

ИЗОТОПЫ ТЕРБИЯ В ЯДЕРНОЙ МЕДИЦИНЕ: НАРАБОТКА, ВЫДЕЛЕНИЕ И ПРИМЕНЕНИЕ

© 2022 г. А. Г. Казаков

*Институт геохимии и аналитической химии им. В.И. Вернадского РАН,
119991, Москва, ул. Косыгина, д. 19
e-mail: adeptak92@mail.ru*

Поступила в редакцию 03.03.2021, после доработки 22.04.2021, принята к публикации 29.04.2021

Тербий имеет четыре короткоживущих радиоактивных изотопа с массовыми числами 149, 152, 155 и 161, являющихся перспективными для применения в различных областях ядерной медицины, однако данная тема на сегодняшний день находится на этапе исследований. В настоящее время активно изучаются условия наработки данных изотопов, выделения без носителя из облученных мишеней, а также проводятся доклинические и клинические испытания радиофармпрепаратов на основе данных нуклидов. Результаты соответствующих работ систематизированы в представленном обзоре, что позволяет определить основные достижения и направления исследований изотопов тербия на сегодняшний день.

Ключевые слова: изотопы тербия, ядерная медицина, наработка, разделение, радиофармпрепараты.

DOI: 10.31857/S0033831122020010, **EDN:** ECPEZM

ВВЕДЕНИЕ

Активное развитие ядерной медицины создает предпосылки для поиска способов получения и применения все новых радионуклидов. В настоящее время десятки изотопов являются перспективными для визуализации и/или терапии, однако для большинства из них остается открытым вопрос оптимального получения и выделения [1]. Элемент Tb уникален тем, что имеет четыре короткоживущих изотопа, ядерно-физические характеристики которых позволяют применять их в различных областях терапии и диагностики (табл. 1). Так, ^{149}Tb – единственный среди лантанидов радионуклид для альфа-терапии, уникальность которого для ядерной медицины состоит в том, что данный изотоп также испускает позитроны, и распределение его соединений в организме может быть визуализировано методом позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) [2]. ^{152}Tb испускает позитроны, что обеспечивает возможность его применения в ПЭТ. В отличие от используемых в настоящее время ПЭТ-радионуклидов с $T_{1/2}$ не более

70 мин, ^{152}Tb распадается значительно медленнее, что существенно облегчает его транспортировку от места получения к клиникам [3]. При этом ^{152}Tb также может быть использован для оценки биораспределения как самих изотопов Tb, так и изотопов других лантанидов. ^{155}Tb испускает низкоэнергетические γ -кванты, что предполагает его эффективное применение в однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (ОФЭКТ) без создания значительных дозовых нагрузок для пациента [4]. Наконец, ^{161}Tb рассматривается как более эффективная альтернатива широко применяемому в бета-терапии ^{177}Lu благодаря дополнительному испусканию Оже-электронов и электронов конверсии [5].

Таким образом, изотопы Tb имеют большой потенциал применения, однако одобренные для применения в медицине радиофармпрепараты (РФП), содержащие данные изотопы, на сегодняшний день отсутствуют и соответствующие разработки находятся в настоящее время на стадии НИР. В настоящем обзоре рассмотрены результаты исследований по наработке перечисленных

Таблица 1. Ядерно-физические характеристики медицинских изотопов тербия и области их применения

Нуклид	Вид распада, выход на распад, %	$T_{1/2}$	E_{α} , МэВ	$E_{\beta}(\text{cp})$, МэВ	Наиболее интенсивные γ -линии, кэВ (p, %)	Применение
^{149}Tb	α (17), β^+ (7)	4.1 ч	3.97	0.73	165 (26) 352 (29)	α -Терапия, ПЭТ
^{152}Tb	β^+ (17)	17.5 ч	Нет	1.08	344 (65)	ПЭТ
^{155}Tb	$\mathcal{E}3$ (100)	5.3 сут	Нет	Нет	87 (32) 105 (25)	ОФЭКТ
^{161}Tb	β^- (100)	6.9 сут	Нет	0.15	26 (23) 49 (17)	β^- - или Оже-терапия, ОФЭКТ

нуклидов, способам выделения их из облученных мишеней и созданию РФП на их основе.

ускорителях заряженных частиц, так и в реакторах (для ^{161}Tb). Ниже систематизированы результаты исследований по изучению сечений и выходов ядерных реакций образования $^{149,152,155,161}\text{Tb}$, полученные при использовании мишеней различного элементного состава.

НАРАБОТКА ИЗОТОПОВ ТЕРБИЯ НА УСКОРИТЕЛЯХ ЗАРЯЖЕННЫХ ЧАСТИЦ И В РЕАКТОРАХ

Для изотопов тербия, исходя из их положения на нуклидной карте, возможна наработка как на

^{149}Tb . Ядро нейтронно-дефицитного ^{149}Tb находится далеко от линии стабильности, что является основной трудностью при его наработке.

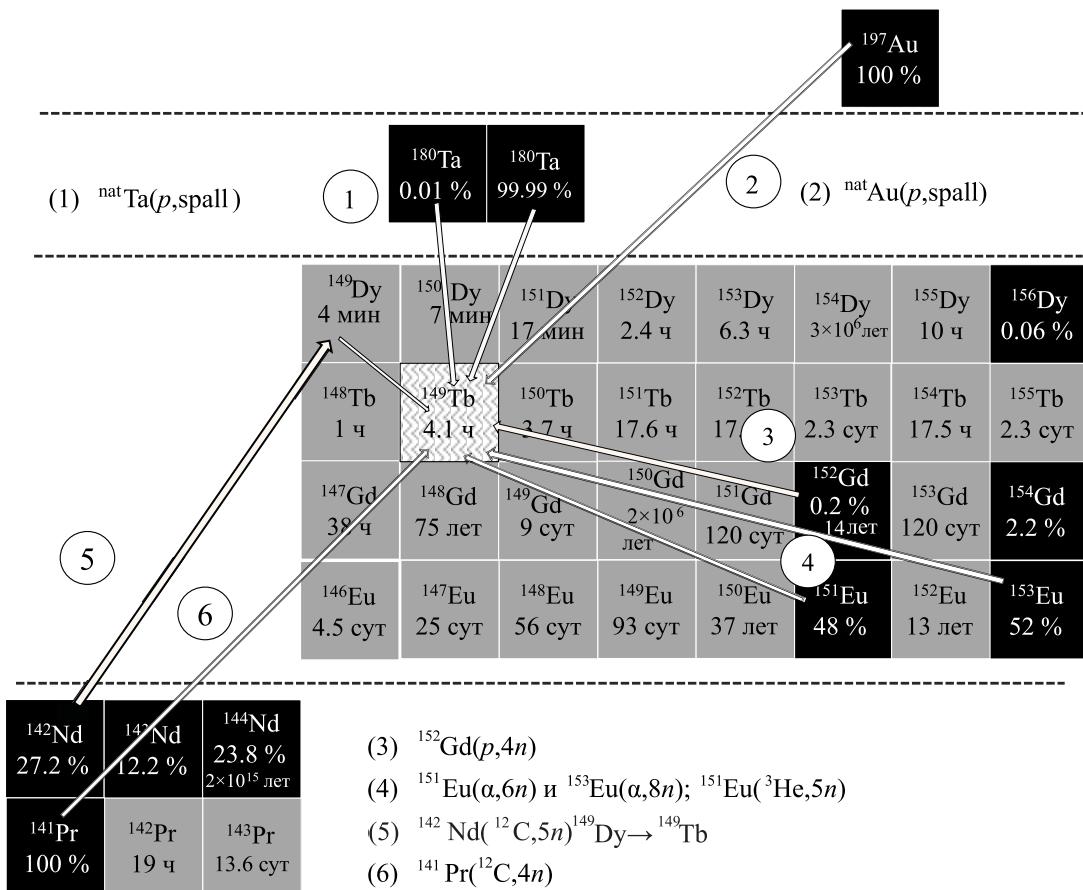


Рис. 1. Разработанные методы получения ^{149}Tb для ядерной медицины. Черным цветом выделены клетки с изотопами естественной смеси соответствующего элемента.

Таблица 2. Изученные экспериментально методы наработки ^{149}Tb

Реакция	Обогащение мишени	Энергия частиц, МэВ	Образующиеся другие изотопы Tb	Максимум сечения и/или выход	Ссылки
$^{197}\text{Au} + p$	Моноизотоп	600–3000	Присутствуют, количество не обсуждается	1.8 мбарн при 1750 МэВ	[6]
$^{nat}\text{Ta} + p$	Нет	200–450 300–1700	Изобары, количество не обсуждается	0.8 мбарн при 434 МэВ 20 мбарн при 1100 МэВ	[8] [12]
$^{151}\text{Eu} + ^3\text{He}$	97.5% ^{151}Eu	70→40 70→12	$A_{\text{Tb-151}} = (6.5–12)A_{\text{Tb-149}}$ $A_{\text{Tb-150}} = (2.6–5)A_{\text{Tb-149}}$ $^{150,151}\text{Tb}$	150 МБк/мкА	[18]
$^{152}\text{Gd} + p$	30.6% ^{152}Gd	66→30 68→58	$^{150–152}\text{Tb}$ $^{150–153}\text{Tb}$	100 мбарн при 47 МэВ (230 МБк/мкА) 250 мбарн при 45 МэВ; 2600 МБк/(мкА·ч) для 100%-ного ^{152}Gd 7 мбарн при 68 МэВ	[19] [20] [21]
$^{142}\text{Nd} + ^{12}\text{C}$	Нет	120	Не обсуждается	2.2 МБк/(мкА·ч)	[22]
	Нет	100	^{152}Tb	8.9 МБк/мкА	[23]
$^{141}\text{Pr} + ^{12}\text{C}$	Моноизотоп	66 71.5 79→44	Не обсуждается $A_{\text{Tb-151}} = 0.08A_{\text{Tb-149}}$ $A_{\text{Tb-150}} = 0.43A_{\text{Tb-149}}$ $^{150,151}\text{Tb}$	2.7 МБк/мкА 86 кБк/(мкА·ч) 27 мбарн при 62 МэВ	[24] [25]

Изученные методы получения ^{149}Tb без носителя систематизированы в табл. 2 и проиллюстрированы на рис. 1.

