# РАДИОФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ ХИМИЯ НА СИНХРОЦИКЛОТРОНЕ ПИЯФ

В.М.Зайцев, Е.Г.Алексеев, В.С.Гусельников, Т.В.Конева

## Введение

Ввод в эксплуатацию в 1970 году синхроциклотрона ПИЯФ совпал с началом нового этапа в развитии радиофармацевтической химии. В предшествующий период развитие радиофармацевтики было обусловлено широким строительством ядерных реакторов после второй мировой войны и налаживанием на них производства радионуклидов. Ряд радионуклидов ( $^{75}$Se , $^{131}$I , $^{203}$Hg и др. ) и радиофармацевтических препаратов, полученных на их основе, нашли широкое применение в медицине.

Появление в конце 60-х годов ускорителей заряженных частиц, пригодных для производства радионуклидов, послужило новым толчком в развитии радиофармацевтической химии. Это было обусловлено значительными преимуществами, которыми обладали циклотронные радионуклиды. Отсутствие корпускулярного излучения и короткие периоды полураспада позволяли снизить лучевые нагрузки как на обследуемый орган, так и на организм пациента в целом. Это привело к появлению новых радиофармпрепаратов, создание которых на основе реакторных радионуклидов было невозможно из-за ограничений на вводимые пациенту дозы. Кроме того, энергия $\gamma$–квантов циклотронных радионуклидов была оптимальной для регистрации использовавшейся аппаратурой, что позволяло получать более качественную диагностическую информацию.

Синхроциклотрон ПИЯФ создавался для проведения фундаментальных исследований в области физики ядра и элементарных частиц, имел энергию протонов 1 ГэВ и интенсивность выведенного пучка до 1 мкА. И хотя ускоритель с такими параметрами мало пригоден для производства радионуклидов, в тот период времени это был единственный ускоритель заряженных частиц в Северо–Западном регионе, который мог бы использоваться для этих целей. Поэтому весьма актуальной была постановка на нем исследований в области радиофармацевтической химии. При этом практическую важность представляла не только разработка методов получения и контроля радиофармпрепаратов, но и их выпуск малыми партиями для проведения экспериментальных и клинических испытаний и последующего клинического использования.

## Получение радионуклида $^{123}$I

При анализе возможности получения радионуклидов медицинского назначения на доступном для этой цели ускорителе заряженных частиц необходимо учитывать его специфические особенности. Такими особенностями синхроциклотрона ПИЯФ являются большая энергия ускоряемых протонов и малая интенсивность выведенного пучка. При энергии протонов 1 ГэВ протекающие в мишени реакции расщепления приводят к образованию сложной смеси радиоизотопов как интересующего элемента, так и элементов с меньшим порядковым номером. Это затрудняет задачу получения радионуклидов с необходимой для медицины радионуклидной чистотой. А малая интенсивность выведенного пучка протонов делает необходимым использование для облучения массивных мишеней (сотни грамм), быстрая радиохимическая переработка которых является сложной задачей. Эти обстоятельства крайне ограничивают набор радионуклидов, которые могли бы производиться на синхроциклотроне ПИЯФ для медицинских целей.

Одним из таких радионуклидов, получение которых возможно на синхроциклотроне ПИЯФ, является $^{123}$I . Дело в том, что $^{123}$I может быть получен через распад его предшественника $^{123}$Xe ($T_{1/2} = 2.1$ часа ) . Такой способ получения $^{123}$I позволяет избежать радиохимической переработки облученной мишени, поскольку радиоизотопы ксенона могут эффективно извлекаться из мишени током гелия во время облучения и транспортироваться на большие расстояния к месту сбора и переработки.

