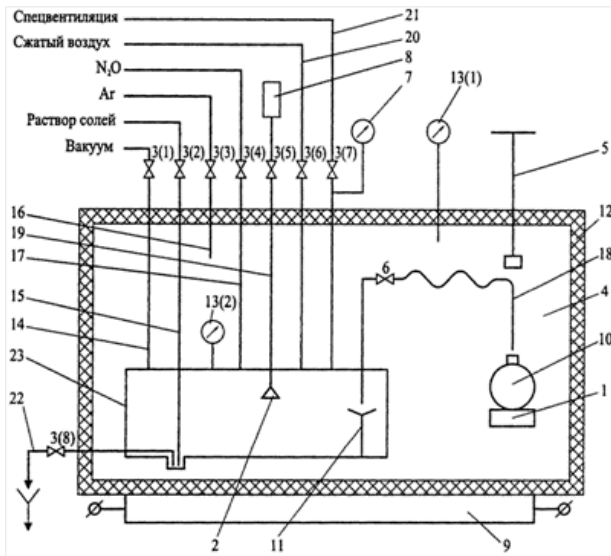


Fig. 16. Installation for extracting ^{82}Sr radionuclide from a metal rubidium target: 1 - holder of the irradiated target, 2 - shower head, 3 (1) ÷ 3 (8) - shut-off valves, 4 - isolation chamber, 5 - tool for opening the shell of the irradiated target 6 - valve, 7 - pressure

gauge, 8 - volumetric flask, 9 - heater, 10 - irradiated target, 11 - molten rubidium sprinkler, 12 - thermal insulation, 13 (1) ÷ 13 (2) - thermometers, 14 - chemical evacuation pipeline reactor, 15 - pipeline for the delivery of a solution of rubidium salts from a chemical reactor, 16 - feed pipeline an insulating chamber of gas not interacting with rubidium, 17 - a pipeline for supplying nitrous oxide to a chemical reactor, 18 - a pipeline for supplying molten metal rubidium to a chemical reactor, 19 - a pipeline for supplying a solution of nitric acid to a chemical reactor, 20 - a pipeline for supplying compressed air to a chemical reactor 21 - a pipeline connecting a chemical reactor with exhaust ventilation, 22 - a pipeline connecting a chemical reactor with special sewage, 23 - a chemical reactor.

The main disadvantages of this method of separation of ^{82}Sr are the high complexity and multi-stage separation process, the complete destruction of the target material.

3.4 Target device for thermal isolation

To isolate high purity target radionuclides as alternative to classical methods, the Research Center of the Kurchatov Institute of PNPI develops, tests and optimizes thermal methods for the separation

of radionuclides from irradiated targets (metals and metal salts). Such studies require the development of specific equipment [62-66].

For research on the isolation of target radionuclides by thermal methods, a prototype of a high-vacuum device was developed on the basis of the High Energy Physics Research Center Kurchatov Institute of PNPI, on which the separation of target substances and target radionuclides was carried out (Fig. 17).

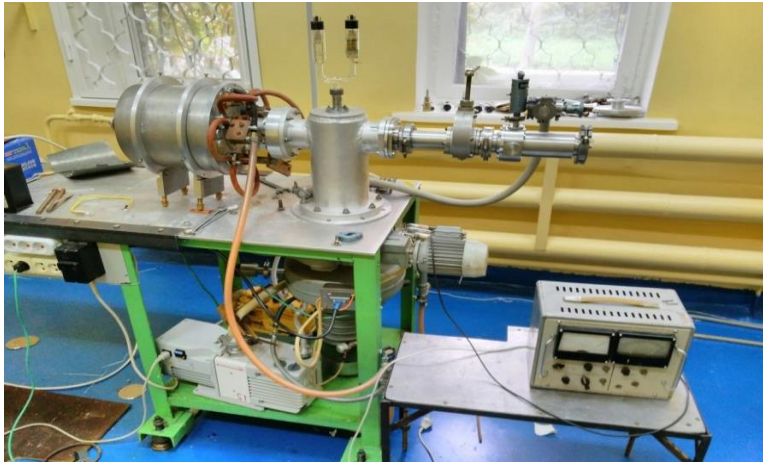
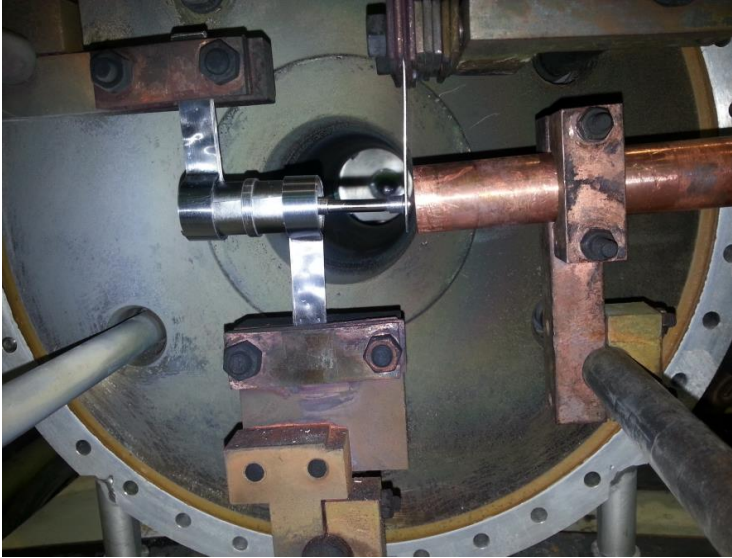


Figure 17. The prototype of the high-vacuum high-temperature device for the separation of the target substance and the target radionuclide

On the basis of the laboratory, a high-vacuum test bench was equipped, consisting of a fore-vacuum pump, a vacuum pump, several locks interconnected by movable jumpers, the volume in which the heating system and water cooling system are located.

Inside the booth, a high-temperature tantalum container was placed to heat the capsule with the target substance to the required temperature (Fig. 18).



*Figure 18. High temperature Ta container
for heating the target material*

Figure 19 shows a prototype diagram of a high-temperature target device, including: a tantalum capsule with the target substance immersed in a tantalum furnace, tantalum current leads with water-cooled copper holders and a stainless steel ballast volume held on a water-cooled copper holder [62-66].

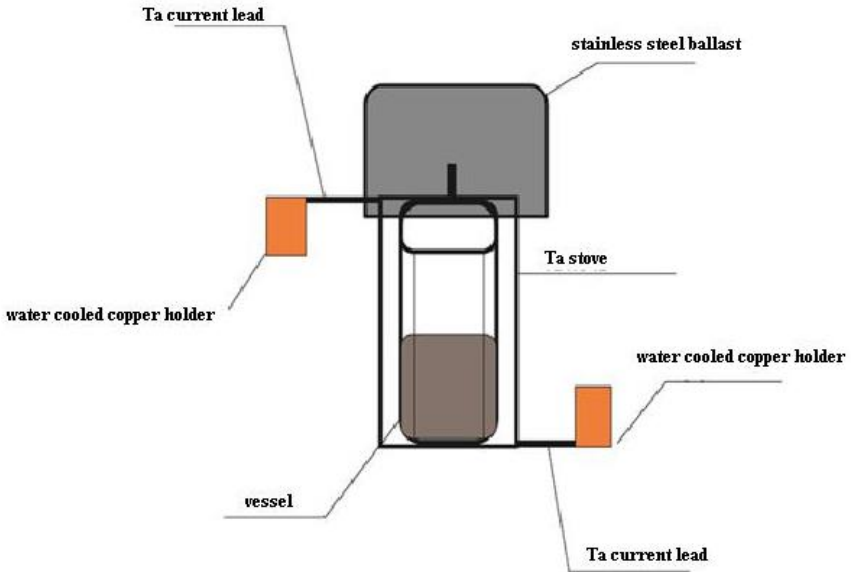


Figure 19. The prototype scheme of the high-temperature target device

Figure 20 shows a second schematic version of a prototype target device. From the first option, it is distinguished by the presence of a membrane on the lid with a hole. In the first case, irradiation of the target substance is carried out in a capsule with a whole cap, and then it is necessary to replace the whole cap with a cap with a hole. This option is acceptable for laboratory research, when working with small amounts of the target substance and low activities of the accumulated radionuclides. However, in the case of high activities, the process of

isolation of target radionuclides by thermal methods should be as automated as possible..

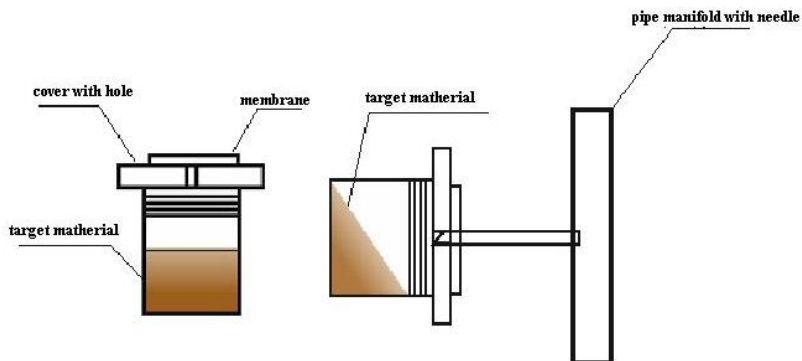


Fig. 20. Scheme of the prototype target device for automating the processes of production and isolation by thermal methods.

In this case, it is proposed to use a capsule with a hole closed by a membrane as a target device; after irradiation with a needle tube connected to the collector, a puncture is made in the membrane and the collector is connected to the capsule. During isolation, the capsule and part of the tube are heated, and the collector is cooled by water (the design of the target device was carried out by S. Krotov).

3.5 Thermal isolation of Sr-82 from irradiated metallic Rb

At the PNPI SIC KI at the IRIS installation (Research of Radioactive Isotopes at the Synchrocyclotron), a thermal method for

the separation of the target substance and the resulting radionuclides was developed and tested.

The method is based on the difference in the partial vapor pressures of the separated elements at different temperatures (see Fig. 22), without fail taking into account the energy of desorption from the heated surface of the atoms of the separated elements [62–66].

Figure 21 shows the values of adsorption energies for atoms of various elements on the surfaces of refractory metals - molybdenum, niobium and tantalum.

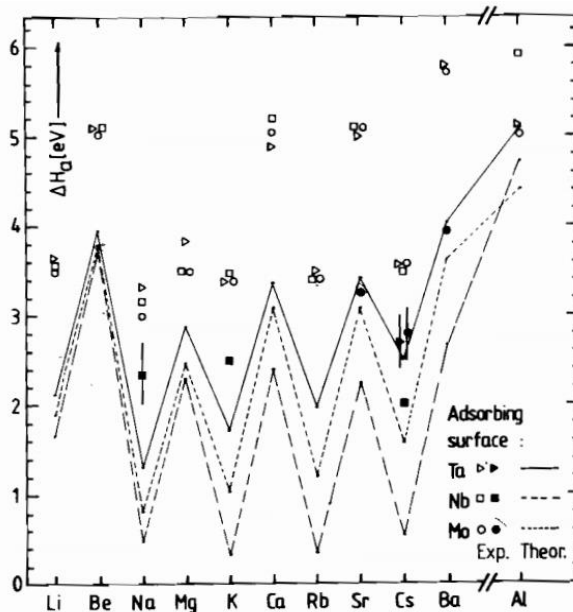


Figure 21. The values of adsorption energies for atoms of various elements

As can be seen from the above figure, the values of the adsorption / desorption energies for a fairly wide range of elements are practically independent of the material of the absorbing metal surface - i.e., the rate of stripping of the starting material (i.e., the time of the release of the target radionuclide) will be determined by the Langmuir formula.

