

РАДИОНУКЛИДЫ ДЛЯ БИМЕДИЦИНСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ. ЯДЕРНЫЕ ДАННЫЕ И МЕТОДЫ ПОЛУЧЕНИЯ НА УСКОРИТЕЛЯХ ЗАРЯЖЕННЫХ ЧАСТИЦ

С.Н. Дмитриев, Н.Г. Зайцева

Объединенный институт ядерных исследований, Дубна

Дан аналитический обзор роли и статуса ядерных данных, экспериментальных методов и результатов, определяющих получение наиболее важных и широко используемых или перспективных циклотронных радионуклидов в ядерной медицине и биохимических исследованиях. Приводятся краткие сведения о современном состоянии и прогнозируемом развитии исследований в этой области.

An analytical review of the role and nuclear data status, experimental methods and results concerning cyclotron radionuclides production is presented. The modern level of the research, development and the common production routes of some medically important and potentially useful radionuclides are given.

1. ВВЕДЕНИЕ

Отцом ядерно-физического метода исследований живых организмов называют Г.Хевеши (1885—1966 гг.). В 1923 г. он первым использовал природный радиоактивный изотоп ^{212}Pb (ThB, $T_{1/2} = 10,6$ ч) для изучения распределения его в корнях, стволе, листе и плодах одного из растений (*Vicia faba*) с помощью электрооскопа, а на следующий год провел первые эксперименты на мышах с ^{210}Bi (RaE, $T_{1/2} = 5$ сут).

Изучение возможностей применения искусственных радиоактивных изотопов в области биохимических исследований и в ядерной медицине началось вскоре после открытия искусственного превращения элементов, с момента открытия ^{30}P Жоллио-Кюри в 1934 г. За последние два десятилетия использование радиоактивных изотопов и меченных ими соединений, специально синтезируемых для медико-биологических исследований, получило широкое распространение, обусловленное как ростом числа и постоянным усовершенствованием циклотронов, так и развитием техники де-

тектирования *in-vivo* распределения радионуклидов (РН) в организмах человека и животных. В различных ядерных центрах, имеющих ускорительные комплексы или реакторы, разработаны программы получения РН, основанные на результатах исследований применительно к возможностям конкретной лаборатории [1—4].

В настоящее время известно свыше 2300 радионуклидов, из которых более 200 применяются в различных областях науки, техники, медицины. Эти РН имеют преимущественно искусственное происхождение за счет образования в реакциях взаимодействия заряженных частиц или нейтронов с веществом мишени, осуществляемых на ускорителях или в ядерных реакторах.

Реакторные и твэльные РН, получающиеся, соответственно, путем специального облучения мишеней или образующиеся в твэлах в реакциях деления ядерного горючего и имеющие, как правило, избыток нейтронов (их распад сопровождается β^- -излучением), составляют основную продукцию радиоизотопных производств. К числу этих нуклидов относятся ^{60}Co , ^{131}I , ^{99}Mo , ^{137}Cs и целый ряд других. На ускорителях заряженных частиц в результате взаимодействия протонов, дейтронов и других ускоренных ионов с ядрами мишени преимущественно образуются РН с дефицитом нейтронов, распадающиеся путем электронного захвата или с испусканием позитронов. Тип распада циклотронных РН (сюда же относятся и РН, получаемые в фотоядерных реакциях с помощью тормозного излучения электронных ускорителей) является более предпочтительным, чем нейтроноизбыточных, для их применения в ряде областей, в том числе и в ядерной медицине. В современной ядерной медицине для научно-исследовательских, диагностических и терапевтических целей применяют более 50 циклотронных радионуклидов с периодом полураспада от нескольких минут до нескольких лет (табл.1). В обзоре рассматриваются данные, относящиеся к наиболее широко применяемым или перспективным циклотронным РН. Среди них ультракороткоживущие (УКЖ) изотопы (^{11}C , ^{13}N , ^{15}O , ^{18}F), некоторые гамма-излучатели (^{123}I , ^{201}Tl , ^{67}Ga , ^{111}In), генераторные радионуклиды ($^{81}\text{Rb}/^{81m}\text{Kr}$, $^{82}\text{Sr}/^{82}\text{Rb}$ и др.). Особый случай представляет генератор $^{99}\text{Mo}/^{99m}\text{Tc}$, для которого изотоп ^{99}Mo может быть получен как в реакторе, так и на циклотроне.

К числу перспективных радионуклидов относят достаточно многочисленную группу, в которую в настоящее время входят ^{26}Al , ^{52}Fe , ^{67}Cu , $^{75,77}\text{Br}$, ^{97}Ru , ^{211}At , ^{237}Pu и ряд других изотопов.

Цель настоящего обзора состоит в том, чтобы на основе анализа данных, полученных в последние годы (в основном за последние 5—10 лет), представить современное состояние получения циклотронных радионуклидов для биохимических и ядерно-медицинских исследований.

Таблица 1. Циклотронные радионуклиды для ядерной медицины

Изотоп	$T_{1/2}$	Изотоп	$T_{1/2}$	Изотоп	$T_{1/2}$
^{11}C	20,4 мин	^{61}Cu	3,4 ч	^{85}Sr	64,9 сут
^{13}N	9,96 мин	^{62}Cu	9,74 мин	^{87}Y	80,3 ч
^{15}O	2,03 мин	^{64}Cu	12,7 ч	^{88}Y	106,6 сут
^{18}F	109,7 мин	^{67}Cu	61,9 ч	^{97}Ru	2,9 сут
^{28}Mg	20,9 ч	^{62}Zn } ↓ ^{62}Cu }	9,13 ч	^{101m}Rh	4,4 сут
^{26}Al	$7,2 \cdot 10^5$ лет	^{66}Ga	9,4 ч	^{111}In	2,83 сут
^{30}P	2,5 мин	^{67}Ga	78,3 ч	^{117m}Sn	13,6 сут
^{34m}Cl	32,06 мин	^{68}Ge } ↓ ^{68}Ga }	271 сут	^{117}Sb	2,80 ч
^{38}K	7,64 мин	^{72}As	26,0 ч	^{122}Xe } ↓ ^{122}I }	20,1 ч
^{43}K	22,2 ч	^{74}As	17,8 сут	^{123}Xe } ↓ ^{123}I }	3,6 мин
^{44m}Sc } ↓ ^{44}Sc }	2,44 сут	^{73}Se	7,1 ч	^{125}Xe } ↓ ^{125}I }	2,08 ч
^{44}Ti } ↓ ^{44}Sc }	3,92 ч	^{75}Br	97 мин	^{127}Xe	13,2 ч
^{48}Cr	47,3 лет	^{76}Br	16,0 ч	^{128}Ba } ↓ ^{128}Cs }	16,8 с
^{51}Cr	3,9 ч	^{77}Kr } ↓ ^{77}Br }	74,4 мин	^{127}I	60 сут
^{52}Fe } ↓ ^{52m}Mn }	27,7 сут	^{79}Kr	57,0 ч	^{157}Dy	36,4 сут
^{55}Co	8,2 ч	^{81}Rb } ↓ ^{81m}Kr }	57,0 ч	^{167}Tm	2,43 сут
^{56}Co	21,1 мин	^{82}Sr } ↓ ^{82}Rb }	4,58 ч	^{172}Hf } ↓ ^{172}Lu }	3,9 мин
^{57}Co	17,54 ч		13,3 с		8,1 ч
^{56}Ni	78,76 сут		25,5 сут		9,25 сут
^{57}Ni	271,3 сут		1,27 мин		1,87 лет
	6,1 сут				6,7 сут
	36,0 сут				

Продолжение табл.1

Изотоп	$T_{1/2}$	Изотоп	$T_{1/2}$	Изотоп	$T_{1/2}$
^{178}W	21,7сут	$^{195\text{m}}\text{Hg}$	40 ч	^{205}Bi	15,3 ч
↓		↓			
^{178}Ta	9,3 мин	$^{195\text{m}}\text{Au}$	30,5 с	^{206}Bi	6,24 сут
↓		↓			
^{194}Hg	367 лет	^{199}Tl	7,42 ч	^{211}At	7,2 ч
↓		↓			
^{194}Au	39,5 ч	^{201}Tl	73,1 ч	^{237}Pu	45,6 сут
↓		↓			
		^{203}Pb	51,9 ч		

2. КЛАССИФИКАЦИЯ РАДИОНУКЛИДОВ. КРАТКИЕ СВЕДЕНИЯ О ПРИМЕНЕНИИ В ЯДЕРНОЙ МЕДИЦИНЕ

Циклотронные РН могут быть условно классифицированы по отдельным группам в соответствии с их отличительными признаками. К числу основных характеристик относятся химические свойства элементов, ядерно-физические свойства нуклидов, области их применения в ядерной медицине (табл.2,3).

Таблица 2. Группы циклотронных радионуклидов в соответствии с их химическими и ядерно-физическими свойствами

Свойства	Группа	Радионуклиды
Химические	«Органические» нуклиды	^{11}C , ^{13}N , ^{15}O , ^{18}F , ^{30}P
	«Неорганические» нуклиды	^{28}Mg , ^{47}Sc , ^{48}Cr , ^{73}Se , ^{201}Tl и др.
	Щелочные металлы	^{43}K , ^{82}Rb , ^{128}Cs
	Галогены	^{18}F , $^{34\text{m}}\text{Cl}$, $^{75,77}\text{Br}$, ^{123}I , ^{211}At
	Инертные газы	^{79}Kr , $^{81\text{m}}\text{Kr}$, ^{127}Xe
Ядерно-физические	Гамма-излучатели	^{67}Ga , ^{97}Ru , ^{111}In , ^{123}I , ^{127}Xe , ^{201}Tl и др.
	Позитронные излучатели	^{11}C , ^{13}N , ^{15}O , ^{18}F , ^{30}P , ^{38}K , $^{52\text{m}}\text{Mn}$, ^{68}Ga , ^{75}Br , ^{82}Rb , ^{128}Cs и др.
	Альфа-излучатели	^{211}At

Таблица 3. Применение циклотронных радионуклидов в ядерной медицине

Назначение	Нуклид	Область применения
Диагностика	^{11}C , ^{13}N , ^{15}O , ^{18}F	Позитрон-эмиссионная томография (ПЭТ)
	^{52}Fe	Гематология
	$^{67,68}\text{Ga}$	Онкология
	$^{73,75}\text{Se}$	Метаболизм, онкология
	^{82}Rb , ^{128}Cs , ^{201}Tl	Кардиология
	^{97}Ru	Онкология, лимфоангиография
	^{111}In	Онкология, нефрология и др.
	^{123}I	Кардиология, онкология, эндокринология и др.
	^{81m}Kr , ^{127}Xe	Пульмонология
	^{178}Ta	Кардиология, неврология
Терапия	^{195m}Au	Ангиография
	^{26}Al , ^{237}Pu	Метаболизм
Терапия	^{67}Cu , ^{97}Ru , ^{85}Sr , ^{167}Tm , ^{211}At и др.	Онкология
	Меченые моноклональные антитела	^{67}Cu
^{97}Ru		Терапия, радиоиммунология
^{100}Pd , ^{101m}Rh , ^{211}At		Терапия
^{111}In , ^{123}I		Диагностика

Радионуклидные исследования состояния внутренних органов, основанные на изучении таких функций жизнедеятельности организма, как региональный ток крови, межклеточные связи, метаболизм, позволяют дать оценку степени распространения патологического процесса и эффективности соответствующего лечения. Отдельные РН применяются для терапевтических целей (радиотерапия).

В чистом ионном виде используется ограниченное число РН, к которым относятся ^{123}I , ^{201}Tl , ^{82}Rb , ^{128}Cs , а также благородные газы. Остальные РН применяются для метки различных соединений — радиофармацевтических препаратов (РФП), обладающих соответствующей органотропностью, т.е. специфической избирательностью для отдельных органов.

3. ФАКТОРЫ, ОПРЕДЕЛЯЮЩИЕ СТАТУС РАДИОНУКЛИДОВ В БИМЕДИЦИНСКИХ ИССЛЕДОВАНИЯХ

На рисунке приведена схема, иллюстрирующая проблемы, решение которых необходимо при получении радионуклидных препаратов для ядерной медицины. Эти проблемы условно можно разбить на 4 группы, логично следующие одна за другой ($A \rightarrow B \rightarrow V \rightarrow \Gamma$). Ниже приводится краткий анализ известных решений сгруппированных в таком виде вопросов, основанных на знании ядерных данных для радионуклидов.



Рис.1. Статус радионуклидов в ядерной медицине

3.1. Выбор радионуклидов. Значение данных о свойствах ядер. Выбор РН для биомедицинских исследований определяется рядом требований, которым должны соответствовать свойства РН. К ним относятся:

— селективность нуклида или меченных им соединений по отношению к различным органам (сердце, почки, головной мозг, печень, легкие, кровеносная система и т.д.);

— тип излучения (γ , β , α) в зависимости от характера проводимых исследований (диагностика, терапия);

— высокая удельная активность;

— минимальная радиационная доза.

Последние три свойства РН определяются группой ядерных данных, включающих значения периодов полураспада и структурные свойства распада, сведения о которых можно найти в многочисленных справочниках, например [5—7]. Структура ядер и характеристики их распада рассматриваются при выборе РН для *in-vivo* исследований с точки зрения двух факторов — возможности эффективного детектирования их распределения в органах соответствующей аппаратурой и допустимой величины радиационной дозы.

Тип применяемой в радионуклидных исследованиях аппаратуры определяется свойствами излучения РН и ее способностью обеспечить высокое разрешение изображения, показывающего распределение РН. Для детектирования гамма-излучателей существуют различного типа стандартные сцинтилляционные гамма-камеры, однолучевые томографы. Применение этих приборов связано с использованием РН, имеющих энергию γ -квантов преимущественно в интервале $60 \div 300$ кэВ и позволяющих получать хорошее качество сканирования. Примером могут служить изотопы йода, применяемые в ядерной медицине, из которых, с этой точки зрения, считается идеальным ^{123}I (табл.4). При наличии γ -лучей с более высокой

Таблица 4. Свойства радионуклидов йода, применяемых в ядерной медицине [8]

Нуклид	$T_{1/2}$	Тип распада, (%)	E_{γ} , кэВ, (%)	Радиационная доза, мрад/мКи	
				Щитовидная железа	Все тело
^{123}I	13,2 ч	ЭЗ (100)	159 (83)	20	0,07
^{124}I	4,1 сут	ЭЗ (77), β^+ (23)	602 (61) 1691 (10,5)	1200	14,2
^{125}I	60,1 сут	ЭЗ (100)	кХ-лучи	1200	2,0
^{131}I	8,0 сут	β^- (98,9)	364 (81)	1200	0,2

энергией качество сканирования ухудшается. В таких случаях приходится применять вольфрамовые коллиматоры, позволяющие избежать или значительно уменьшить искажающее влияние высокоэнергетических γ -квантов. Например, такие коллиматоры используют в исследованиях с препаратами ^{201}Tl (X -лучи Hg, $E_\gamma = 135$ кэВ), содержащими примесь ^{202}Tl ($T_{1/2} = 12$ сут, $E_\gamma = 439$ кэВ). Конечно, такое требование к энергии гамма-квантов ограничивает число РН, пригодных для применения по другим показателям.

Для гамма-излучателей с $E_\gamma < 100$ кэВ в последние годы разрабатываются низкоэнергетические детекторы на основе многопроволочных пропорциональных гамма-камер, созданных нобелевским лауреатом Шарпаком [17]. Их применение в ядерной медицине позволило использовать низкоэнергетические гамма-излучатели, например ^{178}Ta ($E_\gamma = 54 + 93$ кэВ).

Особенно эффективный и получающий все более широкое развитие метод медицинской диагностики — позитрон-эмиссионная томография (ПЭТ) — основан на детектировании вылетающих при позитронном излучении РН аннигиляционных γ -квантов, которые регистрируются многими парами включенных на совпадение детекторов, образующих круговую систему. Для исследований ПЭТ важно выбрать РН с низкой максимальной энергией β^+ -частиц, что позволяет обеспечивать высокое разрешение изображения. Среди таких нуклидов ^{18}F , имеющий максимальную энергию β^+ -частиц 635 кэВ, считается лучшим. Другие позитронные излучатели, за исключением ^{11}C ($E_{\beta^+} = 960$ кэВ), испускают β^+ -частицы с энергией выше 1 МэВ.

Еще один важный фактор, принимаемый во внимание при выборе РН для *in-vivo* исследований, — низкая радиационная доза. Исходя из оценок лучевых нагрузок для человека, предпочтение отдается, при прочих равных условиях, короткоживущим РН. Примером такого выбора опять можно назвать ^{123}I , радиационная доза которого, рассчитанная для щитовидной железы и для всего тела, почти на два порядка ниже, чем у других изотопов йода (табл.4).

Принято считать, что в идеальном случае среднее время жизни РН должно быть одного порядка по величине со временем, необходимым для проведения исследований после введения препарата. Однако на практике большой объем исследований проводят с РН, период полураспада которых равен часам и даже дням, но свойства излучения которых позволяют эффективно регистрировать их распределение в органах соответствующей аппаратурой.

Таким образом, прогресс в области биомедицинских исследований тесно связан с созданием и широким использованием в клинической практике

определении сечений реакций используют фольги металлов [15,19—22]; таблетки, спрессованные из порошков солей [15,23,24]; тонкослойные образцы, приготовленные нанесением однородных слоев вещества на подложку вакуумным напылением [25], электроосаждением [26] или «намазыванием» тонких суспензий частиц [27]; набор тонких герметических ячеек с газом [28]. При определении сечений большое внимание уделяется толщине и однородности слоя образцов, что особенно важно для изучения реакций в низкоэнергетической области ($E < 20$ МэВ). Химическая чистота материала мишени, ее изотопный состав — важные критерии при оценке вклада в величину сечений других реакций, протекающих на примесных ядрах.

Метод стопки фольг считается наиболее эффективным, т.к. он позволяет за одно облучение измерить всю ФВ как для искомого РН, так и для примесных РН. Так, например, облучение мишени, состоящей из набора чередующихся металлических фольг свинца, обогащенного изотопами ^{206}Pb (94%), ^{207}Pb (89%), ^{208}Pb (97%), позволило одновременно определить выход ^{201}Tl из свинца различного изотопного состава, оценить примеси нежелательного ^{202}Tl и сделать заключение о возможности практического использования такой мишени при облучении протонами с энергией ≤ 100 МэВ [29].

В определении сечений реакций важным параметром считается ток бомбардирующих частиц, измерение которого проводят с помощью ионизационной камеры (цилиндр Фарадея) или по мониторинг реакции с хорошо известной ФВ [30]; однако для более точных измерений рекомендуется использовать оба метода одновременно.

Выбор мониторинг реакции определяется типом частиц, энергетическим интервалом реакции, периодом полураспада РН и, соответственно, временем облучения. В табл. 5 приведен список некоторых ядерных реакций, рекомендуемых в качестве мониторинг для определения потока частиц на основе результатов систематических измерений их сечений, свойств распада РН, пригодности материалов для мишеней. На практике же используется весьма ограниченное число мониторинг реакций, главным образом, на Al и Cu.

Точность экспериментально измеренных ФВ ядерных реакций определяется ошибками, возникающими при измерении потока частиц, толщины образца (соответственно, величины поглощенной энергии) и активности. При современном уровне методики измерений ошибка для каждой из перечисленных величин составляет 3—5%.

Для получения теоретических ФВ реакций используют расчетные методы с применением компьютерных программ [2,с.17]. Наиболее популярны разные варианты программы ALICE [2,с.115], в основу которых положена

Таблица 5. Мониторные реакции [30]

Ядерная реакция	Порог реакции, МэВ	Ядерная реакция	Порог реакции, МэВ
$^{12}\text{C}(p, pn)^{11}\text{C}$	20,3	$^{pp}\text{Ti}(^3\text{He}, X)^{48}\text{V}$	
$^{27}\text{Al}(p, 3pn)^{24}\text{Na}$	24,6	$^{63}\text{Cu}(^3\text{He}, p 3n)^{62}\text{Zn}$	> 13,1
$^{27}\text{Al}(p, 3p 3n)^{22}\text{Na}$	20,0	$^{65}\text{Cu}(^3\text{He}, 2n)^{66}\text{Ga}^*$	5,0
$^{59}\text{Co}(p, pn)^{58}\text{Co}$	10,7	$^{65}\text{Cu}(^3\text{He}, p 2n)^{65}\text{Zn}$	10,3
$^{63}\text{Cu}(p, n)^{63}\text{Zn}^*$	4,2	$^{27}\text{Al}(^4\text{He}, 4p 3n)^{24}\text{Na}$	68,5
$^{63}\text{Cu}(p, 2n)^{62}\text{Zn}^*$	13,5	$^{63}\text{Cu}(^4\text{He}, n)^{66}\text{Ga}^*$	8,0
$^{65}\text{Cu}(p, n)^{65}\text{Zn}^*$	2,2	$^{63}\text{Cu}(^4\text{He}, pn)^{65}\text{Zn}$	13,4
$^{pp}\text{Cu}(p, X)^{61}\text{Cu}$		$^{63}\text{Cu}(^4\text{He}, 2n)^{67}\text{Ga}^*$	15,0
$^{27}\text{Al}(d, 3p 2n)^{24}\text{Na}$	36,2		
$^{51}\text{V}(d, 2n)^{51}\text{Cr}^*$	3,9		
$^{pp}\text{Fe}(d, X)^{57}\text{Co}$			

*Независимые реакции, для остальных есть вклад от других реакций.