Впервые наработка ^{149}Tb изучалась в 1960-х гг., когда широко исследовались ядерные свойства α -излучающих лантанидов, получение которых простыми способами затруднительно или невозможно. Для этого использовали реакцию скальвания – облучение мишней протонами, ускоренными до единиц или десятков ГэВ, при котором происходит вылет из ядра мишени множества нуклонов и образуется большое количество изотопов с массовыми числами меньше, чем у материала мишени. Так, в ряде работ изучалось образование ^{149}Tb (или его материнского ^{149}Dy с $T_{1/2}$ около 4 мин) при облучении протонами фольг из моноизотопного ^{197}Au [6–10]. Экспериментальное определение функций возбуждения реакции $^{197}\text{Au}(p,spall)$ при энергиях протонов от 0.6 до 30 ГэВ показало, что максимум сечения находится в области энергии 1.7–1.8 ГэВ и составляет около 1.8 мбарн [6]. Было установлено, что в данных условиях

также образуются короткоживущие α -излучатели $^{150,151}\text{Dy}$ с $T_{1/2}$ 7 и 19 мин соответственно, распадающиеся в $^{150,151}\text{Tb}$ [7]. Позже были также исследованы функции возбуждения в области 0.2–0.45 ГэВ, максимум сечения составил 0.84 мбарн при 434 МэВ [8]. Несмотря на возможность наработки необходимых количеств ^{149}Tb таким методом, оставался открытym вопросом отделения его от других образующихся изотопов Tb и ядер других элементов. Проблема была позже решена путем масс-сепарации продуктов облучения после наработки. Так, в 1967 г. в CERN (Швейцария) запущена установка ISOLDE (Isotope Separator On Line DEvice), в конструкции которой реализована данная идея [11]. Пучок протонов энергии 1–1.4 ГэВ направлялся на мишень из Та фольги, которую после облучения нагревали и выдерживали при 2200°C, проводя ионизацию поверхности с помощью лазера. Изотопы в ионном состоянии разгонялись до 60 кэВ, разделялись с использованием масс-сепарации, после чего целевой нуклид отделяли от изобаров и дочерних продуктов радиохимическими

методами. Облучение на ISOLDE может быть использовано в том числе для получения достаточных для проведения медицинских процедур количеств конкретного изотопа после его отделения (соответствующим единицам ГБк). В работе [11] выход ^{149}Tb при облучении Та-мишени на ISOLDE составил 3.5 МБк/(мкА·ч), при этом было показано, что большая часть ^{149}Tb образуется при распаде ^{149}Dy . Изучены кумулятивные сечения реакций образования ^{149}Tb при облучении Та протонами энергии 0.3–1.7 ГэВ [12], показана сходимость данных с сечениями реакций при облучении ^{197}Au , проведенных в тех же условиях [6]. На сегодняшний день во всех опубликованных доклинических и клинических исследованиях ^{149}Tb был получен именно данным методом на ISOLDE [13–17].

Еще одним методом наработки ^{149}Tb является облучение Eu-мишней ядрами ^3He [18, 19]. Так, в работе [18] облучали обогащенные на 97.5% толстые мишени из $^{151}\text{Eu}_2\text{O}_3$ ядрами ^3He с энергией от 40 до 70 МэВ при среднем токе 0.1–0.2 мкА, определяя выходы изотопов Tb при насыщении. Для ^{149}Tb такой выход составил от ~3 МБк/мкА при 40 МэВ до 100 МБк/мкА при 70 МэВ. Однако, в каждом случае нарабатывались ядра $^{150–152}\text{Tb}$ с $T_{1/2}$, равным или большем, чем у ^{149}Tb , активность каждого из которых была от 0.8 до 12 раз больше, чем у ^{149}Tb . Таким образом, получение целевого изотопа с высокой радионуклидной чистотой в изученных условиях было невозможно, однако через 20 мин после облучения активность ^{149}Tb составила несколько МБк, поэтому такой метод получения может быть применен для обеспечения доклинических исследований. Позже сечения реакций $^{151}\text{Eu}(^3\text{He},\chi n)^{149–152}\text{Tb}$ были определены экспериментально при облучении стопки фольг из 97.5%-ного ^{151}Eu при энергии 70–12 МэВ [19]. Максимум сечения реакции образования ^{149}Tb находился при 47 МэВ и составил чуть менее 100 мбарн, что, по оценкам авторов, позволит наработать до 230 МБк/мкА. Диапазон энергий для получения ^{149}Tb с минимальным содержанием других ядер Tb составил от 40 до 70 МэВ, однако во всем диапазоне изученных энергий радионуклидная чистота была недостаточна для медицинского применения.

Получение ^{149}Tb по реакции $^{152}\text{Gd}(p,4n)$ исследовано в работе [20], в которой стопку гадолиниевых фольг, обогащенных по ^{152}Gd (30.6%), облучали протонами энергии 66–30 МэВ. Определено, что максимум сечения достигается при 45 МэВ и составляет 250 мбарн, а максимальный выход для обогащенной на 100% мишени, по расчетам авторов, составил 2600 МБк/(мкА·ч). Однако примерно при этой же энергии находится и максимум сечения реакции $^{155}\text{Gd}(p,4n)^{152}\text{Tb}$, составляющего около 800 мбарн. Так как ^{155}Gd неизбежно будет присутствовать в мишени в случае ее обогащения менее чем на 100%, то ^{149}Tb будет иметь невысокую радионуклидную чистоту. В то же время даже в случае максимально обогащенной мишени при облучении образуются в заметных количествах ядра ^{150}Tb и ^{151}Tb с $T_{1/2} = 3.7$ и 17.6 ч соответственно, а высокая стоимость обогащения Gd мишени негативно влияет на перспективность данного метода для практики. В недавней работе [21] путем облучения стопки ^{nat}Gd фольг (гадолиния естественного изотопного состава) определены сечения реакции $^{152}\text{Gd}(p,4n)^{149}\text{Tb}$ при энергиях до 70 МэВ, которые в диапазоне 60–70 МэВ составили лишь от 1 до 8 мбарн. В результате получение ^{149}Tb с высокой радионуклидной чистотой и достаточной активностью таким методом затруднительно.

На мощных ускорителях заряженных частиц возможна наработка ^{149}Tb при облучении мишней из Nd или Pr ядрами ^{12}C . Так, в работе [22] исследовали получение целевого нуклида, облучая тонкую мишень из $^{nat}\text{Nd}_2\text{O}_3$ (12 мг/см²) при энергии 108 МэВ, наработанная активность ^{149}Tb составила чуть менее 3 МБк. В этом случае ^{149}Tb образуется по реакции $^{142}\text{Nd}(^{12}\text{C},5n)^{149}\text{Dy} \rightarrow ^{149}\text{Tb}$, при этом содержание ^{142}Nd в природной смеси изотопов составляет 27.2%. В то же время в ^{nat}Nd также имеются шесть более тяжелых изотопов, из которых в условиях облучения образуются ядра ^{150}Dy и ^{151}Dy , быстро распадающиеся в ^{150}Tb и ^{151}Tb . В этой работе также дана оценка условий наработки необходимых для медицины количеств, согласно которой возможно получить 15–30 ГБк целевого нуклида на углеродном пучке с энергией 120 МэВ при токе 50–100 мкА за 10 ч, облучая толстую мишень из обогащенного ^{142}Nd (97%). Отношение активностей изотопов $^{150,151}\text{Tb}$ к активности ^{149}Tb в работе не изучалось.

Одновременная наработка $^{149,152}\text{Tb}$ для дальнейшего мечения антител путем бомбардировки ядрами ^{12}C тонких мишеней из металлических Nd и Pr исследована в работе [23]. В последнем случае на моноизотопном ^{nat}Pr нарабатывается ^{149}Tb по реакции $^{141}\text{Pr}(^{12}\text{C},4n)$. Nd мишени были облучены при 100 МэВ, а Pr мишени – при 66 МэВ. При этом в первом случае выход ^{149}Tb при насыщении составил 8.9 МБк/мкА, во втором – 2.7 МБк/мкА, т.е., несмотря на моноизотопный материал мишени, выход оказался в 3.5 раза меньше, чем в случае облучения Nd. В каждом случае показана возможность одновременной наработки ^{152}Tb вместе с ^{149}Tb для применения в качестве терапиостической пары, однако активность образующихся $^{150,151}\text{Tb}$ в работе не определялась.

Получение ^{149}Tb при облучении Pr исследовалось также в работах [24, 25]. В первом случае [24] энергия ядер ^{12}C составила 71.5 МэВ, и выход целевого изотопа при облучении тонкой Pr фольги в течение 9.3 ч составил 86 кБк/(мкА·ч). При этом суммарная активность примесей $^{150,151}\text{Tb}$ была равна половине от наработанной активности ^{149}Tb . Согласно оценке авторов, для наработки клинической дозы ^{149}Tb необходимо облучать такую же мишень в течение 1 ч при токе 1 мА. В работе [25] экспериментально определяли сечения реакций образования $^{149-151}\text{Tb}$, облучая Pr_6O_{11} , запечатанный в конверт из алюминиевой фольги, пучками ядер ^{12}C при энергии 79–44 МэВ. Авторы указывают на однозначную непригодность изученного метода для производства ^{149}Tb для медицинского применения из-за наличия значительной активности $^{150,151}\text{Tb}$ при энергиях до 70 МэВ. При дальнейшем увеличении энергии ионов возможно получение целевого изотопа в отсутствие других нуклидов Tb, но в этом случае максимальное сечение реакции его образования составляет лишь 12 мбарн.

На основании полученных результатов (табл. 2) можно заключить, что, несмотря на существование различных путей получения ^{149}Tb , для всех них требуются мощные ускорители, количество которых в мире мало. Основной проблемой изученных методов являются образование при облучении $^{150,151}\text{Tb}$ с соизмеримыми или большими $T_{1/2}$ и в ряде случаев низкие сечения основной ядерной реакции образования ^{149}Tb . Таким образом, использование ISOLDE до настоящего времени

остается единственным методом получения ^{149}Tb с высокой радионуклидной чистотой, однако единственная установка в мире, очевидно, не сможет удовлетворить мировой спрос на данный изотоп.

^{152}Tb . Ядро ^{152}Tb находится ближе к линии стабильности, чем ^{149}Tb , но, как и в случае последнего, при наработке неизбежно возникает проблема радионуклидной чистоты, так как соседние ядра $^{151,153}\text{Tb}$ обладают $T_{1/2}$ 17.6 ч и 2.3 сут соответственно. Существование данных ядер делает необходимым точный подбор энергии облучения. На сегодняшний день изучено несколько способов наработки ^{152}Tb (рис. 2, табл. 3).

Получение изотопов при облучении Ta на ISOLDE является одним из методов получения в том числе и ^{152}Tb [26], и во всех представленных работах по применению данного изотопа используется именно этот метод [16, 26–30].