Based on these considerations, for the effective separation of the target substance (metal rubidium) and radioactive strontium atoms, it is necessary to heat the irradiated target to a temperature of sufficiently rapid evaporation (within several hours) of the target substance. A fairly rough estimate of the ratio of the times of departure of rubidium and strontium atoms from a closed volume with a small outlet can be estimated (in addition to the Langmuir equation) using the Frenkel equation for the time of “sitting” of an atom on the surface:

$$\tau_a = \eta_0 \exp(\Delta H_a / kT),$$

where τ_a is the residence time of the atom on the surface (in this case, we mean the inner surface of the target container) in a collision with this surface;

ΔH_a is the atomic adsorption energy on the surface of the material of the target container;

k is the Boltzmann constant;

T is the temperature of the target container ($^{\circ}$ K).

η_0 is the time constant associated with the oscillation frequency of the atom “sitting” on the surface. If we take the ratio $\tau_a(\text{Sr}) / \tau_a(\text{Rb})$, we get a value that shows how many times the time of departure of strontium atoms is longer than the time of departure of rubidium atoms at a fixed temperature:

$$\tau_a(\text{Sr})/\tau_a(\text{Rb}) = \exp (\Delta H_a(\text{Sr}) - \Delta H_a(\text{Rb}))/kT,$$

where $\Delta H_a(\text{Sr})$, $\Delta H_a(\text{Rb})$ are the values of the activation energy of adsorption for strontium and rubidium; T is the temperature at which, over a measured time, the target substance evaporates from the target container in a noticeable amount. At a temperature of about 870K (600 ° C), an estimate made using the above ratio gives a value of $\sim 2 \times 10^5$. That is, if at a given temperature the time of departure of the target substance rubidium will be of the order of several hours, then the time of departure of atoms of the target strontium radionuclide will be of the order of several tens of years. After complete evaporation of the target substance (usually the evaporation of the target substance with minimal losses is carried out in the ballast volume), the strontium remaining in the target volume can be washed with an acid solution or evaporated on a cooled collector at a significantly higher temperature.

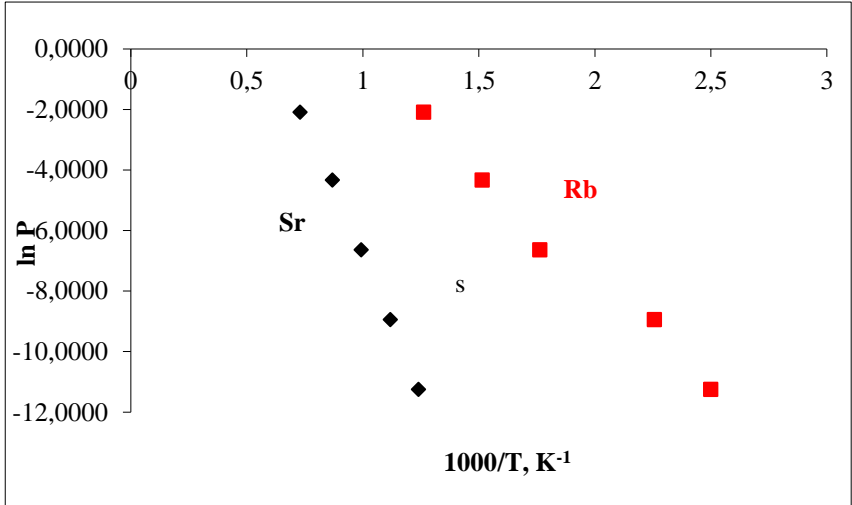


Fig. 22. Dependence of vapor pressure on temperature for metallic Rb and Sr

Consider our proposed method of thermal separation of rubidium and strontium.

After irradiation of the SC-1000 synchrocyclotron with a proton beam, the rubidium metal target is placed in a high-vacuum stand and heated to the required temperature. When the target temperature is reached, the target substance begins to disappear from the capsule into the ballast volume, and the target radionuclide remains completely in the capsule. Then, either the target radionuclide is washed from the capsule, or the target radionuclide is additionally isolated in the presence of volatile impurities in the capsule.

After assessing the possibility of thermal separation of ^{82}Sr from the irradiated matrix of metallic natRb, a number of experiments were carried out and an array of data was obtained on the separation efficiency of the target radionuclide and the target substance. The mass of irradiated metal rubidium samples was about 0.15 g, and the activity of the target radionuclides at the end of the irradiation did not exceed 0.5 MBq.

After irradiation, the samples were placed in capsules of metallic tantalum. We could not achieve complete distillation of the irradiated material, while ^{82}Sr was concentrated in the “non-evaporated” residue (about 2 wt.% Of the target substance).

Figure 23 shows a part of the gamma spectrum of a sample of irradiated metal rubidium before and after heating. Using the gamma lines characteristic of ^{83}Rb radionuclides (used as a rubidium label) and ^{82}Sr , one can determine the content of the target substance and the target radionuclide in the sample before heating (black line of the spectrum) and after the target substance evaporates onto the collector (red line).

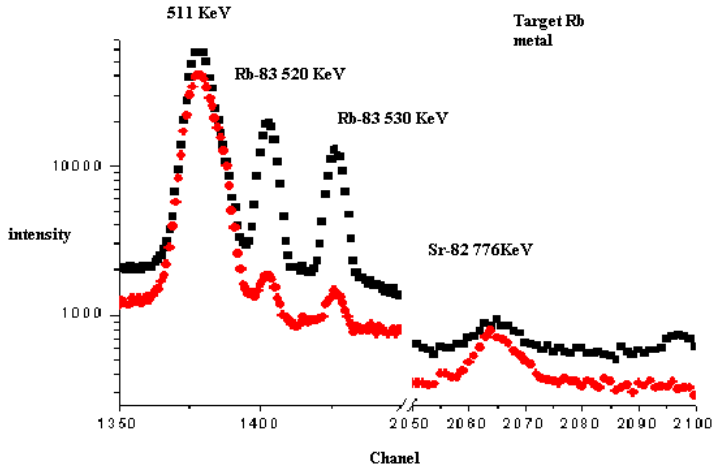


Figure 23. Part of the gamma spectrum of irradiated metal ^{nat}Rb before and after heating in high vacuum to a temperature of 1020K (750°C)

An increase in temperature and attempts to re-distill the target did not yield significant results — additional purification of the target product was required [62-66].

3.6 Thermal separation of Sr-82 from an irradiated “binary” RbCl target

Failures with the quantitative separation of strontium-82 from irradiated metal rubidium targets (possible explanations of which will be given in the final part of the chapter) initiated experiments with the

irradiation of “binary” rubidium targets (RbCl), the radiation-induced transformations of which during irradiation could lead to the formation of bizarre "physico-chemical forms of the target product.

The target substance, a natural rubidium chloride powder, was irradiated on a 1000 MeV proton beam of the PNPI synchrocyclotron. After irradiation, the target was placed in a stainless steel capsule with a hole that was heated in a tantalum furnace at 1023-1273K.

Before placing the capsule with the irradiated target in the furnace, the gamma spectrum of the obtained products was measured and the target was weighed.

At a “binary” target, the target completely evaporated into the ballast volume, and the atoms of the target radionuclide remained on the inner walls of the container, from where they were washed off with a solution of hydrochloric or nitric acid.

Figure 24 shows the image of the container with the target substance before and after heating at 1123-1273K (900-1000 ° C). In the photograph of the capsule and from the spectrum (Fig. 35), it can be seen that the target substance completely evaporated from the capsule into the ballast volume.



Fig. 24. Capsule after heating above 1123K (900 ° C). The target substance has completely disappeared.

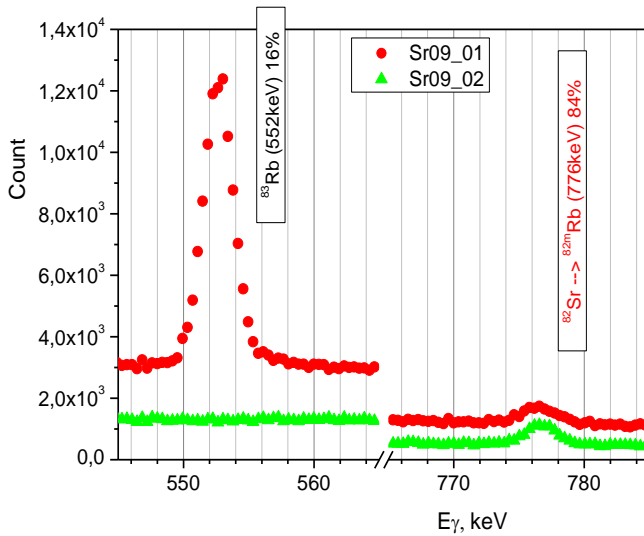


Figure 25. Part of the gamma spectrum of irradiated RbCl before and after heating in high vacuum to a temperature above 1123 K

The efficiency of the selection was controlled using gamma-ray spectra of the sample, taken before and after heating the container and by weight. The effectiveness of washing the target radionuclide from the walls of the capsule was also controlled by gamma spectra. Figure 26 shows a part of the gamma spectrum with the Sr-82 gamma line after heating the capsule above 1123K and the Sr-82 gamma line in a 10% HCl solution, after washing. Thus, it was determined that the separation of the target substance and the target radionuclide exceeds 99.9%, and the efficiency of separation of the target Sr-82 from the capsule reaches 95%. Moreover, the target substance RbCl collected on the cooled collector is ready for reloading into the target and irradiation [62-66].

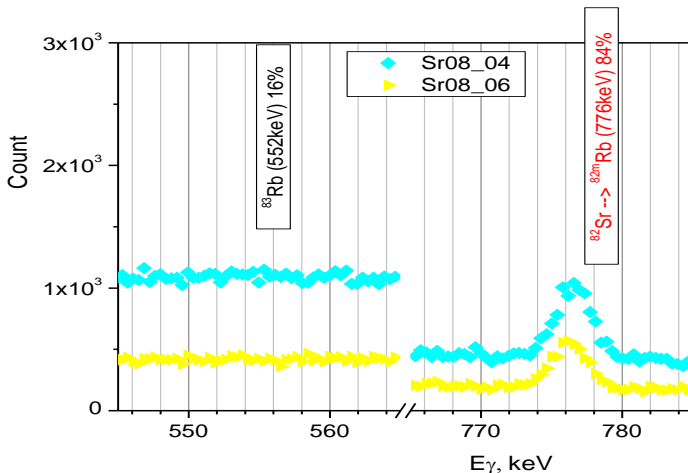


Figure 26. Gamma line Sr-82 after heating the capsule over 900°C and Sr-82 gamma line in 10% HCl solution, after washing

Note that to optimize the method of thermal isolation of Sr-82 from the target substance RbCl, more than 700 precipitates were carried out and sufficient experimental data were processed to correctly evaluate the result obtained.