гибридная модель испарения частиц при энергиях возбуждения ≤ 200 МэВ (статистическая модель Вайскопфа — Эвинга) [31]. В случае протонов расчетные значения сечений получаются достаточно близкими к экспериментальным; при расчетах сечений реакций с более тяжелыми частицами получаются менее удовлетворительные результаты [32].

Для практической оценки процесса получения РН определяют выход РН, а именно выход «толстой» мишени (в пределах выбранного энергетического интервала, ΔE) в единицах мКи/мкА · ч или Бк/мкА · ч по экспериментальным или теоретическим ФВ. Последние дают максимальный выход РН, который можно ожидать для данной мишени при заданных условиях эксперимента. Экспериментальные значения для выходов получаются, как правило, ниже, что может быть связано с неоднородным распределением пучка на мишени и радиационными дефектами, приводящими к потере целевого продукта в процессе облучения. Так как эти потери определяются условиями конкретного эксперимента, то значения выходов могут быть лишь частным параметром при прогнозировании условий для получения РН, а основной величиной считаются значения сечений ядерных реакций.

В качестве примера выбора условий получения РН на основе исследований ФВ ядерных реакций можно привести работы, посвященные измерению сечений реакций, рассматриваемых при получении ^{123}I генераторным методом: $^{127}\text{I}(p, 5n) \text{ } ^{123}\text{Xe} \xrightarrow{2,08 \text{ ч}} ^{123}\text{I}$ и $^{127}\text{I}(p, 3n) \text{ } ^{125}\text{Xe} \xrightarrow{16 \text{ ч}} ^{125}\text{I}$ (60 сут) [33,34]. Моноизотопный состав мишени (100% ^{127}I) хорошо ограничивает энергетический интервал реакции $(p, 5n)$, представляющей единственный канал образования ^{123}I . Для получения ^{123}I с необходимой радионуклидной чистотой и высоким выходом выбирают, как правило, энергетическое окно в пределах $60 \rightarrow 46$ МэВ. При этом вклад ^{125}Xe уменьшают ограничением со стороны меньшей энергии, принимая во внимание, что для реакции $(p, 3n)$ энергетический эффект $Q = -18,76$ МэВ и $\sigma_{\text{макс}} = 730$ мб при $E_p = 30-32$ МэВ, тогда как для реакции $(p, 5n)$ $Q = -36,76$ МэВ и $\sigma_{\text{макс}} = 350$ мб при $E_p = 57$ МэВ. В этом случае примесь ^{125}I в препарате ^{123}I в результате облучения (2 ч) и последующего распада радиоксенона (6 ч) (стандартные условия) по экспериментальным оценкам составляет ~0,2%. Верхняя граница энергии протонов определяет уровень примеси ^{121}Te , образующегося в реакции $^{127}\text{I}(p, 7n) \text{ } ^{121}\text{Xe} \xrightarrow{38,8 \text{ мин}} ^{121}\text{I} \xrightarrow{2,12 \text{ ч}} ^{121}\text{Te}$ (16,8 сут), для которой $Q = -56,40$ МэВ и $\sigma_{\text{макс}} = 70$ мб при $E_p = 80$ МэВ. Поскольку очистка радиойода от следов теллура происходит просто и эффективно [33], то верхний предел энергии протонов не обязательно ограничивать. Более того, возрастание энергии протонов с 66 до 100 МэВ приводит к увеличению выхода ^{123}I с 20 до 27 мКи/мкА · ч при сохранении уровня примеси $^{125}\text{I} \leq 0,2\%$.

Экспериментальные методы. Основными в процессе получения РН являются операции приготовления мишени, облучение и подготовка конечного радиоактивного препарата.

Мишени и мишенные устройства. Конструкция мишеней и мишенных комплексов определяется физико-химическими свойствами материала мишени. Агрегатное состояние (твердое, жидкое, газообразное), химический состав (элемент, соединение), степень обогащения по изотопу — ядру мишени — все это определяет пути оптимизации процесса не только с точки зрения условий для осуществления ядерной реакции, но и для его инженерного оформления. Поскольку в идеальном случае мишень должна принимать максимально возможные токи заряженных частиц, то важными параметрами являются термическая и химическая устойчивость вещества мишени и конструкционных материалов, их теплопроводность. На практике применяют все три типа мишеней по агрегатному состоянию [64—69].

В качестве твердых мишеней, по возможности, используют металлы, в этих случаях количество работающих ядер мишени составляет почти 100% (незначительная доля может приходиться на примеси); кроме того, облегчается конструктивное оформление мишени благодаря ее компактности, а следовательно, небольшим размерам. Предпочтение отдается тугоплавким металлам, например, Mo ($T_{\text{пл}} = 2620^\circ\text{C}$) [43], Tc (2200°C) [20] и Rh (1963°C) [21] используют для получения ^{97}Ru ; Ta (3000°C) — для получения ^{178}W [44]. Для металлов с низкой точкой плавления в ряде случаев готовят сплавы, имеющие более высокую температуру плавления, например, Cu_3As (31% As, $T_{\text{пл}} = 830^\circ\text{C}$) для получения $^{75,76,77}\text{Br}$ в реакциях $^{75}\text{As} (^3\text{He}, xn)$ и $(^4\text{He}, xn)$ при токе частиц 30 мкА [45,46]. Сплав Ga_4Ni (80% Ga, $T_{\text{пл}} = 900^\circ\text{C}$) готовили для получения ^{68}Ge в реакциях $\text{Ga}(p, xn)$ при облучении протонным пучком с интенсивностью 45 мкА [47]. В ряде случаев применяют сравнительно легкоплавкие металлы, например, Tl для получения ^{201}Tl [40], Ag и Cd для ^{111}In [19,41,42], использование которых создает условия для получения РН с необходимой чистотой.

Широкое применение находят различные соли и окислы; в последние годы появились специально изготовленные мишени из льда — это H_2O (^{18}O) и CO_2 (^{18}O) для получения ^{18}F [48,39(5), с.69]; ксенон (^{124}Xe) для получения ^{123}I [49].

Среди жидких мишеней можно назвать H_2O для получения ^{18}F [50]; растворы $\text{CH}_2\text{I}_2 - \text{I}_2$ или $\text{LiI} - \text{I}_2$ [51], расплавы NaI [33,52,53] и CsCl [54] для получения ^{123}I .

В последние годы получили широкое развитие газообразные мишени, такие как O_2 , Ne, смесь $\text{CF}_4 - \text{H}_2$ для получения ^{18}F [55—57], природный и обогащенный Xe (^{124}Xe) для получения ^{123}I [58—61], природный и обогащенный Kr (^{82}Kr , ^{83}Kr) для получения ^{81}Rb и ^{82}Sr [62,63].

Таким образом, в соответствии с конкретной программой получения РН и параметрами ускорителя выбирается материал мишени, создаются мишеневые комплексы различной степени сложности. Они включают мишень, которая может быть неподвижной или вращающейся и должна иметь прочную контейнерную оболочку для изоляции материала и проведения облучений в вакууме или в газовой атмосфере (воздух, гелий и т.п.); системы принудительного охлаждения или нагрева (по мере необходимости); системы сбора образующихся в процессе облучения радиоактивных продуктов; датчики для регистрации условий процесса облучения. При конст-

руировании производственных мишеней, которые после облучения имеют высокую активность [53], руководствуются принципами радиационной безопасности работы как при облучении, так и при механической разборке мишенного узла и последующей радиохимической обработке мишеней.

Вопросы, связанные с решением всех этих проблем, регулярно обсуждаются на международных совещаниях «Мишенные устройства и химия мишеней» [39].

Результаты исследований явлений, возникающих при взаимодействии заряженных частиц с веществом мишени (газ, жидкость, твердое вещество) и конструкционными материалами, служат основой решений мишенных систем. Среди последних примеров можно привести конусообразные криогенные мишени $\text{H}_2\text{O} (^{18}\text{O})$, CO_2 ([39(5), с.69]) для получения ^{18}F на низкоэнергетических циклотронах (протоны с энергией ~ 17 МэВ, ток 18 мкА), мишень металлического Na [39(5), с.77], разработанную для получения ^{18}F на протонном пучке ($E_p = 72$ МэВ, ток 100 мкА).

Поведение конструкционных материалов в различных условиях исследуют для оценки влияния их свойств на конечный выход РН. Например, было обнаружено влияние микроструктуры различных марок сплава Al 6061 (Т0, Т4, Т6), используемого при изготовлении корпуса газовой мишени для получения ^{123}I , на ретенцию ^{123}I стенками камеры [39(5), с.105]:

Марка Al 6061	Т0	Т4	Т6
Размер зерен (ASTM)*	6	3	2—3
Ретенция ^{123}I (%)	49	65	63

*American Society for Testing and Materials (Standard E 112).

Много других примеров, связанных с исследованиями мишенных систем, можно найти в работах [39].

Облучение, ускорители, автоматизация процессов. Для получения РН в ядерных реакциях на практике используют пучки заряженных частиц p , d , ^3He , ^4He , из которых наибольшее применение находят протоны. В значительно меньшей степени ориентируются на реакции с гамма-квантами от тормозного излучения электронов, а также реакции с многозарядными тяжелыми ионами из-за невысоких значений сечений ядерных реакций и, соответственно, выходов РН.

Применяемые для получения РН ускорители, классифицируемые по типу частиц и их энергии, условно составляют три группы:

— низкоэнергетические машины ($E \leq 15 + 20$ МэВ), используемые главным образом для получения ультракороткоживущих изотопов (УКЖ);

— среднеэнергетические машины ($E \leq 100 + 200$ МэВ) для получения широкого спектра РН;

— высокоэнергетические машины ($E > 200$ МэВ), ускоряющие преимущественно протоны и служащие для получения спалогенных РН.

Применение ускорителей, разумеется, не ограничивается только получением РН, они служат также и для других исследований в областях фундаментальной и прикладной ядерной физики, материаловедения, биологии.

Регулярное применение циклотронов для получения медицинских радионуклидов началось с 1950 г. и с этого момента число циклотронов для этой цели росло, а их технические характеристики оптимизировались. Малые циклотроны сугубо медицинского назначения, так называемые «бэби»-циклотроны ($E \leq 20$ МэВ), удобны для размещения непосредственно в медицинских центрах, где они служат для получения УКЖ и ПЭТ-исследований с ними. Сильноточные компактные циклотроны ($E \leq 42$ МэВ) составляют сейчас основу коммерческого производства широкого набора радионуклидов.

Сведения об ускорителях, установленных в различных центрах, их технических параметрах, затратах рабочего времени на выполнение той или иной программы, в том числе и на производство изотопов, можно найти в материалах регулярно проводимых международных конференций по циклотронам и их применению [35,36]. Анализ данных за последние годы показывает постоянное развитие технических возможностей циклотронов для решения прикладных задач. С этой целью проводят модернизацию построенных ранее машин (например, циклотрон в РНЦ «Курчатовский институт», Москва); вводят в эксплуатацию новые современные ускорители. Так, компактный циклотрон с $E_p = 65$ МэВ и током 20 мкА начал работать с 1990 г. в Ницце, Франция; высокоточный линейный электростатический ускоритель с энергией протонов и дейтронов 3,7 МэВ и током 750 мкА был разработан в США для получения УКЖ в кюриевых количествах [39(4),с.4] и др.[37,38].

Получение радионуклидов и на их основе радиофармпрепаратов (РФП) сопровождается, особенно в последние годы, интенсивными разработками оборудования, позволяющего автоматизировать постановку и съем мишеней, облучение, обработку облученных мишеней, включая различные химические операции, или в необходимых случаях отбор радиоактивных продуктов в процессе облучения; получение конечных препаратов и контроль их качества. Такое оборудование, создаваемое на основе электроники и компьютерной техники при соответствующем программном обеспечении, организует как дистанционное управление всем процессом, так и контроль отдельных операций, что важно для сохранения устойчивого режима работы с высокоактивными материалами. Особо важную роль играет автоматизация

при получении УКЖ и других короткоживущих изотопов. Примеры такой автоматизации для УКЖ можно найти в работах [77—80]; для ^{123}I и ^{81}Rb в работе [59].

Подготовка препаратов радионуклидов. Для выделения целевого радионуклида из материала мишени, его очистки и концентрирования используют различные варианты стандартных методов (комбинацию методов): осаждение, экстракцию, ионообменную хроматографию, дистилляцию, электроосаждение [70,71,131,271]. Выбор методов определяется физико-химическими свойствами материала мишени и содержащихся в ней наработанных радиоактивных элементов, с одной стороны, и с другой — требованиями к качеству препарата (высокая степень чистоты, состояние РН без носителя, высокая удельная активность). Для выделения короткоживущих нуклидов важную роль играет фактор времени.

Получаемые в результате радиохимической обработки мишеней РН в большинстве своем используются для метки различных, чаще всего органических соединений. Эти РФП, применяемые в ядерной медицине и биохимических исследованиях, должны удовлетворять определенным критериям качества по радионуклидной, радиохимической, химической чистоте, стерильности и апиrogenности, а также по удельной активности. Все эти оценки особенно важны в случае применения РН в клинических *in-vivo* исследованиях [73]. Источниками нежелательных примесей в радионуклидном препарате могут быть примеси в материале мишени; ее состав, не обогащенный по необходимому изотопу; продукты радиолитических процессов, примеси в реагентах. Радиометрические и физико-химические методы контроля позволяют определять необходимые характеристики РФП, к которым относятся:

— содержание радионуклидных примесей, которое не должно превышать заданных пределов на установленное время. Например, содержание ^{125}I в препаратах ^{123}I должно быть $\leq 0,2\%$ на время калибровки препарата, которое принимают за 36 ± 5 ч после окончания процесса приготовления [52];

— химическая формула РН в препарате (например, йодид для ^{123}I , одновалентный таллий для ^{201}Tl), положение в биомолекулах (цис-транс-изомерия); при этом учитывается фактор времени с точки зрения устойчивости заданного химического состояния РН в препарате;

— химические примеси;

— стерильность, которая чаще всего достигается фильтрацией растворов через микропористые фильтры; апиrogenность стерильных растворов;

— удельная активность (РН в препарате может быть с носителем и без носителя).

Для контроля качества РФП применяют наиболее чувствительные методы, такие как активационный анализ, γ -спектрометрия, масс-спектро-

метрия, лазерная спектроскопия и др. Выбор методов анализа зависит от агрегатного состояния препарата, продолжительности анализа, что особенно важно для короткоживущих изотопов. Все перечисленные факторы, учитываемые при контроле чистоты РН препарата, достаточно иллюстративно рассмотрены на ряде примеров в работах [74—76].

4. СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПОЛУЧЕНИЯ НЕКОТОРЫХ ЦИКЛОТРОННЫХ РАДИОНУКЛИДОВ ДЛЯ ЯДЕРНОЙ МЕДИЦИНЫ

Среди большого числа циклотронных РН, применяемых в ядерной медицине, можно выделить отдельные группы. Это наиболее широко применяемые сейчас УКЖ — ^{11}C , ^{13}N , ^{15}O , ^{18}F ; гамма-излучатели — ^{123}I , ^{201}Tl , ^{67}Ga , ^{111}In ; генераторные нуклиды — $^{81}\text{Rb}/^{81\text{m}}\text{Kr}$, $^{82}\text{Sr}/^{82}\text{Rb}$. Обширную группу составляют радионуклиды, считающиеся на основе результатов многочисленных исследований потенциально перспективными. В настоящее время к таким РН относят ^{26}Al , ^{52}Fe , ^{67}Cu , $^{75,77}\text{Br}$, ^{97}Ru , генераторы $^{52}\text{Fe}/^{52\text{m}}\text{Mn}$, $^{178}\text{W}/^{178}\text{Ta}$. Ниже приводятся краткие сведения о свойствах и методах получения этих РН (ядерные реакции, мишени, объемы нарабатываемых количеств и т.д.). Следует заметить, что для каждого из перечисленных нуклидов имеющиеся и постоянно пополняющиеся результаты исследований служат основой для отдельных обзоров [273—276].

4.1. Ультракороткоживущие радионуклиды (УКЖ).

^{11}C , $T_{1/2} = 20,4$ мин; β^+ (99,8); ЭЗ(0,2); нет γ ; макс. $E_{\beta^+} = 960$ кэВ;

^{13}N , $T_{1/2} = 9,96$ мин; β^+ (99,8); ЭЗ(0,2); нет γ ; макс. $E_{\beta^+} = 1190$ кэВ;

^{15}O , $T_{1/2} = 2,03$ мин; β^+ (99,9); ЭЗ(0,1); нет γ ; макс. $E_{\beta^+} = 1723$ кэВ;

^{18}F , $T_{1/2} = 109,7$ мин; β^+ (96,9); ЭЗ(3,1); нет γ ; макс. $E_{\beta^+} = 635$ кэВ.

Развитие методов получения УКЖ позитронных излучателей для ядерной медицины было стимулировано разработкой в середине 70-х годов позитрон-эмиссионной томографии (ПЭТ) [81], оказавшей революционное влияние на исследования функций внутренних органов человека. Наиболее широкое применение в этой области находят так называемые «органические» РН, которые способны включаться в важные для организма молекулы, не меняя их химических и функциональных свойств. С помощью РФП, меченных ^{11}C , ^{13}N , ^{15}O и ^{18}F , исследуют метаболические процессы, диагностируют заболевания сердца, головного мозга, печени, почек.

Ядерные данные для УКЖ имеют хороший статус — с высокой точностью определены сечения различных ядерных реакций, исследована работа мишеней, разработаны и автоматизированы методы on-line выделения РН и приготовления на их основе РФП, оптимизированы необходимые условия для их рутинного производства. В силу короткого периода полураспада применение УКЖ в ядерной медицине требует территориального объединения процессов получения РН, приготовления их РФП и применения для *in-vivo* исследований, т.е. в составе диагностического комплекса должен быть тандем «циклотрон — ПЭТ-установка». Как правило, наработку необходимых количеств УКЖ осуществляют на малых циклотронах [81], и суммарные объемы в странах, где поставлено их повседневное производство, достигают нескольких кюри в неделю [1].

Среди УКЖ ^{18}F — относительно долгоживущий изотоп ($T_{1/2} = 109,7$ мин), РФП которого играют основную роль в развитии ПЭТ-исследований, требующих на проведение сканирования от 1 до 4 часов с момента ввода препарата. Фтор-18 может быть получен в больших количествах и с более высокой удельной активностью по сравнению с ^{11}C , ^{13}N , ^{15}O . Хорошо изученные ядерные реакции, в которых ^{18}F образуется прямым или косвенным путем, используют на практике для его получения (табл.6(1)). Из этих реакций наибольший практический интерес имеют $^{20}\text{Ne}(d, ^4\text{He})^{18}\text{F}$ и $^{18}\text{O}(p, n)^{18}\text{F}$, для которых требуется энергия частиц ≤ 15 МэВ и относительно умеренные токи, обеспечивающие приемлемый выход для дальнейшей работы с изотопом [83]. При разработке мишеней для получения ^{18}F [39(4, 5), 83] принимается во внимание высокая химическая активность элемента, поскольку его взаимодействие с конструкционными материалами мишени и устройств для получения РФП может приводить к снижению реального выхода продукта и изменению его химической формы. Например, последнее обстоятельство заставило после предварительных проведенных исследований делать посеребренными внутренние стенки облучаемого сосуда, что позволило получать ^{18}F без носителя с воспроизводимым выходом в необходимой анионной форме [39(4), с.123].

Выбор материала мишени зависит от способа введения ^{18}F в молекулы РФП: при нуклеофильных реакциях мишенью служит вода, обогащенная изотопом ^{18}O ; при электрофильном замещении — газовые мишени, обогащенные ^{20}Ne , ^{18}O , получившие широкое применение в последние годы [82, 83]. Мишень H_2^{18}O [84] имеет определенные преимущества перед другими материалами, это — дешевизна, простота мишенного устройства, высокий выход ^{18}F и получение его в необходимой ионной форме.