Другим важным обстоятельством, определившим выбор, являлся тот факт, что $^{123}$I по своим ядерно-физическим характеристикам среди многочисленных радиоизотопов йода является наиболее приемлемым для целей радионуклидной диагностики "*in vivo*" . $^{123}$I имеет $T_{1/2} = 13.3$ часа и распадается электронным захватом с испусканием гамма-излучения с энергией 159 кэВ. Такая энергия $\gamma$–квантов является оптимальной для прохождения через биологическую ткань и дает возможность получать картины распределения $^{123}$I в организме с высоким пространственным разрешением. Кроме того, по сравнению с другим широко использовавшимся в аналогичных целях изотопом йода $^{131}$I доза радиационного облучения при применении $^{123}$I снижается в десятки раз.

С целью выбора наиболее подходящей мишени для получения $^{123}$Xe нами были определены полные сечения образования $^{123}$Xe и $^{125}$Xe (источника основной долгоживущей примеси $^{125}$I ) из цезия, бария и лантана. Полученные результаты представлены в табл.1 и свидетельствуют о том, что лучшей мишенью для получения $^{123}$Xe в реакциях расщепления при энергии протонов 1 ГэВ является цезий. В этом случае $^{123}$I может быть получен с наибольшим выходом и наименьшим содержанием $^{125}$I.

Таблица 1

Полные сечения образования $^{123}$Xe и $^{125}$Xe (мб)

| ИЗОТОП | МИШЕНЬ | | |
|---|---|---|---|
| | Cs | Ba | La |
| $^{123}$Xe | $17 \pm 2$ | $15 \pm 2$ | $10 \pm 1.5$ |
| $^{125}$Xe | $19 \pm 2$ | $22 \pm 3$ | $13 \pm 2$ |

Получение $^{123}$I($^{123}$Xe) проводилось на установке, схема которой изображена на рис.1. Здесь же представлен план её размещения на ускорительном комплексе ПИЯФ. Установка состоит из мишенного устройства, системы транспортировки $^{123}$Xe током гелия, системы контроля газового потока, системы очистки и ловушки для сбора $^{123}$Xe($^{123}$I). Мишенное устройство представляет собой цилиндр из нержавеющей стали, заполненный концентрированным водным раствором хлорида цезия.

Разработанный нами метод получения $^{123}$I заключается в извлечении $^{123}$Xe вместе с другими изотопами ксенона током гелия из облучаемой мишени, транспортировки по полиэтиленовому шлангу (длина 120 м) в радиохимическое помещение для последующей очистки и поглощения в $\cup$–образной ловушке, охлаждаемой жидким азотом. Сбор $^{123}$Xe проводится в течение 4 часов, далее 2 часа накопления $^{123}$I , удаление нераспавшихся