We conducted studies on the distribution of the evaporated target substance on the surface of the collector (which is extremely important for collecting the starting material of the target). For this, a thin tantalum foil was put on a copper collector and the target substance RbCl was extracted from the capsule onto the foil. After precipitation of the released substance, the collector foil was cut into strips, each 2 mm wide. Then, measurements were made of the activity of the Rb-83 radionuclide in each band, according to the results of which it was possible to determine the distribution of the target material over the collector (Fig. 27). Based on the content of the Rb-83 radionuclide on the collector, it can be seen that the bulk of the target substance is closer to the center of the collector, and there is no target substance at the edges.

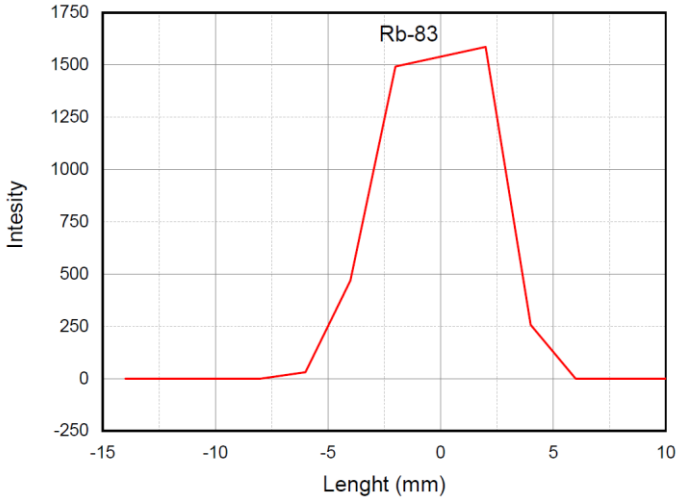


Figure 27. Distribution of the target substance RbCl over the surface of the cooled collector

3.7 Chapter Summary

The applicability of the thermal method for the separation of ^{82}Sr from metallic Rb is assessed. Possible problems with the “incomplete” purification of the target product from the material of the irradiated target can be associated either with the use of tantalum capsules — the formation of binary hardly volatile Rb-Ta compounds at high temperatures, or with the presence of other hardly volatile impurities contained in the irradiated material that “concentrate” the target product. The use of chemically “inert” matrices (for example,

quartz) and pre-cleaned starting material must certainly give a positive effect.

The use of RbCl as the target material allowed the quantitative separation of rubidium and strontium. However, this remarkable empirical result requires further understanding and painstaking studies of the effects of irradiation of non-traditional materials possible for the manufacture of cyclotron targets.

We note the obvious advantages of the thermal method of separation of rubidium and strontium in comparison with the classical methods of "wet" chemistry:

- 5) the maximum possible separation of the target substance from the target radionuclide;
- 6) the minimum loss of the target radionuclide in the process of "redistribution";
- 7) the safety of the starting target material;
- 8) lack of radioactive waste.

Chapter 4. Applicability of the thermal release method to other radionuclides

4.1 Isolation of radionuclide Cu-67 by thermal method

Successful experiments on the isolation of Sr-82 from irradiated rubidium targets made it possible to propose this method for the extraction of other radionuclides, in particular, Cu-67 resulting from irradiation of zinc targets (nuclear reaction $^{68}\text{Zn} (p, 2p) ^{67}\text{Cu}$, the dependence of the cross section of the nuclear reaction on proton energy in Figure 28) [68], and used in brachytherapy (the nuclear physical characteristics of the radionuclide are presented in Table 10).

Table 10. Nuclear Physical Characteristics ^{67}Cu

RN	T_{1/2}	Decay mode	Energy keV	%
^{67}Cu	61,83 h	β^-	51	1,1
			121	57
			154	22
			189	20

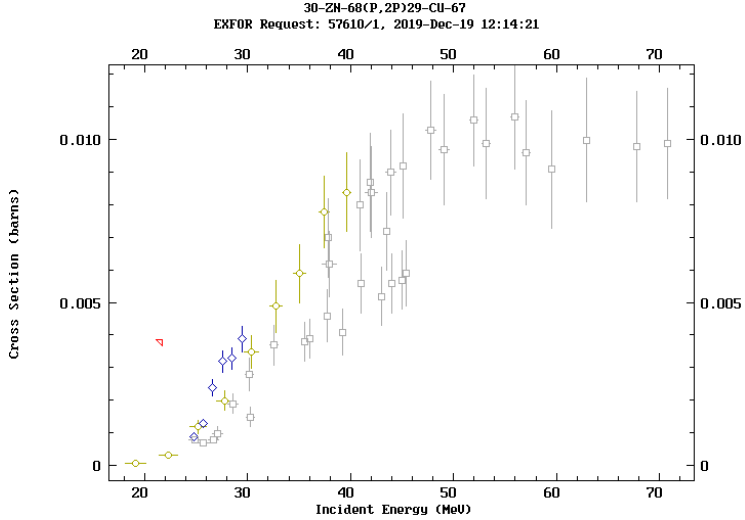


Figure 28. The dependence of the cross section of the nuclear reaction $^{68}\text{Zn}(p, 2p)^{67}\text{Cu}$ on the proton energy

During irradiation, the zinc target was covered with a titanium foil. Based on the partial vapor pressures of copper and zinc, the optimal temperature range necessary for effective thermal separation of these elements was determined (Fig. 29).

Γ AMMASpectrometric measurements carried out after irradiation showed that in addition to Cu-67, there are recoil nuclei in the zinc target — scandium radionuclides formed in the titanium foil “under the influence” of protons (the dependence of the cross section of the nuclear reaction on the proton energy is shown in Fig. 30) [69].

The target material was distilled off in high vacuum ($5\text{--}10^{-5}$ torr) at $973\text{--}1023$ K ($700\text{--}750$ ° C). In this temperature range, a target substance, metallic zinc, was volatilized for 2 hours. The efficiency of target extraction was monitored by gamma spectra (Fig. 31).

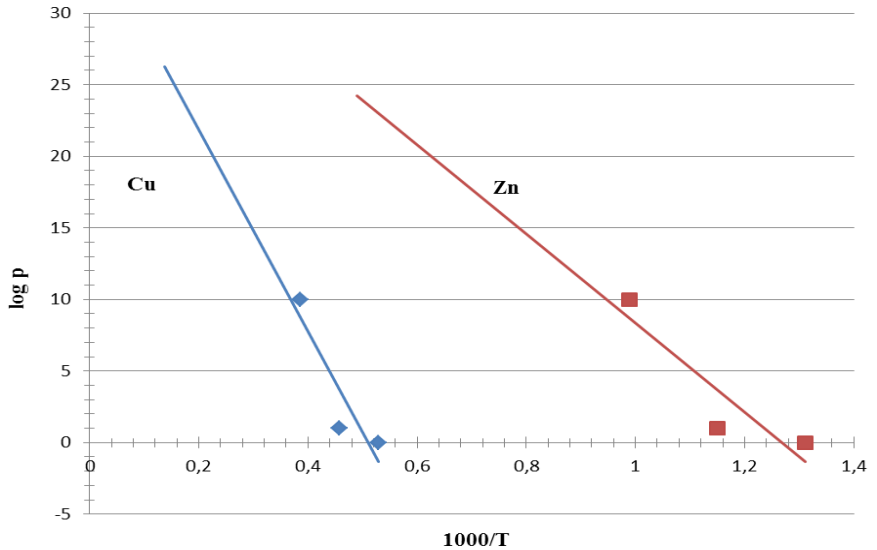


Figure 29. Temperature dependence of vapor pressure for Cu and Zn

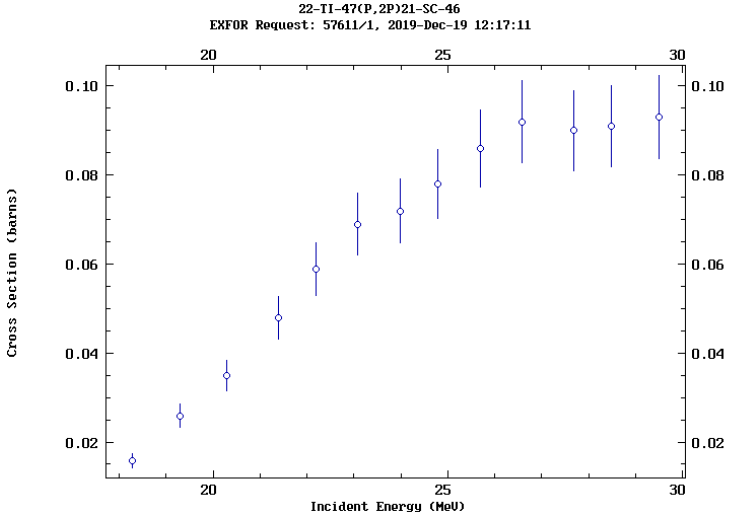


Figure 30. The dependence of the cross section of the nuclear reaction $^{47}\text{Ti}(p, 2p)^{46}\text{Sc}$ on the proton energy

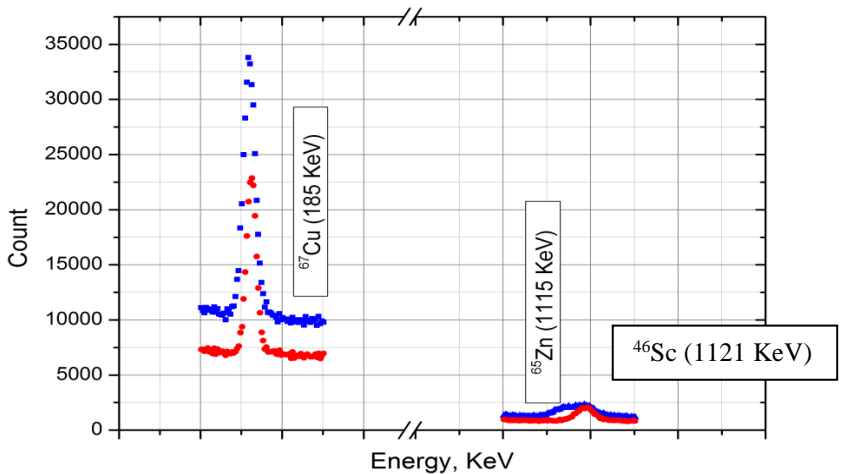


Figure 31. Part of the gamma spectrum of irradiated Zn before and after heating in vacuum at a temperature of about 973K

As can be seen from the spectrum, at a temperature of 700 ° C and a release time of 2 hours, the target substance completely disappeared from the capsule to the cooled collector, and the target product, Cu-67, completely remained on the walls of the capsule, but together with scandium radionuclides.

The fundamental possibility of thermal separation of copper and scandium is confirmed by a diagram of temperature dependence of saturated vapor pressure for the corresponding elements (Fig. 32).