Таблица 6. Получение радионуклидов, широко применяемых в ядерной медицине

Ядерные реакции	Доля ядер в мишени, %	$-Q$, МэВ	E_0 , МэВ	$\sigma_{\text{макс}}$, мб	$E(\sigma_{\text{макс}})$, МэВ	Выход «толстой» мишени, мКи/мКА · ч	Ссылка
-----------------	-----------------------	------------	-------------	-----------------------------	---------------------------------	-------------------------------------	--------

(1) Ультракороткоживущие изотопы

^{11}C							
$^{14}\text{Na}(p, \alpha)$	99,63	2,92	15	243	7,6	280	[208,209]
$^{11}\text{B}(p, n)$	80	2,76	22	360	9	756	[209,210]
$^{10}\text{B}(d, n)$	20	-6,47	7,5	200	5	3	[210—212]
$^{11}\text{B}(d, 2n)$	80	5,70	11,5	40	10	10	[210—212]
^{13}N							
$^{16}\text{O}(p, \alpha)$	99,76	5,22	18	19	17,5	24	[210,212,213]
$^{12}\text{C}(d, n)$	98,9	0,28	7,5	150	5	100	[209,210]
$^{14}\text{N}(p, pn)$	96,63	11,00	22	44	17,7	460	[209,210]
^{15}O							
$^{14}\text{N}(d, n)$	99,63	-5,06	15	28	4	65	[210,212]
$^{12}\text{C}(^4\text{He}, n)$	98,9	8,5	25	26	14,5		[11]
$^{16}\text{O}(p, pn)$	99,76	15,7	33	76	32,8	25	[210,212]
^{18}F							
Прямые реакции							
$^{18}\text{O}(p, n)$	0,2	-2,43	15	630	5,2	56	[55,210]
$^{20}\text{Ne}(d, ^4\text{He})$	90,51	2,79	76	12	< 25	15	[214,215]
$^{16}\text{O}(^4\text{He}, pn)$	99,76	18,54	40	260	36	11	[210]
$^{16}\text{O}(^3\text{He}, p)$	99,76	-2,03	20	400	8	9	[210,212]
Косвенные реакции: $^{18}\text{Ne} \xrightarrow[\beta^+]{1,67 \text{ с}} ^{18}\text{F}$							
$^{20}\text{Ne}(^3\text{He}, ^4\text{He}n)$	90,51	15,52	31	2,7	30,9	~7	[83,214]
$^{16}\text{O}(^4\text{He}, 2n)$	99,76	15,5	40			14	[210,212]
$^{16}\text{O}(^3\text{He}, n)$	99,76	3,20	36			10	[210]
$^{20}\text{Ne}(d, p 3n)$	90,51	30,73	76	23	57,5	≤ 11	[83,214]

Продолжение табл.6

Ядерные реакции	Доля ядер в мишени, %	$-Q$, МэВ	E_0 , МэВ	$\sigma_{\text{макс}}$, мб	$E(\sigma_{\text{макс}})$, МэВ	Выход «толстой» мишени, мКи/мКА · ч	Ссылка
$^{27}\text{Al}(p, X)$	100		70	7	65	23	[216]
$^{23}\text{Na}(p, X)$	100		70	50	45	88	[216]

(2) ^{67}Ga

$^{68}\text{Zn}(p, 2n)$	18,8	11,98	42	883	21	3,8	[130]
$^{67}\text{Zn}(p, n)$	4,1	1,78	22	673	10	4,3	[223]
$^{67}\text{Zn}(p, X)$			100	125	19	~3,0	[270]
$^{66}\text{Zn}(d, n)$	27,9	-3,04	11	221	8,4		[246]
$^{67}\text{Zn}(^4\text{He}, X)$			36	277	19		[224]
$^{75}\text{As}(p, X)$	100		800	28			[2, с.14]
$\text{Rb}, \text{Br}(p, X)$			800	41			[2, с.14]

(3) ^{111}In

$^{111}\text{Cd}(p, n)$	12,75	1,62	16	530	13	0,5	[212]
	95,9		30	809	11,8	2,0	[137]
$^{112}\text{Cd}(p, 2n)$	24,07	11,02	22	1000	22	1,5	[209]
	98,1		30	~1000		7,6	[137]
$^{113}\text{Cd}(p, 3n)$	12,26	17,56	22	900	31	4,0	[212]
	95,8		65	682	32	16,5	[19]
$^{114}\text{Cd}(p, 4n)$	98,9	26,60	65	500	42	15,6	[19]
$^{109}\text{Ag}(^3\text{He}, n)$	48,65	-6,55	30	500	14	0,2	[209,225]
$^{109}\text{Ag}(^4\text{He}, 2n)$	48,65	14,03	44	1200	26	0,3	[209,226]

(4) ^{123}I

Прямые реакции							
$^{124}\text{Te}(p, 2n)$	4,82	11,41	30	1010	22,2	10,5	[27]
$^{123}\text{Te}(p, n)$	0,908	1,98	15	210	11	4	[218]
$^{122}\text{Te}(d, n)$	2,6	-2,71	14	351	11,5	0,7	[212,219]
$^{121}\text{Sb}(^4\text{He}, 2n)$	57,3	15,35	28	~816	27,0	0,1	[93]

Продолжение табл.6

Ядерные реакции	Доля ядер в мишени, %	$-Q$, МэВ	E_0 , МэВ	$\sigma_{\text{макс}}$, мб	$E(\sigma_{\text{макс}})$, МэВ	Выход «толстой» мишени, мКи/мКА · ч	Ссылка
-----------------	-----------------------	------------	-------------	-----------------------------	---------------------------------	-------------------------------------	--------

Косвенные реакции: $^{123}\text{Cs} \xrightarrow[6 \text{ мин}]{\beta^+} ^{123}\text{Xe} \xrightarrow[93, \beta^+]{2,08 \text{ ч}} ^{123}\text{I}$

$^{124}\text{Xe}(p, 2n) + (p, pn)$	99,8	15,11	35	500—600	25	10	[217,220]
$^{127}\text{I}(p, 5n)$	100	36,76	67,5	380	56	20	[34]
			100	350	57	27	[33]
$^{127}\text{I}(d, 6n)$	100	38,99	90	290	70		[221]
$^{124}\text{Te}(^3\text{He}, 4n)$	4,82	22,58	52	165	45		[222]
$^{123}\text{Te}(^3\text{He}, 3n)$	0,908	13,16	30	178	26	0,7	[222]
$^{124}\text{Xe}(\gamma, n)$	0,1	10,5	40	500	15	$3 \cdot 10^{-3}/1 \text{ г}$	[105,107]
Cs, Ba, La(p, X)			590; 660	30—40		0,5	[141,142]

(5) ^{127}Xe

$^{127}\text{I}(p, n)$	100	1,44	67,5	178	11,7	0,1	[34]
$^{127}\text{I}(d, 2n)$	100	3,67	90	470	15,8		[221]
$^{133}\text{Cs}(p, X)$	100		100	262	91	-0,5	[24]
			590	88			[142]
$^{139}\text{La}(p, X)$	99,91		590	72			[142]

(6) ^{201}Tl

Прямые реакции							
$^{202}\text{Hg}(p, 2n)$	29,8	8,95	24	1100	20	0,38	[39(4), с.73; 2, с.131]

Косвенные реакции: $^{201}\text{Bi} \xrightarrow[1,8 \text{ ч и } 59 \text{ мин}]{\beta^+} ^{201}\text{Pb} \xrightarrow[93]{9,3 \text{ ч}} ^{201}\text{Tl}$

$^{203}\text{Tl}(p, 3n)$	29,52	17,23	45	1250	27,4	2,2	[127,129]
$^{205}\text{Tl}(p, 5n)$	70,48	31,43	60	880	45,7	2,0	[128]
$^{206,207,208}\text{Pb}(p, xn)$	обогащ. $\geq 90\%$		100			8,0	[29]
Pb, Bi(p, X)	прир.		660 800	50—60		0,54	[72,132]

Но есть и проблемы, особенно возникающие при облучении интенсивными пучками частиц. Они связаны с нагревом мишени и радиолизом воды, приводящими к повышенному газовыделению и давлению внутри мишени, следовательно, к возможному ее разрушению.

Развитие исследований процессов получения ^{18}F стимулируется расширением ПЭТ-исследований с мечеными ^{18}F РФП и постановкой этих работ в последние годы в различных центрах, например, в Бельгии [39(4), с.41], Японии [39(5), с.38], Австралии [39(4), с.245], России [272], США [39(5), с.339, 353; 279] и др. [39(6)].

4.2. Йод-123, таллий-201.

^{123}I , $T_{1/2} = 13,2$ ч; ЭЗ(100%); основные γ -кванты с $E_{\gamma} = 159,0$ кэВ (83,3%);

^{201}Tl , $T_{1/2} = 73,1$ ч; ЭЗ(100%); основные γ -кванты с $E_{\gamma} = 135,3$ кэВ (2,8%).

Применение этих двух РН в ядерной медицине трудно переоценить. Йод-123, впервые предложенный для клинической диагностики в 1962 г. [85,86], считается идеальным РН из-за своих ядерно-физических и химических свойств, позволяющих широко применять его многочисленные РФП для *in-vivo* многофункциональных исследований. Таллий-201 был предложен в 1970 г. для снятия образа миокарда с помощью сцинтилляционной камеры также благодаря своим ядерно-физическим и биологическим характеристикам [87,88]. Методам получения этих нуклидов посвящены многочисленные работы, для которых можно привести ряд ссылок на обобщающие материалы: для ^{123}I [89—93], для ^{201}Tl [94,95].

Йод-123

Для получения ^{123}I существует около 20 ядерных реакций (табл.6(4)), составляющих основу двух принципиальных методов получения: прямого, в котором ^{123}I образуется непосредственно в ядерных реакциях (α , nl) на сурьме или (p , nl) на теллуре, и косвенного (генераторного), когда ^{123}I образуется при распаде ^{123}Xe .

Ядерные данные для ^{123}I хорошо изучены. ФВ ядерных реакций были предметом исследований разных групп, в результате чего получен большой экспериментальный и расчетный материал; например, в [33] приведены значения сечений реакций (p , $3n$) и (p , $5n$) на ^{127}I , полученные в разных работах [112—118].

На основе результатов исследований различных ядерных реакций оба метода — прямой и косвенный — стали способами производства ^{123}I с хорошо разработанной технологией получения высокоактивных препаратов

[91, с.17 и 31; 53, 59, 61]. Для прямого получения ^{123}I используют преимущественно обогащенные мишени ^{124}Te , реже ^{122}Te или ^{123}Te и практически не используют Sb . Радионуклидная чистота ^{123}I , получаемого из теллуровых мишеней на низкоэнергетических сильноточных ускорителях протонов, не превышает ~96%, основное загрязнение дает ^{124}I ($T_{1/2} = 4,1$ сут, $E_\gamma = 603$ кэВ). Это обстоятельство, а также высокая стоимость высокообогащенного материала мишени и необходимость его регенерации делают более предпочтительным генераторный метод, в котором выделение радиоксенона не требует специальных химических операций. Преимущество этого метода заключается также в том, что ^{123}I характеризуется достаточно высокой радионуклидной чистотой ($\geq 99,5\%$; $^{125}\text{I} \leq 0,2\%$). Благодаря этому препараты генераторного ^{123}I пригодны для широкого использования при диагностике заболеваний различных органов, в то время как ^{123}I , получаемый прямым методом, пригоден в основном для диагностики заболеваний щитовидной железы [96].

Получение ^{123}I генераторным способом ставит условия по времени для процессов «облучение — накопление», определяемых периодами полураспада изотопов ксенона и йода. Как правило, суммарное время $\sum t = \Delta t_{\text{обл}} + \Delta t_{\text{накопл}}$ не превышает 12 часов; в этом интервале возможны вариации, например, $\Delta t_{\text{обл}} = 2$ ч и $\Delta t_{\text{накопл}} = 7$ ч. Такой режим приводит к снижению примеси ^{125}I , образующегося из ^{125}Xe , которую уменьшают также и выбором нижней границы энергии ($E_p \geq 46\text{--}48$ МэВ).

В качестве мишеней для генераторного получения ^{123}I до недавнего времени использовали NaI , KI , Cs и CsCl , $\text{CH}_2\text{I}_2 - \text{I}_2$, из которых в рутинном производстве применяют NaI и CsCl [52,53,97,98]. Однако наилучшим, с точки зрения радионуклидной чистоты, считается способ облучения высокообогащенного ^{124}Xe протонами с энергией до 30 МэВ (табл.6(2)), который с 1984 г. реализован на циклотронах в Карлсруэ, ФРГ [59,99]; Ванкувере, Канада [100]; Эндховэне, Голландия [101]. В России (РНИЦ «Курчатовский институт», Москва) в 1986 г. была закончена разработка технологии облучения ^{124}Xe [61], которая к настоящему времени автоматизирована и внедрена в производство [102]. Облучение мишени интенсивными пучками протонов на малых и средних циклотронах, отсутствие коррозионных проблем в мишенных системах, простая химия, высокая радионуклидная чистота продукта (содержание $^{125}\text{I} < 10^{-3}\%$), достаточно высокий выход — все делает этот способ наиболее перспективным для

рутинного производства ^{123}I . Комплексная установка для получения ^{123}I из ^{123}Xe состоит из трех основных узлов — газовая мишень высокого давления с системой диагностики пучка, химический бокс с ячейкой для концентрирования ^{123}I и контроля его качества, микропроцессор для автоматизированного управления процессом и его контроля [59].

Для получения высокочистого ^{123}I из ^{124}Xe возможен еще один способ, а именно фотоядерная реакция $^{124}\text{Xe}(\gamma, n)^{123}\text{Xe} \rightarrow ^{123}\text{I}$ [103—105]. Несмотря на относительно низкую производительность такого способа, линейные ускорители электронов (ЛУЭ) и микротроны могут конкурировать с более дорогостоящими в эксплуатации протонными циклотронами и обеспечивать потребности отдельных клиник и регионов. К настоящему времени такая возможность изучена в ряде центров [105—111], но регулярного производства ^{123}I на электронных ускорителях пока нет.

Таллий-201

Этот нуклид можно получать в реакциях (p, xn) и (d, xn) на Hg, или генераторным способом через распад $^{201}\text{Pb} \xrightarrow{9,4 \text{ ч}} ^{201}\text{Tl}$ при облучении протонами мишеней Tl, Pb или Bi. Второй метод оказался предпочтительнее, т.к. он позволяет получать ^{201}Tl с радиоизотопной чистотой (минимальные примеси $^{200,202}\text{Tl}$), удовлетворяющей требованиям ядерной медицины.

Из реакций получения ^{201}Tl , представленных в табл.6(6), в коммерческих целях до настоящего времени используют только $^{203}\text{Tl} (p, 3n)^{201}\text{Pb}$, облучая высокообогащенный ^{203}Tl на сильноточных циклотронах ($E_p \sim 30$ МэВ). Другие мишени имеют ограниченное применение. Например, ртутная мишень, обогащенная ^{201}Hg до 98,6%, в реакции (p, n) позволяет получать около 2 мКи/мкА · ч ^{201}Tl с радиоизотопными загрязнениями до 3—4% [121]; мишень ^{205}Tl (> 99% ^{205}Tl), требует для реакции ($p, 5n$) применения пучка протонов с энергией < 45 МэВ для снижения примесей ^{202}Tl .

В последнее время были исследованы мишени из природного и обогащенного свинца (^{204}Pb , ^{206}Pb , ^{207}Pb , ^{208}Pb) [15;95 с.6,22,77; 29,122—125]. Преимущество Pb-мишени состоит в том, что практически исключаются потери ^{201}Tl , связанные с распадом ^{201}Pb в процессе облучения и последующей транспортировки мишени к месту переработки; отделение материала мишени и выделение таллия происходит одновременно, тогда как мишень

из ^{203}Tl требует двухстадийной обработки — сначала выделяют ^{201}Pb , а затем, после распада ^{201}Pb , накопившийся ^{201}Tl ; полностью исключается загрязнение препарата ^{201}Tl стабильным таллием; за время 30—40 часов, необходимое для накопления ^{201}Tl , существенно снижается общая активность Pb-мишени, что облегчает условия радиохимической переработки.

Анализ литературных данных для ядерных реакций получения ^{201}Tl на различных мишенях показывает их хороший статус. Экспериментальные и расчетные результаты позволяют оценить сечения и, соответственно, выход как основного нуклида ^{201}Tl , так и примесей $^{200,202}\text{Tl}$ в реакциях на ядрах ртути [95, с.16], таллия [119,120,126—130], свинца [29,122—125]. Для висмута и природного свинца были определены также кумулятивные сечения реакций при облучении протонами с энергией 660 и 800 МэВ [72,132].

Для ^{201}Tl и ^{200}Tl при облучении Pb (^{204}Pb , ^{206}Pb , ^{207}Pb , ^{208}Pb) определяющий вклад дают реакции (p , xn), сечения которых в энергетическом интервале от 50 до 100 МэВ составляют несколько сот миллибарн, тогда как для реакций (p , pxn) и (p , αxn) сечения реакций оцениваются несколькими десятками или единицами миллибарн [133,134]. Относительно низкий выход ^{202}Tl обусловлен реакциями его образования, а ход кривых функции возбуждения показывает, что чистота ^{201}Tl , получаемого из обогащенных мишеней свинца, определяется энергией протонов. Наиболее благоприятные условия получения ^{201}Tl создаются при облучении ^{206}Pb протонами с $E_p \leq 65$ МэВ, а приведенные в [29] результаты показывают условия, способствующие увеличению выхода ^{201}Tl до ~8 мКи/мкА · ч при облучении трехслойной мишени из ^{206}Pb , ^{207}Pb , ^{208}Pb протонами с энергией в интервале 76 → 49 МэВ.

4.3. Галлий-67, индий-111.

^{67}Ga , $T_{1/2} = 78,3$ ч; ЭЗ(100%); основные γ -кванты с $E_\gamma = 93,3$ кэВ (37,0%); 184,6 кэВ (20,4%); 300,2 кэВ (16,6%);

^{111}In , $T_{1/2} = 2,83$ сут; ЭЗ(100%); основные γ -кванты с $E_\gamma = 171,3$ кэВ (90,3%); 245,2 кэВ (94,0%).

Эти нуклиды относятся к группе пяти циклотронных РН, играющих исключительную роль в ядерной медицине (^{67}Ga , ^{111}In , $^{81\text{m}}\text{Kr}$, ^{123}I , ^{201}Tl). Поэтому для них, несмотря на хорошо изученные ядерные данные, время от времени проводится ревизия [135,136] или определение сечения и выходов для конкретных условий какой-либо лаборатории [19,130].

Наиболее практикуемые способы получения ^{67}Ga и ^{111}In приведены в табл.6(2). Результаты последних исследований для ^{111}In были связаны с оценкой его получения в реакциях (p, xn) на разделенных изотопах Cd (^{111}Cd , ^{112}Cd , ^{113}Cd , ^{114}Cd) [19,136,137]. На основе анализа экспериментальных и расчетных функций возбуждения реакций ($p, 3n$) и ($p, 4n$) на ядрах ^{113}Cd и ^{114}Cd найдены оптимальные условия для получения ^{111}In . Результаты табл.6(3) показывают, что ^{111}In можно получить с наибольшим выходом из обогащенного ^{113}Cd , и это количество может быть увеличено при облучении протонами с $E_p = 65$ МэВ двухслойной ($^{113}\text{Cd} + ^{114}\text{Cd}$) [19] или многослойной (^{111}Cd , ^{112}Cd , ^{113}Cd , ^{114}Cd) мишени из обогащенного Cd.

4.4. Ксенон-127.

^{127}Xe , $T_{1/2} = 36,4$ сут; $\text{ЭЗ}(100\%)$; основные γ -кванты с $E_\gamma = 172,1$ кэВ (25,5%); 202,9 кэВ (68,3%); 375,0 кэВ (17,2%).

Среди радиоактивных газов, которые могут быть использованы в исследованиях вентиляционных функций легких, наиболее подходящими оказались РН благородных газов [139]. Такое свойство благородных газов, как их меньшая растворимость в воде, чем в жировых материалах (коэффициенты растворимости при 37°C в воде и жире (жировые части тела) равны, соответственно, для Kr — 0,06 и 0,43 и для Xe — 0,085 и 1,70), оказалось важным фактором для применения их РН в качестве физиологических следов транспортных явлений в организме [139, с.3]. Пионерской работой в этом направлении стало применение ^{133}Xe в 1955 г. [138], а в 1973 г. впервые были поставлены клинические исследования с ^{127}Xe [140]. По своим ядерным свойствам ^{127}Xe считается в ядерной медицине лучшим изотопом по сравнению с ^{133}Xe . Преимущество ^{127}Xe заключается в отсутствии β^- -излучения; следовательно, более низкой радиационной дозе, наличии фотонов с энергией, подходящей для детектирования во время циркуляции газа; ^{127}Xe достаточно доставлять в исследовательские учреждения один раз в месяц, тогда как ^{133}Xe ($T_{1/2} = 5,3$ сут) должен поступать еженедельно.

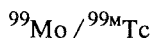
Ксенон-127 может быть получен в прямых и косвенных реакциях (табл.6(5)). Реакция $^{127}\text{I}(p, n)^{127}\text{Xe}$ реализуется на низкоэнергетических циклотронах ($E_p \leq 20$ МэВ), реакции с вылетом нескольких частиц протекают при более высоких энергиях и служат основой косвенного метода получения ^{127}Xe . Мишень CsCl , хорошо исследованная для получения

$^{123}\text{Xe} \rightarrow ^{123}\text{I}$ при высоких энергиях протонов (до 660 МэВ) [141,142], применяется для наработки кюриевых количеств ^{127}Xe при облучении мишени на заглушке протонного пучка. Функция возбуждения суммарной реакции образования ^{127}Xe при облучении ядер ^{133}Cs была измерена до $E_p = 100$ МэВ; также были сделаны расчеты ФВ для отдельных реакций, дающих вклад в образование ^{127}Xe [24]. В реакциях Cs с протонами при $E_p = 100$ МэВ образуются и другие РН ксенона (^{122}Xe , ^{123}Xe , ^{125}Xe), периоды полураспада которых (20,1 ч; 2,08 и 16,8 ч соответственно) значительно ниже, чем у ^{127}Xe . Поэтому для получения чистого ^{127}Xe требуется выдержка мишени после облучения в течение нескольких дней, чтобы исключить загрязнение ^{127}Xe другими изотопами, увеличивающими радиационную дозу.

4.5. Генераторные радионуклиды. Среди циклотронных радионуклидов, применяемых в ядерной медицине, значительную роль, которая усилилась в последние два десятилетия, играют генераторные нуклиды [149]. Широко распространенное применение короткоживущих изотопов не было бы возможным без разработки различных генераторных систем, основанных на принципе «долгоживущий материнский радионуклид \rightarrow короткоживущий дочерний радионуклид». Генераторный метод получения короткоживущих изотопов позволяет проводить многократные введения нуклида при медицинских исследованиях и работать с такими генераторами в течение длительного времени.