В работах [20, 31–33] изучена наработка ^{152}Tb при облучении протонами Gd мишеней (естественного изотопного состава или обогащенных) по реакциям $^{152}\text{Gd}(p,n)^{152}\text{Tb}$ и $^{155}\text{Gd}(p,4n)^{152}\text{Tb}$. Первая реакция могла бы быть оптимальным способом получения ^{152}Tb , но недостатком ее использования является содержание ^{152}Gd в природной смеси, составляющее лишь 0.2%, в то время как содержание ^{155}Gd – 14.8%. Сечения реакций ^{nat}Gd с протонами в интервале 7–66 МэВ с шагом 1–2 МэВ исследовались в работе [31]. На основе экспериментальных данных показано, что максимум кумулятивного сечения достигает 100 мбарн при 35 МэВ и сохраняется до 66 МэВ. Однако при дальнейшем расчете сечений реакций образования продуктов облучения в исследованном диапазоне энергий установлено, что невозможно получить продукт с необходимой радионуклидной чистотой даже для мишени из 100%-ного ^{155}Gd . Таким образом, продемонстрирована невозможность использования ^{nat}Gd -мишеней для наработки ^{152}Tb для медицины. Дальнейшее экспериментальное исследование функций возбуждения реакции $^{155}\text{Gd}(p,4n)^{152}\text{Tb}$ при 66–32 МэВ показало, что максимум ее сечения находится при 39 МэВ и составляет 900 мбарн [20], в то же время образование нежелательных ядер Tb не изучалось. В работе [32] изучались сечения реакции $^{152}\text{Gd}(p,n)^{152}\text{Tb}$ при малых энергиях (до 8 МэВ), при этом было установлено, что при 5 МэВ

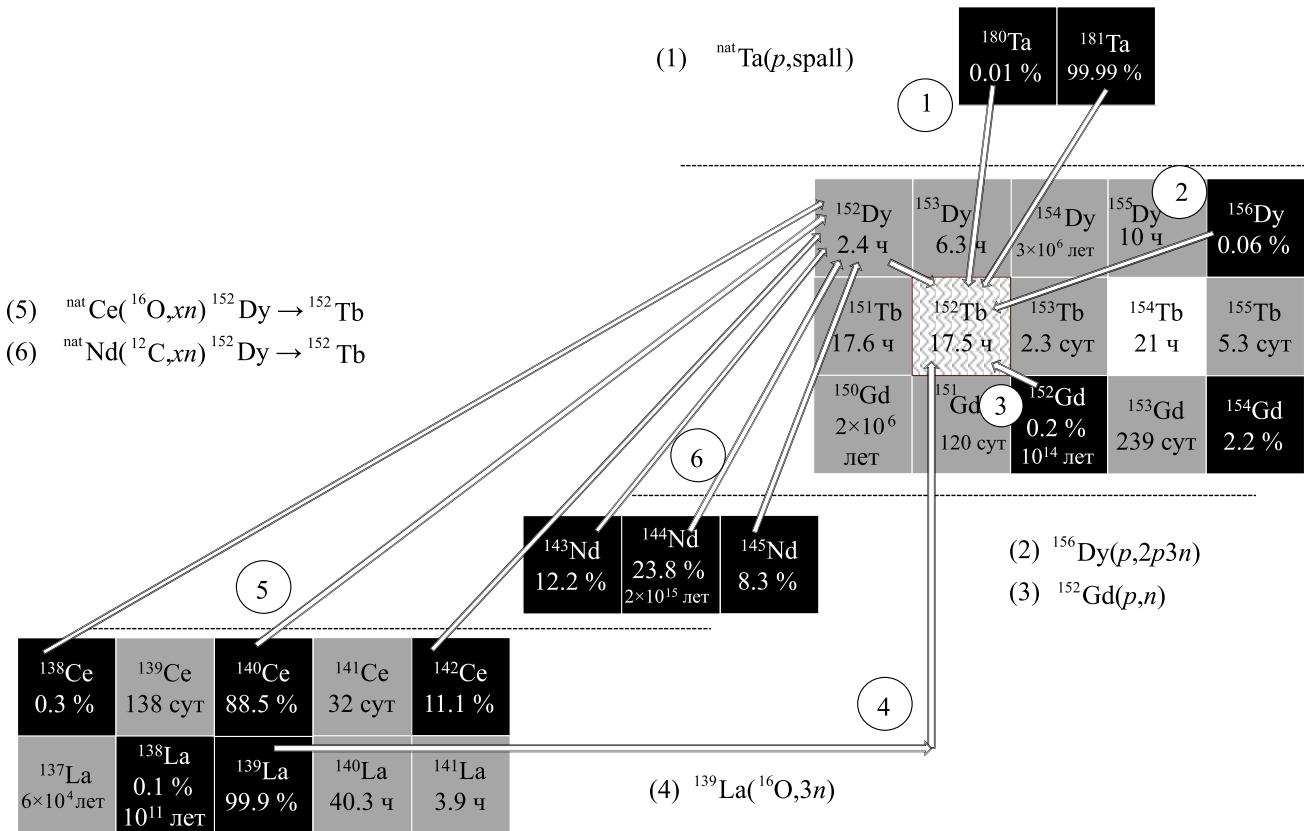


Рис. 2. Разработанные методы получения ${}^{152}\text{Tb}$ для ядерной медицины. Чёрным цветом выделены клетки с изотопами естественной смеси соответствующего элемента.

сечение не превышает 1 мбарн, а при дальнейшем увеличении энергии начинается образование ${}^{153}\text{Tb}$. Кёстер с соавт. [33] изучали радионуклидный состав облученных при 8 и 12 МэВ мишней из 99.9%-ного ${}^{152}\text{Gd}$, показав, что при 12 МэВ единственной примесью является ${}^{153}\text{Tb}$, активность которого не превышает 1% от активности ${}^{152}\text{Tb}$. Согласно полученным ранее функциям возбуждения данной реакции, при 10 и 11 МэВ содержание ${}^{153}\text{Tb}$ будет еще меньше. Таким образом, метод является перспективным, однако в данном случае стоимость обогащения мишени будет оказывать влияние на стоимость полученного ${}^{152}\text{Tb}$.

Наработка ${}^{152}\text{Tb}$ возможна также при облучении Ду мишней по реакции ${}^{156}\text{Dy}(p, 2p3n){}^{152}\text{Tb}$. В работе [34] изучены ее функции возбуждения при энергии до 65 МэВ. Из-за очень низкого содержания ${}^{156}\text{Dy}$ в естественной смеси изотопов (0.06%) максимум сечения составляет лишь 1 мбарн. В дополнение к этому, во всем изученном диапазоне энергии

нарабатываются другие ядра Tb, и, таким образом, метод не представляет интереса для практики.

Как и в случае ${}^{149}\text{Tb}$, ${}^{152}\text{Tb}$ можно получать с использованием пучков тяжелых ионов (${}^{12}\text{C}$ или ${}^{16}\text{O}$) [23, 35, 36]. Так, в работе [23] дана оценка отношения активности ${}^{152}\text{Tb}$ к ${}^{149}\text{Tb}$ при облучении ${}^{nat}\text{Nd}$ ядрами ${}^{12}\text{C}$. Основными реакциями являются ${}^{143}\text{Nd}({}^{12}\text{C}, 5n)$, ${}^{144}\text{Nd}({}^{12}\text{C}, 4n)$ и ${}^{145}\text{Nd}({}^{12}\text{C}, 3n)$, ведущие к образованию ${}^{152}\text{Dy}$ ($T_{1/2} = 2,4$ ч), который распадается в целевой ${}^{152}\text{Tb}$. Кумулятивный выход ${}^{152}\text{Dy}$ составил 22 МБк/(мкА·ч). Найак с соавт. получали ${}^{152}\text{Tb}$ при облучении ${}^{nat}\text{La}_2\text{O}_3$ (99.9% ${}^{139}\text{La}$) ядрами кислорода энергии 85 МэВ [35]. Основная реакция – ${}^{139}\text{La}({}^{16}\text{O}, 3n){}^{152}\text{Tb}$, при этом установлено, что на момент конца облучения активность ${}^{152}\text{Tb}$ составила 15 кБк, а активность ${}^{151}\text{Tb}$ в 2.5 раза больше. Наработка ${}^{152}\text{Tb}$ при облучении ${}^{nat}\text{CeO}_2$ ядрами ${}^{16}\text{O}$ энергии 80 МэВ изучена в работе [36]. Метод потенциально может быть применен для получения ${}^{152}\text{Tb}$, но требует подробного

Таблица 3. Экспериментально изученные методы наработки ^{152}Tb

Реакция	Обогащение мишени	Энергия частиц, МэВ	Образующиеся другие изотопы Tb	Максимум сечения и/или выход	Ссылки
$^{nat}\text{Ta} + p$	Нет	1000–1400	Изобары, количество не обсуждается	Нет данных	[26]
$^{152}\text{Gd} + p$	Нет	7–66	$^{151,153-156,160}\text{Tb}$	100 мбарн при 35–66 МэВ	[31]
	30.6% ^{152}Gd	1–8	Отсутствуют до 5 МэВ	100 мбарн при 8 МэВ; 0.1 мбарн при 5.5 МэВ	[32]
	99.9% ^{152}Gd	8 и 12	$A_{\text{Tb}-153} = 0.01A_{\text{Tb}-152}$ при 12 МэВ	Нет данных	[33]
$^{155}\text{Gd} + p$	99.9% ^{155}Gd	62–30	Нет данных	900 мбарн при 39 МэВ	[20]
$^{nat}\text{Dy} + p$	Нет	7–65	$A_{\text{Tb}-153-156} \geq 5A_{\text{Tb}-152}$	1 мбарн при 65 МэВ	[34]
$^{nat}\text{Nd} + ^{12}\text{C}$	Нет	100	^{149}Tb	22 МБк/(мкА·ч) для ^{152}Dy	[23]
$^{139}\text{La} + ^{16}\text{O}$	Моноизотоп	85	$A_{\text{Tb}-151} = 2.5A_{\text{Tb}-152}$	33 кБк/(мкА·ч)	[35]
$^{nat}\text{Ce} + ^{16}\text{O}$	Нет	80	$^{151,153}\text{Dy}$, $^{151,153}\text{Tb}$	Нет данных	[36]

исследования функций возбуждения для получения продукта с высокой радионуклидной чистотой.

Описанные выше методы наработки систематизированы в табл. 3, из данных которой видно, что оптимальными методами являются использование ISOLDE и облучение обогащенных на 100% мишеней из ^{152}Gd протонами при энергии чуть менее 12 МэВ. К их достоинствам можно отнести возможность наработки достаточных количеств ^{152}Tb при облучении, но методы также имеют свои недостатки: как было описано выше, ISOLDE – единственная в мире установка, а обогащение Gd мишени существенно повышает стоимость облучения. Методы облучения лантанидов тяжелыми ионами с целью получения ^{152}Tb требуют редких мощных ускорителей и долгого облучения.