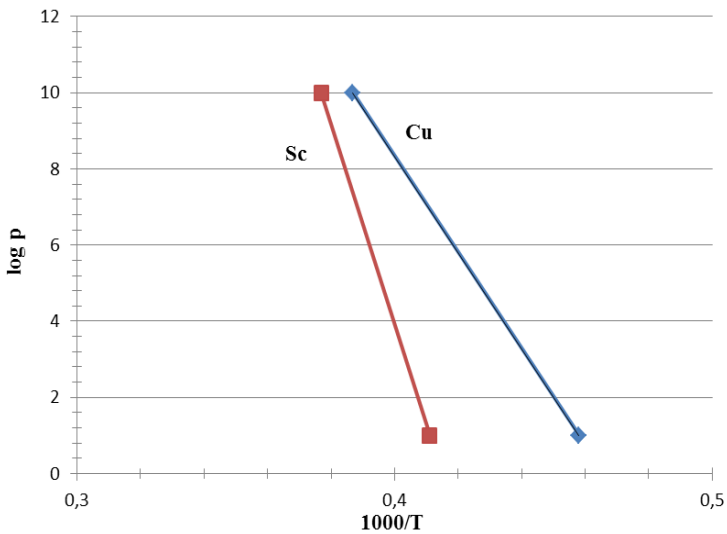


Figure 32. Temperature dependence of vapor pressure for Cu and Sc

Therefore, an additional heating of the capsule with radionuclides was carried out at a temperature of 1673K (1400 ° C).

At this temperature, only Cu-67 escaped to a clean collector (see Fig. 33).

As a result of the experiments, the target product of high radionuclide purity (close to 100%) was obtained, the completeness of its extraction was 99%.

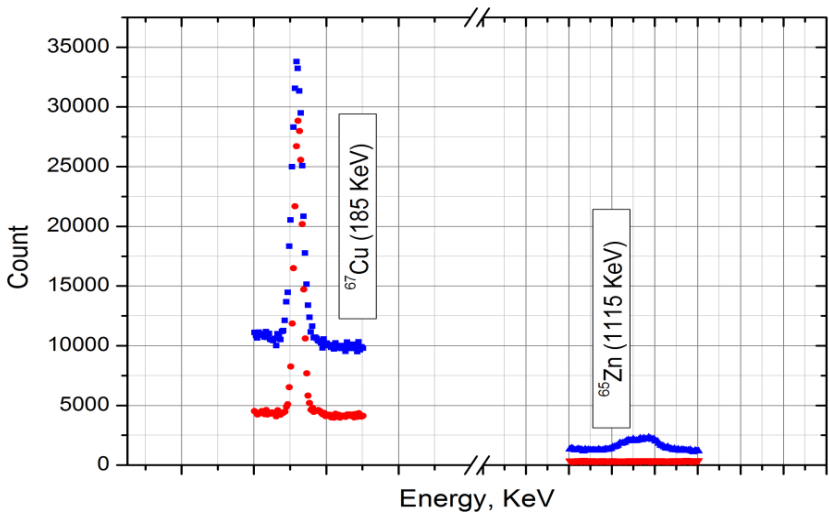


Figure 33. Part of the gamma spectrum of irradiated Zn before heating and the γ spectrum allocated to the cooled collector Cu-67 after heating the target substance to a temperature of 1673K

4.2 Chapter Summary

The experiments showed that thermal methods are effective not only for distillation of volatile irradiated targets (zinc, cadmium, lead, etc.), but also for the separation of “non-bearing” amounts of radionuclides.

The preliminary results obtained require further painstaking work on the creation and testing of original methods of thermal separation (and here, knowledge of the energies of adsorption / desorption of radioactive atoms on various materials is of paramount importance).

Chapter 5. The thermal method of separation of therapeutic ^{177}Lu from irradiated metallic Yb

5.1 Features of the operating time of the radionuclide Lu-177

Today, lutetium-177 is the most promising radionuclide in nuclear medicine for the treatment of endocrine tumors of the gastrointestinal tract and prostate tumors. Also, lutetium-177 is successfully used to stop bone pain in oncology and radioimmunotherapy. Thanks to successful trials of ^{177}Lu therapeutic agents, the need for it is growing worldwide. The main examples of the use of ^{177}Lu in radiopharmaceuticals are presented in Table 11 [70-74]. One of the main criteria for the applicability of lutetium-177 for therapeutic purposes in targeted therapy is its nuclear-physical characteristics.

Lutetium-177 is a beta minus decay with a half-life of 6.71 days and β -particle energies E_{β} (max.) 497 keV (78.6%), 384 keV (9.1%) and 176 keV (12.2 %) [70]. Due to the low beta particle energies and the range in living tissue (about 670 microns), ^{177}Lu is an ideal radionuclide for targeted therapy of small tumors and metastatic formations. In this case, the use of ^{177}Lu reduces the harmful radiation effect on the surrounding healthy tissue of the patient. In addition, the

decay of lutetium-177 is accompanied by the emission of gamma rays with energies of 113 keV (6.4%) and 208 keV (11%), which are suitable for visualizing the location of the labeled drug in-vivo.

Another important factor determining the “usefulness” of ^{177}Lu for targeted radionuclide therapy (TRT) is the maximum achievable specific activity (SA) of the radionuclide.

A sufficiently long half-life of ^{177}Lu gives a sufficient amount of time necessary for processing the irradiated target, isolating the target radionuclide, producing radiopharmaceuticals based on it, and delivering it to the clinic.

Table 11: Basic radiopharmaceutical of ^{177}Lu

Application	Chemical form	Activity of ^{177}Lu
Peptide Receptor Radionuclide Therapy	[DOTA ⁰ ,Tyr ³]octreotate DOTA-TATE,DOTA-TOC, DOTA-NOC	7.4 GBq (200 mCi) per course. binds from 180 to 300 µg of peptide with a

Application	Chemical form	Activity of ^{177}Lu
		chelator DOTA, [DOTA ⁰ , Tyr ³] octreotate
Relieving bone pain with metastases	EDTMP DOTMP	1.2 - 2.6 GBq
Radiation synovectomy	Hydroxyapatite (HA)	~400 ± 30 GBq
radioimmunotherapy	Monoclonal antibodies (J591, cG250, J591)	Undefined

There are two main methods for producing a ^{177}Lu radionuclide using neutrons - “direct” and “indirect”.

In the first case, an enriched ^{176}Lu target is irradiated (reaction $^{176}\text{Lu} (n, \gamma) ^{177}\text{Lu}$). Another variant of obtaining ^{177}Lu : neutron irradiation of the enriched ^{176}Yb preparation with subsequent separation of the target material and the target product: $^{176}\text{Yb} (n, \gamma) ^{177}\text{Yb} \rightarrow ^{177}\text{Lu}$.

General schemes of reactor operating time ^{177}Lu by “direct” and “indirect” methods are presented in Figure 34.

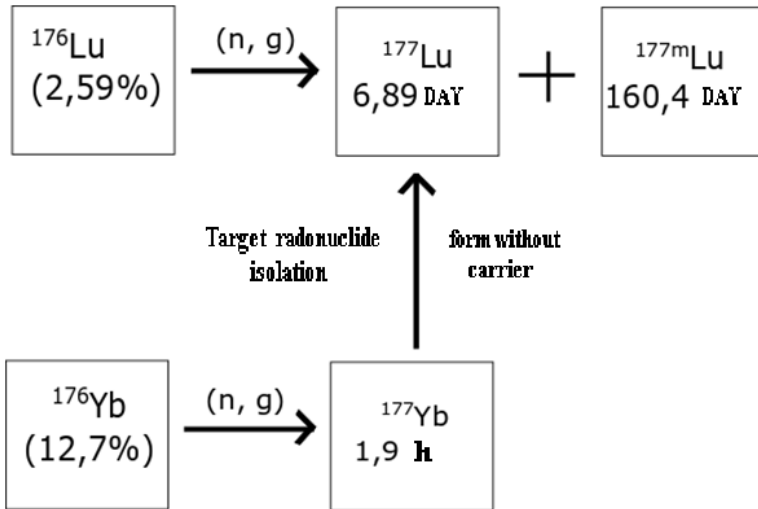


Figure 34. Methods of reactor operating time of lutetium-177 radionuclide

The products of neutron activation of lutetium and ytterbium targets of natural isotopic composition, as well as decay characteristics of the formed radionuclides are shown in table 12.

Table 12: neutron activation of targets containing naturally occurring Lu and Yb

El	RN	% nat cont	σ	React product	Decay mode	$T_{1/2}$	Decay prod
Lu	^{175}Lu	97.41	16.7	$^{176\text{m}}\text{Lu}$	β^- , γ	3.66 h	^{176}Hf
			6.6	^{176}Lu	β^- , γ	4×10^{10} y	^{176}Hf
	^{176}Lu	2.59	2.8	$^{177\text{m}}\text{Lu}$	β^- , γ и IT	160.4 d	^{177}Hf (78.6 %) ^{177}Lu

El	RN	% nat cont	σ	React product	Decay mode	$T_{1/2}$	Decay prod
							(21.4 %)
			2090	^{177}Lu	β^- , γ	6.65 d	^{177}Hf
Yb	^{168}Yb	0.13	2300	^{169}Yb	EC	32.02 d	^{169}Tm
	^{170}Yb	3.04	9.9	^{171}Yb	stable		
	^{171}Yb	14.28	58.3	^{172}Yb	stable		
	^{172}Yb	21.83	1.3	^{173}Yb	stable		

El	RN	% nat cont	σ	React product	Decay mode	$T_{1/2}$	Decay prod
	^{173}Yb	16.13	15.5	^{174}Yb	stable		
	^{174}Yb	31.83	63	^{175}Yb	β^- , γ	4.18 d	^{175}Lu
	^{176}Yb	12.76	2.85	^{177}Yb	β^- , γ	1.9 h	^{177}Lu

The dependences of the cross sections of nuclear reactions on the neutron energy for direct and indirect methods of producing Lu-177 are shown in Figures 35 and 36 [69].

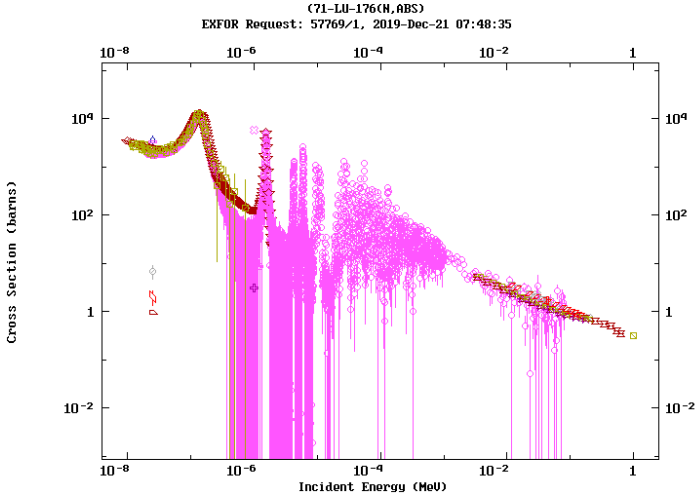


Figure 35. The dependence of the cross section of the nuclear reaction $^{176}\text{Lu}(n, \gamma)^{177}\text{Lu}$ on the neutron energy

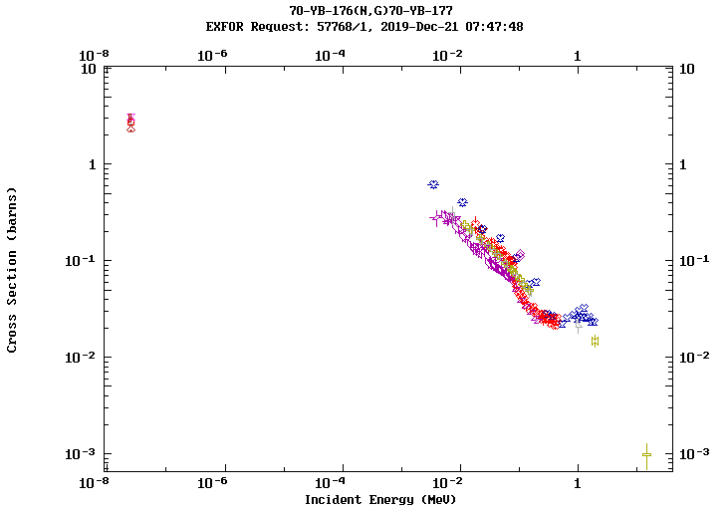


Figure 36. The dependence of the cross section of the nuclear reaction $^{176}\text{Yb}(n, \gamma)^{177}\text{Lu}$ on the neutron energy

The obvious advantages of the direct method for producing ^{177}Lu [74,75] are: a) the extreme simplicity of the technical processing of the irradiated target (it is sufficient to simply dissolve the target in dilute acid with mild heating); b) the absence of a noticeable amount of radioactive waste.