Приготовление генератора «долгоживущий/короткоживущий» нуклиды, как правило, основано на принципах ионообменной хроматографии с быстрым извлечением дочернего радионуклида подходящим элюирующим раствором из колонки с сорбентом, на котором прочно фиксирован материнский радионуклид. Поэтому исключительно большое внимание уделяется выбору материала сорбента (ионообменные смолы, неорганические ионообменные материалы, Al_2O_3 , SnO_2 , фосфаты Zr и Ti и др.) [161,162].

Среди генераторных пар, ряд которых приведен в табл.1, одни имеют широкое применение ($^{81}\text{Rb}/^{81\text{m}}\text{Kr}$, $^{82}\text{Sr}/^{82}\text{Rb}$), другие — менее широкое. Разработки генераторов базируются на результатах исследований целого ряда проблем: ядерные реакции получения материнского нуклида, поиск наилучшего метода разделения пар, в том числе и с точки зрения увеличения времени работы генератора до «проскока» материнского нуклида и высокоэффективной технологии их изготовления, включая автоматизацию процессов.



${}^{99}\text{Mo}$, $T_{1/2} = 66$ ч; β^- (100%); основные γ -кванты с $E_\gamma = 140,5$ кэВ (90,7%); 181,1 кэВ (6,08%); 739,4 кэВ (6,08%); макс. $E_{\beta^-} = 1200$ кэВ;

${}^{99\text{m}}\text{Tc}$, $T_{1/2} = 6,02$ ч; ИП(100%); основные γ -кванты с $E_\gamma = 140,5$ кэВ (87,7%).

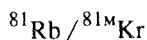
Как известно, среди радиоизотопных генераторов наибольшее применение в ядерной медицине имеет «нециклотронный» (как правило) генератор ${}^{99\text{m}}\text{Tc}$ на основе ${}^{99}\text{Mo}$ [149]. По оценкам экспертов МАГАТЭ в клиниках мира ежегодно расходуется примерно 30 млн. доз ${}^{99\text{m}}\text{Tc}$ (диагностическая доза ${}^{99\text{m}}\text{Tc}$ в среднем равна 10 мКи). В коммерческом списке производителей радионуклидов этот генератор имеет постоянный приоритет как по увеличению объемов продажи ${}^{99}\text{Mo}$, так и по постоянному улучшению характеристик генератора.

Получение ${}^{99}\text{Mo}$ в ядерных реакторах — в реакциях деления ${}^{235}\text{U}$ или в (n, γ) реакциях на ${}^{98}\text{Mo}$ — экономически наиболее оправданный путь. На обогащенных мишенях ${}^{98}\text{Mo}$ и ${}^{235}\text{U}$ при высоких плотностях потока нейтронов ($10^{13} - 10^{14}$ н/см² · с) ${}^{99}\text{Mo}$ получают с удельным выходом 10 или 100 Ки/г соответственно. Технология переработки этих мишеней для получения генераторов довольно трудоемкая, это «мокрая» радиохимия с большим количеством высокоактивных отходов, требующих захоронения. Именно радиоэкологические соображения стали причиной того, что в последнее время предлагаются альтернативные способы получения ${}^{99}\text{Mo}$. Были исследованы способы получения ${}^{99}\text{Mo}$ при облучении природного и обогащенного молибдена протонами с $E_p = 30$ МэВ [150,151] и $E_p = 70$ МэВ [152]. В этих случаях ${}^{99}\text{Mo}$ образуется в прямой реакции ${}^{100}\text{Mo}(p, pn){}^{99}\text{Mo}$ и косвенно в реакции ${}^{100}\text{Mo}(p, 2p){}^{99}\text{Nb} \xrightarrow{15\text{с и } 2,6\text{мин}} \beta^- \rightarrow {}^{99}\text{Mo}$ с общим выхо-

дом 0,47 мКи/мкА · ч для ${}^{\text{pp}}\text{Mo}$. Кроме того, ${}^{99\text{m}}\text{Tc}$ может быть получен в прямой реакции ${}^{100}\text{Mo}(p, 2n){}^{99\text{m}}\text{Tc}$ с выходом 19,7 мКи/мкА · ч на ${}^{\text{pp}}\text{Mo}$ в энергетическом интервале $67,5 \rightarrow 7,6$ МэВ [152]. Таким образом, на высокоточных циклотронах (~100 мкА) за 1 час работы ускорителя при облучении ${}^{100}\text{Mo}$ (97%) можно получить ~20 Ки/ч ${}^{99\text{m}}\text{Tc}$ и ~470 мКи/ч ${}^{99}\text{Mo}$.

Недавно была изучена возможность получения ${}^{99}\text{Mo}$ в фотоядерных реакциях [153], и показано, что при облучении 100 г ${}^{100}\text{Mo}$ (95—98% обогащения) током электронов 20—25 мкА с энергией $E_e = 20,5$ МэВ в те-

чение 100 часов получают $200 \div 300$ мКи ^{99}Mo . Этот метод, несмотря на его малую производительность, может быть принят для регионального использования при наличии ускорителей электронов.



^{81}Rb , $T_{1/2} = 4,58$ ч; β^+ (27%), ЭЗ(73%); основные γ -кванты с $E_{\gamma} = 446,3$ кэВ (23,3%); макс. $E_{\beta^+} = 1050$ кэВ;

$^{81\text{m}}\text{Kr}$, $T_{1/2} = 13,3$ с; ИП(100%); основные γ -кванты с $E_{\gamma} = 190,3$ кэВ (67,0%).

В последние годы для получения ^{81}Rb , кроме хорошо зарекомендовавших себя способов облучения мишеней NaBr или CuBr_2 ионами ^3He , ^4He или RbCl протонами (табл.7(4)), изучалась возможность применения газовой мишени из природного или обогащенного Kr [59,63,154]. Были измерены ФВ ядерных реакций, разработаны конструкции мишени и генератора. Исследования показали, что при облучении мишени ^{81}Kr толщиной 10 МэВ ($40 \rightarrow 30$ МэВ) при давлении газа, равном 6 атм, за $15 \div 90$ минут можно получить ^{81}Rb в количестве, достаточном для приготовления примерно 10 генераторов с активностью от 10 до 80 мКи на конец облучения [154].

Для получения изотопически чистого генератора $^{81}\text{Rb} / ^{81\text{m}}\text{Kr}$ недавно был разработан элегантный метод ионной имплантации ^{81}Rb ($^{81}\text{Rb}^+$, $3 \cdot 10^{10}$ ионов/с) в различные фольги (майлар, полиэтилен, алюминий) на масс-сепараторе, работающем в линию с протонным пучком $E_p = 600$ МэВ (установка ISOLDE-2) [155]. Этот способ, позволяющий в линию с облучением $\text{Nb}_{\text{мет}}$ протонами с энергией 600 МэВ получить источник ^{81}Rb , фиксированного в матрице-фольге, исключает обычные операции выделения, концентрирования и введения материнского изотопа в соответствующий носитель. За несколько минут получали ^{81}Rb с активностью, необходимой для одного генератора (~ 20 мКи). После окончания облучения фольгу с имплантированным в нее ^{81}Rb помещали в установку, из которой $^{81\text{m}}\text{Kr}$ удаляли либо током воздуха, либо физиологическим раствором. Существенным преимуществом предложенного метода является отсутствие отходов. Первые медицинские исследования с таким генератором были предприняты в кантональном госпитале Женевы.

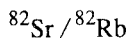
Следует заметить, что этот способ может быть осуществлен лишь в тех центрах, где созданы комплексные установки, представляющие on-line систему «ускоритель-масс-сепаратор». Такие установки работают в ЦЕРН, Женева (ISOLDE-2), ОИЯИ, Дубна (ЯСНАПП-2), ПИЯФ, Санкт-Петербург (ИРИС).

Таблица 7. Получение генераторных радионуклидов

Ядерные реакции	Доля ядер в мишени, %	$-Q$, МэВ	E_0 , МэВ	$\sigma_{\text{макс}}$, мб	$E(\sigma_{\text{макс}})$, МэВ	Выход «толстой» мишени, МКи/мкА · ч	Ссылка
(1) $^{44}\text{Ti}/^{44}\text{Sc}$							
$^{45}\text{Sc}(p, 2n)$	100	12,37	85	65	32		[238]
$^{45}\text{Sc}(d, 3n)$	100	14,59		25	35		[2, с.131]
$^{48}\text{Ti}(^4\text{He}, X)$			170	3,3	> 170		[239]
$^{44}\text{Ca}(^3\text{He}, 2n)$	2,08	13,2		24	34		[2, с.131]
$^{51}\text{V}(p, X)$	99,75	70,4	100 200	0,66	81	$0,015 \cdot 10^{-3}$ 0,06	[183] [184]
(2) ^{52}Fe							
$^{55}\text{Mn}(p, 4n)$	100	34,88	73 100 200	1,4 1,3 1,29	54 55 54	0,67 0,8 1,94	[165] [15] [167]
$^{59}\text{Co}(p, 2p \ 6n)$	100	71,40	100	0,36	> 80	0,1	[15,234]
$^{52}\text{Cr}(^3\text{He}, 3n)$	83,79	16,37	45	5	35	0,05	[235]
$^{50}\text{Cr}(^4\text{He}, 2n)$	4,34	15,64	44	20	30		[236]
$^{58}\text{Ni}(p, X)$	68,27		200 800	2,79 1,54	66	11 3,3	[167] [168]
$^{60}\text{Cu}(p, X)$			590	0,25			[237]
(3) $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$							
$^{69}\text{Ga}(p, 2n)$	60,1	11,48	55	500	19	0,054	[11,209]
$^{71}\text{Ga}(p, 4n)$	39,9	28,4	55	140	43	0,015	[11,209]
$^{69}\text{Ga}(d, 3n)$	60,1	13,7	32	550	28		[11]
$^{66}\text{Zn}(^3\text{He}, n)$	27,9			8	11		[2, с.131]
$^{67}\text{Zn}(^3\text{He}, 2n)$	4,1			130	17		[2, с.131]
$^{68}\text{Zn}(^3\text{He}, 3n)$	18,8	12,6		493	29		[2, с.131]
$^{68}\text{Zn}(^4\text{He}, xn)$			35	150	32	0,001	[224,209]
Rb, Br(p, X)			800	19			[240]
Y, Rb, Br, As(p, X)			593	6,7—11,1			[237]

Продолжение табл.7

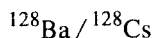
Ядерные реакции	Доля ядер в мишени, %	$-Q$, МэВ	E_0 , МэВ	$\sigma_{\text{макс}}$, мб	$E(\sigma_{\text{макс}})$, МэВ	Выход «толстой» мишени, мКи/мкА · ч	Ссылка
(4) $^{81}\text{Rb}/^{81m}\text{Kr}$							
$^{82}\text{Kr}(p, 2n)$	11,6	14,0	30 116	50 194	20 49,4	48	[229] [269]
$^{85}\text{Rb}(p, p 4n)$	72,17	43,61	70	200	69	31	[230]
$^{81}\text{Br}(^3\text{He}, 3n)$	49,31	11,9	40	320	29	2,7	[231]
$^{79}\text{Br}(^4\text{He}, 2n)$	50,69	14,37	40	380	30	2,0	[231]
$^{81}\text{Br}(^4\text{He}, 4n)$	49,31	32,4	50	70		2,9	[232]
(5) $^{82}\text{Sr}/^{82}\text{Rb}$							
$^{85}\text{Rb}(p, 4n)$	72,17	31,56	70	200	51	0,5	[230]
$^{m}\text{Rb}(p, xn)$			100	180	51	0,43	[15]
$^{85}\text{Rb}(d, 5n)$	72,17		65			0,19	[160]
$^{m}\text{Kr}(^3\text{He}, xn)$			33	42		0,001	[28]
$^{80}\text{Kr}(^4\text{He}, 2n)$	2,25	16,3	120	60	90	0,05	[62]
$^{m}\text{Mo}(p, X)$			800			0,1	[233]
(6) $^{128}\text{Cs}/^{128}\text{Ba}$							
$^{133}\text{Cs}(p, 6n)$	100	43,98	100 67	322 298	63 65	8,4 3,1	[15] [23]
$^{133}\text{Cs}(d, 7n)$	100	46,19		490	75		[2, с.131]
$^{128}\text{Xe}(^3\text{He}, 3n)$	1,91	14,3		730	28		[2, с.131]
(7) $^{178}\text{W}/^{178}\text{Ta}$							
$^{181}\text{Ta}(p, 4n)$	99,99	22,99	48 100	780 495	36 40	1,3	[175] [44;39(5), с.208]
$^{176}\text{Hf}(^4\text{He}, 2n)$	5,2	17,9		870	29		[2, с.131]
$^{177}\text{Hf}(^3\text{He}, 2n)$	18,6	3,7		5,3	21		[2,с.131]
$^{177}\text{Hf}(^4\text{He}, 3n)$	18,6	24,6				0,002	[209]
$^{178}\text{Hf}(^3\text{He}, 3n)$	27,1	11,3		110	28		[2, с.131]



^{82}Sr , $T_{1/2} = 25,5$ сут; ЭЗ(100%); нет γ -квантов;

^{82}Rb , $T_{1/2} = 1,27$ мин; β^+ (95%), ЭЗ(5%); основные γ -кванты с $E_{\gamma} = 776,5$ кэВ (13,4%), макс. $E_{\beta^+} = 3350$ кэВ.

Метод, объединяющий в линию облучение высокоэнергетическими протонами мишени Nb, высокотемпературное испарение образующегося радиоактивного стронция, масс-сепарирование и имплантацию ионов ^{82}Sr в фольгу, был применен также для получения изотопически чистого генератора $^{82}\text{Sr}/^{82}\text{Rb}$ [156]. Для наработки же ^{82}Sr в больших (кюриевых) количествах используют высокоэнергетические реакции расщепления молибдена на сильноточных пучках протонов [157] и реакции (p, xn) при облучении мишеней рубидия ($\text{Rb}_{\text{мет}}$, RbCl , природного или обогащенного по ^{85}Rb) [158,159] (табл.7(5)). В связи с ростом спроса на этот генератор для ПЭТ-исследований продолжают разрабатываться методы получения ^{82}Sr в ряде центров, где есть сильноточные протонные ускорители на энергию свыше 40 МэВ. Измерены ФВ реакции $\text{Rb}(p, xn)\text{Sr}$ и выход ^{82}Sr в толстых мишенях [15], конструируются мишенные устройства применительно к веществу мишени ($\text{Rb}_{\text{мет}}$, RbCl), дается оценка радиоизотопной чистоты в зависимости от условий получения ^{82}Sr [159,160]. В последние годы признано целесообразным для коммерческой наработки ^{82}Sr применение мишени металлического рубидия [159].



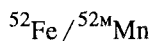
^{128}Ba , $T_{1/2} = 2,43$ сут; ЭЗ(100%); основные γ -кванты с $E_{\gamma} = 273,4$ кэВ (14,5%);

^{128}Cs , $T_{1/2} = 3,9$ мин; β^+ (61%), ЭЗ(39%); основные γ -кванты с $E_{\gamma} = 442,9$ кэВ (25,8%), макс. $E_{\beta^+} = 2285$ кэВ.

Для кардиологических исследований с помощью «неорганических» радионуклидов, испускающих позитроны, считается перспективным короткоживущий изотоп тяжелого щелочного элемента ^{128}Cs , ядерные свойства которого, в том числе короткий период полураспада и, соответственно, пониженная радиационная нагрузка на пациента, позволяют применять его в ПЭТ-исследованиях.

Материнский ^{128}Ba получают в реакции $^{133}\text{Cs}(p, 6n)^{128}\text{Ba}$ на протонных ускорителях с $E_p > 60$ МэВ [15,23] (табл.7(6)). Рассчитаны ФВ реакций $^{133}\text{Cs}(p, xn)^{134-x}\text{Ba}$, и экспериментальные значения сечений получены при начальных энергиях протонов 100 МэВ [15] и 65 МэВ [23]. Выход ^{128}Ba в толстой мишени CsCl был равен 8,4 и 3,1 мКи/мкА · ч соответственно. Основные радионуклидные загрязнения для генератора $^{128}\text{Ba}/^{128}\text{Cs}$ могут быть обусловлены парами $^{129}\text{Ba}/^{129}\text{Cs}$ и $^{131}\text{Ba}/^{131}\text{Cs}$ от реакций $(p, 5n)$ и $(p, 3n)$ соответственно. Однако выдержка мишени CsCl в течение 20—24 часов после конца облучения практически исключает примесь ^{129}Ba ($T_{1/2} = 2,1$ ч и 2,2 ч), соответственно ^{129}Cs (32,1 ч). Загрязнением ^{129}Ba (14,6 мин и 11,8 сут) можно пренебречь, так как его распад и, соответственно, накопление Cs (9,7 сут) протекают намного медленнее.

Радиохимии генератора $^{128}\text{Ba}/^{128}\text{Cs}$ посвящен ряд работ, в которых исследовали получение ^{128}Cs с высокой удельной активностью в состоянии без носителя. В качестве сорбентов для ^{128}Ba применяли Al_2O_3 [162,163] или смолу Chelex-100 [23,164], показавших хорошие качества, необходимые для генераторов.

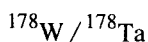


^{52}Fe , $T_{1/2} = 8,2$ ч; β^+ (56%), ЭЗ(44%); основные γ -кванты с $E_\gamma = 168,7$ кэВ (99,2%);

$^{52\text{M}}\text{Mn}$, $T_{1/2} = 21,1$ мин; β^+ (98%), ЭЗ(2%); основные γ -кванты с $E_\gamma = 1434,1$ кэВ (98,3%), макс. $E_{\beta^+} = 2631$ кэВ.

Радионуклид ^{52}Fe среди других изотопов железа (^{55}Fe , $T_{1/2} = 2,7$ лет, нет E_γ и ^{59}Fe , $T_{1/2} = 45,1$ сут; $E_\gamma \sim 1$ МэВ) наиболее подходит для *in-vivo* исследований костного мозга, являющегося кроветворным органом (ионы Fe включаются в эритроциты). Другое назначение ^{52}Fe — генератор $^{52\text{M}}\text{Mn}$, применяемого в кардиологии. В табл.7(2) приведены реакции получения ^{52}Fe , среди которых $^{55}\text{Mn}(p, 4n)^{52}\text{Fe}$ дает наибольший выход ^{52}Fe . Функция возбуждения этой реакции была изучена в интервалах $73 \rightarrow 39$ МэВ [165], $100 \rightarrow 36$ МэВ [15,166] и $200 \rightarrow 42$ МэВ [167]. Из полученных данных следует, что при $E_p \geq 80$ МэВ сечение медленно снижается от 0,4 мб [166] до 0,2 мб при 200 МэВ [167]. Значения σ для ^{52}Fe в реакции $^{55}\text{Mn}(p, 4n)$ в работах [151,165—167] хорошо совпадают, при этом было показано, что примеси ^{55}Fe составляют 0,45—0,48%.

Результаты исследований образования ^{52}Fe в реакциях протонов промежуточных энергий (100 + 200 МэВ) с мишенями Co [15,166] и Ni [167] показали, что в первом случае выход ^{52}Fe в толстой мишени (100 → 64 МэВ) за счет реакций $^{59}\text{Co}(p, X)^{52}\text{Fe}$ по возможным каналам ($p, 2p, 6n$), ($p, \alpha 4n$) составлял 106 мКи/мкА · ч, а во втором — в реакциях расщепления Ni(p, X) для толстой мишени природного Ni(200 → 45 МэВ) — выход ^{52}Fe был на два порядка выше и равен 11 мКи/мкА · ч. Эти данные говорят о том, что Ni мишень, облученная протонами с начальной энергией 200 МэВ на сильноточном ускорителе, может служить для получения коммерческих количеств ^{52}Fe [167,168].



^{178}W , $T_{1/2} = 21,7$ сут; ЭЗ(100%); нет γ -квантов;

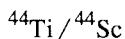
^{178}Ta , $T_{1/2} = 9,3$ мин; ЭЗ(98,9%); основные γ -кванты с $E_{\gamma} = 93,2$ кэВ (6,6%).

Тантал-178 был исследован в ядерной медицине применительно к кардиодиагностике [169,170]. Распад этого радионуклида сопровождается рентгеновским излучением, эффективно регистрируемым многопроволочными пропорциональными камерами [17]. Он особенно перспективен для детской кардиологии из-за пониженной радиационной нагрузки по сравнению с широко применяемым $^{99\text{m}}\text{Tc}$, а также благодаря возможности непрерывного, многократного и последовательного повторения функциональных обследований.