155Tb. ^{155}Tb находится ближе к линии стабильности на нуклидной карте, чем $^{149,152}\text{Tb}$, но его соседние ядра $^{154,156}\text{Tb}$ ($T_{1/2}$ 21 ч и 5.4 сут соответственно) тоже являются радиоактивными и создают проблемы при наработке. В случае ^{154}Tb можно дождаться его полного распада для получения ^{155}Tb с высокой радионуклидной чистотой, но образования ^{156}Tb необходимо избегать. Изученные методы наработки ^{155}Tb представлены на рис. 3 и в табл. 4.

Прежде всего стоит отметить, что, как и другие изотопы тербия, ^{155}Tb может быть легко наработан с использованием протонов высокой энергии на ISOLDE [37].

Изучена наработка ^{155}Tb при облучении Gd мишеней α -частицами, протонами или дейtronами по реакциям $^{nat}\text{Gd}(\alpha,pxn)$, $^{nat}\text{Gd}(p,xn)$ и $^{nat}\text{Gd}(d,xn)$ [31, 38, 39]. При этом содержание каждого из изотопов Gd с массовыми числами 155–158 и 160 в естественной смеси изотопов составляет от 15 до 25%. Очевидно, что в случае таких мишеней велико количество образующихся примесей, особенно ^{156}Tb . В работе [38] исследованы функции возбуждения реакции $^{nat}\text{Gd}(\alpha,pxn)$ при энергии 80–14 МэВ. Установлено, что максимальное кумулятивное сечение образования ^{155}Tb наблюдается при энергиях больше 70 МэВ и составляет 300 мбарн. Во всем исследованном диапазоне энергий в продуктах облучения присутствуют также ядра $^{153,156,158-160}\text{Tb}$. Наработка ^{155}Tb при облучении ^{nat}Gd протонами энергии 66–7 МэВ исследована в работе [31]. Функция возбуждения имеет два пика при 21 и 37 МэВ (около 200 мбарн при каждой энергии). Согласно выполненным на основе экспериментов расчетам, при облучении мишени из 100%-ного ^{155}Gd при энергии 11 МэВ выход ^{155}Tb на толстой мишени будет составлять 5.6 МБк/(мкА·ч), при этом другие изотопы Tb будут отсутствовать. Однако такое обогащение мишени на практике трудно реализовать, и по этой причине метод не нашел применения. В работе [39] исследованы сечения реакций образования изотопов Tb при облучении ^{nat}Gd дейtronами энергии 21–4 МэВ. Максимум сечения составил 270 мбарн при 21 МэВ, однако, чтобы получить ^{155}Tb в отсутствие других изотопов Tb, в случае облучения Gd дейtronами тоже необходима

Таблица 4. Исследованные методы наработки ^{155}Tb

Реакция	Обогащение мишени	Энергия частиц, МэВ	Образующиеся другие изотопы Tb	Максимум сечения и/или выход	Ссылки
$^{nat}\text{Ta} + p$	Нет	1400	Изобары, количество не обсуждается	Нет данных	[37]
$^{nat}\text{Gd} + p$		66→7	Изотопы Tb в большом количестве	200 мбарн при 21 и 37 МэВ	[31]
$^{nat}\text{Gd} + d$		21→4		270 мбарн при 21 МэВ	[39]
$^{nat}\text{Gd} + \alpha$		80→14		300 мбарн при 70–80 МэВ	[38]
$^{nat}\text{Dy} + p$		4–64		50 мбарн при 65 МэВ	[41] [34] [43]
$^{nat}\text{Dy} + d$		50→3		5 мбарн при 50 МэВ	[42]
$^{nat}\text{Dy} + \alpha$		87→7	Изотопы Tb, A каждого из них не более $0.01A_{\text{Tb}-155}$	34 мбарн при 87 МэВ	[40]
$^{159}\text{Tb} + p$ $^{153}\text{Eu} + \alpha$	Моноизотоп Нет	66→8 27	^{157}Tb , количество не обсуждается ^{153}Gd , $^{153,154,154m2,156}\text{Tb}$, $A = (0.02–1.3)A_{\text{Tb}-155}$	520 мбарн при 48 МэВ 3 кБк/(мкА·ч)	[20] [44]
$^{148}\text{Nd} + ^{16}\text{O}$	100% ^{148}Nd	100→67	Не обсуждаются	1000 мбарн при 100 МэВ	[46]

мишень из 100%-ного ^{155}Gd . В результате всех приведенных исследований становится очевидно, что без 100%-ного обогащения мишени получение ^{155}Tb с использованием Gd мишней является непригодным для ядерной медицины.

Получение ^{155}Tb при облучении Dy мишней α -частицами, протонами и дейtronами исследовано в работах [34, 40–43]. Так, Гейосо с соавт. [40] изучали сечения реакций образования ядер Tb при облучении ^{nat}Dy α -частицами энергии 87→7 МэВ. Максимум сечения составил 34 мбарн при 87 МэВ, при этом сечение образования других изотопов было на два порядка ниже. Выход ^{155}Tb в данных условиях составил 50 МБк/(мкА·ч), что является перспективным результатом, но исследованный метод требует мощных ускорителей. В работе [41] представлены экспериментально определенные сечения реакции взаимодействия ^{nat}Dy с протонами энергии 36→4 МэВ. Основным каналом наработки ^{155}Tb в этом случае является реакция $^{156}\text{Dy}(p,2n)^{155}\text{Ho}$, после которой ^{155}Ho последовательно распадается в ^{155}Dy и ^{155}Tb с $T_{1/2}$ 48 мин и 10 ч. Заметно меньший вклад в получение целевого ядра вносит канал $^{nat}\text{Dy}(p,p_{xn})^{155}\text{Dy} \rightarrow ^{155}\text{Tb}$. Кумулятивное сечение образования ^{155}Tb имеет максимум в 1 мбарн при 36 МэВ, и такое низкое значение связано прежде

всего с низким содержанием ^{156}Dy в ^{nat}Dy . Позже теми же авторами были изучены сечения при 65→36 МэВ, при этом показано, что сечение достигает 50 мбарн при 65 МэВ [34]. Шахид с соавт. получили близкие значения сечений, облучая ^{nat}Dy протонами с энергией 45→4 МэВ [43]. Сечения реакций $^{nat}\text{Dy}(d,x)^{155}\text{Tb}$ изучены при энергии 50→3 МэВ, показано, что сечение образования ^{155}Tb составляет 5 мбарн при 50 МэВ [42]. В результате при облучении ^{nat}Dy α -частицами, протонами и дейtronами радионуклидная чистота целевого изотопа и сечение реакций являются слишком низкими для дальнейшего применения ^{155}Tb в медицине.

Изучены функции возбуждения реакции $^{159}\text{Tb}(p,5n)^{155}\text{Dy}$ при 66→8 МэВ, после прохождения которой ^{155}Dy распадается в ^{155}Tb [20]. Максимум сечения составляет 520 мбарн при 48 МэВ. Метод получения ^{155}Tb при облучении ^{159}Tb перспективен, так как при отделении наработанного ^{155}Dy от макроподколичества облученного Tb и его полном распаде возможно получение ^{155}Tb без носителя. Необходимо учитывать, что при оптимальной энергии облучения единственным радиоактивным изотопом Tb, образующимся после распада изотопов Dy вместе с ^{155}Tb , является ^{157}Tb с $T_{1/2}$

Таблица 5. Исследованные методы наработки ^{161}Tb

Реакция	Обогащение мишени	Поток или энергия частиц	Образующиеся другие изотопы Tb	Выход или удельная активность	Ссылки
$^{160}\text{Gd} + n$	98.2% ^{160}Gd Нет	$10^{14} n/(\text{см}^2 \cdot \text{с})$	$A_{\text{Tb}-160} = 3 \times 10^{-5} A_{\text{Tb}-161}$	4.03 ТБк/мг	[49]
		$10^{15} n/(\text{см}^2 \cdot \text{с})$		4.2 ТБк/мг	
$^{nat}\text{Gd} + d$		60→7 МэВ	$A_{\text{Tb}-160} = (0.7-2)A_{\text{Tb}-161}$	3.5 МБк/(мкА·ч)	[51]
$^{nat}\text{Dy} + p$		65→7 МэВ	$^{151-156}\text{Tb}$ в больших количествах	3 МБк/(мкА·ч)	[34]
$^{nat}\text{Dy} + \alpha$		87→7 МэВ	$^{155,156,160}\text{Tb}$ в больших количествах	0.1 МБк/(мкА·ч)	[40]

99 лет. Присутствие долгоживущего изотопа крайне нежелательно, однако сечение реакции образования ^{157}Dy в четыре раза ниже, и, как следствие, активность ^{157}Tb может оказаться незначительной и приемлемой для применения ^{155}Tb в медицине.

Показано, что ^{155}Tb образуется также при облучении $^{nat}\text{Eu}_2\text{O}_3$ α -частицами энергии 27 МэВ по реакции $^{153}\text{Eu}(\alpha,2n)$ [44], при этом выход ^{155}Tb составляет 3 кБк/(мкА·ч). Вероятно, при исследовании функций возбуждения возможно

подобрать более подходящую энергию пучка, при которой наработанная активность соседних ядер $^{154,156}\text{Tb}$ будет пренебрежимо мала.

Исследовано получение ^{155}Tb при взаимодействии ^{148}Nd с ядрами ^{16}O при энергии 100→67 МэВ [45, 46]. Установлено, что максимум сечения реакции образования ^{155}Tb составил 1000 мбарн при 100 МэВ, но наработка других ядер Tb в работе не обсуждается.