However, the achievable specific activity of ^{177}Lu is usually 740–1110 GBq (20–30 Ci) per mg of starting material, which significantly limits the targeted use of radiopharmaceuticals based on it (suitable only for stopping bone pain or synovectomy).

In addition, in parallel with ^{177}Lu , a long-lived isomer is accumulated, the presence of which is unacceptable for some therapeutic procedures (the maximum allowable ratio of $^{177\text{m}}\text{Lu} / ^{177}\text{Lu}$ should not exceed $1 \cdot 10^{-5}$).

The efficiency of accumulation of lutetium-177 upon irradiation of an enriched ^{176}Lu target (82%) is shown in Figure 37 [76].

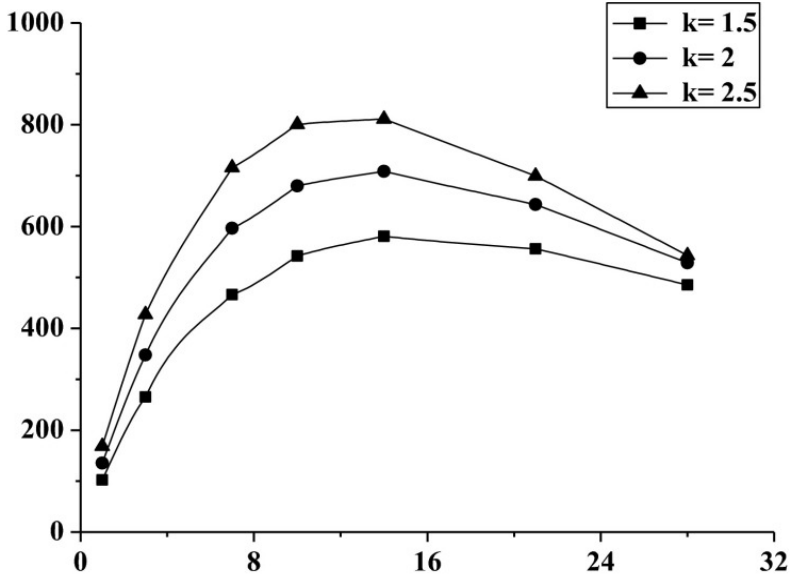


Figure 37. Accumulation of ^{177}Lu in the target using the direct method [76]

With another method for producing ^{177}Lu ($^{176}\text{Yb} (n, \gamma) ^{177}\text{Yb} \rightarrow ^{177}\text{Lu}$), a “non-relative” target product is obtained (specific activity is more than 2.96 TBq (80 Ci) per mg of target material), the medical use of which is practically unlimited based on the radiopharmaceutical: radionuclide peptide receptor therapy, radioimmunotherapy using monoclonal antibodies, etc.

However, with all the advantages of this method, there are a number of serious disadvantages:

- low yield of the target maternal radionuclide due to the low reaction cross section of 2.5 bar compared to 2090 bar in the case of the "direct" method of production from ^{176}Lu ;

- a complex scheme for the separation of ^{177}Lu from irradiated ytterbium targets, leading to serious losses of the target product and the accumulation of large quantities of radioactive waste;

- the need for regeneration of expensive starting target material enriched in ^{176}Yb .

All of the above makes the "indirect" way of producing lutetium-177 more costly than direct [71].

The accumulation of the target ^{177}Lu upon irradiation of a target based on enriched ^{176}Yb (over 97%) depending on the neutron current is shown in Figure 38 [77].

Another serious problem when using the "indirect" method for producing ^{177}Lu is the lack of effective methods for extracting the target radionuclide from the mass of the irradiated target substance. That is why the development of new options for the separation of Lu and Yb is today an urgent task for radiochemists around the world.

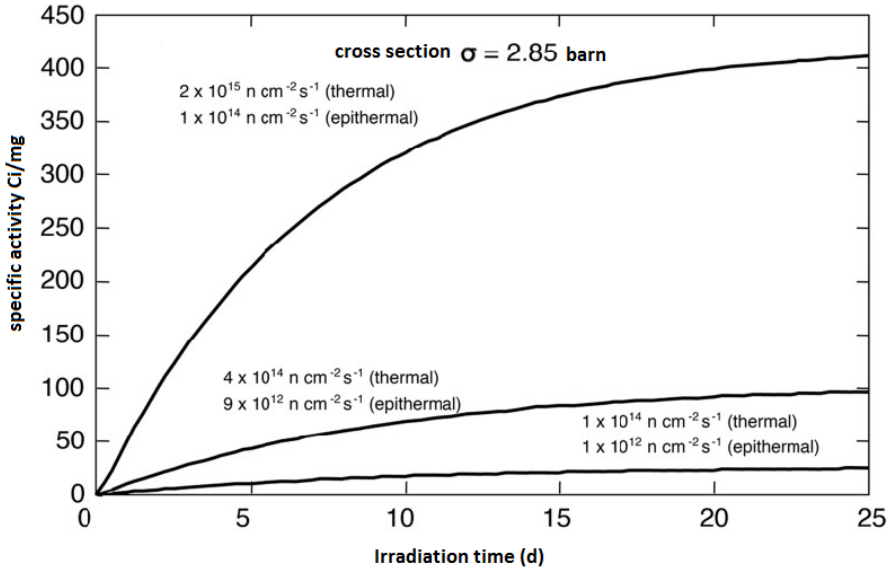


Figure 38. Dependence of ^{177}Lu accumulation in the ^{176}Yb target on the irradiation time and neutron current.

5.2 Known methods for isolating Lu-177 from an irradiated ytterbium target

Technical problems associated with the separation of microscopic amounts of ^{177}Lu from macro quantities of target ^{176}Yb are a complex task. To correctly select the best separation method, it is extremely important to evaluate the differences in the chemical and physical characteristics of the elements Yb and Lu.

As shown in table 12, the chemical properties of Yb and Lu are very similar. However, interaction with certain ligands may allow the separation of these two ions using ion exchange chromatography or an extraction method. A careful examination of Table 13 shows that differences are only observed when there is a relatively stable oxidation state of +2 for Yb and a high solubility of metallic Yb in mercury. There are also differences in physical and physico-chemical properties. So, for example, significant differences in vapor pressure at certain temperatures.

Table 13: Chemical and Physical Properties of Lu and Yb

Propertie	Yb	Lu
Electronic configuration	[Xe]4f ¹⁴ 6s ²	[Xe]4f ¹⁴ 5d ¹ 6s ²
Ionic radius Ln ³⁺	86.8	86.1
Ionic radius Ln ²⁺	114	-
$E_{0(Ln^{3+}/Ln)}$	-2.267	-2.255
$E_{0(Ln^{3+}/Ln^{2+})}$	1.05	-
Solubility in Hg	High	Low

Despite the similar chemical properties of Lu and Yb, classical methods of wet chemistry are often used to isolate the ¹⁷⁷Lu

radionuclide from an irradiated ytterbium target. Some of these methods were described in detail in Chapter 2. It is worth noting that the most commonly used methods are extraction chromatography and ion exchange chromatography. However, as already described in chapter 2, these methods have a number of significant drawbacks inherent in all classical separation methods:

- multi-stage processes of chemical processing of the target leads to losses of the target radionuclide and an increase in the dose burden on employees of the radiochemical production;
- the formation of a large amount of radioactive waste;
- a complex procedure for the regeneration of the target substance.

5.3 Thermal release of Lu-177 from an irradiated ytterbium metal target

Our studies of the separation of various pairs of elements prove that the thermal method can also be used to extract target lutetium-177 from ytterbium targets.

A preliminary assessment of the possibility of separation, carried out using well-known literature data - boiling point of lutetium 3668K (3395 ° C) and ytterbium metal 1469K (1196 ° C), diagrams of

temperature dependence of vapor pressure for Lu and Yb (Fig. 39) - shows that the thermal separation method is applicable for pairs of lutetium / ytterbium.

To study the thermal evolution, a sample of naturally occurring metallic ytterbium with a mass of about 110 mg was irradiated with the proton beam of the PNPI synchrocyclotron using a “degrader” of energies. As a result of the irradiation, a sufficient number of Lu-171 and Yb-175 radionuclides was obtained for conducting correct experiments, which were used as radioactive labels to determine the physical and thermodynamic separation parameters.

After irradiation, the sample was placed on a tantalum substrate or a quartz ampoule (precipitation from tantalum and quartz gave similar results), which was placed in a furnace of a high-temperature stand. The sample was heated in high vacuum ($5 \cdot 10^{-5}$). Upon reaching a temperature of 750 ° C, ytterbium began to slowly evaporate from the substrate. After the volatilization of the target substance, the remaining lutetium remaining on the substrate was washed off with a solution of 10% HCl.

The separation efficiency was monitored using gamma-ray spectra of the sample taken after each stage of the process. Figure 40 shows a part of the gamma spectrum of a sample of metallic ytterbium irradiated with protons before heating, after 2 heating to 1123 K, and after washing off the target radionuclide. According to the obtained

gamma lines, it can be judged that both lutetium and ytterbium are in the sample before heating, ytterbium is volatilized from the sample after heating, and lutetium remains, and after washing both the target substance and the target radionuclide are absent in the matrix, i.e. lutetium went into solution in the form of chloride [79].