Тантал-178, образующийся при распаде $^{178}\text{W} \frac{21,7 \text{ сут}}{\text{ЭЗ}} \rightarrow ^{178}\text{Ta} \frac{9,3 \text{ мин}}{\text{ЭЗ}}$

$^{178}\text{Hf}_{\text{стаб}}$, не содержит высокоспиновый изомер $^{178\text{m}}\text{Ta}$ (2,2 ч) [171]. Ядерные реакции образования ^{178}W приведены в табл.7(7), из них на практике используют реакцию $^{181}\text{Ta}(p, 4n)^{178}\text{W}$ [172,173], функция возбуждения которой была экспериментально измерена в работах [44,174,175] и рассчитана для $E_p \leq 100$ МэВ [44]. Данные зависимости сечения реакции от энергии протонов показали, что эффективность наработки ^{178}W примерно одинакова (~0,7 мКи/мкА · ч) в энергетической области, прилегающей к области максимальных сечений ($30 \leq E_p \leq 50$ МэВ), и в хвостовой части кривой ($50 \leq E_p \leq 80$ МэВ) [39(5), с.208]. Они позволяют сделать вывод о рациональной толщине мишени Ta, равной 6,5—7,0 г/см² для $E_p \sim 70$ МэВ.

Радиохимия генераторной системы $^{178}\text{W} / ^{178}\text{Ta}$ основана на ионообменной хроматографии и изучена достаточно хорошо [172,176,177].



^{44}Tl , $T_{1/2} = 47,3$ лет, ЭЗ(100%); основные γ -кванты с $E_\gamma = 67,8$ кэВ (88,0%); 78,4 кэВ (94,5%);

^{44}Sc , $T_{1/2} = 3,9$ ч; ЭЗ(98,9%), β^+ (95%); основные γ -кванты с $E_\gamma = 1157,0$ кэВ (99,9%), макс. $E_{\beta^+} = 1500$ кэВ.

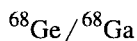
Среди радиоактивных изотопов скандия: ^{44}Sc (3,9 ч), ^{46}Sc (83,8 сут), ^{47}Sc (3,3 сут), применяемых в качестве сканирующих агентов костной системы [178], для метки моноклональных антител [179] и исследований метаболизма [180,181], изотоп ^{44}Sc считается предпочтительным, особенно для ПЭТ-исследований [182]. Генератор $^{44}\text{Tl} \xrightarrow[ЭЗ]{47 \text{ лет}} ^{44}\text{Sc}$ (3,9 ч) может служить постоянным источником этого относительно короткоживущего изотопа, но он пока еще не внедрен в клиническую практику из-за трудностей в получении ^{44}Tl . Причины этого заключаются в малых сечениях его образования в ядерных реакциях (табл.7(1)). Анализ известных данных позволил сделать заключение о том, что только реакции расщепления ванадия $V(p, X)$ наиболее приемлемы для наработки долгоживущего ^{44}Tl . В этом случае длительное облучение V мишени можно проводить на загрузке высокоэнергетического протонного пучка совместно с облучениями для других задач, не обращая внимания на перерывы в сеансах.

Экспериментальные измерения сечений образования ^{44}Tl при облучении ванадия и теоретические расчеты функции возбуждения реакции ($p, 2p, 6n$) были выполнены недавно [183]. Полученные значения сечений (в интервале $100 \rightarrow 54$ МэВ) следует считать кумулятивными, т.к. существует вероятность протекания многих реакций в этих условиях (табл.8), приводящих к образованию ^{44}Tl , из которых реакция ($p, 2p, 6n$) относится к высокоэнергетической части ФВ.

Таблица 8. Перечень возможных ядерных реакций, приводящих к образованию ^{44}Tl , при взаимодействии ^{51}V с протонами $E_p = 100$ МэВ [183]

Реакция	- Q, МэВ	Порог реакции, МэВ
$p, {}^6\text{He } 2n$	41,10	41,9
$p, {}^5\text{He } 3n$	42,96	43,8
$p, {}^4\text{He } 4n$	42,10	42,9
$p, 2t 2n$	53,40	54,4
$p, dt 3n$	59,66	60,8
$p, pt 4n$	61,88	63,1
$p, t 5n$	62,64	63,9
$p, 2d 4n$	65,92	67,2
$p, pd 5n$	68,14	69,5
$p, 2p 6n$	70,40	71,8

Сравнение экспериментальных значений сечений с расчетными, полученными для ($p, 2p$ бн) реакции при E_p от порогового значения до 100 МэВ, показывает различие примерно в 3 раза. Кумулятивный выход ^{44}Tl в энергетическом интервале $100 \rightarrow 54$ МэВ был равен $0,015$ мкКи/мкА · ч, что более чем на три порядка ниже величины (60 мкКи/мкА · ч), полученной при облучении ванадия протонами с энергией 200 МэВ [184].



^{68}Ge , $T_{1/2} = 271$ сут; ЭЗ(100%); нет γ -квантов;

^{68}Ga , $T_{1/2} = 68,1$ мин; β^+ (90%), ЭЗ(10%); основные γ -кванты с $E_\gamma = 1077,4$ кэВ (2,93%), макс. $E_{\beta^+} = 1900$ кэВ.

Эта генераторная система приобретает все большее значение в связи с расширением ассортимента РФП, меченных ^{68}Ga — позитронным излучателем для ПЭТ-исследований. Ядерные реакции, приводящие к образованию ^{68}Ge , показаны в табл.7(3). Получение этого нуклида доступно на протонных пучках медицинских циклотронов с использованием мишени Ga (сплав Ga_4Ni , выдерживающий относительно большие токи [47]). Германий-68 получают также в высокоэнергетических реакциях расщепления при облучении мишени RbBr протонами с энергией 800 МэВ на заглушке протонного пучка ускорителя LAMPF. Так, за две недели облучения 48 г RbBr протонным пучком с током 340 мкА было получено 125 мКи ^{68}Ge [185,240]. Методика получения рабочего генератора основана на общем принципе загрузки выделенного из мишени ^{68}Ge на ионообменную колонку для последующего элюирования ^{68}Ga [186,187]. Контроль за «проскоком» ^{68}Ge , который не превышал 10^{-6} – $10^{-5}\%$ в болюсе (объем элюента при однократном извлечении дочернего нуклида), при ежедневной работе показал, что такой генератор может служить в течение года.

4.6. Радионуклиды, предназначенные для отдельных исследований.

Целый ряд радионуклидов имеют не очень широкое, но по своей сути важное применение в ядерной медицине и биохимии. Среди этих нуклидов ниже рассмотрены ^{77}Br , ^{97}Ru , ^{211}At , ^{26}Al , ^{67}Cu , ^{237}Pu . Из них ^{77}Br , ^{97}Ru , ^{211}At , ^{67}Cu приобрели спрос в результате исследований с моноклональными антителами, содержащими эти нуклиды; ^{26}Al и ^{237}Pu — для исследований метаболизма.

^{77}Br

^{77}Br , $T_{1/2} = 57$ ч; ЭЗ(99,26%), β^+ (0,74%); основные γ -кванты с $E_\gamma = 239$ кэВ (23,9%); 520,7 кэВ (23,2%).

Радионуклиды ^{75}Br , ^{76}Br , ^{77}Br , относящиеся к группе галогенов, не нашли такого широкого применения, как ^{18}F или ^{123}I , но они в ряде случаев используются как метка для некоторых РФП из-за более прочной связи брома с углеродом по сравнению с йодом. Вследствие этого их РФП обладают большей стабильностью и находят применение в изучении отдельных биологических параметров [92, с.703]. Наиболее благоприятным для этих целей считают ^{77}Br , т.к. его относительно большой период полураспада позволяет проводить достаточно длительные исследования. Что касается других изотопов, то они имеют ограничения в применении: ^{75}Br ($T_{1/2} = 98$ мин, β^+ (75%)) при распаде образует ^{75}Se (120 сут), примесь которого нежелательна при *in-vivo*-исследованиях; ^{76}Br (16,1 ч; β^+ 57%) — из-за высокой энергии позитронов (до 3,9 МэВ).

В табл.9(3) приведены ядерные реакции образования ^{77}Br (прямые и косвенные), используемые на практике [45,188—190]. Косвенный (генераторный) метод получения ^{77}Br из $^{77}\text{Kг}$ широко исследован с точки зрения поиска оптимальных условий для получения чистых препаратов ^{77}Br . Сечения реакций $\text{Br}(p, xn)^{77}\text{Kг}$ были измерены в интервале 85 → 24 МэВ [191—193], причем результаты показали, что значение сечения $\sigma_{\text{макс}}$ реакции ($p, 3n$) колебалось от 150 до 250 мб. В работе [15] была измерена функция возбуждения реакций $^{79,81}\text{Br}(p, xn)^{77}\text{Kг}$ до 100 МэВ. Экспериментальные суммарные сечения образования $^{77}\text{Kг}$ в реакциях ($p, 3n$) и ($p, 5n$) на природном $^{79,81}\text{Br}$ удовлетворительно согласуются с расчетными. Облучение мишени КВг в течение двух часов и последующий распад $^{77}\text{Kг}$ в течение 7 часов позволяют получать препараты ^{77}Br с минимальными примесями ^{76}Br от распада $^{76}\text{Kг} \frac{14,6 \text{ ч}}{ЭЗ} ^{76}\text{Br}$ (16,1 ч).

 ^{97}Ru

^{97}Ru , $T_{1/2} = 2,9$ сут; ЭЗ(100%); основные γ -кванты с $E_\gamma = 215,7$ кэВ (85,8%); 324,5 кэВ (10,2%).

Сочетание ядерно-физических и химических свойств для ^{97}Ru (рутений имеет несколько устойчивых степеней окисления) делают его потенциально важным объектом для ядерной медицины. Впервые такая оценка была сде-

**Таблица 9. Получение радионуклидов, перспективных
для отдельных исследований**

Ядерные реакции	Доля ядер в мишени, %	$-Q$, МэВ	E_0 , МэВ	$\sigma_{\text{макс}}$, мб	$E(\sigma_{\text{макс}})$, МэВ	Выход «толстой» мишени, мКи/мкА · ч	Ссылка
(1) ^{26}Al							
$^{26}\text{Mg}(p, n)$	11,01	4,98	22 100	15	7	$1,3 \cdot 10^{-9}$	[244] [198]
$^{26}\text{Mg}(d, xn)$			22	100	6	$2,3 \cdot 10^{-9}$	[244]
$^{26}\text{Mg}(^4\text{He}, pxn)$			44 45	160	25	$2,2 \cdot 10^{-9}$	[244] [202]
$^{23}\text{Na}(^4\text{He}, n)$	100	3,48	10,2	334	10		[203]
$^{24}\text{Mg}(^{20}\text{Ne}, X)$	99,87		105	26,4			[245]

(2) ^{67}Cu

$^{68}\text{Zn}(p, 2p)$	18,8	9,99	85 200	6 14,3		0,142	[238] [268]
$^{69}\text{Ga}(p, 3p)$	60,1	16,59	55	2		0,0081	[224,209]
$^{64}\text{Ni}(^4\text{He}, p)$	0,91	4,67	40	15,9	15,5	0,063	[206,207]
$^{75}\text{As}(p, X)$	100		590	0,9			[237]

(3) ^{77}Br

Прямые реакции

$^{78}\text{Se}(p, n)$	7,6	2,147	25	232	10	0,3	[241]
$^{78}\text{Se}(p, 2n)$	23,6	12,64	25	800	22	1,0	[241]
$^{78}\text{Se}(p, xn)$			50	238	20	0,92	[191]
$^{78}\text{Se}(d, xn)$			22			0,48	[241]
$^{75}\text{As}(^4\text{He}, 2n)$	100	13,51	40	950	25		[191]

Косвенные реакции: $^{77}\text{Kr} \xrightarrow[\beta^+, \text{ЭЗ}]{1,24 \text{ ч}} ^{77}\text{Br}$

$^{79}\text{Br}(p, 3n)$	50,69	22,8	65	178	35	0,8	[192]
$^{81}\text{Br}(p, 5n)$	49,31	40,8	85	41	60		[193]

Продолжение табл.9

Ядерные реакции	Доля ядер в мишени, %	$-Q$, МэВ	E_0 , МэВ	$\sigma_{\text{макс}}$, мб	$E(\sigma_{\text{макс}})$, МэВ	Выход «толстой» мишени, мКи/мКА · ч	Ссылка
$^{81}\text{Br}(p, xn)$			100	107	35	0,8	[15]
$^{81}\text{Br}(d, xn)$			90	58	43	0,64	[242]
$^{76}\text{Se}(^3\text{He}, 2n)$	9,0	6,22	35	370	22	0,65	[26]
$^{77}\text{Se}(^3\text{He}, 3n)$	7,6	13,65	35	356	31		[26]
$\text{Mo}(p, X)$			800			0,01	[190]

(4) ^{97}Ru

$^{103}\text{Rh}(p, 2p 5n)$	100	49,6	67,5	56	52	1,36	[21]
$^{99}\text{Tc}(p, 3n)$	100	18,13	100	438	32	10,5	[20]
$^{99}\text{Mo}(^3\text{He}, xn)$			36			0,12	[227]
$^{99}\text{Mo}(^4\text{He}, xn)$			40	70		0,12	[43]
			70			0,47	[228]
$^{94}\text{Mo}(^4\text{He}, n)$	9,25	8,01	36	702	18		[22]
$^{95}\text{Mo}(^4\text{He}, 2n)$	15,92	15,39	36	1293	28		[22]

(5) ^{211}At

$^{209}\text{Bi}(^4\text{He}, 2n)$	100	20,34	30	750	30	0,5	[243]
$\text{Th}, \text{U}(p, X)$			660			2	[197]

(6) ^{237}Pu

$^{234}\text{U}(^4\text{He}, n)$	99,6	11	44	3,09	35,6		[248]
$^{235}\text{U}(^4\text{He}, 2n)$	99,8	17,9	46	20,8	25,5		[248]
$^{235}\text{U}(^3\text{He}, n)$	50,3		27	1,6	27		[251]
	99,99		43	0,13	41,6		[39(4), с.82]
$^{238}\text{U}(^3\text{He}, 4n)$	99,7		27	2,8	27		[251]

лана в 1970 г. [143], с тех пор продолжают исследования в области радиофармацевтической химии соединений с ^{97}Ru для диагностических и терапевтических целей [144,145]. Перспективность применения ^{97}Ru обусловлена еще и тем, что в ряде случаев ^{97}Ru -содержащие соединения оказываются более устойчивыми по сравнению с РФП $^{99\text{m}}\text{Tc}$ и ^{111}In , что создает преимущество для ^{97}Ru РФП в медицинских исследованиях [145].

Рутений-97 может быть получен в нескольких ядерных реакциях (табл.9(4)). До последнего времени его получали при облучении металлического Rh протонами с энергией 70 МэВ [21] и в реакциях ионов ^4He с Mo [43], возможность получения ^{97}Ru при облучении протонами Tc была ранее лишь упомянута, но не исследована [146,147]. Реакция $^{99}\text{Tc}(p, 3n)^{97}\text{Ru}$ изучена недавно [20], для нее была измерена и теоретически рассчитана ФВ в энергетическом интервале $100 \rightarrow 26$ МэВ, определен выход ^{97}Ru , равный $10,5 \text{ мКи/мкА} \cdot \text{ч}$ для толстой мишени ($12,2 \text{ г/см}^2$).

Поскольку максимальное сечение образования ^{97}Ru (440 мб) достигается при энергии 32 МэВ [20], то оптимальной начальной энергией может быть $E_p \simeq 50$ МэВ, и выход толстой мишени (3 г/см^2) в этом случае равен $\sim 7 \text{ мКи/мкА} \cdot \text{ч}$. Если поднять энергию протонов до 60 МэВ, то выход ^{97}Ru возрастает на 15%, но при этом толщина мишени Tc увеличивается до $4,6 \text{ г/см}^2$, а ее общая активность—на порядок за счет активности, в основном, изотопов $^{95}\text{Tc}(T_{1/2} = 61 \text{ сут и } 20 \text{ ч})$ и $^{96}\text{Tc}(T_{1/2} = 1,65 \text{ сут})$, образующихся в реакциях $^{99}\text{Tc}(p, pxn)^{99-x}\text{Tc}$ и при распаде ^{95}Ru ($T_{1/2} = 1,65 \text{ ч}$).

Металлический Tc — прекрасный материал для циклотронных мишеней. Это твердый, но эластичный металл с удельным весом $11,5 \text{ г/см}^3$, коррозионно устойчивый до 300°C , обладающий высокой теплопроводностью и температурой плавления $\sim 2500 \text{ К}$. Облучение Tc на сильноточных ускорителях ($\geq 100 \text{ мкА}$) позволит получать ^{97}Ru в больших количествах даже на циклотронах с $E = 30$ МэВ. В этом случае невысокий выход ^{97}Ru ($\sim 1 \text{ мКи/мкА} \cdot \text{ч}$) компенсируется возможностью принимать на Tc мишень большие токи протонов. Эксперименты, проведенные на протонном пучке с $E_p = 50$ МэВ и токе $\sim 8 \text{ мкА}$, показали, что наработка ^{97}Ru оказалась достаточно высокой, $40\text{—}50 \text{ мКи/ч}$ на конец облучения [39(5), с.208;148]. Следует заметить, что такие количества ^{97}Ru можно получить в реакциях Mo с 35 МэВ ионами ^4He только при токах свыше 500 мкА.

Для разделения граммовых количеств облученного ^{99}Tc и ультрамикрочколичеств ^{97}Ru , его очистки и концентрирования, несмотря на близкую химию этих двух элементов, был разработан эффективный метод, дающий химический выход ^{97}Ru 95—98% и коэффициент очистки $\geq 10^4$ [148].

^{211}At

^{211}At , $T_{1/2} = 7,2$ ч; ЭЗ(58,3%), α (41,7%); основные γ -кванты с $E_{\gamma} = 92,4$ кэВ (2,3%), 687,0 кэВ (0,25%); $E_{\alpha} = 5866$ кэВ.

Изотоп пятого, самого тяжелого элемента в группе галогенов ^{211}At относится к числу немногих нейтронодефицитных изотопов, используемых в радиотерапии [194]. Ядерные данные его образования приведены в табл.9(5). Наиболее широко используют реакцию $^{209}\text{Bi}(^4\text{He}, 2n)^{211}\text{At}$ при $E_{\alpha} \leq 29$ МэВ [195], которая позволяет получать ^{211}At с наибольшим выходом и наименьшими загрязнениями ^{210}At (8,3 ч). Функция возбуждения реакции $^{209}\text{Bi}(^4\text{He}, 2n)^{211}\text{At}$ была изучена в работах [195,196]. Радиохимическое выделение At из облученных мишеней Bi проводят в последнее время чаще всего методом газовой термохроматографии [197]. Препараты At с необходимой радиохимической чистотой получают в процессе возгонки в токе воздуха из расплава Bi (700°C) и последующего селективного осаждения на поверхности Ag спирали, помещенной на участке колонки с $T \sim 250^\circ\text{C}$.

Для α -терапии ^{211}At применяют в виде препарата коллоидного металлического Te (размер частиц 3—5 мкм) с сорбированным на нем ^{211}At , моноклональных антител и других меченых препаратов [194,277,278].

^{26}Al

^{26}Al , $T_{1/2} = 7,2 \cdot 10^5$ лет; β^+ (82,1%), ЭЗ(17,9%); основные γ -кванты с $E_{\gamma} = 1808,6$ кэВ (99,7%); макс. $E_{\beta^+} = 1160$ кэВ.

Этот изотоп до недавнего времени был, в основном, объектом астрофизических исследований как космогенный нуклид, образующийся при взаимодействии галактических протонов с космическим веществом. Механизм образования ^{26}Al в метеоритах моделируют на основе результатов, получаемых при исследовании взаимодействия протонных пучков

различной энергии (вплоть до нескольких ГэВ) с мишенями Mg, Si, Ni [198,199].

С развитием высокочувствительного метода ускорительной масс-спектрометрии (AMS-Accelerator Mass Spectrometry) впервые появилась возможность исследовать метаболизм Al— широко распространенного в индустрии элемента. Развитие исследований метаболизма следов Al, имеющих важное значение в силу их токсичности не только для работников алюминиевой промышленности, сдерживается ограниченными возможностями получения ^{26}Al , единственного радионуклида Al, который может быть использован для этих целей в сочетании с AMS-методом его детектирования [200,201].

В табл.9(1) приведены ядерные реакции образования ^{26}Al , из которых для получения нуклида в состоянии без носителя наиболее приемлемы реакции $^{24,25}\text{Mg}(^4\text{He}, p\alpha n)$ и $^{23}\text{Na}(^4\text{He}, n)$ [202,203,244]. Недавно был разработан метод получения препаратов ^{26}Al с высокой чистотой и в количествах, необходимых для *in-vivo* исследований, при облучении высокочистого магния (99,99%) ^4He -ионами с энергией 36 МэВ [280, с.71]. Новая конструкция мишени позволила применять ток до 80 мкА, что сделало наработку ^{26}Al достаточно эффективной [39(5), с.365].

^{67}Cu

^{67}Cu , $T_{1/2} = 61,9$ ч; (100%); основные γ -кванты с $E_\gamma = 93,3$ кэВ (16,1%), 184,6 кэВ (48,7%); макс. $E_\gamma = 577$ кэВ.

Радионуклиды меди ^{62}Cu ($T_{1/2} = 9,7$ мин, как дочерний ^{62}Zn), ^{64}Cu ($T_{1/2} = 12,7$ ч) и ^{67}Cu применяют для исследований метаболизма следов меди, для метки моноклональных антител и радиоиммунотерапии [204,205]. Среди этих изотопов ^{67}Cu имеет преимущества благодаря своим ядерно-физическим характеристикам. Реакции получения ^{67}Cu приведены в табл.9(2). Анализ известных данных показывает, что сечения образования ^{67}Cu в этих реакциях невелики, они не превышают нескольких миллибарн. Для реакции $^{64}\text{Ni}(^4\text{He}, p)^{67}\text{Cu}$ ($\sigma_{\text{макс}} = 15,9$ мб при $E_\alpha = 15,5$ МэВ [206]) проведенные расчеты функции возбуждения [207] показывают, что теоретические значения σ выше немногочисленных экспериментальных величин, определенных лишь в одной работе [206]. Расчетный выход ^{67}Cu в толстой мишени (35 \rightarrow 4 МэВ) обогащенного ^{64}Ni (~92%) равен ~63 мкКи/мкА · ч, на основании чего можно прогнозировать наработку

^{67}Cu при токе α -частиц 100 мкА в количестве ~ 63 мКи за 10 часов облучения [207].