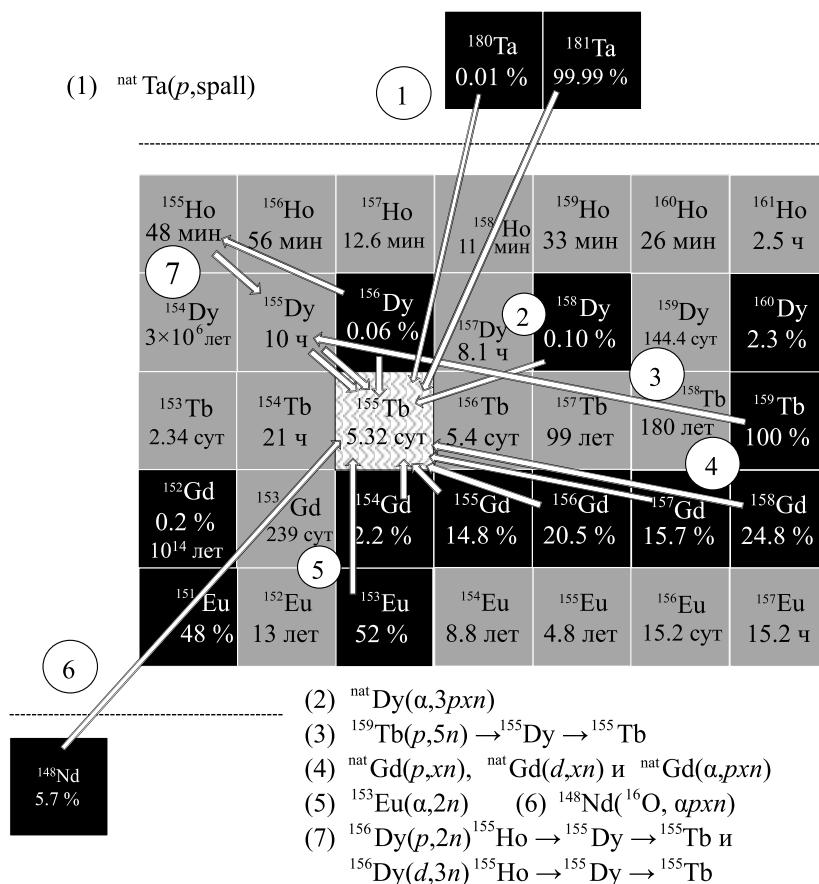


Рис. 3. Разработанные методы получения ^{155}Tb для ядерной медицины. Чёрным цветом выделены клетки с изотопами естественной смеси соответствующего элемента.

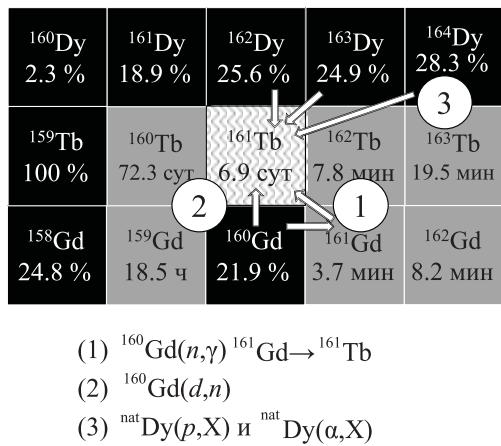


Рис. 4. Разработанные методы получения ^{161}Tb для ядерной медицины. Чёрным цветом выделены клетки с изотопами естественной смеси соответствующего элемента

При рассмотрении изученных данных (табл. 4) видно, что основная проблема получения ^{155}Tb – большое количество изотопов в природных смесях материала мишени. Перспективным методом является использование ISOLDE (таким методом ^{155}Tb был получен во всех опубликованных *in vivo* экспериментах с ним [16, 47, 48]), а также облучение моноизотопного ^{159}Tb и обогащенных мишней из ^{155}Gd . Таким образом, отсутствие простых методов получения и необходимость использования ускорителей с высокой энергией или дорогих мишней сдерживает производство ^{155}Tb для ядерной медицины.

^{161}Tb . ^{161}Tb находится на нуклидной карте близко к линии стабильности, что позволяет получать его с помощью легко реализуемых реакций (рис. 4). Изученные методы наработки ^{161}Tb приведены в табл. 5.

Основным способом наработки ^{161}Tb является облучение ^{160}Gd нейтронами, при этом образуется ^{161}Gd с $T_{1/2} = 3.7$ мин, распадающийся в ^{161}Tb . Сечение захвата тепловых нейтронов для ^{160}Gd составляет около 1500 мбарн. Содержание ^{160}Gd в ^{nat}Gd около 22%, поэтому во избежание образования других ядер Gd при облучении (прежде всего ^{159}Gd , который будет распадаться в стабильный ^{159}Tb и снижать удельную активность) необходимо использовать обогащенные мишени по ^{160}Gd . Так, в работе [49] получали ^{161}Tb облучением обогащенной мишени из 98.2%-ного ^{160}Gd , содержащей не более 0.4% каждого из других

изотопов Gd. В результате облучения потоком нейтронов $10^{14} \text{ см}^{-2} \cdot \text{с}^{-1}$ в течение 2 недель, а затем – $8 \times 10^{14} \text{ см}^{-2} \cdot \text{с}^{-1}$ в течение 1 недели активность ^{161}Tb на момент конца облучения составила 15 ГБк. Также экспериментально показана возможность наработки ^{161}Tb с использованием в качестве источника нейтронов реакции $^{9}\text{Be} + p$ при 18 МэВ, проведенной на циклотроне [50].

Альтернативой получению ^{161}Tb с использованием нейтронов может выступать применение циклотрона, на котором возможно получение ^{161}Tb по двум реакциям: $^{160}\text{Gd}(d,p)^{161}\text{Gd} \rightarrow ^{161}\text{Tb}$ и $^{160}\text{Gd}(d,n)^{161}\text{Tb}$. В этом случае также необходимо высокое обогащение мишени по ^{160}Gd . В работе [51] исследовались кумулятивные сечения образования ^{161}Tb по указанным реакциям при энергии дейтронов 50–5 МэВ. Установлено, что максимум сечения составляет 300 мбарн при энергии дейтронов 10 МэВ, но в изученных условиях облучений всегда дополнительно образуется ^{160}Tb с $T_{1/2} = 72$ сут по реакции $^{160}\text{Gd}(d,2n)^{160}\text{Tb}$. При этом сечение реакции образования ^{160}Tb во всем изученном диапазоне составляет от 70 до 200% от кумулятивного сечения образования ^{161}Tb . Таким образом, авторами сделан вывод о непригодности такого метода наработки ^{161}Tb для ядерной медицины.

В работах [34, 40] изучена наработка медицинских изотопов Tb (в том числе ^{161}Tb) при облучении ^{nat}Dy протонами и α -частицами. Как и в случае $^{152,155}\text{Tb}$, такой метод неприемлем для ядерной медицины по причине большого количества ядер Tb в продуктах облучения и низких сечений.

Таким образом, из рассмотренных данных (табл. 5) видно, что единственный адекватный метод получения ^{161}Tb для ядерной медицины – использование реактора или других источников нейтронов. Другие изученные методы имеют недостатки, делающие применение данных методов невозможным.

В целом из рассмотренных в данном разделе методов наработки изотопов Tb для ядерной медицины можно сделать следующие заключения. Наработка ^{149}Tb с высокой радионуклидной чистотой возможна в настоящее время только на ISOLDE. Реакция скальвания также является оптимальным способом получения $^{152,155}\text{Tb}$, при этом для

обоих данных изотопов возможна наработка из обогащенных на 100% Gd мишней на компактных циклотронах. ^{155}Tb с высокой чистотой также может быть получен по реакции $^{159}\text{Tb}(p,5n)^{159}\text{Dy} \rightarrow ^{155}\text{Tb}$, которая требует более мощных циклотронов, но не требует обогащения мишней. Единственным оптимальным способом получения ^{161}Tb является облучение Gd мишней в реакторе. Таким образом, среди четырех изотопов Tb на сегодняшний день получение $^{149,152,155}\text{Tb}$ существенно сдерживается трудностями их наработки, и лишь для ^{161}Tb такие проблемы отсутствуют.

МЕТОДЫ ВЫДЕЛЕНИЯ ИЗОТОПОВ ТЕРБИЯ БЕЗ НОСИТЕЛЯ ИЗ РАЗЛИЧНЫХ ОБЛУЧЕННЫХ МИШЕНЕЙ

Необходимые для ядерной медицины изотопы без носителя должны быть выделены из облученных мишней с максимальными выходами и высокой степенью очистки. При этом особенностью выделения является то, что целевой изотоп в ультрамальных количествах должен быть отделен от макроподобных мишней. При этом существующие методы разделения, макроподобные, например, Gd и Tb не могут быть применены в медицине для выделения Tb без дополнительного изучения возможности разделить с помощью таких методов макроподобных Gd (материала мишни) и микроподобных Tb (медицинского изотопа). В связи с этим в данном обзоре рассмотрены работы, в которых проводили разделение макроподобных материала мишни и микроподобных наработанного Tb, а также, в случае их присутствия, микроподобных изотопов других элементов. В литературе описано отделение Tb от изобаров, образующихся при получении на ISOLDE, соседних лантанидов (Eu, Gd) а также Nd, Pr, La и Ce при получении целевых изотопов Tb на ускорителях с высокой энергией.

В случаях наработки ^{149}Tb на ISOLDE требуется дальнейшая очистка от дочерних ^{149}Gd и ^{145}Eu и от ^{133}Ce и ^{133}La , образовавшихся из изобаров – ионов $^{133}\text{CeO}^+$ и $^{133}\text{LaO}^+$ массой 149 а.е.м. [13–17]. Разделение проводят обычно на катионообменной смоле Aminex A5, в качестве элюента выступает α -гидроксизобутановая кислота (α -HIBA). Сначала

элюируется Tb(III) раствором 0.25 М α -HIBA, затем последовательно другие лантаниды раствором 0.5 М α -HIBA. Очистка ^{152}Tb от изобаров возможна таким же методом. В недавней работе [37] ^{155}Tb был выделен из продуктов облучения Та-мишени на ISOLDE, при этом в случае масс-сепарации вместе с ^{155}Tb выделяется $^{139}\text{CeO}^+$. На первой стадии разделения в этой работе использовали анионообменную смолу AG1 для удаления фрагментов Au и Zn – материалов подложки. На второй стадии применяли экстракционно-хроматографические сорбенты TEVA или UTEVA (основа – четвертичные аммониевые соли и дипентилпентилфосфонат соответственно), позволившие выделить ^{155}Tb в среде 8 М HNO_3 . Выход целевого изотопа за всю процедуру очистки составил 95%, радионуклидная чистота – более 99.9%.