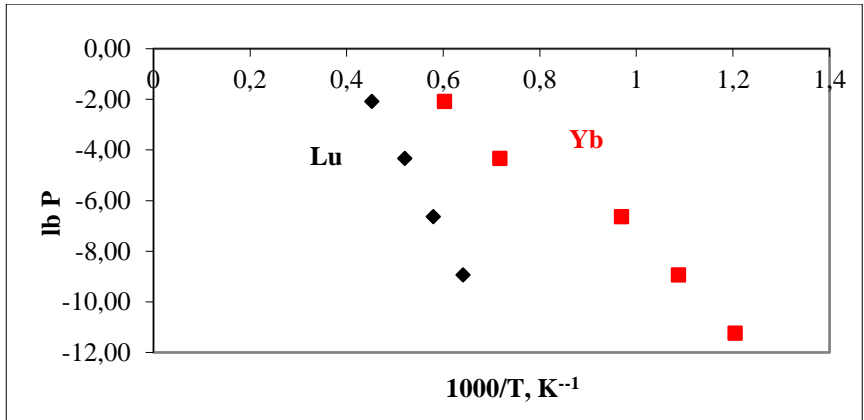


Figure 39. Dependence of vapor pressure on the temperature of metallic Lu and Yb

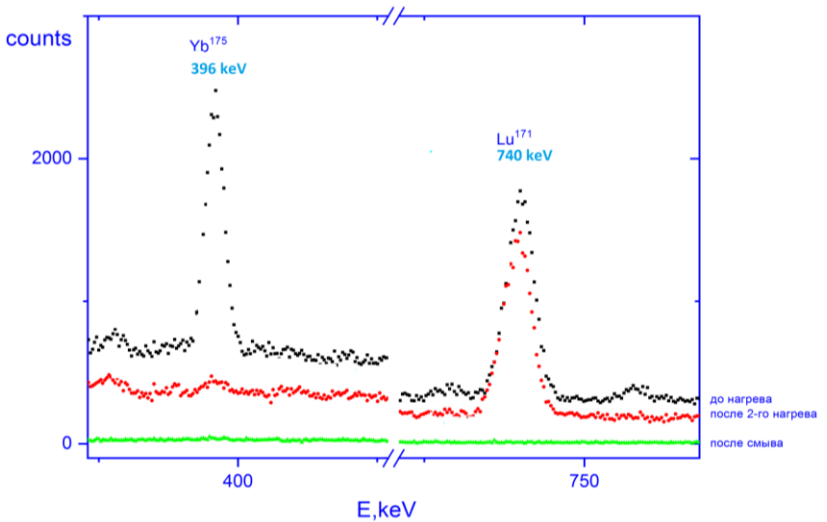


Figure 40. Part of the gamma spectrum of irradiated Yb before and after heating in high vacuum at a temperature of 1123K and after washing with 10% HCl

The second series of experiments on the thermal separation of lutetium and ytterbium was carried out with the aim of approximating the experimental conditions to the actual parameters of irradiation.

A natural content metallic ytterbium sample was irradiated at the PNPI neutron source with a neutron flux $n_0 = 105 / \text{cm}^2$ for 48 hours. The mass of the irradiated samples was about 150 mg. The target material was similar to the first series of tantalum and quartz. As a result of irradiation in the target substance, the target radionuclide lutetium-177 was produced, as well as the long-lived radionuclide Yb-

169, which is necessary as a label for monitoring the efficiency of the volatilization of metallic ytterbium upon heating.

According to the already developed method, the irradiated target substance was placed in a high-vacuum stand and thermal separation of the target radionuclide lutetium-177 and the target substance was carried out at a temperature of about 1123K. Based on the gamma spectra taken after irradiation and after heating (Fig. 41), we can conclude that the separation was successful.

Processing of the obtained data showed that about 2% of ytterbium after isolation remains in the sample until washing. Repeated heating of the sample and heating to higher temperatures did not allow to get rid of residual ytterbium.

On the basis of these experiments, it was concluded that Yb may be in the form of a hardly volatile oxide film of Yb_2O_3 ($T_b = 4573\text{K}$ (4300°C)).

Note that already at the stage of preliminary experiments, the thermal method showed its effectiveness: a) the bulk (98%) of the target substance is successfully collected on the collector and does not require additional processing; b) post-treatment of ^{177}Lu can be carried out by repeated annealing of the residual target in a reducing atmosphere.

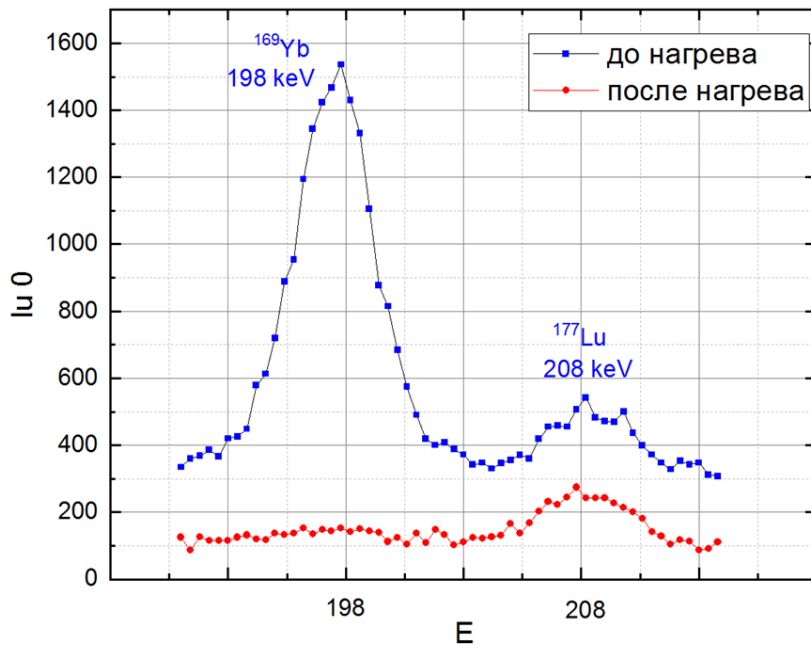


Figure 41. Part of the gamma spectrum of irradiated Yb before and after heating in high vacuum at a temperature of 1123K

5.4 Chapter Summary

According to the results of our work in 2019, a RF patent for invention No. 2704005 was obtained: “A method for producing the radionuclide Lu-177”.

A natural continuation of the research will be the development of an additional stage of thermal treatment of Lu-177 from residual amounts of ytterbium metal.

In addition, it is planned to search for other (possibly “binary”) matrices for producing and extracting the target product.

In the future, the results of this work can be used to create an industrial site for the production of medical radionuclides.

Conclusion

The goal of this research was the development of thermal methods for the isolation of a number of medical radionuclides from irradiated targets that are difficult to isolate in the required “pure” form by classical methods using the methods of “wet chemistry”.

To achieve this goal it was necessary to solve the following **tasks**:

5. To determine the spectrum of practically significant radionuclides, which are difficult to obtain by classical methods;
6. To develop and optimize thermal methods for the separation of selected pairs of target radionuclides and target substances;
7. Determine the effectiveness of the application of these developed thermal separation methods;
8. Conduct a comparative analysis of thermal and classical methods of separation.

The main results of the research:

6. The thermal isolation method has been successfully applied to obtain diagnostic and therapeutic radionuclides Cu-67, Sr-82 and Lu-177 from irradiated metal zinc, rubidium and ytterbium targets; the completeness of the extraction of radionuclides was: a) Sr-82 - more than 99.9%; b) Cu-67 - about 99%; c) Lu-177 - about 98%;

7. The thermal method was first used to extract Sr-82 from an irradiated “binary” RbCl target;
8. The experiments showed that thermal methods are effective not only for distillation of volatile irradiated targets (Zn, Rb, Yb), but also for the separation of “non-bearing” amounts of radionuclides, in particular, Sc-46 and Cu-67;
9. A prototype of a target site has been developed and tested, which allows combining the processes of target irradiation and the release of target radionuclides from them;
10. The main advantages of using thermal methods for isolating target radionuclides from irradiated targets are shown: a) the maximum possible completeness of separation of the target substance and the target radionuclide; b) the minimum loss of the target radionuclide in the process of chemical "redistribution"; c) the safety of the starting target material; d) lack of radioactive waste.

The high efficiency of thermal methods for producing radionuclides demonstrated in the work allows us to consider them as a reasonable alternative to classical methods in the industrial production of targeted medical radionuclides. The development and optimization of thermal separation techniques can significantly reduce the time of isolation of target products and the complexity of the process. Knowledge of

thermal methods for the isolation of radionuclides can be included in university lecture courses in radiochemistry.

13. Panteleev V.N., Barzakh A.E., Batist L.Kh., Fedorov D.V., Ivanov V.S., Krotov S.A., Moroz F.V., Molkanov P.L., Orlov S.Yu., Volkov Yu.M., Ritz-80 Radioisotope Complex. the development of new methods for producing radionuclides for medicine // Research and Practice in Medicine 2018, Volume 5, Number S2, p. 264;
14. Panteleev V.N., Barzakh A.E., Batist L.Kh., Fedorov D.V., Ivanov V.S., Krotov S.A., Moroz F.V., Molkanov P.L., Orlov S.Yu., Volkov Yu.M., Radio-isotope complex RIC-80 at the St. Petersburg Institute of Nuclear Physics // Med. physics. 2016. No. 2 (70). S. 47–55;
15. V. N. Panteleev , A. E. Barzakh, L. Kh. Batist, D. V. Fedorov, V. S. Ivanov, S. A. Krotov, F. V. Moroz, P. L. Molkanov, S. Yu. Orlov, Yu. M. Volkov, Target development for medical radionuclides Cu-67 and Sr-82 production // RAD Conference Proceedings Volume 2, 20 September 2017, Pages 43-47, DOI: 10.21175/RadProc.2017.10;
16. V. N. Panteleev*, A. E. Barzakh, L. Kh. Batist, D. V. Fedorov, V. S. Ivanov, S. A. Krotov, P. L. Molkanov, F. V. Moroz, S. Yu. Orlov, and Yu. M. Volkov, Target Development for ^{67}Cu , ^{82}Sr

Radionuclide Production at the RIC-80 Facility // *Physics of Particles and Nuclei*, 2018, Vol. 49, No. 1, pp. 75–77;

17. V. N. Panteleev, A. E. Barzakh, L. Kh. Batist, D. V. Fedorov, V. S. Ivanov, S. A. Krotov, P. L. Molkanov, S. Yu. Orlov, M. D. Seliverstov, Yu. M. Volkov, A New Method for Production of the Sr-82 Generator Radionuclide and Other Medical Radionuclides // *Technical Physics*, 2018, Volume 63, Issue 9, pp 1254–1261;

Krotov S.A., Panteleev V.N., Method for producing the radionuclide Lu-177 // RF patent for the invention No. 2704005.

Acknowledgments

The author expresses special gratitude to the staff of the laboratory of short-lived nuclei of SIC KI "Petersburg Institute of Nuclear Physics" in the person of the head of the laboratory, Ph.D. Vladimir Nikolayevich Panteleev for many years of fruitful cooperation and invaluable experience in the field of production and release of radionuclides.

Special gratitude for the help and approbation of the work is expressed to the staff of the Department of Radiochemistry of St. Petersburg State University, especially to the supervisor, Doctor of Chemistry Yuri Evgenievich Ermolenko and Head of the Department, Doctor of Chemistry Igor Valentinovich Smirnov.

Thanks to the Associate Professor of the Department of Radiochemistry, Doctor of Chemistry Alexander Evgenievich Miroslavov for the opportunity to continue research in this area.