^{237}Pu

^{237}Pu , $T_{1/2} = 45,6$ сут; $\beta(99\%)$, $\alpha(0,033\%)$; основные γ -кванты с $E_{\gamma} = 97,1$ кэВ (12,5%); 101,1 кэВ (20,1%), 113,9 кэВ (7,6%); $E_{\alpha} = 5370$ кэВ, 5660 кэВ.

Интерес к изотопу ^{237}Pu связан с исследованиями метаболизма следов плутония в организме человека [247,257], важность и необходимость которых определяется занятостью многочисленных групп людей в индустрии плутония, а также загрязненными окружающей среды, особенно вблизи мест ядерных взрывов или аварий. Плутоний-237 — единственный изотоп этого трансуранового элемента, отвечающий по своим характеристикам, требованиям ядерной медицины для *in-vivo* исследований. Он распадается с e^{-} -захватом, имеет энергию X-лучей до 100 кэВ, малую примесь α -ветвления и, следовательно, низкую радиационную дозу.

Плутоний-237 может быть получен в ядерных реакциях ($^4\text{He}, 2n$) и ($^3\text{He}, n$) на ^{235}U [248—251], ($^4\text{He}, 5n$) и ($^3\text{He}, 4n$) на ^{238}U [252,253] и (p, n) на ^{237}Np [266] (табл.9(6)). Функции возбуждения некоторых из этих реакций были исследованы в ограниченном числе работ, результаты которых, как видно из табл.10, требуют уточнения и проведения дополнительных экспериментов.

В табл.11 приведены условия получения ^{237}Pu в различных лабораториях. Анализируя их, можно сделать вывод о том, что наилучшим способом получения препаратов ^{237}Pu с минимальными примесями других изотопов Pu следует считать метод, предложенный недавно [255]. Облучение высокообогащенного ^{235}U (99,99%) частицами ^4He на сильноточном ускорителе, последующее радиохимическое выделение Pu из облученной мишени методом анионообменной хроматографии и затем дополнительное изотопное обогащение ^{237}Pu на электромагнитном изотопном сепараторе позволили получить ультрачистый препарат ^{237}Pu с соотношением изотопов ^{236}Pu : $^{237}\text{Pu} < 10^{-7}$ и ^{238}Pu : $^{237}\text{Pu} < 10^{-7}$. Полученный таким способом препарат ^{237}Pu в настоящее время не имеет себе равных по чистоте; он был использован в *in-vivo* исследованиях метаболизма на нескольких волонтерах в Харуэлле (Англия) [256].

Продолжение табл. 10

Ядерная реакция	E, МэВ	σ, мб	
		[248]	[254]
	38,2	5,13	
	39,5		5,65
	40,0	3,79	
	41,9	3,3	
	42,8		4,8
	44,1	3,44	
	45,4		3,5
	46,0	2,44	
		[39(4), с.82]	[251]
$^{235}\text{U}({}^3\text{He}, n)$	17,2	0,0042	
	25,5	0,036	
	27		1,6
	31,4	0,09	
	36,8	0,12	
	41,6	0,13	
$^{238}\text{U}({}^3\text{He}, 4n)$	21,9		0,48
	24,5		0,69
	27,0		1,0;2,8
		[266]	
$^{237}\text{Np}(p, n)$	10,4	1,27	
	11,8	2,81	
	12,9	3,72	
	14,0	4,54	
	15,0	3,93	
	16,0	5,38	
	17,0	5,24	

Таблица 11. Получение ^{237}Pu (выход и чистота препаратов)

Ядерная реакция	Мишень (толщина, обогащение)	Энергия частиц, МэВ	Выход ^{237}Pu , кБк/100мкА · ч	Соотношение изотопов Pu, Бк/Бк			Ссылка
				$^{236}\text{Pu}/^{237}\text{Pu}$	$^{238}\text{Pu}/^{237}\text{Pu}$	$^{239+240}\text{Pu}/^{237}\text{Pu}$	
$^{235}\text{U}(^4\text{He}, 2n)$	толстая	23,0		$2 \cdot 10^{-4*}$			[257]
		25,5	60	$1,5 \cdot 10^{-3}$			
		27,5	150	$4 \cdot 10^{-3}$			
		29,0	180	$9 \cdot 10^{-3}$			
	1 г/см ² ; 93%	~30	200	$1,2 \cdot 10^{-3}$	$8 \cdot 10^{-5}$	$4,1 \cdot 10^{-4}$	[249]
$^{235}\text{U}(^3\text{He}, n)$	300 мг/см ² ; 90%	24		$2,4 \cdot 10^{-4}$	$2,3 \cdot 10^{-4}$	$3,8 \cdot 10^{-3}$	[250]
	10 мг/см ² ; 99,99%	24	35	$1,7 \cdot 10^{-5}$	$1,1 \cdot 10^{-4}$	$2,3 \cdot 10^{-6}$	
	5 мг/см ² ; 99,99%	25		$1,6 \cdot 10^{-4}$	$1,3 \cdot 10^{-4}$		[255]
					$2,0 \cdot 10^{-7**}$		
				$< 2 \cdot 10^{-7}$	$< 10^{-7***}$		[280, с.75]
$^{238}\text{U}(^3\text{H}, 4n)$	1,5 мг/см ² ; 50,3%	27	8000	$2,8 \cdot 10^{-2}$			[250]
	10 мг/см ² ; 99,99%	42		3,3		$2,5 \cdot 10^{-3}$	[258]
	3,7 мг/см ² ; 99,7%	27	1830	$7,3 \cdot 10^{-3}$	$5,5 \cdot 10^{-2}$		[251]
	1,9 мг/см ² ; 99,7%	27	1330	$2,3 \cdot 10^{-3}$	$1,2 \cdot 10^{-2}$		

Продолжение табл. 11

Ядерная реакция	Мишень (толщина, обогащение)	Энергия частиц, МэВ	Выход ^{237}Pu , кБк/100мкА · ч	Соотношение изотопов Pu, Бк/Бк			Ссылка
				$^{236}\text{Pu}/^{237}\text{Pu}$	$^{238}\text{Pu}/^{237}\text{Pu}$	$^{239+240}\text{Pu}/^{237}\text{Pu}$	
	3,6 мг/см ² ; 99,7%	24,5	1160	$7,5 \cdot 10^{-4}$	$3,6 \cdot 10^{-2}$		
	3,7 мг/см ² ; 99,7%	21,9	1000	$8,0 \cdot 10^{-4}$	$4,9 \cdot 10^{-2}$		
	0,175 мм; 99,275%	28	4	$1 \cdot 10^{-2}$	$1 \cdot 10^{-3}$		[252]
	толстая 99,275%	38	63	$1,2 \cdot 10^{-2}$	$1,3 \cdot 10^{-2}$		[253]
	0,7 мг/см ²	15	1400	$7 \cdot 10^{-2*}$			[259]
$^{237}\text{Np}(d, 2n)$		25	4800	$1,6 \cdot 10^{-1*}$			
	2 мг/см ²	12	300	$5 \cdot 10^{-2}$			[259,267]
$^{237}\text{Np}(p, n)$		14	1000	$1 \cdot 10^{-1}$			
		16	1500	$1,5 \cdot 10^{-1}$			

*) Отношение суммы $^{236} + ^{238}\text{Pu} / ^{237}\text{Pu}$ **) После обогащения ^{237}Pu на масс-сепараторе.

***) Последние результаты (1994 г.)

5. ОБЩАЯ КАРТИНА ПРОИЗВОДСТВА РАДИОНУКЛИДОВ. ПЕРСПЕКТИВЫ ПОЛУЧЕНИЯ РАДИОНУКЛИДОВ В ОИЯИ

Локальная программа производства изотопов определяется, с одной стороны, наличием определенного типа установок (реактор, ускоритель), а с другой — текущим или потенциальным спросом на тот или иной радионуклид. На этой основе формируются национальные или региональные программы [280]. По данным 1992 г. для производства радионуклидов работают как специализированные, построенные для этой цели циклотроны с 80—100% затратами циклотронного времени, так и ускорители, на которых среди других задач производство радионуклидов занимает от 10 до 70% рабочего времени [36]. В табл.12 приведен список ряда стран, имеющих программы получения циклотронных радионуклидов для ядерной медицины, а в табл.13 в качестве примера — перечень радионуклидов, получаемых в двух основных производственных центрах США, отражающий спрос на те или иные изотопы в зависимости от развития различных направлений в биомедицинских исследованиях.

Возможности получения циклотронных РН в Объединенном институте ядерных исследований определяются потенциалом имеющихся ускорителей. Циклотрон У-200, фазотрон с пучками протонов до 660 МэВ, микротрон МТ-25, линейный ускоритель электронов ЛУЭ-40 — все эти установки благодаря своим параметрам (различные типы ускоряемых частиц, энергетические характеристики и интенсивности пучков) представляют хорошую базу для получения широкого спектра РН. Кроме того, в настоящее время обсуждается проект создания специализированного ускорителя с энергией ионов H^- , равной 30 МэВ. В табл.14 представлены данные, касающиеся способов получения и ожидаемых объемов наработки некоторых РН по оценкам на основе проведенных в ряде случаев предварительных исследований. Анализ этих данных показывает, что среди ускорителей основная позиция в программном получении РН в ОИЯИ может быть отведена циклотрону, обозначенному как Д, подтверждая тем самым необходимость создания в ОИЯИ специализированного сильноточного ускорителя протонов, который во многих странах (Германия, Канада и др.) стал основной установкой коммерческого производства радионуклидов для ядерной медицины.

При рассмотрении программы получения РН в ОИЯИ с точки зрения запросов на них для различных исследований следует иметь в виду, что в настоящий момент потребности в некоторых РН (^{67}Ga , ^{111}In) достаточно хорошо удовлетворены как в России, так и за рубежом. Для ^{82}Sr , кроме уже известных источников его коммерческого производства в США (LAMPF, VLLP) из мишеней Mo и RbCl соответственно [157,158], в настоящее время

**Таблица 12. Перечень некоторых научных центров,
имеющих изотопные программы**

Страна	Место, центр	Ускоритель	Время для производства изотопов, % [36]	Ссылка
Австралия	Канберра, Мельбурн	VEC (30 МэВ, <i>p</i>) CYCLONE-10/5 (10 МэВ <i>H⁻</i> , 5 МэВ <i>D⁻</i>)	100	[39(4), с.243,245]
Англия	Абердин Амершам Бирмингем Харуэлл	CS-30 (26 МэВ, <i>p</i> ; 15 МэВ <i>d</i> ; 38 МэВ, α) MC-40, CP-42 (40 МэВ, <i>p</i>) CS-30 VEC (60 МэВ, <i>p</i> ; 42 МэВ, <i>d</i> ; 85 МэВ, ^3He ; 86 МэВ, α)	90— 100	[2, с.37]
Бразилия	Сан-Пауло	CS-30 (24 МэВ, <i>p</i>)	100	[39(4), с.246]
Италия	Милан, INFN	AVF (45 МэВ, <i>p</i>)		[2, с.98]
Канада	Ванкувер, TRIUMF	TR 13 (13 МэВ, <i>p</i>) TR 30 (30 МэВ, <i>H⁻</i>) CP 42 (42 МэВ, <i>H⁻</i>)	>90	[36, с.206,209]
Россия	Протвино, ИФВЭ Дубна, ОИЯИ Москва, Курчат. РНЦ Обнинск, «Циклотрон» Троицк, ИЯИ	И-100 (100 МэВ, <i>p</i>) Фазотрон (680 МэВ, <i>p</i>); У-200 (36 МэВ, α ; тяж. ионы) У-150 (30 МэВ, <i>p</i>) У-150 (20 МэВ, <i>p</i> ; 20 МэВ, <i>d</i> ; 41 МэВ, α) ММФ-ЛУ (160 МэВ, <i>p</i>)	100	[39(4), с.79] [36, с.213] [39(4), с.252] [39(4), с.54,152] [265]
Саудовская Аравия	Рияд, Иссл. центр	CS-30 (26 МэВ, <i>p</i> ; 30 МэВ, α)	> 30	[2, с.54]
США	Дэвис, CNL Нью-Йорк, BNL Лос-Аламос, LANL Майами	IC (68 МэВ, <i>p</i>) BLIP (200 МэВ, <i>p</i>) LAMPF (800 МэВ, <i>p</i>) CS-30 (30 МэВ, <i>p</i>)	От 20 до 100	[96] [98] [263] [262]
Финляндия	Ювяскюля, Университет	K-130 (90 МэВ, <i>p</i> ; тяж. ионы)	> 25	[264]

Продолжение табл.12

Страна	Место, центр	Ускоритель	Время для производства изотопов, % [36]	Ссылка
Франция	Ницца	MEDICYC (65 МэВ, <i>p</i>)	80	[36]
ФРГ	Карлсруэ, KfK	CP-42 (42 МэВ, <i>H⁻</i>)	100	[59]
Швейцария	Виллиген, PSI	IPH (72 МэВ, <i>p</i>)	> 20	[39(4), с.68,242]
ЮАР	Фаур, NAC	VEC (200 МэВ, <i>p</i>)	100	[39(4), с.247]
Япония	Хиба, NIRC	MC-40 (30 МэВ, <i>p</i>) AVF (70 МэВ, <i>p</i>)	100	[36]
Обзор по странам	МАГАТЭ			[1]

Таблица 13. Список циклотронных радионуклидов, получаемых в основных производственных центрах США (данные на октябрь 1988 г. [263] и 1993 г. [39(5)])

Центры США		
Лос-Аламос (LAMPF)*		Брукхэвен (BLIP)**
1988 г.	1993 г. (дополнительно к перечисленным)	1988 г.
${}^7\text{Be}$	${}^{49}\text{V}$	${}^7\text{Be}$
${}^{22}\text{Na}$	${}^{65}\text{Zn}$	${}^{28}\text{Mg}$
${}^{26}\text{Al}$	${}^{67}\text{Ga}$	${}^{52,59}\text{Fe}$
${}^{32}\text{Si}$	${}^{75}\text{Se}$	${}^{56}\text{Co}$
${}^{44}\text{Ti}$	${}^{85}\text{Sr}$	${}^{67}\text{Cu}$
${}^{44,46}\text{Sc}$	${}^{92}\text{Nb}$	${}^{68}\text{Ge}$
${}^{48}\text{V}$	${}^{95\text{m}}\text{Tc}$	${}^{81}\text{Rb}/{}^{81\text{m}}\text{Kr}$
${}^{52}\text{Mn}$	${}^{101,102}\text{Rh}$	${}^{82}\text{Sr}/{}^{82}\text{Rb}$
${}^{52,59}\text{Fe}$	${}^{108}\text{Ag}$	${}^{97}\text{Ru}$

Продолжение табл.13

Центры США		
Лос-Аламос (LAMPF)*		Брукхэвен (BLIP)**
1988 г.	1993 г. (дополнительно к перечисленным)	1988 г.
^{56}Co	^{146}Pm	$^{117\text{m}}\text{Sn}$
^{67}Cu	$^{194}\text{Hg}/^{194}\text{Au}$	^{118}Te
^{68}Ge		^{123}I
^{72}Se		^{127}Xe
$^{72,73}\text{As}$		$^{128}\text{Ba}/^{128}\text{Cs}$
^{77}Br		^{203}Pb
^{82}Sr		
$^{82,83,86}\text{Rb}$		1993 г. (дополнительно к перечисленным)
^{88}Zr		^{67}Ga
^{88}Y		^{96}Tc
^{109}Cd		^{55}Co
$^{105,109\text{m}}\text{Ag}$		^{73}As
$^{123,125}\text{I}$		^{77}Br
^{127}Xe		
^{139}Ce		
^{145}Sm		
^{145}Pm		
$^{146,148}\text{Gd}$		
^{163}Ho		
$^{172,173}\text{Lu}$		
^{207}Bi		

*LAMPF — Los-Alamos Meson Production Facility, $E_p = 800$ МэВ.**BLIP — Brookhaven Linac Isotope Production, $E_p = 200$ МэВ.

Таблица 14. Возможности получения некоторых радионуклидов на ускорителях ОИЯИ [3;39(4),с.79; 36,с.215]

Нуклид	Ускоритель	Реакция получения	Энергетический интервал, МэВ	Выход, мКи/мкА · ч	Экспозиция, ч	Объем наработки, мКи**)
^{26}Al	А	$^{24,25}\text{Mg}(^4\text{He}, p\alpha n)$	35 → 15	$2,2 \cdot 10^{-9}$	100	$2,2 \cdot 10^{-5}$
^{67}Cu	А	$^{64}\text{Ni}(^4\text{He}, p)$	35 → 5	0,063	10	63
$^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$	А	$^{66,67}\text{Zn}(^4\text{He}, xn)$	35 → 5	0,001	200	20
	Д	$^{69}\text{Ga}(p, 2n)$	35 → 15	0,044	100	440
$^{81}\text{Rb}/^{81\text{m}}\text{Kr}$	Д	$^{82}\text{Kr}(p, 2n)$	35 → 15	6,5	5	2750
	А	$^{99}\text{Mo}(^4\text{He}, xn)$	36 → 14	0,1	20	180
^{97}Ru	Б	$^{99}\text{Tc}(p, 3n)$	50 → 20	7,0	20	760
	Д	$^{99}\text{Tc}(p, 3n)$	35 → 20	3,7	20	6700
^{111}In	А	$^{109}\text{Ag}(^4\text{He}, 2n)$	35 → 10	0,7	20	1280
	Д	$^{112}\text{Cd}(p, 2n)$	30 → 20	6,0	20	10900
	Д	$^{113}\text{Cd}(p, 3n)$	35 → 25	9,45	20	17000
^{123}I	В	$^{124}\text{Xe}(\gamma, n)$	25	0,1/1 г ^{124}Xe	10(+2)***)	~200/~15 г
	Г	$^{124}\text{Xe}(\gamma, n)$	36		13	~2200/~30г
	Д	$^{124}\text{Xe}(p, 2n) + (p, pn)]$	30 → 25	10	4(+7)***)	4000
^{127}Xe	Д	$^{127}\text{I}(p, n)$	35 → 5	0,068	100	654

Продолжение табл. 14

Нуклид	Ускори- тель	Реакция получения	Энергетический интервал, МэВ	Выход, мКи/мкА · ч	Экспозиция, ч	Объем наработки, мКи**)
$^{178}\text{W} / ^{178}\text{Ta}$	А	$^{176,177}\text{Hf}(^4\text{He}, xn)$	35 → 18	0,07	100	625
	Б	$^{181}\text{Ta}(p, 4n)$	60 → 30	1,3	50	370
	Д	$^{181}\text{Ta}(p, 4n)$	35 → 30	0,3	20	580
^{201}Tl	Д	$^{203}\text{Tl}(p, 3n)$	30 → 22	0,7	10(+ 32)***)	700
^{211}At	А	$^{209}\text{Bi}(^4\text{He}, 2n)$	30 → 10	0,5	10	335
^{237}Pu	А	$^{235}\text{U}(^4\text{He}, 2n)$	32 → 21	0,0003	100	~3
			25 → 24	0,00005	100	~0,5

А — циклотрон У-200; $^4\text{He}^+$, 36 МэВ, 100 мкА; ЛЯР им.Г.Н.Флерова.

Б — фазотрон; H^- , внутренний пучок 20 + 660 МэВ, 8 мкА*), выведенный пучок 660 МэВ, 2 мкА; ЛЯП.

В — микроотрон МТ-25; e^- , 25 МэВ, 20 мкА; ЛЯР им.Г.Н.Флерова.

Г — линейный ускоритель электронов ЛУЭ-40; e^- , 40 МэВ, 60 мкА; ЛНФ им.И.М.Франка.

Д — циклотрон; H^- , 30 МэВ, 100 мкА (на стадии обсуждения проекта).

*)Реально используется 70% интенсивности пучка протонов.

**)*С учетом распада за время облучения.

***)*Время накопления.

создается производство из мишени металлического Rb на основе разработок, проведенных российско-канадской коллаборацией ИЯИ (Троицк), ИБФ (Москва), TRIUMF (Ванкувер) [159,260].

На ряд перечисленных в табл.14 радионуклидов спрос все еще недостаточно удовлетворен, и в таких случаях развитие их производства становится актуальным. Это относится к ^{123}I — региональному радионуклиду, из-за его относительно короткого периода полураспада; к ^{201}Tl , нарабатываемых количеств которого еще недостаточно (особенно в России) не только для диагностики инфаркта миокарда (постфактум), но и в связи с задачей профилактического освидетельствования населения на предмет кардиологических заболеваний, занимающих в настоящее время первое место в мире [261]. Например, при потребности ^{201}Tl в Москве в количестве ~40 Ки/год его производили ~5 Ки/год [95]. Среди других РН в последние годы растет спрос на ^{67}Cu , ^{97}Ru , генераторы $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$, $^{178}\text{W}/^{178}\text{Ta}$, а также появился интерес к ^{120}I и ^{124}I .

6. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Рассматривая современное состояние получения циклотронных радионуклидов для биомедицинских *in-vitro* и *in-vivo* исследований, можно отметить следующие тенденции.

— Непрерывно продолжают исследования, направленные на изменение новых или уточнение известных ядерных данных (свойства распада ядер, функции возбуждения ядерных реакций, выходы РН в зависимости от условий проведения эксперимента — мишень, токи частиц, энергетические интервалы ядерных реакций), сбор и анализ этих данных для последующего практического применения.

— С целью получения высокочистых препаратов развиваются новые и совершенствуются имеющиеся способы их получения (ядерные реакции, мишени, методы радиохимического выделения, очистки и концентрирования РН).

— Перечень производимых РН определяется развитием направлений в ядерной медицине (диагностика и терапия с новыми мечеными радиофармацевтическими соединениями, в том числе моноклональными антителами, исследования метаболизма элементов) и инструментальными возможностями (детектирующая аппаратура, компьютеризация съема информации и т.д.). В зависимости от этих факторов производство отдельных РН имеет периоды «приливов и отливов» (пример с ^{67}Ga [262]).

— В последние годы особенно возросли потребности в УКЖ (^{11}C , ^{13}N , ^{15}O , ^{18}F) в связи с развитием ПЭТ-исследований и созданием для этого новых ПЭТ-центров, которых сейчас в мире насчитывается ~140, в том числе половина в Северной Америке [279]. Исследования метаболизма ряда элементов потребовали, в частности, получения ^{26}Al , ^{237}Pu ; исследования с моноклональными антителами и их применение в радиоиммунологии повлекли увеличение объемов наработки ^{67}Cu , ^{97}Ru , ^{111}In , ^{211}At и ряда других нуклидов.

— Растет число вновь создаваемых или модернизируемых специализированных ускорителей для производства медицинских РН, расширяются возможности существующих ускорителей за счет увеличения числа каналов выведенных пучков частиц для облучения мишеней. «Рабочей лошадкой» в индустрии большинства медицинских РН стали циклотроны с интенсивными пучками частиц, главным образом, протонов на 30 МэВ и ионов H^- на энергию 42 МэВ, эра которых началась в 70-80-х годах; а для производства УКЖ — так называемые «бэби»-циклотроны с энергией частиц ≤ 20 МэВ.

— Последние годы отмечены интенсивными разработками технического оснащения процессов получения РН, включая автоматизацию всего производственного цикла. Это привело к тому, что проводится коммерческая реализация не только РН препаратов, но и самих технологий их получения (например, для ^{123}I).

Таким образом, видно, что весь путь, начинаемый от исследований ядерных данных, служащих основой выбора и получения радионуклидов для ядерной медицины, и до их производства и реализации представляет сложный комплекс различных проблем, решаемых в научных центрах применительно к локальным условиям.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Cyclotron Facilities with Radionuclide Production Programmes in Member States*, IAEA, Vienna, 1983.
2. *Proceed. of the IAEA Consultants Meeting on Data Requirements for Medical Radioisotope Production*, Tokyo, Japan, 1987, Ed. K. Okamoto, INDC (NDS)-195/GZ, 1988.
3. Дмитриев С.Н., Зайцева Н.Г., Оганесян Р.Ц. и др. — Сообщения ОИЯИ 18-92-260, Дубна, 1992.
4. Smith R. — *Atomic Energy in Australia*, 1984, vol.27, p.2.

5. **Table of Isotopes**, 7th ed., Eds C.M. Lederer and V.S. Shirley, N.Y., 1978.
6. **Reus U., Westmeier W.** — Catalog of Gamma Rays from Radioactive Decay, Atomic Data and Nucl. Data Tables, v.29, parts 1 and 2, 1983.
7. **Вьлов Ц.Д. и др.** — Каталог спектров радиоактивных ядер, ч.1, ZfK-399, 1980; ч.2, ZfK-505, 1983.
8. **Golden A.W.G., Glass H., Silvester D.J.** — Br.J. Radiology, 1968, vol.41, p.20.
9. **Handbook on Nuclear Activation Data**, IAEA, Vienna, TRS No.156, 1974; No.273, 1987.
10. **Konno Ch., Ikeda Y., Oishi K. et. al.** — JAERI-1329, 1993.
11. **Keller K.A., Lange J., Münzel H., Pfennig G.** — (1) Excitation Functions for Charged-Particle Induced Nuclear Reactions, 1973, vol.5b; (2) Estimation of Unknown Excitation Functions and Thick Target Yields for p,d, ^3He and ^4He Reactions, 1974, vol.5c, Springer-Verlag, Berlin.
12. **Burrows T.W., Dempsey P.** — The Bibliography of Integral Charged Particle Nuclear Data, Archival Edition, BNL-NCS-50640, Parts 1 and 2, Upton, N.Y. 1980.
13. **Holden N.E., Ramavataram S., Dunford C.L.** — Charged Particle Nuclear Data Bibliography, BNL-NCS-51771, 1984, 1987; Upton, N.Y.
14. **Berman B.** — Atomic Data and Nucl. Data Tables, 1975, vol.15, p.319.
15. **Zaitseva N.G., Rurarz E., Khalkin V.A. et. al.** — Radiochim. Acta, 1991, vol.54, p.57;
Зайцева Н.Г., Деппула Ч., Кнотек О. и др. — Препринт ОИЯИ Р6-90-138, Дубна, 1990.
16. **Lagunas-Solar M.C., Haff R.P.** — Radiochim. Acta, 1993, vol.60, p.57.
17. **Lacy J.L., LeBlanc A.D., Babich J.W. et. al.** — J. Nucl. Med. 1984, vol.25, p.1003.
18. **Janni J.F.** — Proton Range-Energy Tables (1 keV-10 GeV). Atomic Nucl. Data Tables, 27, No.2/3, (Compounds), No.4/5, (Elements), 1982.
19. **Zaitseva N.G., Knotek O., Kowalew A. et al.** — Appl. Radiat. Isot., 1990, vol.41, p.177;
Зайцева Н.Г., Кнотек О., Ковалев А. и др. — Препринт ОИЯИ Р6-88-911, Дубна, 1988.
20. **Zaitseva N.G., Rurarz E., Vobecky M. et. al.** — Radiochim. Acta, 1992, vol.56, p.59.
21. **Lagunas-Solar M.C., Avila M.J., Navarro N.J. et. al.** — Int. J. Appl. Radiat. Isot. 1983, vol.34, p.915
22. **Graf H.P., Münzel H.** — J. Inorg. Nucl. Chem., 1974, vol.36, p.3647.
23. **Lagunas-Solar M.C., Little F.E., Moore H.A., Jr.** — Int. J. Appl. Radiat. Isot., 1982, vol.33, p.619.
24. **Rurarz E., Zaitseva N.G., Khalkin V.A. et. al.** — Nukleonika, 1992, vol.37, p.3.
25. **Basile D., Birattari C., Bonardi M. et. al.** — Int. J. Appl. Radiat. Isot., 1981, vol.32, p.403.
26. **He You Feng, Qaim S.M., Stöcklin G.** — Int. J. Appl. Radiat. Isot., 1982, vol.33, p.13.

27. **Kondo K., Lambrecht R.M., Wolf A.P.** — *Int. J. Appl. Radiat. Isot.*, 1977, vol.28, p.395.
28. **Tárkány F., Qaim S.M., Stöcklin G.** — *Appl. Radiat. Isot.*, 1988, vol.39, p.135
29. **Зайцева Н.Г., Кнотек О., Ким Сен Хан и др.** — Препринт ОИЯИ Р6-85-804, Дубна, 1985.
30. **Schwerer O., Okamoto K.** — INDC (NDS)-218/GZ+, Vienna, IAEA, 1989.
31. **Blann M.** — *Nucl. Phys.*, 1973, vol.A213, p.570.
32. **Rurarz E., Rymuza P.** — *Nukleonika*, 1992, vol.37, p.17.
33. **Зайцева Н.Г., Кнотек О., Ким Сен Хан и др.** — Препринт ОИЯИ Р6-85-803, Дубна, 1985; *Радиохимия*, 1987, т.29, с.391.
34. **Lagunas-Solar M.C., Carvacho O.F., Liu B.L. et. al.** — *Appl. Radiat. Isot.*, 1986, vol.37, p.823.
35. **Труды Межд. сов. по циклотронам и их применению**, Бехине, ЧССР, (1)1985; ОИЯИ Р9-85-707, Дубна, 1985; (2) 1989; ОИЯИ Д-9-89-708, Дубна, 1989.
36. **Cyclotrons and Their Applications** (1th, 1959 + 14th, 1995); *Proceed. 13th Int. Conf.*, 1992, Vancouver, Canada, Eds. C.Dutto, M.K.Craddock, World Sci. Pubs. 1993, Singapore, p.761.
37. **Nickles R.J.** — *J. Nucl. Med.*, 1991, vol.32, p.1091, Abstr. No.773.
38. **Ando L., Ditroi F., Fenyvesi A. et. al.** — *ATOMKI Annual Rep.*, 1986, p.45.
39. **Int. Workshops on Targetry and Target Chemistry:**
 - (1) 1th, 1985, Heidelberg, FRG, *Proceed. 1986*, Eds F.Helus, T.J. Ruth, B.W. Wieland;
 - (2) 2th, 1987, Heidelberg, FRG, *Proceed. 1988*, Eds T.J. Ruth, S.A. McQuarril, F. Helus;
 - (3) 3th, 1989, Vancouver, Canada, *Proceed. 1990*, Ed. T.J. Ruth;
 - (4) 4th, 1991, Villigen, Switzerland, *Proceed. 1992*, Ed. R. Weinreich;
 - (5) 5th, 1993, New York, USA, *Proceed. 1994*, BNL-61149, Eds J.R. Dahl et. al.;
 - (6) 6th, 1995, Vancouver, Canada, *Abstracts 1995*.
40. **Веников Н.И., Волкова Н.М., Козлова М.Д. и др.** — *Атомная энергия*, 1986, т.60, с.119.
41. **Wasilevsky C., De la Vega Vedoya M., Nassiff S.** — *Appl. Radiat. Isot.*, 1986, vol.37, p.319.
42. **Nortier F.M., Mills S.J., Steyn G.F.** — *Appl. Radiat. Isot.*, 1990, vol.41, p.1201.
43. **Ramamoorthy N., Das M.K., Sarkar B.R. et. al.** — *Radiopharmaceuticals and Labelled Compounds*, *Proceed. Int. Conf.*, Tokyo, 1984; IAEA, Vienna, 1985, p.107.
44. **Zaitseva N.G., Rurarz E., Khalkin V.A. et. al.** — *Radiochim. Acta*, 1994, vol.64, p.1.
45. **Blessing G., Weinreich R., Qaim S.M., Stöcklin G.** — *Int. J. Appl. Radiat. Isot.*, 1982, vol.33, p.333.
46. **Blessing G., Qaim S.M.** — *Int. J. Appl. Radiat. Isot.*, 1984, vol.35, p.927.
47. **Loch C., Maziere B., Comar D., Knipper R.** — *Int. J. Appl. Radiat. Isot.*, 1982, vol.33, p.267.

48. **Firouzbakht M.L., Schlyer D.J., Gatley S.J., Wolf A.P.** — Appl. Radiat. Isot., 1993, vol.44, p.1081.
49. **Firouzbakht M.L., Schlyer D.J., Wolf A.P.** — 9th Int. Symp. Radiopharm. Chem., 1992, Paris, Abstr. E22, p.243.
50. **Helus F., Maier-Borst W., Sahm U., Wiele L.L.** — Radiochem. Radioanal. Lett., 1979, vol.38, p.395.
51. **Cunninghame J.G., Morris B., Nichols A.L., Taylor N.K.** — Int. J. Appl. Radiat. Isot., 1976, vol.27, p.597.
52. **Jungerman J.A., Lagunas-Solar M.C.** — J. Radioanalyt. Chem., 1981, vol.65, p.31.
53. **Weinreich R., Huszar I., Jegge J. et. al.** — In: [43, p.55].
54. **Зайцева Н.Г., Кнотек О., Соболев В.И. и др.** — Препринт ОИЯИ Р6-81-178, Дубна, 1981;
Zaitseva N.G., Hons Z., Khalkin V.A. et. al. — Int. J. Appl. Radiat. Isot., 1985, vol.36, p.897.
55. **Ruth T.J., Wolf A.P.** — Radiochim. Acta, 1979, vol.26, p.21.
56. **Clark J.C., Coulding R.W., Roman M. et. al.** — Radiochem. Radioanal. Lett., 1973, vol.14, p.101.
57. **Ferrieri R.A., MacGregor R.R., Rosental S. et. al.** — J.Labelled Comp. Radiopharm., 1982, vol.19, p.1620.
58. **Оганесян Ю.Ц., Стародуб Г.Я., Букланов Г.В. и др.** — Препринт ОИЯИ, 18-88-758, Дубна, 1988.
59. **Bechtold V., Schweickert H.** — KfK Nachrichten, 1989, vol.21, p.13.
60. **Firouzbakht M.L., Schlyer D.J., Wolf A.P.** — J.Labelled Comp.Radiopharm., 1991, vol.30, p.105.
61. **Веников Н.И., Воробьев О.А., Новиков В.И. и др.** — Препринт ИАЭ-4934/14, М., 1989.
62. **Tarkany F., Qaim S.M., Stöcklin G.** — Appl. Radiat. Isot., 1990, vol.41, p.91.
63. **Mulders J.J.L.** — Int. Appl. Radiat. Isot., 1984, vol.35, p.475.
64. **Sauyad M., Lambrecht R.M.** — Nucl. Instr. Meth., 1989, vol.B 40/41, p.1100.
65. **Балашов К.И., Зенкевич В.С., Керсновский С.В. и др.** — Препринт ИАЭ-5053/2, М., 1990.
66. **Cornelisse F., Del Fiore G., Depressenx J.C. et. al.** — Int. J. Appl. Radiat. Isot., 1980, vol.31, p.287.
67. **Vincent J.S., Dougan A.H., Lyster D.L. et. al.** — J. Radioanalyt. Chem., 1981, vol.65, p.17.
68. **Schimmel A., Kaspersen F.M., Lindner L.** — Int. J. Appl. Radiat. Isot., 1979, vol.30, p.63.
69. **Sodd V.J., Blue J.W., Sholz K.L. et. al.** — Int. J. Appl. Radiat. Isot., 1973, vol.24, p.171.
70. **Kozlova M.D., Malinin A.B., Sevastyanova A.S. et. al.** — Appl. Radiat. Isot., 1987, vol.38, p.1090.

71. Zaitseva N.G., Deptula Ch., Kim Sen Khan et. al. — J. Radioanal. Nucl. Chem., 1991, vol.149, p.225.
72. Adilbish M., Fominykh M.I., Khalkin V.A. et. al. — Radiochem. Radioanal. Lett., 1980, vol.45, p.227.
73. Vera-Ruiz H., Marcus C.S., Pike V.W. et. al. — Int. J. Radiat. Appl. Instrum. Part B., 1990, vol.17, p.445.
74. Mcauley R.J., Ice R.D., Curtis E.G. — Amer. J. Hosp. Pharm., 1974, vol.31, p.688.
75. Meyer G.J. — Radiochim. Acta, 1982, vol.30, p.175.
76. Krohn K.A., Jansholt A.L. — Int. J. Appl. Radiat. Isot., 1977, vol.28, p.213.
77. Link J.M., Clark J.C., Ruth T. — In: [39 (4), p.174].
78. Suzuki K. — In: [43, p.67].
79. Suzuki K., Inome O., Hashimoto K. et. al. — Int. J. Appl. Radiat. Isot., 1985, vol.36, p.971.
80. Knust E.J., Machulla H.J. — Int. J. Appl. Radiat. Isot., 1983, vol.34, p.1627.
81. Wolf A.P., Fowler J.S. — In: [43, p.23].
82. Nickles R.J., Gatley S.J., Votaw J.R., Kornguth M.L. — Appl. Radiat. Isot., 1986, vol.37, p.649.
83. Guillaume M., Luxen A., Nebeling B. et. al. — Appl. Radiat. Isot., 1991, vol.42, p.749.
84. Knust E.J., Machulla H.J., Roden W. — Appl. Radiat. Isot., 1986, vol.37, p.853.
85. Myers W.G., Anger H.O. — J. Nucl. Med., 1962, vol.3, p.183.
86. Myers W.G. — Recent Advances in Nuclear Medicine. Ed.Lawrence J.H., N.Y., 1974, p.131.
87. Kawana M., Krizek H., Porter J. et. al. — J. Nucl. Med., 1970, vol.11, p.330.
88. Lebowitz E., Greene M.W., Fairchild R. et al. — J. Nucl. Med., 1975, vol.16, p.151.
89. Proc. Conf. Applications of Iodine-123 in Nuclear Medicine, Rockville, 1975, HEW (FDA) 76-8033, 1976.
90. Proc. Panel Discussion on Iodine-123 in Western Europe (Production-Application-Distribution), Jül-Conf-20, 1976.
91. Proc. Int. Symp. on Radioiodines: Ontario, Canada, 1980 — J. Radioanalyt. Chem., 1981, vol.65, No.1—2.
92. Radiopharmaceutical Labelled with Halogen Isotopes — Appl. Radiat. Isot., 1986, vol.37, No.8.
93. Методы получения йода-123 и радиофармпрепаратов на его основе. М.: ИАЭ, 1986.
94. **Tallium-201 Myocardial Imaging**, Eds Ritchie J.L. et. al. — Raven Press, N.Y., 1978.
95. Методы получения радиоизотопов таллия и их применение в ядерной медицине. Ред. Тарасов Н.Ф., Малинин А.Б., М., ИАЭ, 1989.
96. Lagunas-Solar M.C. — IEEE Trans. Nucl. Sci., 1983, No.S-30, p.1805.
97. Ott M.A., Barnes J.W., Seurer F.H. et. al. — J. Nucl. Med., 1985, vol.26, p.105.

98. **Mausner L.F., Mirzadeh S., Schnakenberg H. et. al.** — Appl. Rad. Isot., 1990, vol.41, p.367.
99. **Bechtold V., Kernert N., Schweikert H.** — In: Proceed. 12th Int. Conf. of Cyclotrons and Their Applications, Berlin, 1989, p.519.
100. **Graham D., Trevena I.C., Webster B. et. al.** — J. Nucl. Med., 1985, vol.26, p.105.
101. **Witsenboer A.J., De Goeij J.J.M., Reiffers S.** — J.Labelled Comp. Radiopharm., 1986, vol.23, p.1284.
102. **Venikov N.I., Gedroytz V.B., Mikolyuk V.R. et. al.** — In: [39(4), p.166].
103. **Левин В.И., Попович В.Б., Куренков Н.В.** — Авт. свид. 1977, №671194, БИ 1980, №8, 228; J.Labelled Comp. Radiopharm., 1982, vol.19, p.1360.
104. **Звара И.** — Сообщения ОИЯИ 18-82-20, Дубна, 1982.
105. **Nordell B., Wagenbach U., Satter E.L.** — Int. J. Appl. Radiat. Isot., 1982, vol.33, p.183.
106. **Kikoin I.K., Jakimov S.S., Chernoplekov N.A.** — J. Radional. Nucl. Chem. Lett., 1986, vol.103, p.27.
107. **Оганесян Ю.Ц., Стародуб Г.Я., Букланов Г.В. и др.** — Атомная энергия, 1990, т.68, с.271.
108. **Ильин Л.А., Ермаков И.А., Гусельников В.С. и др.** — [93, стр.21].
109. **Демехина Н.А., Агабабян К.Ш.** — [93, стр.29].
110. **Thümmel H.W., Hirsch K.** — 5th Meeting on Nucl. Analyt. Meth. Dresden, 1991 (Abstr.), p.105.
111. **Архипов В.А., Зайцева Н.Г., Коляскин О.Е. и др.** — Сообщение ОИЯИ Р6-94-402, Дубна, 1994.
112. **Wilkins S.R., Shimose S.T., Hines H.H. et. al.** — Int. J. Appl. Radiat. Isot., 1975, vol.26, p.279.
113. **Paans A.N.J., Vaalburg W., Van Herk G. et. al.** — Int. J. Appl. Radiat. Isot., 1976, vol.27, p.465.
114. **Diksic M., Yaffe L.** — J. Inorg. Nucl. Chem., 1977, vol.39, p.1299.
115. **Syme D.B., Wood E., Blair I.M. et. al.** — Int. J. Appl. Radiat. Isot., 1978, vol.29, p.29.
116. **Grabmayr P., Nowotny R.** — Int. J. Appl. Radiat. Isot., 1978, vol.29, p.261.
117. **Nowotny R.** — Int. J. Appl. Radiat. Isot., 1981, vol.32, p.73.
118. **Lundqvist H., Malmberg P., Langstrom B. et. al.** — Int. J. Appl. Radiat. Isot., 1979, vol.30, p.39.
119. **Comar D., Crouzel C.** — Radiochem. Radioanal. Lett., 1975, vol.23, p.131.
120. **Goetz L., Sabbioni E., Marafante E. et. al.** — J. Radioanal. Chem., 1981, vol.67, p.183.
121. **Birattari C., Bonardi M., Salomone A.** — J.Labelled Comp. Radiopharm., 1982, vol.19, p.1330.
122. **Lagunas-Solar M.C., Little F.C., Jungerman J.A.** — Int. J. Appl. Radiat. Isot., 1981, vol.32, p.817.