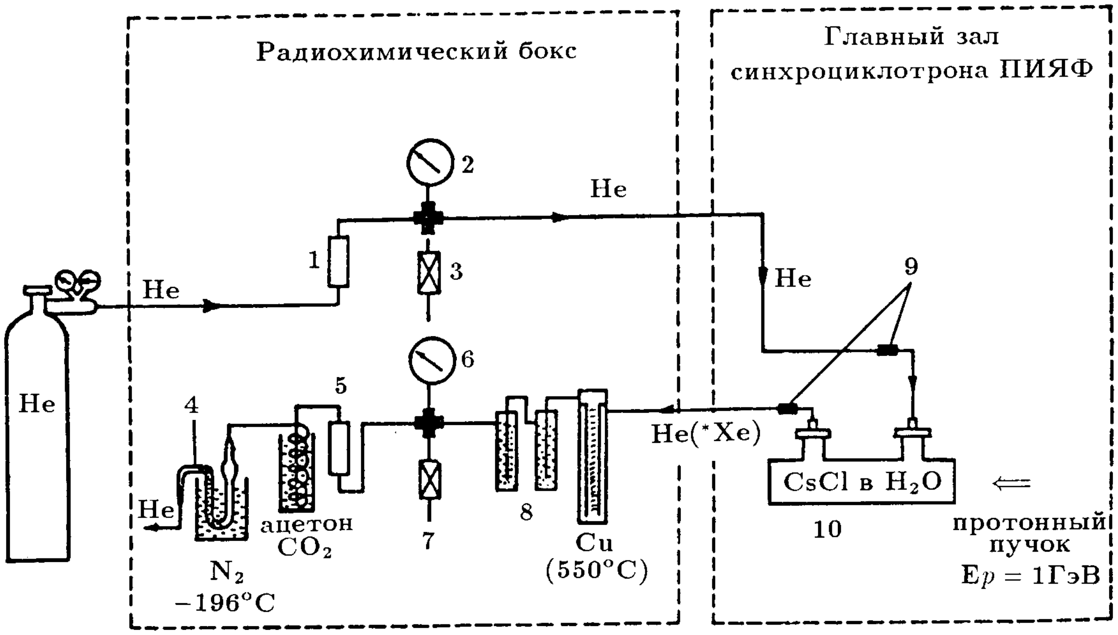



**Рис.1.** Схема установки для получения $^{123}Xe$ ($^{123}I$) в линию с синхроциклотроном. 1,5—ротаметр, 2—входной манометр, 3—входной предохранительный клапан, 4—ловушка для $Xe^{*}$ , 6—выходной манометр, 7—выходной предохранительный клапан, 8—осушители, 9—разъёмы, 10—мишень.

радиоизотопов ксенона и, наконец, распад в течение 14–17 часов $^{121}I$ и других короткоживущих изотопов йода. Получаемый таким образом $^{123}I$ имеет радионуклидную чистоту $> 98\%$ . В дальнейшем $^{123}I$ извлекается из ловушки и используется для синтеза различных радиофармпрепаратов [1, 2, 3] .

Получение $^{123}I$ на синхроциклотроне ПИЯФ осуществлено впервые в СССР [4] .

## РФП для исследования щитовидной железы

Йод, как известно, относится к числу важнейших биоэлементов, являясь составной частью жизненно важных гормонов щитовидной железы. Поэтому при введении в организм радиоактивного изотопа йода он интенсивно поглощается как органотропный изотоп. При этом наиболее удобной формой для введения является раствор йодида натрия. Регистрируя $\gamma$–излучение радиоизотопа йода, можно получать ценную информацию о состоянии щитовидной железы. В этом причина того, что раствор радиойодида натрия без добавления носителя (сначала с $^{131}I$ , затем с $^{123}I$ ) вот уже несколько десятилетий является незаменимым радиофармпрепаратом для диагностики заболеваний щитовидной железы.

С использованием радионуклида $^{123}I$ , получаемого на синхроциклотроне ПИЯФ, нами разработан метод получения радиофармпрепарата раствор натрия [$^{123}I$]йодида. Метод заключается в поглощении $^{123}Xe$ в ловушке с окисью алюминия, распаде $^{123}Xe$ в $^{123}I$ и элюировании $Na^{123}I$ пропусканием через ловушку раствора NaOH с pH $= 8.5 - 9.0$ . Раствор собирается в пенициллиновые флаконы, герметизируется и стерилизуется в течение одного часа при 120°C .