Bibliography

1. G.A. Zubovsky, Gammoscintigraphy. M., 1978, 252 pp. In Russian;
2. Radionuclide diagnostics. Ed. F.M. Lyass. M., 1983 In Russian;
3. R. I. Gabuniya, The current state of radionuclide diagnostics in oncology // In coll. Proceedings of the All-Union Scientific Anniversary Conference "Methods of obtaining, quality control and clinical use of radiopharmaceuticals and therapeutic radiation sources", M., 1989, p. 194-199 in Russian;
4. O.V. Shcherbina, Modern methods of radiation diagnostics: single-photon emission computed tomography and positron emission tomography // International Medical Journal No. 1'2007, pp. 108-116 in Russian;
5. Schemes of the decay of radionuclides. Energy and radiation intensity: Publication 38 of the ICRP. M., 1987. Part 1 and 2 in Russian;
6. E. Kabin, Nuclear medicine // http://nuclphys.sinp.msu.ru/nuc_techn/med/tom.htm in Russian;
7. S. Cotton. – Chichester, Lanthanide and Actinide Chemistry // John Wiley & Sons Ltd, 2006. - P. 1-263;
8. Database of radionuclides // Brookhaven nat. lab. // www.nndc.bnl.gov;

9. Kodina G.E., Krasikova RN, Methods for producing radiopharmaceuticals and radionuclide generators for nuclear medicine, 282 pp. In Russian;
10. S.N. Dmitriev, N.G. Zaitseva, O.D. Maslov, L.G. Molokanova, G.Ya. Starodub, SV. Shishkin, T.V. Shishkin, G.Yu. Bayeux, Lanthanides in nuclear medicine. Obtaining terbium-149 on heavy ion beams // University, Department of Nuclear Medicine (hospital), Geneva, In Russian;
11. Isotopes: properties, production, application, edited by V. Yu. Baranov, Volume 2, 728 pp. In Russian;
12. A.A. Tavares, J.M., ^{99m}Tc Auger electrons for targeted tumour therapy: a review // International Journal of Radiation Biology, 2010, 86(4), p. 261-70;
13. J.V. Leyton, C. Gao, J. Dick, M., Minden Auger electron radioimmunotherapy of acute myelogenous leukemia using novel ^{111}In -labeled chimeric mAb 360 reduces CD123+/CD131-leukemic stem cell population in NOD/SCID mice // European journal of nuclear medicine and molecular imaging, 10/2012; 39 (Suppl. 2), 717;
14. M.B. Tomblyn, M.J. Katin, P.E. Wallner, The New Golden Era for Radioimmunotherapy // Cancer Control (Journal of the Moffitt Cancer Center, Tampa, Florida, USA), 2013, 20 (1), p. 60-71;

15. Yu.V. Norseev, A. Bilevich, M. Pruszinski, $^{211}\text{At-Rh}$ the initial complex of a radiopharmaceutical labeled with astatine // Dubna 2006, in Russian;
16. I. Novak-Hofer, A.P. Schubiger, Copper-67 as a therapeutic nuclide for radioimmunotherapy // *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*. - 2002. - V.29. - №6. - P.821-830;
17. C.S. Cutler, H.M. Hennkens, N. Sisay et al., Radiometals for Combined Imaging and Therapy // *Chem.Rev.* - 2013. - V.113. - №2. - P.858-883;
18. M. Curie, Radioactivity // M.: Gostekhizdat, 1947, p. 133-137, in Russian;
19. N.B. Mikheev, Co-crystallization and adsorption in the technology for producing radioactive isotopes // In coll. "Production of isotopes", Moscow: Atomizdat, 1973, p. 135-141 in Russian;
20. Alekseev I.E., Impurity "hot" atoms in irradiated metals with different nuclear histories // dissertation for the degree of Doctor of Chemical Sciences, 232 pp., in Russian;
21. Hammond CR., The Elements, in *Handbook of Chemistry and Physics* 81st edition // CRC Press, Boca Raton, FL, & London, UK. 2000;
22. Sary J., Separation of transplutonium elements // *Talanta*. 1966;13:421–437.;

23. Balasubramanian PS., Separation of carrier-free lutetium-177 from neutron irradiated natural ytterbium target // J Radioanal Nucl Chem. 1994;185:305–310;
24. Hashimoto K, Matsuoka H, Uchida S., Production of no-carrier-added ^{177}Lu via the $^{176}\text{Yb}(n, \gamma)^{177}\text{Yb} \rightarrow ^{177}\text{Lu}$ process // J Radioanal Nucl Chem. 2003;255:575–579;
25. Samoilik V.G., Special and combined methods of mineral processing // textbook. 2015, in Russian;
26. Yu. V. Egorov, ND Betenkov, VD Puzako, Methods of concentration and separation of radionuclides // study guide 2016, in Russian;
27. Dash A, Chakravarty R., Electrochemical separation: promises, opportunities, and challenges to develop next-generation radionuclide generators to meet clinical demands // Ind Eng Chem Res. 2014;53:3766–3777;
28. Chakravarty R, Dash A, Pillai, Electrochemical separation is an attractive strategy for development of radionuclide generators for medical applications // Curr Radiopharm. 2012;5:271–287;
29. Chakravarty R, Das T, Dash A, Venkatesh M., An electro-amalgamation approach to isolate no-carrier-added ^{177}Lu from neutron irradiated ^{177}Yb for biomedical applications // Nucl Med Biol. 2010;37:811–820;

30. K. Taugbol, K. Samsahl, A New Method for Production of Radioactive Iodine-131 // JENER Rep. No. 34, 1954;
31. V.S. Skuridin, Development of technologies for producing short-lived radionuclides and diagnostic preparations based on them using medium-power radiation systems // Abstract for the degree of Doctor of Technical Sciences, 2002, Tomsk, TPU, 40 pp., In Russian;
32. B.L. Zhuikov, Separation of Volatile Elements and Oxides: Thermochromatography and the Use of Chemical Filters // JINR Preprint R12-82-63, Dubna, 1982, 20 pp. In Russian;
33. A.F. Novgorodov, Massive reusable targets for producing spoken radionuclides // JINR Preprint P6-85-201, Dubna, 1985, 18 pp. in Russian;
34. A.F. Novgorodov, A.G. Belov, A. Zelinsky et al., A Simple Method for High-Temperature Isolation of ^{111}In from a Massive Tin Target // Radiochemistry, 1987, T. 29, No. 2, p. 254-258 in Russian;
35. A.F. Novgorodov, A. Zelinsky, A. Kolachkovsky et al., A simple method for high-temperature separation of thallium isotopes from a massive lead target // Radiochemistry, 1987, T. 29, No. 4, p. 549-554 in Russian;

36. A.F. Novgorodov, F. Roesch, A. Zielinski e.a., Simple Thermochromatographic Separation of ^{67}Ga from Metallic Zinc Targets // *Isotopenpraxis*, 1990, Vol. 26, No. 3, pp. 118-121;
37. S. Lindegren, T. Baek, H.J. Jensen, Dry-distillation of Astatine-211 from Irradiated Bismut Targets: a Time-Saving Procedure with High Recovery Yields // *Applied Radiation and Isotopes*, 2001, Vol. 55, pp. 157-160;
38. B.L. Zhuikov, Isolation of some radioelements from metal cyclotron targets by sublimation in an air stream and separation by selective chemical filters // *Isotopenpraxis*, 1981, Bd. 17, No. 12, pp. 411-416 in Russian;
39. B.L. Zhuykov, Methods for the separation of volatile elements and oxides in the search for superheavy elements and in the production of radioisotopes // Abstract on the degree of candidate of chemical. Sciences, 1982, Dubna, 18 pp. In Russian;
40. I.E. Alekseev, S.I. Bondarevsky, V.V. Eremin, Environmentally friendly methods for the isolation of carrier-free radionuclides // *Bulletin of the University of St. Petersburg, Ser. 4*, 1992, Issue. 1, No. 4, p. 64-67 in Russian;
41. I.E. Alekseev, S.I. Bondarevsky, V.V. Eremin, P.P. Radchenko, Method for the separation of metals from radioactive isotopes formed as a result of nuclear transformation // USSR Author's Certificate No. 1711381 (priority 18.07.89) in Russian;

42. I.E. Alekseev, A.E. Antropov, S.I. Bondarevsky, V.V. Eryomin, A new method for separation of indium-110 for PET-application // The sixth symposium on the medical application of cyclotron, Turku, Finland, 1992, p. 1-20;
43. I.E. Alekseev, S.I. Bondarevsky, V.V. Eremin, Method for the separation of metals from radioactive isotopes formed as a result of nuclear transformation // RF Patent, No. 2102125 (priority 05/15/92) in Russian;
44. I.E. Alekseev, S.I. Bondarevsky, V.V. Eremin, A method for producing a radionuclide without a carrier // RF Patent, No. 2102809 (priority 02.17.92) in Russian;
45. I.E. Alekseev, A.E. Antropov, S.I. Bondarevsky, V.V. Eryomin, Ya.I. Makarychev, Express method of mercury-197m separation for nuclear diagnostics // The seventh symposium on the medical application of cyclotron, Turku, Finland, May 22-25, 1995, p. RC04-05;
46. I.E. Alekseev, S.I. Bondarevsky, Radionuclide Generator ^{113m}In // Radiochemistry, 1998, T. 40, No. 4, p. 350 in Russian;
47. I.E. Alekseev, R.Sh. Tedeev, New Methods of Radionuclide Production // Radioactivity & Radiochemistry, 1999, Vol. 10, № 1, pp. 22-25;
48. N.N. Abu Issa, I.E. Alekseev, A.E. Antropov, V.V. Darmograi, R.Sh. Tedeev, Alternative industrial technologies for producing

- radionuclides: a new approach to the problem // International meeting on nuclear spectroscopy and the structure of the atomic nucleus, St. Petersburg, 2000, p. 355-356 in Russian;
49. I.E. Alekseev, Medical reactor radionuclides: operating time, radiochemical isolation, manufacturers market overview // Winter School of PNPI, Section “Physics and Engineering of Reactors”, 2000, p. 80-117 In Russian;
50. I.E. Alekseev, A.E. Antropov, D.E. Maslennikov, M. Nahili, Production of gallium-66 for PET // International Conference on Nuclear Physics, Russia, Sarov, 2001, p. 242;
51. I.E. Alekseev, N.N. Abu Issa, Production of radionuclides for therapy // International Conference on Nuclear Physics, Russia, Sarov, 2001, p. 241;
52. V. N. Pantelev, A. E. Barzakh, L. Kh. Batist, D. V. Fedorov, V. S. Ivanov, S .A. Krotov, F. V. Moroz, P. L. Molkanov, S. Yu. Orlov, and Yu. M. Volkov, The target development for medical radionuclides ^{67}Cu and ^{82}Sr production. // RuPac Conference 2016;
53. Tatsuo Ido, Alex Hermanne, Ferenc Ditroi , Zoltan Szucs, Imre Mahunka, Ferenc Tarkanyi, Excitation functions of proton induced nuclear reactions on natRb from 30 to 70 MeV. Implication for the production of ^{82}Sr and other medically important Rb and Sr radioisotopes. // Nuclear Instruments and Methods in Physics Research B 194 (2002) 369–388;