123. Зайцева Н.Г., Ковалев А.С., Кнотек О. и др. — Препринт ОИЯИ Р6-85-254, Дубна, 1985; Радиохимия, 1987, т.29, с.247.
124. Zaitseva N.G., Rurarz E., Vobecky M. et. al. — Radiochim. Acta, 1994, vol.65, p.151.
125. Агеев В.А., Ключников А.А., Одинцов А.А. и др. — Радиохимия, 1992, т.34, с.122.
126. Bonardi M. — Radiochem. Radioanal. Lett., 1980, vol.42, p.35.
127. Qaim S.M. — Int. J. Appl. Radiat. Isot., 1979, vol.30, p.85.
128. Lagunas-Solar M.C., Jungerman J.A., Paulson D.W. — Int. J. Appl. Radiat. Isot., 1980, vol.31, p.117.
129. Lagunas-Solar M.C., Jungerman J.A., Peek N.F. et. al. — Int. J. Appl. Radiat. Isot., 1978, vol.29, p.159.
130. Hermanne A., Walravens N., Cicchelli O. — In: Nuclear Data for Science and Technology, Ed. Qaim S.M., Proceed. Int. Conf. May 1991, Jülich, FRG, Springer Verlag, Berlin, 1992, p.616.
131. Deptula Cz., Zaitseva N.G., Mikolayewsky, Khalkin V.A. — Isotopenpraxis, 1990, vol.10, p.476.
132. Grant P.M., O'Brien H.A., Jr. Bayhurst B.P. et. al. — J.Labelled Comp. Radiopharm., 1979, vol.16, p.212.
133. Jackson J.D. — Can J. Phys., 1956, vol.34, p.767.
134. Bimbot R., Lefort M. — J. Physique, 1966, №7/8, p.385.
135. Szelecsényi F., Boothe T.E., Tavano E. et. al. — Appl. Rad. Isot., 1994, vol.45, p.473.
136. Nortier F.M., Mills S.M., Steyn G.F. — Appl. Radiat. Isot., 1994, vol.45, p.1051.
137. Tárkányi F., Szelecsényi F., Kopecky P. et. al. — Appl. Radiat. Isot., 1994, vol.45, p.239.
138. Knuppig H.W., Bolt W., Valentin H. et. al. — Deutsch Med. Wochenschr., 1955, vol.80, p.1146.
139. Guter M. — In: Progress in Nuclear Medicine. Ed. Guter M., 1978, vol.5, p.3.
140. Hoffer B. et. al. — J. Nucl. Med., 1973, vol.14, p.172.
141. Adilbish M., Chumin V.G., Khalkin V.A. et. al. — Int. J. Appl. Radiat. Isot., 1980, vol.31, p.163.
142. Peek N.F., Hegedues F. — Int. J. Appl. Radiat. Isot., 1979, vol.30, p.631.
143. Subramanian G., McAfee J.G., Poggenberg J.K. — J. Nucl. Med., 1970, vol.11, p.365.
144. Srivastava S.C., Richards P., Meinken G.E. et. al. — In: Structure Activity Relationships, Ed. Spencer R.P., N.Y., L., 1981, p.207.
145. Shao H.S., Meinken G.E., Srivastava S.C. et. al. — J. Nucl. Med., 1986, vol.27, p.1044.
146. Lebowitz E., Kinsley M., Klotz P. et. al. — J. Nucl. Med., 1974, vol.15, p.511.
147. Richards P., Lebowitz E., Stang L.G. — Radiopharmaceuticals and Labelled Compounds. Proc. Symp. Copenhagen 1973, IAEA, Vienna 1973, vol.1, p.325.

148. **Зайцева Н.Г., Стегайлов В.И., Халкин В.А. и др.** — Препринт ОИЯИ, Р6-95-258, Дубна, 1995.
149. **Соколов В.А.** — Генераторы короткоживущих радиоактивных изотопов. М.: Атомиздат, 1975.
150. **Beaver J.E., Hupf H.B.** — J. Nucl. Med., 1971, vol.12, p.739.
151. **Almeida G.L., Helus F.** — Radiochem. Radioanal. Lett., 1977, vol.28, p.205.
152. **Lagunas-Solar M.C., Kiefer Ph.M., Carvacho O.F. et al.** — Appl. Radiat. Isot., 1991, vol.42, p.643.
153. **Давыдов М.Г., Марескин С.А.** — Радиохимия, 1993, т.35, с.91.
154. **Solin O., Heselius S.J., Lindblom P. et al.** — J. Labelled Comp. Radiopharm., 1984, vol.21, p.1275.
155. **Beyer G.J., Ravn H.L.** — Appl. Radiat. Isot., 1991, vol.42, p.141.
156. **Beyer G.J., Rosch F., Ravn H.** — CERN-EP/90-91, 1990.
157. **Thomas K.E.** — Appl. Radiat. Isot., 1987, vol.38, p.175.
158. **Mausner L.F., Prach T., Srivastava S.C.** — Appl. Radiat. Isot., 1987, vol.38, p.181.
159. **Жуйков Б.Л., Коханюк В.М., Глушенко В.Н. и др.** — Препринт ИЯИ-810, 1993; Радиохимия, 1994, т.36, с.494.
160. **Vereschagin Yu.I., Zagryadskiy V.A., Prusakov V.N.** — Nucl. Instr. Meth., 1993, vol.A334, p.246.
161. **Kulprathipanja S., Hnatowich D.J., Bek R.** — Int. Appl. Radiat. Isot., 1979, vol.30, p.447.
162. **Yano Y.** — Appl. Radiat. Isot., 1987, vol.38, p.205.
163. **Deptula C., Zaitseva N.G., Mikolajewski S. et al.** — Nukleonika, 1992, vol.37, p.45.
164. **Bievelez P., Jacquemin R.** — Proc. 3th World Congress Nucl. Med. and Biology, Paris, 1982; Ed. C.Raynaud, Oxf. Pergamon Press, 1983, vol.1, p.621.
165. **Suzuki K.** — Radioisotopes, 1985, vol.34, p.537.
166. **Deptula C., Kim Sen Han, Mikolajewski S. et al.** — Nukleonika, 1990, vol.35, p.49.
167. **Steiny G.F., Mills S.J., Nortier F.M. et al.** — Appl. Radiat. Isot., 1990, vol.41, p.315.
168. **Tendow Y., Hashizume, Ohkubo Y. et al.** — RIKEN Accel. Prog. Rep., 1986, vol.20, p.154.
169. **Holman B.L., Neirinckx R.D., Treves S. et al.** — Radiology, 1979, vol.131, p.525.
170. **Wilson R.A., Kapiwoda S.Y., Callahan R.J. et al.** — Eur. J.Nucl. Med., 1987, vol.13, p.82.
171. **Гусев Н.Г., Дмитриев П.П.** — Радиоактивные цепочки. Справочник. М.: Энергоиздат, 1988.
172. **Neirinckx R.D., Ku T.N., Holman B.L. et al.** — Int. J. Appl. Radiat., 1979, vol.30, p.341.
173. **Holman B.L., Harris G.I., Neirinckx R.D. et al.** — J. Nucl. Med., 1978, vol.19, p.510.

174. Rao C.L., Yaffe L. — *Can J. Chem.*, 1963, vol.41, p.2516.
175. Birattari C., Gadioli E., Grassi Strini A.M. et. al. — *Nucl. Phys.*, 1971, vol.A166, p.605.
176. Neirinckx R.D., Jones A.G., Davis M.A. et. al. — *J. Nucl. Med.*, 1978, vol.19, p.514.
177. Neirinckx R.D., Davis M.A., Holman L. — *Int. J. Appl. Radiat. Isot.*, 1981, vol.32, p.85.
178. Hara T., Freed B.R. — *Int. J. Appl. Radiat. Isot.*, 1973, vol.24, p.373.
179. Keenan A.M. — In: *Nuclear Medicine Annual 1988*, Eds. Freeman L.M. and Weissman H.S., Raven Press, N.Y., 1988.
180. Rosoff B., Sigel E., Williams G.L. et. al. — *Int. J. Appl. Radiat. Isot.*, 1963, vol.14, p.129.
181. Rosoff B., Spencer H., Cohn S.H. et. al. — *Int. J. Appl. Radiat. Isot.*, 1965, vol.16, p.479.
182. Syed I.B., Hosain F. — *Appl. Radiology*, 1975, No.M 82.
183. Zaitseva N.G., Rurarz E., Tchikalov M.B. et. al. — *Radiochim. Acta*, 1994, vol.65, p.157.
184. Lambrecht R.M., Lynn K.G. — *Proc. 4th Int. Conf. on Positron Annihilation*, Helsingor, Denmark, 1976.
185. Miller D.A., Grant P.M., Barnes J.W. et. al. — In: *Application of Nuclear and Radiochemistry*, Eds Lambrecht R.M., Morcos N., N.Y. 1982, p.37.
186. Loc'h C., Maziere B., Comar D. — *J. Nucl. Med.*, 1980, vol.21, p.171.
187. Neirinckx R.D., Layne W.W., Sawan S.P. et. al. — *Int. J. Appl. Radiat. Isot.*, 1982, vol.33, p.259.
188. Suzuki K., Blessing G., Qaim S.M. et. al. — *Int. J. Appl. Radiat. Isot.*, 1982, vol.33, p.1445.
189. Weinreich R., Kniepper J. — *Int. J. Appl. Radiat. Isot.*, 1983, vol.34, p.1335.
190. Grant P.M., Whipple R.F., Barnes J.W. et. al. — *J. Inorg. Nucl. Chem.*, 1981, vol.43, p.2217.
191. Nozaki T., Iwamoto M., Itoh Y. — *Int. J. Appl. Radiat. Isot.*, 1979, vol.30, p.79.
192. De Jong D., Brinkman G.A., Lindner L. — *Int. J. Appl. Radiat. Isot.*, 1979, vol.30, p.188.
193. Diksic M., Galinier J.L., Marshall H. et. al. — *Phys. Rev. C*, 1979, vol.19, p.1753.
194. Brown I. — *Appl. Radiat. Isot.*, 1986, vol.37, p.789.
195. Lambrecht R., Mirzadeh S. — *Int. J. Appl. Radiat. Isot.*, 1985, vol.36, p.443.
196. Rattan S.S., Chakravarty N., Ramaswami A. et al. — In: *Radiochemistry Division Ann. Progr. Rep.*, 1991, Bombay, Eds. Natarajan V., Godbole S.V. and Iyer R.H., BARC, 1993, P/001, p.43.
197. Вахтель В.М., Винель Г.В., Вьлов Ц. и др. — *Радиохимия*, 1976, т.18, с.886.
198. Bodeman R., Michel R., Dittrich B. et. al. — In: *Nuclear Data for Science and Technology*, Proc. Int. Conf., 1991, Jülich, FRG; Eds. Qaim S.M. et. al. Berlin, 1992, p.705.

199. Lüpke M., Michel R., Dittrich B. et. al. — *ibid.*, p.702.
200. Gerisch P., Korschinek G., Nolte E. et. al. — In: Jahresbericht Beschleuniger Lab. Univ. and TU, München, 1991, p.89.
201. Meirav O., Sutton R.A.L., Fink D. et. al. — Nucl. Instr. Meth., 1990, vol.B52, p.536.
202. Tanaka S., Sakamoto K., Komura K. et. al. — J. Inorg. Nucl. Chem., 1975, vol.37, p.2002.
203. Norman E.B., Chupp T.E., Lesko K.T. et. al. — Nucl. Phys., 1982, vol.A390, p.561.
204. McPherson D.W., Umbricht G., Knapp F.F. — J. Labelled Compd. Radiopharm., 1990, vol.27, p.877.
205. Deshapane S., De Nardo S.J., Meares C.F. et. al. — J. Nucl. Med., 1988, vol.29, p.217.
206. Tanaka Sh. — J. Phys. Soc. Japan, 1960, vol.15, p.2159.
207. Zaitseva N.G., Ruraz E., Dmitriev S.N. — In: Heavy Ion Physics, Scientific Report 1993-1994, Dubna, 1995, p.174.
208. Casella V.R., Christman D.R., Ido T. et. al. — Radiochim. Acta, 1978, vol.25, p.17.
209. Дмитриев П.П. — Выход радионуклидов в реакциях с протонами, дейтронами, альфа-частицами и гелием-3. Справочник. М.: Энергоатомиздат, 1986.
210. Ferrieri R.A., Wolf A.P. — Radiochim. Acta, 1983, vol.34, p.69.
211. Wolf A.P., Redvanly C.S. — Int. J. Appl. Radiat. Isot., 1977, vol.28, p.29.
212. Chaudri M.A. — IEEE Trans. Nucl. Sci., 1979, vol.26, p.2281.
213. Sajjad M., Lamberecht R.M., Wolf A.P. — Radiochim. Acta, 1986, vol.39, p.165.
214. Backhausen H., Stöcklin G., Weinreich R. — Radiochim. Acta, 1981, vol.29, p.1.
215. Ruth T.J. — Int. J. Appl. Radiat. Isot., 1986, vol.36, p.107.
216. Lagunas-Solar M.C., Carvacho O.F., Cima R.R. — Appl. Radiat. Isot., 1988, vol.39, p.41.
217. Lunev V.P., Kurenkov N.V., Malinin A.B. et. al. — In: [130, p.609].
218. Scholten B., Qaim S.M., Stöcklin G. — Appl. Radiat. Isot., 1989, vol.40, p.127.
219. Beyer G.J., Pimentel G., Solin O. et. al. — Isotopenpraxis, 1988, vol.8, p.297.
220. Firouzbakht M.L., Schlyer D.J., Wolf A.P. — Radiochim. Acta, 1992, vol.56, p.167.
221. Weinreich R., Schult O., Stöcklin G. — Int. J. Appl. Radiat. Isot., 1974, vol.25, p.535.
222. Cuillaume M., Lambrecht R.M., Wolf A.P. — Int. J. Appl. Radiat. Isot., 1975, vol.26, p.703.
223. Tárkányi F., Szelecsényi F., Kovacs Z. — Radiochim. Acta, 1990, vol.50, p.19.
224. Nagame Y., Unno M., Nakahara H. et. al. — Int. J. Appl. Radiat. Isot., 1978, vol.29, p.615.
225. Omori T., Yagi M., Yamazaki H. et. al. — Radiochem. Radioanal. Lett., 1980, vol.44, p.307.

226. Singh N.L., Agarwal S., Chaturvedi L. et. al. — Nucl. Instr. Meth., 1987, vol.B24/25, p.480.
227. Comparetto G., Qaim S.M. — Radiochim. Acta, 1980, vol.27, p.177.
228. Das M.K., Sarkar B.R., Ramamoorthy N. et. al. — Radiochim. Acta, 1989, vol.47, p.29.
229. Kovacs Z., Tàrkányi F., Qaim S.M. et. al. — Appl. Radiat. Isot., 1991, vol.42, p.329.
230. Horiguchi T., Noma H., Yoshizawa Y. et. al. — Int. J. Appl. Radiat. Isot., 1980, vol.31, p.141.
231. Homma Y., Kurata K. — Int. J. Appl. Radiat. Isot., 1979, vol.30, p.345.
232. Clark J.C., Horlock P.L., Watson I.A. — Radiochem. Radioanal. Lett., 1976, vol.25, p.245.
233. Tomas K.E. — Radiochim. Acta, 1984, vol.37, p.137.
234. Sharp R.A., Diamond R.M., Wilkinson G. — Phys. Rev., 1956, vol.101, p.1493.
235. Greene M.W., Lebowitz E., Richards P. et. al. — Int. J. Appl. Radiat. Isot., 1970, vol.21, p.719.
236. Akiha F., Aburai T., Nozaki T. et. al. — Radiochim. Acta, 1972, vol.18, p.108.
237. Gruetter A. — Int. J. Appl. Radiat. Isot., 1982, vol.33, p.725.
238. McGee T., Rao C.L., Saha G.B. et. al. — Nucl. Phys. 1970, vol.A150, p.11.
239. Michel R., Brinkman G., Stuck R. — Radiochim. Acta, 1983, vol.32, p.173.
240. Grant P.M., Miller D.A., Gilmore J.S. et. al. — Int. J. Appl. Radiat. Isot., 1982, vol.33, p.415.
241. Janssen A.G.M., Van Den Bosch R.L.P., De Goue J.J. et. al. — Int. J. Appl. Radiat. Isot., 1980, vol.31, p.405.
242. Stöcklin G. — Int. J. Appl. Radiat. Isot., 1977, vol.28, p.131.
243. Hamwi W., Fischer S., Lohs G. et. al. — ZFI-Mitteilungen, 1991, ZFI-165, p.18.
244. Краснов Н.Н., Дмитриев П.П., Константинов И.О. и др. — В сб.: Производство изотопов, М.: Атомиздат, 1973, с.104.
245. Albinska M., Belery P., Delbar Th. et. al. — Phys. Rev., 1983, vol.C27, p.207.
246. Nassiff S.J., Münzel H. — Radiochim. Acta, 1973, vol.19, p.97.
247. Newton D., Warner A.J., Talbot R.J. et. al. — Nature, 1990, vol.347, p.521.
248. Delagrance H., Fleury A., Alexander M. — Phys. Rev., 1973, vol.C17, p.1706.
249. Jenkins I.L., Wain A.G. — Int. J. Appl. Radiat. Isot., 1971, vol.22, p.429.
250. Пелевин Л.А., Гедеев А.Д., Шувалов Б.Н. — Радиохимия, 1988, т.30, с.763.
251. Aaltonen J., Naaraganta M., Kulha M. et. al. — J. Radioanal. Chem., 1981, vol.64, p.73.
252. Aaltonen J., Kattainen R., Aalto T. et. al. — Actinides-89, Int. Conf. Sept. 1989, Tashkent, USSR, Abstracts, M., Nauka, p.40.
253. Hata K., Baba H., Umezana H. et. al. — Int. J. Appl. Radiat. Isot., 1976, vol.27, p.713.
254. Vandenbosch R., Thomas T.D., Vandenbosch S.E. et. al. — Phys. Rev., 1958, vol.111, p.1358.

255. **Dmitriev S.N., Oganessian Yu.Ts., Buklanov G.V. et. al.** — *Appl. Radiat. Isot.*, 1993, vol.44, p.1097.
256. **Talbot R.J., Newton D., Warner A.J.** — *Health Phys.*, 1993, vol.65, p.41.
257. **Todd R., Logan R.** — *Int. J. Appl. Radiat. Isot.*, 1968, vol.19, p.141.
258. **Gedeonov A.D., Pelevin L.A., Kucheruk V.I. et. al.** — In: [39(5), с.82].
259. **Baba H., Suzuki T., Hata K.** — *J. Inorg. Nucl. Chem.*, 1981, vol.43, p.1059.
260. **TRIUMF Annual Rep.**, 1993, p.117.
261. **Comastra D.D.** — *Ind. Research Developm.*, 1981, Sept., p.119.
262. **Boothe Th.E.** — *Nucl. Instr. Meth.*, 1991, vol.B56/57, p.1266.
263. **Harby K.** — *J. Nucl. Med.*, 1988, vol.29, p.1611.
264. **Kumpulainen J., Liukkonen E., Nieminen V. et. al.** — *JYFL Annual Rep.*, 1993, p.27.
265. **Жуйков Б.Л., Коханюк В.М., Габриелянц и др.** — Препринт ИЯИ-811, М., 1993; *Радиохимия*, 1994, т.36, с.499.
266. **Aaltonen J., Brenner M., Dmitriev V.D. et. al.** — *Appl. Radiat. Isot.*, 1993, vol.44, p.831.
267. **Whittaker B.** — *Nucl. Instr. Meth.*, 1984, vol.223, p.531.
268. **Mirzadeh S., Mausner L.F., Srivastava S.C.** — *Appl. Radiat. Isot.*, 1986, vol.37, p.29.
269. **Steyn G.F., Mills S.J., Nortier F.M. et. al.** — *Appl. Radiat. Isot.*, 1991, vol.42, p.361.
270. **Nortier F.M., Mills S.J., Steyn G.F.** — *Appl. Radiat. Isot.*, 1991, vol.42, p.353.
271. **Zaitseva N.G., Deptula C., Kim Sen Khan et. al.** — *J. Radioanal. Nucl. Chem., Articles*, 1988, vol.121, p.307.
272. **Киселев М.Ю., Соловьев Д.В., Корсаков М.В.** — *Радиохимия*, 1992, т.34, с.129.
273. **Waters S.L., Silvester D.J.** — *Radiochim. Acta*, 1982, vol.30, p.163.
274. **Qaim S.M.** — *Radiochim. Acta*, 1982, vol.30, p.147.
275. **Qaim S.M.** — *Radiochim. Acta*, 1987, vol.41, p.111.
276. **Guillaume M., Brihaye C.** — *Radiochim. Acta*, 1987, vol.41, p.119.
277. **Шмакова Н.Л., Норсеев Ю.В., Вайнсон А.А. и др.** — *Экспериментальная онкология*, 1990, т.12, №3, с.58.
278. **Norseev Yu.V., Shmakova N.L.** — *Nukleonika*, 1995, vol.40, p.13.
279. **CERN COURIER**, 1995, 35, No.5 — Special Issue: Applying the accelerator.
280. **Int. Conf. on Isotopes**, May 1995, Beijing, China, Abstracts, 1995.