Получение ^{161}Tb предполагает его выделение из облученного Gd_2O_3 ; методы такого разделения представлены в работах [49, 52–54]. Одним из методов разделения является катионообменная хроматография на сорбенте Aminex A6 [49]. Облученную мишень, содержащую ^{161}Tb и следовые количества наработанного Dy, растворяли в HNO_3 , упаривали раствор досуха, растворяли в растворе NH_4Cl с pH 3, после чего Gd, Dy и ^{161}Tb сорбировали на колонке. Затем раздельно элюировали Dy(III) и Tb(III) 0.13 М раствором α -HIBA с pH 4.5 и Gd(III) – 0.5 М раствором α -HIBA. Далее проводили очистку фракций, содержащих Tb, на катионообменной смоле AG 50W-X8, после которой получали Tb(III) в солянокислом растворе. В работе [52] исследовалось отделение ^{161}Tb от макроподобных Gd методом экстракционной хроматографии на сорбенте LN resin (основа – ди-(2-этилгексил)фосфорная кислота, Д2ЭГФК). При изучении коэффициентов распределения Gd(III) и Tb(III) на данном сорбенте было установлено, что максимальное различие в коэффициентах наблюдается в растворах 0.7–0.8 М HNO_3 [52]. Авторы продемонстрировали возможность количественного разделения путем последовательного элюирования Gd(III) в 0.8 М HNO_3 и Tb(III) в 3 М HNO_3 . Позже тем же коллективом авторов [53] показано, что в случае облученной мишени массой 100 мг наблюдалось заметное снижение выхода Tb(III) по сравнению с тестовыми экспериментами. Таким образом,

в оптимальных условиях разделения возможен выход ^{161}Tb не более 61%. В работе [54] показана возможность получения ^{161}Tb , выделенного из 5 мг Gd_2O_3 описанным выше методом, с радионуклидной иadioхимической чистотой >99%.

Как указано выше, $^{149,152,155}\text{Tb}$ могут быть получены облучением мишеней из Eu α -частицами или ядрами ^3He , при этом образуются следовые количества изотопов Gd. Для выделения изотопов Tb предложен двухстадийный метод разделения, включающий отделение основной массы Eu путем его восстановления в растворе до Eu(II) и осаждения в форме нерастворимого EuSO_4 [44]. Дальнейшее разделение оставшегося Eu и микротомичеств наработанных Gd и Tb проведено методом экстракционной хроматографии с использованием LN resin. Выход Tb за две стадии разделения без учета распада составил 90%, время разделения не превышало 2 ч, коэффициент разделения Eu/Tb – 5×10^5 .

Выделение Tb из облученных Pr мишеней с выходом 99% описано в работе [15]. Для отделения Tb от материала мишени и следовых количеств Gd использовали несколько актов экстракции и реэкстракции раствором Д2ЭГФК в циклогексане.

Метод выделения изотопов Tb из облученной Nd мишени предложен в работе [22]. Мишень растворяли в 2 М HCl, переносили раствор на колонку с катионообменной смолой Dowex 50, элюировали Tb(III) раствором 0.35 М α -НІВА, при этом выход составил не менее 90%. В другой работе Nd мишень растворяли в 6 М HNO_3 , упаривали раствор досуха, растворяли в 0.16 М α -НІВА, элюировали через катионообменную смолу Aminex A5 [23]. В процессе разделения с колонки последовательно элюировались Nd(III), Dy(III), Tb(III), Gd(III). Затем Tb фракции упаривали, прокаливали осадок при температуре 450°C для разложения α -НІВА, выход за все стадии разделения составил 96%.

Для разделения макротомичеств La и микротомичеств Tb был успешно применен метод экстракции [35]. С помощью многократной экстракции Tb раствором Д2ЭГФК из 0.1 М HCl и реэкстракции в 1 М HCl было достигнуто количественное выделение Tb.

При получении изотопов Tb путем облучения Семишеней тяжелыми ионами нарабатывались также

$^{151-153}\text{Dy}$ [36]. Tb выделяли методом многократной экстракции–реэкстракции раствором Д2ЭГФК, его выход при этом составил 60%.

Изученные методы разделения систематизированы в табл. 6. Из данных таблицы видно, что для всех методов наработка изотопов Tb, несмотря на сложность задачи выделения изотопов Tb, включаяющей их отделение от большой массы лантанидов (материала мишени) и изотопов других образующихся при наработке лантанидов, разработаны методы, обеспечивающие количественное выделение изотопов Tb и высокую степень очистки. Чаще всего при этом используются ионообменная хроматография с раствором α -НІВА в качестве элюента или экстракционная хроматография с сорбентом на основе Д2ЭГФК. Стоит отметить, что единственным исключением является выделение ^{161}Tb из облученного Gd, где при увеличении массы мишени наблюдается снижение выхода.

ПЕРСПЕКТИВЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ИЗОТОПОВ ТЕРБИЯ В ЯДЕРНОЙ МЕДИЦИНЕ

На сегодняшний день исследования по применению изотопов Tb в ядерной медицине включают в себя описание *in vitro* и *in vivo* экспериментов, контроль качества и клинические исследования, и полученные данные систематизированы в работах [2–5, 55, 56], основанных на использовании отдельных изотопов Tb. В настоящем же обзоре рассмотрены основные достижения проведенных экспериментов по наработке, выделению и применению всех изотопов Tb, что дает возможность провести сравнение достигнутых на сегодняшний день успехов в наработке и выделении изотопов Tb с успехами в их применении. Кроме того, перечислены использованные в работах хелаторы и условия связывания изотопов Tb с ними.

^{149}Tb показал эффективность против лейкемических клеток *in vitro* при мечении данным изотопом моноклонального антитела WM-53 [13]. В работе [14] проводили сравнение цитотоксичности меченного ^{149}Tb и ^{213}Bi моноклонального антитела *d9*, при этом было установлено, что эффект от α -излучения ^{149}Tb ниже при той же активности ^{213}Bi , но больший $T_{1/2}$ позволяет проводить более точный контроль качества РФП на основе

Таблица 6. Методы выделения изотопов тербия без носителя из различных облученных мишеней

Материал мишени	Другие элементы без носителя	Изотопы Tb, которые можно выделить	Метод разделения	Выход, %	Ссылки
Ta	Gd, Eu, Ce, La	^{149}Tb	Масс-сепарация, затем ионообменная хроматография	~50	[15]
	Ce	$^{152,155}\text{Tb}$		95	[37]
Gd	Dy	^{161}Tb	Ионообменная хроматография Экстракционная хроматография	90	[49]
	—	—		100 (5 мг) 61 (100 мг)	[52, 54]
Eu	Gd	$^{149,152,155}\text{Tb}$	Осаждение, затем экстракционная хроматография	90	[44]
	—	—		99	[15]
Pr	Gd	^{149}Tb	Экстракция Ионообменная хроматография	90	[22]
	—	$^{149,152,155}\text{Tb}$		96	[23]
Nd	Dy, Gd	—	Экстракция	100	[35]
	—	—		60	[36]
La	—	^{152}Tb	—	—	—
Ce	Dy	—	—	—	—

^{149}Tb . Продемонстрирована *in vivo* возможность уничтожения конъюгатом ^{149}Tb с моноклональным антителом Rituximab одиночных лейкемических клеток [15]. Изучено *in vivo* биораспределение и терапевтический эффект противолейкемического конъюгата см09, меченного каждым из четырех изотопов тербия, показавших и положительный терапевтический эффект (в случае ^{149}Tb и ^{161}Tb), и возможность визуализации опухолей методами ПЭТ (^{152}Tb) и ОФЭКТ ($^{155,161}\text{Tb}$) [16]. Умбрихт с соавт. [17], используя мышнюю модель, показали возможность применения конъюгата ^{149}Tb -PSMA-617 как для терапии нейроэндокринных опухолей, так и для их визуализации методом ПЭТ.

В недавних исследованиях были проведены доклинические испытания меченного комплексом ^{152}Tb -DOTANOC (структурные формулы описанных в данном разделе хелаторов представлены на рис. 5) соматостатинового рецептора [28]. В результате эксперимента было показано, что качество ПЭТ-визуализации с использованием ^{152}Tb не уступает ОФЭКТ-визуализации с использованием того же соединения, меченного ^{177}Lu , и, следовательно, комплекс ^{152}Tb может быть применен для оценки распределения терапевтического изотопа ^{177}Lu . Недавно впервые были проведены клинические исследования комплекса ^{152}Tb -DOTATOC, показавшие возможность визуализации нейроэндокринных новообразований, в том числе метастазов малого размера [27].

Продемонстрирована возможность визуализации биораспределения комплекса ^{152}Tb методом ПЭТ, результаты которой сходятся с данными *ex vivo*, что позволяет вычислять дозовую нагрузку, создаваемую данным изотопом для каждого органа [29]. В работе [30] проведены доклинические и клинические исследования, в ходе которых была успешно визуализирована аденокарциома простаты с использованием конъюгата ^{152}Tb -PSMA-617.

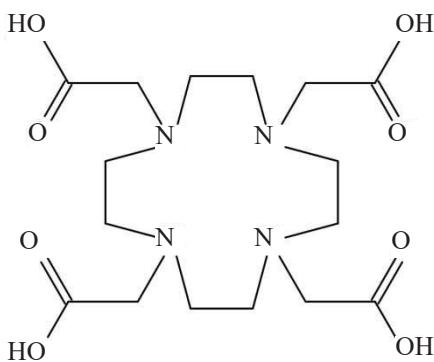
В работе [47] продемонстрирована возможность визуализации опухолей мышей с использованием ^{155}Tb , связанного с четырьмя различными биоконъюгатами. Джейкобсон с соавт. изучили биораспределение пористых кремниевых наночастиц, связанных с ^{155}Tb и покрытых мембранными эритроцитами, в организме мышей и показали, что такие конъюгаты могут быть в дальнейшем использованы в медицине с применением всех четырех изотопов Tb [48].

В исследовании [49] продемонстрирована *in vivo* возможность получения ОФЭКТ-изображений с использованием ^{161}Tb -DOTATATE, более качественных в сравнении с ^{177}Lu -DOTATATE. Грюнберг с соавт. в *in vitro* и *in vivo* исследованиях установили [57], что некоторые конъюгаты на основе ^{161}Tb могут эффективнее, чем конъюгаты на основе ^{177}Lu , уничтожать и визуализировать новообразования, содержащие характерный для многих опухолей белок L1CAM. Показано *in vitro* и *in vivo*, что ^{161}Tb в составе конъюгата см09

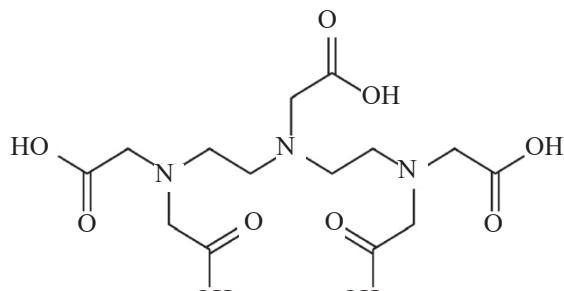
также эффективнее уничтожает раковые клетки двух выбранных линий [58]. В результате *in vivo* экспериментов установлено [59], что применение ^{161}Tb -см09 не создает дополнительной дозовой нагрузки для почек в сравнении с ^{177}Lu -см09, несмотря на испускание электронов конверсии и Оже-электронов. Применение ^{161}Tb -PSMA-617 *in vitro* и *in vivo* против опухолей простаты показало преимущества перед ^{177}Lu -PSMA-617 [60]. В работе [61] предложены новые комплексы, меченные ^{161}Tb , для потенциального применения в ядерной медицине. Marin с соавт. установили клинические протоколы для оптимальной визуализации поведения ^{161}Tb методом ОФЭКТ [62].