54. Thomas K.E., Strontium-82 Production at Los Alamos National Laboratory. // Applied Radiation and Isotopes, 1987, v.38, №3, p.175-180;
55. Tarkanyi F., Qaim S.M., Stocklin G., Excitation Functions of ^3He - and α - Particle Induced Nuclear Reactions on Natural Krypton: Production of ^{82}Sr at a Compact Cyclotron. // Applied Radiation and Isotopes, 1988, v.39, №2, p.135-143;
56. Mausner L.F., Prach T., Srivastava S.C., Production of ^{82}Sr by Proton Irradiation of RbCl. // Applied Radiation and Isotopes, 1987, v.38, №3, p.181-184;
57. Zhuikov B.L., Kokhanyuk V.M., Glushchenko V.N. et al., Production of strontium-82 from a target of metallic rubidium in a proton beam with an energy of 100 MeV. // Radiochemistry, 1994, Volume 36, pp. 494-498 in Russian;
58. Thomas K.E., Strontium-82 Production at Los Alamos National Laboratory. // Applied Radiation and Isotopes, 1987, v. 38, №3, p.p. 175-180;
59. V. N. Panteleev, A. E. Barzakh, L. Kh. Batist, D. V. Fedorov, V. S. Ivanov, F. V. Moroz, P. L. Molkanov, S. Yu. Orlov and Yu. M. Volkov, The radioisotope complex project “RIC-80” at the Petersburg Nuclear Physics Institute. // Review of scientific instruments 86, (2015);

60. Zhuikov B.L., Ermolaev S.V., Kokhanyuk V.M., Method for producing radio strontium (options). // RF patent No. 2356113 in Russian;
61. B. L. Zhuikov, V. M. Kokhanyuk, N. A. Konyakhin, A. A. Razbash, J. Vincent, Proc. 6th workshop on targetry and target chemistry. // Vancouver, Canada, 1995;
62. Panteleev V.N., Barzakh A.E., Batista L.Kh., Fedorov D.V., Ivanov V.S., Krotov S.A., Moroz F.V., Molkanov P.L., Orlov S.Yu., Volkov Yu.M., Ritz-80 Radioisotope Complex. development of new methods for producing radionuclides for medicine. // Research and Practice in Medicine 2018, Volume 5, Number S2, p. 264 in Russian;
63. Panteleev V.N., Barzakh A.E., Batista L.Kh., Fedorov D.V., Ivanov V.S., Krotov S.A., Moroz F.V., Molkanov P.L., Orlov S.Yu., Volkov Yu.M., Radioisotope complex RIC-80 at the St. Petersburg Institute of Nuclear Physics. // Honey. physics. 2016. No. 2 (70). S. 47–55 in Russian;
64. V. N. Panteleev , A. E. Barzakh, L. Kh. Batist, D. V. Fedorov, V. S. Ivanov, S. A. Krotov, F. V. Moroz, P. L. Molkanov, S. Yu. Orlov, Yu. M. Volkov, Target development for medical radionuclides Cu-67 and Sr-82 production. // RAD Conference Proceedings Volume 2, 20 September 2017, Pages 43-47, DOI: 10.21175/RadProc.2017.10;

65. V. N. Panteleev*, A. E. Barzakh, L. Kh. Batist, D. V. Fedorov, V. S. Ivanov, S. A. Krotov, P. L. Molkanov, F. V. Moroz, S. Yu. Orlov, and Yu. M. Volkov, Target Development for ^{67}Cu , ^{82}Sr Radionuclide Production at the RIC-80 Facility. // *Physics of Particles and Nuclei*, 2018, Vol. 49, No. 1, pp. 75–77;
66. V. N. Panteleev, A. E. Barzakh, L. Kh. Batist, D. V. Fedorov, V. S. Ivanov, S. A. Krotov, P. L. Molkanov, S. Yu. Orlov, M. D. Seliverstov, Yu. M. Volkov, A New Method for Production of the Sr-82 Generator Radionuclide and Other Medical Radionuclides. // *Technical Physics*, 2018, Volume 63, Issue 9, pp 1254–1261;
67. Khamyanov S.V., Shapovalov V.V., Togaeva N.R., Nerozin N.A., Ermolov N.A., Method for producing strontium-82. // RF patent No. 2522668 in Russian;
68. Aizatsky N.I., Wild N.P., Dovbnya A.N., Lyashko Yu.V., Features of the photonuclear production of Cu-67. // *Problems of atomic science and technology*, 2006 No. 3 p. 174-178 in Russian;
69. Database of radionuclides, Brookhaven nat. lab. <https://www.nndc.bnl.gov/exfor/>
70. Firestone R., Table of Isotopes. 8. // New York: Wiley; 1996;
71. Kam BL, Teunissen JJ, Krenning EP, de Herder WW, Khan S, van Vliet EI, et al., Lutetium-labelled peptides for therapy of neuroendocrine tumours. // *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2012;39:103–112;

72. Kwekkeboom DJ, de Herder WW, Kam BL, van Eijck CH, van Essen M, Kooij PP, et al., Treatment with the radiolabeled somatostatin analog [^{177}Lu -DOTA0, Tyr3]octreotate: toxicity, efficacy, and survival. // *J Clin Oncol.* 2008;26:2124–30;
73. van Essen M, Krenning EP, Kam BL, de Herder WW, Feelders RA, Kwekkeboom DJ., Salvage therapy with ^{177}Lu -octreotate in patients with bronchial and gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. // *J Nucl Med.* 2010;51:383–389;
74. Wehrmann C, Senfleben S, Zachert C, Müller D, Baum RP., Results of individual patient dosimetry in peptide receptor radionuclide therapy with ^{177}Lu -DOTA-TATE and ^{177}Lu -DOTA-NOC. // *Cancer Biother Radiopharm.* 2007;22:406–416;
75. Zhernosekov KP, Perego RC, Dvorakova Z, Henkelmann R, Türler A., Target burn-up corrected specific activity of ^{177}Lu produced via $^{176}\text{Lu}(n, \gamma)^{177}\text{Lu}$ nuclear reactions. // *Appl Radiat Isot.* 2008;66:1218–20;
76. Chakraborty S, Vimalnath KV, Lohar SP, Shetty P, Dash A., On the practical aspects of large-scale production of ^{177}Lu for peptide receptor radionuclide therapy using direct neutron activation of ^{176}Lu in a medium flux research reactor: The Indian experience. // *J Radioanal Nucl Chem.* 2014;302:233–243;

77. Dvorakova Z, Henkelmann R, Lin X, Turler A, Gerstenberg H., Production of ^{177}Lu at the new research reactor FRM-II: irradiation yield of $^{176}\text{Lu}(n, \gamma)^{177}\text{Lu}$. // *Appl Radiat Isot.* 2008;66:147–151;
78. A. Dash, M. R. Ambikalmajan Pillai, Furn F. Knapp, Jr. // *Nucl Med Mol Imaging.* 2015 Jun; 49(2): 85–107;
79. Krotov SA, Pantelev VN, A method for producing a radionuclide Lu-177 // RF patent for the invention No. 2704005 in Russian;
80. Mokin E.D., Volobuev A.N., Stages of development, areas of modern application, safety aspects of positron emission tomography. // "Natural and medical sciences" in Russian;
81. Blahd, Ben Cassen and the development of the rectilinear scanner. // *Seminars in nuclear medicine.* 26 (3): 165–70;
82. Hal O., Anger, 1920–2005. // *Nuclear Medicine Pioneer*;
83. Lahiri S, Nayak D, Nandy M, Das NR., Separation of carrier free lutetium produced in proton activated ytterbium with HDEHP. // *Appl Radiat Isot.* 1998;49:911–913;
84. Mirzadeh S, Du M, Beets AL, Knapp FF., Method for preparing high specific activity ^{177}Lu // *United States Patent.* 2004;6716353:6;
85. Knapp FF, Jr, Mirzadeh S, Beets AL, Du M., Production of therapeutic radioisotopes in the ORNL High Flux Isotope Reactor (HFIR) for applications in nuclear medicine, oncology and

- interventional cardiology. // J Radioanal Nucl Chem. 2005;263:503–509;
86. Horwitz EP, Mc Alister DR, Bond AH, Barrans RE, Williamson JM., A process for the separation of ^{177}Lu from neutron irradiated ^{176}Yb targets. // Appl Radiat Isot. 2005;63:23–36;
87. Le VS, Morcos N, Zaw M, Pellegrini P, Greguric I, Nevissi A., Alternative chromatographic processes for no-carrier added ^{177}Lu radioisotope separation. Part II. The conventional column chromatographic separation combined with HPLC for high purity. // J Radioanal Nucl Chem. 2008;277:675–683;
88. Marsh JK., Rare earth metal amalgams, Part 2. // J Chem Soc. 1942;1:523–526;
89. B. Predel., Hg-Yb (Mercury-Ytterbium) Landolt-Börnstein - Group IV. // Physical Chemistry, 1997, T.5, G.C. 1-2;
90. Breeman WA, De Jong M, Visser TJ, Erion JL, Krenning EP, Optimising conditions for radiolabelling of DOTA-peptides with ^{90}Y , ^{111}In and ^{177}Lu at high specific activities. // Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2003;30:917–920;
91. Tarkanyi F., Qaim S.M., Stocklin G., Excitation Functions of ^3He - and α - Particle Induced Nuclear Reactions on Natural Krypton: Production of ^{82}Sr at a Compact Cyclotron. // Applied Radiation and Isotopes, 1988, v.39, №2, p.135-143;

92. P. Sylvester, T. Moller, T.W. Adams, A. Cisar, New ion exchange materials for use in a $^{82}\text{Sr}/^{82}\text{Rb}$ generator. // *Applied Radiation and Isotopes*. №61, 2003, p.1139-1145.
93. N.P. van der Meulen, T.N. van der Walt , G.F. Steyn, H.G. Raubenheimer, The production of ^{82}Sr using larger format RbCl targets. // *Applied Radiation and Isotopes*. 2013, №72, p. 96-99;
94. M. R. Cackette, T. J. Ruth, J. S. Vincent, ^{82}Sr Production from Metallic Rb Targets and Development of an Rb Generator System. // *Applied Radiation and Isotopes*, 1993, №6 p.917-922;
95. V.N. Panteleev, A.E. Barzakh, L.Kh. Batist, D.V. Fedorov, A.M. Filatova, V.S. Ivanov, K.A. Mezilev, F.V. Moroz, P.L. Molkanov, S.Yu. Orlov, Yu.M. Volkov, Project of The Radioisotope Facility RIC-80 at PNPI. // Ed. by Alkhazov G.D. High Energy Physics Division: Main scientific Activities – Gatchina, 2013, P. 278–282;
96. Yano, Y., Budinger, T.F., Chiang, G., O'Brien, H.A., Grant, P.M., Evaluation and application of alumina-based Rb-82 generators charged with high levels of Sr-82/85. // *J. Nucl. Med.* 20 (9), 961–966.;
97. Yano, Y., Chu, P., Budinger, T.F., Grant, P.M., Ogard, A.E., Barnes, J.W., O'Brien Jr, H.A., Hoop Jr, B., Rubidium-82 generators for imaging studies. // *J. Nucl. Med.* 18, 46–50;
98. R. Kirchner, An ion source with bunched beam release. // *Nucl. Instr. and Meth.* B26(1987) 204 -212.