В перечисленных выше работах для хелатирования изотопов Tb использовали широко применяемые в РФП на основе лантанидов хелаторы DOTA, DTPA и производные DOTA (рис. 5). Известной проблемой связывания лантанидов с

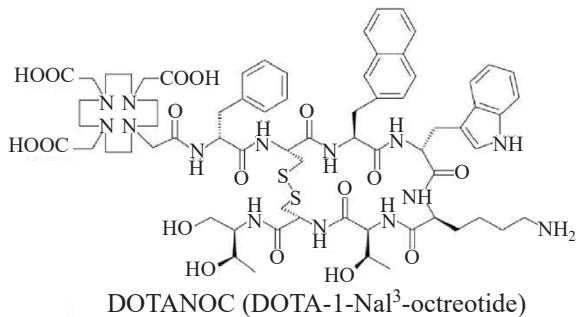
соединениями данного типа является медленная кинетика комплексообразования, которая в случае использования быстро распадающихся изотопов является серьезным недостатком. Как правило, для быстрого и количественного связывания лантанидов с DOTA используют растворы с pH 4–6, которые нагревают почти до температуры их кипения [5]. В работе [2] ^{149}Tb связывали с DOTA в растворе L-лактата с pH 4.7 при 95°C, при этом количественное связывание достигалось за 10 мин. В другой методике количественное мечение было проведено в тех же условиях за 15 мин из раствора α -НИВА, в котором выделяли ^{149}Tb [16]. В случае связывания ^{161}Tb , который распадается значительно медленнее, мечение проводили в течение 1 ч при слабом нагревании (при 37°C) из ацетатного буфера [57]. В работе [13] ^{149}Tb связывали с циклическим ангидридом DTPA в растворе ацетатного буфера с pH 7 за 30 мин. Связывание изотопов Tb с DOTANOC, DOTATOC и DOTATATE проводили при 95°C из



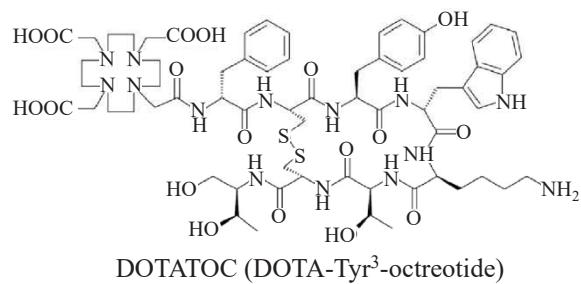
DOTA (1,4,7,10-tetraazacyclododecanetetraacetic acid)



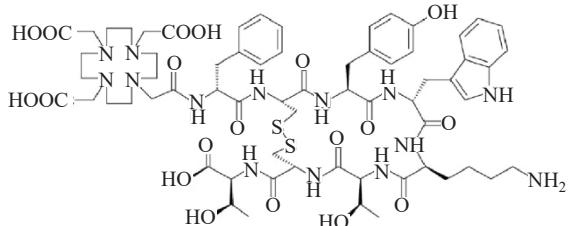
DTPA (diethylenetriaminepentaacetic acid)



DOTANOC (DOTA-1-Nal³-octreotide)



DOTATOC (DOTA-Tyr³-octreotide)



DOTATATE (DOTA-(Tyr³)-octreotate)

Рис. 5. Использованные в работах хелаторы для связывания изотопов Tb.

Таблица 7. Современное состояние исследований, связанных с изотопами $^{149,152,155,161}\text{Tb}$

Изотоп	Оптимальные методы наработки из изученных	Выделение из облученной мишени	Стадия исследований по применению
^{149}Tb	Ta(p ,spall)	Изучено	Доклинические
^{152}Tb	Ta(p ,spall), $^{152}\text{Gd}(p,n)$	Изучено	Клинические
^{155}Tb	Ta(p ,spall), $^{155}\text{Gd}(p,n)$, $^{159}\text{Tb}(p,5n)^{159}\text{Dy} \rightarrow ^{155}\text{Tb}$	Изучено	Доклинические
^{161}Tb	$^{160}\text{Gd}(n,\gamma)^{161}\text{Gd} \rightarrow ^{161}\text{Tb}$	Изучено	Доклинические

растворов α -НИВА или ацетатного буфера в течение 15–40 мин [27, 28, 49]. С одной стороны, схожесть химических свойств лантанидов позволяет хелатировать Tb уже известными соединениями, но с другой – необходимость нагревания при синтезе комплексов создает предпосылки для исследований, направленных на поиск новых хелаторов, лишенных такого недостатка, что особенно актуально в случае ^{149}Tb с его $T_{1/2} = 4$ ч.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящем обзоре представлены результаты исследований по наработке, выделению и применению четырех изотопов Tb, перспективных для использования в ядерной медицине; данные систематизированы в табл. 7.

Показано, что изученные методы наработки изотопов $^{149,152,155}\text{Tb}$ в отличие от методов наработки ^{161}Tb имеют трудности, поэтому разработка новых методов и оптимизация изученных является актуальной задачей.

Для каждого из изученных радионуклидов Tb существуют методы выделения из соответствующих облученных мишеней без носителя.

Сегодня широко изучается применение $^{149,152,161}\text{Tb}$, в то время как сведения об исследованиях с ^{155}Tb ограничены. Показано, что ^{149}Tb перспективен для таргетной альфа-терапии, в том числе предложено его терапевтическое применение, основанное на испускании им позитронов. ^{152}Tb перспективен для ПЭТ, что подтверждается недавними клиническими исследованиями РФП на его основе. Наконец, ^{161}Tb по результатам многих исследований является лучшей альтернативой ^{177}Lu , который также нарабатывают в реакторе. Для связывания изотопов Tb использовали широко применяемые в РФП на основе лантанидов хелаторы, которые

образуют с ними устойчивые комплексы, но комплексообразование характеризуется медленной кинетикой. Предположительно, одним из новых направлений исследований с изотопами Tb станет поиск хелатора, лишенного таких недостатков.

В заключение можно отметить, что, хотя коммерческое производство изотопов тербия к настоящему времени не налажено и только одна установка в мире может производить $^{149,152,155}\text{Tb}$, все изученные изотопы обладают большим потенциалом применения в медицине, и, несомненно, будут появляться все новые исследования, нацеленные на создание соответствующих РФП.

БЛАГОДАРНОСТИ

Автор благодарит академика Б.Ф. Мясоедова и С.Е. Винокурова (лаборатория радиохимии ГЕОХИ РАН) за полезные комментарии к работе.

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта № 20-13-50166.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Blower P.J. // Dalton Trans. 2015. Vol. 44, N 11. P. 4819–4844.
2. Müller C., Reber J., Haller S., Dorrer H., Köster U., Johnston K., Zhernosekov K., Türler A., Schibliet R. // Pharmaceuticals. 2014. Vol. 7, N 3. P. 353–365.

3. *Uusijärvi H., Bernhardt P., Rosch F., Helmut R., Maecke H.R., Forssell-Aronsson E.* // *J. Nucl. Med.* 2006. Vol. 47, N 5. P. 807–814.
4. *Müller C., Domnanich K.A., Umbricht C.A., van der Meulen N.P.* // *Br. J. Radiol.* 2018. Vol. 91, N 1091. ID 20180074.
5. *Talip Z., Favaretto C., Geistlich S., van der Meulen N.P.* // *Molecules.* 2020. Vol. 25, N 4. P. 966.
6. *Franz E.M., Friedlander G.* // *Nucl. Phys.* 1966. Vol. 76. P. 123–128.
7. *Charalambus S.* // *Nucl. Phys., Sect. A.* 1967. Vol. 94, N 1. P. 26–32.
8. *Heydecker H.R.* // *Nucl. Phys., Sect. A.* 1972. Vol. 196. P. 156–160.
9. *Stehney A.F., Steinberg E.P.* // *Nucl. Instrum. Meth.* 1968. Vol. 59, N 1. P. 102–108.
10. *Steinberg E.P., Stehney A.F., Stearns C., Spaletto I.* // *Nucl. Phys. A.* 1968. Vol. 113, N 2. P. 265–271.
11. *Köster U., Fedoseyev V.N., Andreyev A.N., Bergmann U.C., Catherall R., Cederkäll J., Dietrich M., De Witte H., Fedorov D.V., Fraile L., Franchoo S., Fynbo H., Georg U., Giles T., Gorska M., Hannawald M., Huyse M., Joinet A., Jonsson O.C., Kratz K.L., Kruglov K., Lau Ch., Lettry J., Mishin V.I., Oinonen M., Partes K., Peräjärvi K., Pfeiffer B., Ravn H.L., Seliverstov M.D., Thirolf P., Van de Vel K., Van Duppen P., Van Roosbroeck J., Weissman L.* // *Nucl. Instrum. Methods Phys. Res. Sect. B: Beam Interact. Mater. At.* 2003. Vol. 204. P. 347–352.
12. *Verhoeven H., Cocolios T.E., Dockx K., Farooq-Smith G.J., Felden O., Formento-Cavaier R., Gebel R., Köster U., Neumaier B., Scholten B., Spahn I., Spellerberg S., Stamati M.E., Stegemann S.* // *Nucl. Instrum. Meth. Phys. Res. Sect. B Beam Interact. Mater. At.* 2020. Vol. 463. January. P. 327–329.
13. *Abbas Rizvi S.M., Henniker A.J., Goozee G., Allen B.J.* // *Leuk. Res.* 2002. Vol. 26, N 1. P. 37–43.
14. *Miederer M., Seidl C., Beyer G.-J., Charlton D.E., Vranješ-Durić S., Comor J.J., Huber R., Nikula T., Apostolidis C., Schuhmacher C., Becker K.-F., Senekowitsch-Schmidtke R.* // *Radiat. Res.* 2003. Vol. 159, N 5. P. 612–620.
15. *Beyer G.-J., Miederer M., Vranješ-Durić S., Čomor J.J., Künzi G., Hartley O., Senekowitsch-Schmidtke R., Soloviev D., Buchegger F.* // *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.* 2004. Vol. 31, N 4. P. 547–554.
16. *Müller C., Zhernosekov K., Köster U., Johnston K., Dorrer H., Hohn A., Van Der Walt N.T., Türler A., Schibli R.* // *J. Nucl. Med.* 2012. Vol. 53, N 12, P. 1951–1959.
17. *Umbricht C.A., Köster U., Bernhardt P., Gracheva N., Johnston K., Schibli R., van der Meulen N.P., Müller C.* // *Sci. Rep.* 2019. Vol. 9, N 1. P. 1–10.
18. *Zagryadskii V.A., Latushkin S.T., Malamut T.Y., Novikov V.I., Ogloblin A.A., Uvezhev V.N., Chuvalin D.Y.* // *At. Energy.* 2017. Vol. 123, N 1. P. 55–58.
19. *Moiseeva A.N., Aliev R.A., Uvezhev V.N., Zagryadskiy V.A., Latushkin S.T., Aksenov N.V., Gustova N.S., Voronuk M.G., Starodub G.Y., Ogloblin A.A.* // *Sci. Rep.* 2020. Vol. 10, N 1. P. 1–7.
20. *Steyn G.F., Vermeulen C., Szelecsényi F., Kovács Z., Hohn A., van der Meulen N.P., Schibli R., van der Walt T.N.* // *Nucl. Instrum. Meth. Phys. Res. Sect. B: Beam Interact. Mater. At.* 2014. Vol. 319. P. 128–140.
21. *Formento-Cavaier R., Haddad F., Alliot C., Sounalet T., Zahi I.* // *Nucl. Instrum. Meth. Phys. Res. Sect. B: Beam Interact. Mater. At.* 2020. Vol. 478. June. P. 174–181.
22. *Zaitseva N.G., Dmitriev S.N., Maslov O.D., Molokanova L.G., Starodub G.Y., Shishkin S.V., Shishkina T.V., Beyer G.J.* // *Czechoslov. J. Phys.* 2003. Vol. 53, N S1. P. A455–A458.
23. *Sarkar S., Allen B.J., Iman S., Gouzee G., Leigh J., Meriaty H.* // *Second Int. Conf. on Isotopes.* Sydney, 1997. P. 104.
24. *Maiti M., Lahiri S., Tomar B.S.* // *Radiochim. Acta.* 2011. Vol. 99, N 9. P. 527–534.
25. *Maiti M.* // *Phys. Rev. C: Nucl. Phys.* 2011. Vol. 84, N 4. P. 1–7.
26. *Allen B.J., Goozee G., Sarkar S., Beyer G.J., Morel C., Byrne A.P.* // *Appl. Radiat. Isot.* 2001. Vol. 54, N 1. P. 53–58.
27. *Baum R.P., Singh A., Benešová M., Vermeulen C., Gnesin S., Köster U., Johnston K., Müller D., Senftleben S., Kulkarni H.R., Türler A., Schibli R., Prior J.O., Van Der Meulen N.P., Müller C.* // *Dalton Trans.* 2017. Vol. 46, N 42. P. 14638–14646.
28. *Müller C., Vermeulen C., Johnston K., Köster U., Schmid R., Türler A., van der Meulen N.P.* // *EJNMMI Res.* 2016. Vol. 6, N 1.
29. *Cicone F., Gnesin S., Denoël T., Stora T., van der Meulen N.P., Müller C., Vermeulen C., Benešová M., Köster U., Johnston K., Amato E., Auditore L., Coukos G., Stabin M., Schaefer N., Viertl D., Prior J.O.* // *EJNMMI Res.* 2019. Vol. 9. ID 53.
30. *Müller C., Singh A., Umbricht C.A., Kulkarni H.R., Johnston K., Benešová M., Senftleben S., Müller D., Vermeulen C., Schibli R., Köster U., van der Meulen N.P., Baum R.P.* // *EJNMMI Res.* 2019. Vol. 9, N 1. P. 1–10.
31. *Vermeulen C., Steyn G.F., Szelecsényi F., Kovács Z., Suzuki K., Nagatsu K., Fukumura T., Hohn A., van der Walt T.N.* // *Nucl. Instrum. Methods Phys. Res. Sect. B: Beam Interact. Mater. At.* 2012. Vol. 275. P. 24–32.
32. *Güray R.T., Özkan N., Yalçın C., Rauscher T., Gyürky G., Farkas J., Fülop Z., Halász Z., Somorjai E.* // *Phys. Rev. C: Nucl. Phys.* 2015. Vol. 91, N 5. P. 1–9.

33. Köster U., Assmann W., Bacri C.-O., Faestermann T., Garrett P., Gernhäuser R., Tomandl I. // Nucl. Instrum. Meth. Phys. Res. Sect. B: Beam Interact. Mater. At. 2020. Vol. 463. February. P. 111–114.

34. Tárkányi F., Ditrói F., Takács S., Hermanne A., Ignatyuk A.V. // Appl. Radiat. Isot. 2015. Vol. 98. P. 87–95.

35. Nayak D., Lahiri S., Ramaswami A., Manohar S.B., Das N.R. // Appl. Radiat. Isot. 1999. Vol. 51. N 6. P. 631–636.

36. Lahiri S., Nayak D., Das S.K., Ramaswami A., Manohar S.B., Das N.R. // J. Radioanal. Nucl. Chem. 1999. Vol. 241, N 1. P. 201–206.

37. Webster B., Ivanov P., Russell B., Collins S., Stora T., Ramos J.P., Köster U., Robinson A.P., Read D. // Sci. Rep. 2019. Vol. 9, N 1. P. 10884–10893.

38. Gayoso R.E., Sonzogni A.A., Nassiff S.J. // Radiochim. Acta. 1996. Vol. 72, N 2. P. 55–60.

39. Szelecsényi F., Kovács Z., Nagatsu K., Zhang M.R., Suzuki K. // J. Radioanal. Nucl. Chem. 2016. Vol. 307, N 3. P. 1877–1881.

40. Gayoso R.E., Barral M.A., Nassiff S.J. // J. Radioanal. Nucl. Chem. 1997. Vol. 218, N 2. P. 223–227.

41. Tárkányi F., Ditrói F., Takács S., Hermanne A., Ignatyuk A.V. // Ann. Nucl. Energy. 2013. Vol. 62. P. 375–381.

42. Tárkányi F., Ditrói F., Takács S., Csikai J., Hermanne A., Ignatyuk A.V. // Appl. Radiat. Isot. 2015. Vol. 83. P. 18–24.

43. Shahid M., Kim K., Naik H., Kim G. // Nucl. Instrum. Meth. Phys. Res. Sect. B: Beam Interact. Mater. At. 2019. Vol. 464. December. P. 74–83.

44. Kazakov A.G., Aliev R.A., Bodrov A.Y., Priselkova A.B., Kalmykov S.N. // Radiochim. Acta. 2018. Vol. 106, N 2. P. 135–140.

45. Giri P.K., Mahato A., Singh D., Linda S.B., Kumar H., Tali S.A., Ali R. // Indian J. Pure Appl. Phys. 2019. Vol. 57. September. P. 619–623.

46. Giri P.K., Singh D., Linda S.B., Mahato A., Kumar H., Tali S.A., Afzal Ansari M., Kumar R., Singh R.P., Muralithar S. // Indian J. Pure Appl. Phys. 2019. Vol. 57, N 8. P. 552–556.

47. Müller C., Fischer E., Behe M., Köster U., Dorrer H., Reber J., Haller S., Cohrs S., Blanc A., Grünberg J., Bunka M., Zhernosekov K., van der Meulen N.P., Johnston K., Türler A., Schibli R. // Nucl. Med. Biol. 2014. Vol. 41, N 8. P. 58–65.

48. Jakobsson U., Mäkilä E., Rahikkala A., Imlimthan S., Lampuoti J., Ranjan S., Heino J., Jalkanen P., Köster U., Mizohata K., Santos H.A., Salonen J., Airaksinen A.J., Sarparanta M., Helariutta K. // Nucl. Med. Biol. 2020. Vol. 84–85. P. 102–110.

49. Lehenberger S., Barkhausen C., Cohrs S., Fischer E., Grünberg J., Hohn A., Köster U., Schibli R., Türler A., Zhernosekov K. // Nucl. Med. Biol. 2011. Vol. 38, N 6. P. 917–924.

50. Szelecsényi F., Fenyvesi A., Steyn G.F., Brezovcsik K., Kovács Z., Biró B. // J. Radioanal. Nucl. Chem. 2018. Vol. 318, N 1. P. 491–496.

51. Tárkányi F., Hermanne A., Takács S., Ditrói F., Csikai J., Ignatyuk A.V. // J. Radioanal. Nucl. Chem. 2013. Vol. 298, N 2. P. 1385–1392.

52. Monroy-Guzman F., Salinas E.J. // J. Mex. Chem. Soc. 2015. Vol. 59, N 2. P. 143–150.

53. Aziz A., Artha W.T. // Indones. J. Chem. 2017. Vol. 16, N 3. P. 283–288.

54. Aziz A. // J. Phys. Conf. Ser. 2020. Vol. 1436. N 1. ID 012097.

55. Müller C., Schibli R. // Front. Oncol. 2013. Vol. 3. September. P. 1–10.

56. Zhang J., Singh A., Kulkarni H.R., Schuchardt C., Müller D., Wester H.J., Maina T., Rösch F., van der Meulen N.P., Müller C., Macke H., Baum R.P. // Semin. Nucl. Med. 2019. Vol. 49, N 5. P. 422–437.

57. Grünberg J., Lindenblatt D., Dorrer H., Cohrs S., Zhernosekov K., Köster U., Türler A., Fischer E., Schibli R. // Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging. 2014. Vol. 41, N 10. P. 1907–1915.

58. Müller C., Reber J., Haller S., Dorrer H., Bernhardt P., Zhernosekov K., Türler A., Schibli R. // Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging. 2014. Vol. 41, N 3. P. 476–485.

59. Haller S., Pellegrini G., Vermeulen C., van der Meulen N.P., Köster U., Bernhardt P., Schibli R., Müller C. // EJNMMI Res. 2016. Vol. 6, N 1. P. 1–11.

60. Müller C., Umbricht C.A., Gracheva N., Tschan V.J., Pellegrini G., Bernhardt P., Zeevaart J.R., Köster U., Schibli R., van der Meulen N.P. // Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging. 2019. Vol. 46, N 9. P. 1919–1930.

61. Nizou G., Favaretto C., Borgna F., Grundler P.V., Saffon-Merceron N., Platas-Iglesias C., Fougère O., Rousseaux O., van der Meulen N.P., Müller C., Beyler M., Tripier R. // Inorg. Chem. 2020. Vol. 59, N 16. P. 11736–11748.

62. Marin I., Rydén T., van Essen M., Svensson J., Gracheva N., Köster U., Zeevaart J.R., van der Meulen N.P., Müller C., Bernhardt P. // EJNMMI Phys. 2020. Vol. 7. N 1.