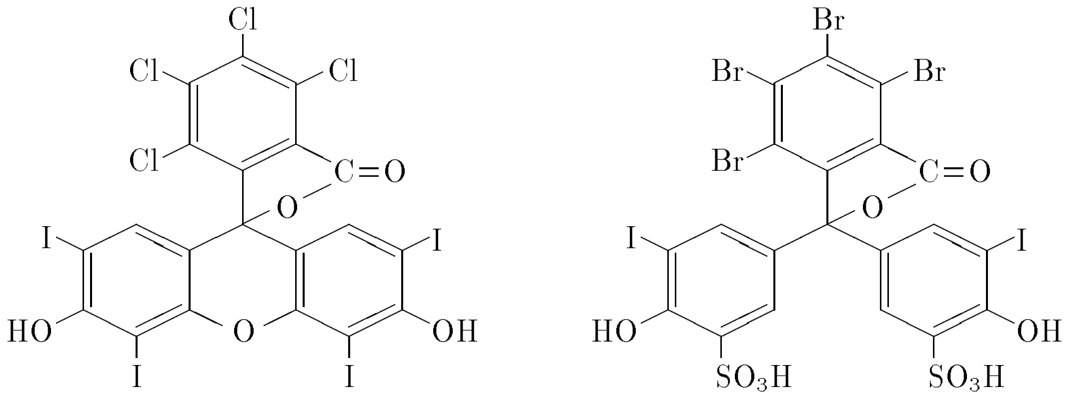
Для заполнения ловушки, как правило, применяется окись алюминия L 40/250, нейтральная для хроматографии ("Chemapol", Чехословакия), предварительно обработанная раствором NaOH с pH = 9 . Использование окиси алюминия в качестве сорбента позволяет не только эффективно улавливать $^{123}$Xe , но и очищать препарат как от радионуклидных ($^{119}$Te , $^{121}$Te ), так и радиохимических примесей (окисленные формы $^{123}$I ), которые необратимо удерживаются окисью алюминия.

Получаемый таким образом радиофармпрепарат раствор Na$^{123}$I имеет pH $= 8.0 - 8.5$ и радиохимическую чистоту $> 98\%$ [3, 4] . После проведения экспериментально–клинических испытаний в ЦНИРРИ и НИИ онкологии им.Н.Н.Петрова этот препарат разрешен Министерством здравоохранения СССР к широкому клиническому применению [5, 6] .

Кроме этого, раствор Na$^{123}$I может использоваться в качестве исходного сырья для получения других радиофармпрепаратов (бенгальский розовый, жирные кислоты и др.). В некоторых случаях для синтезов йодорганических радиофармпрепаратов более удобно иметь Na$^{123}$I в органическом растворителе. В этом случае $^{123}$Xe сорбируют на силикагеле, а элюирование $^{123}$I проводят органическим растворителем (ацетон, метанол, этанол) [7] .

## РФП для исследования гепатобилиарной системы

Среди меченых органических соединений йода широкое применение в качестве радиофармацевтического препарата нашел тетрахлортетрайодфлуоресцеин (1). Меченное $^{131}$I это соединение (более распространенное название бенгальский розовый) используется для радионуклидных исследований печени и желчевыводящих путей. В связи с этим представляло практическую важность получение этого препарата с $^{123}$I .



(1) (2)

Обычно радиойодирование бенгальского розового проводят реакцией изотопного обмена с электрофильными образованиями йода в растворе. В этом случае требуется Na$^{123}$I с высокой объемной активностью, который не всегда доступен. Поэтому нами рассмотрена возможность использования для этой цели реакции гетерогенного изотопного обмена, причем исследовался динамический вариант этой реакции между бенгальским розовым, нанесенным на твердый носитель, и электрофильными образованиями йода, меченного долгоживущим $^{125}$I .

Изучение влияния на выход [$^{125}$I]бенгальского розового различных параметров не только подтвердило, что рассматриваемый препарат может быть получен таким способом, но и позволило выбрать оптимальные условия проведения процесса радиойодирования. На рис.2 представлены графики зависимости выхода [$^{125}$I]бенгальского розового от этих параметров: количества бенгальского розового на твердом носителе (рис.2а), концентраций окислителя $KIO_3$ (рис.2б) и соляной кислоты (рис.2г), а также скорости пропускания радиойодирующей смеси через колонку с радиойодируемым соединением на твердом носителе (рис.2в). Таким образом, разработанный метод делает возможным получение [$^{123}$I]бенгальского розового с использованием разбавленных растворов Na$^{123}$I . При этом целевой продукт получается с большей объемной активностью, поскольку может быть элюирован с твердого носителя в меньшем объеме раствора [8, 9] .

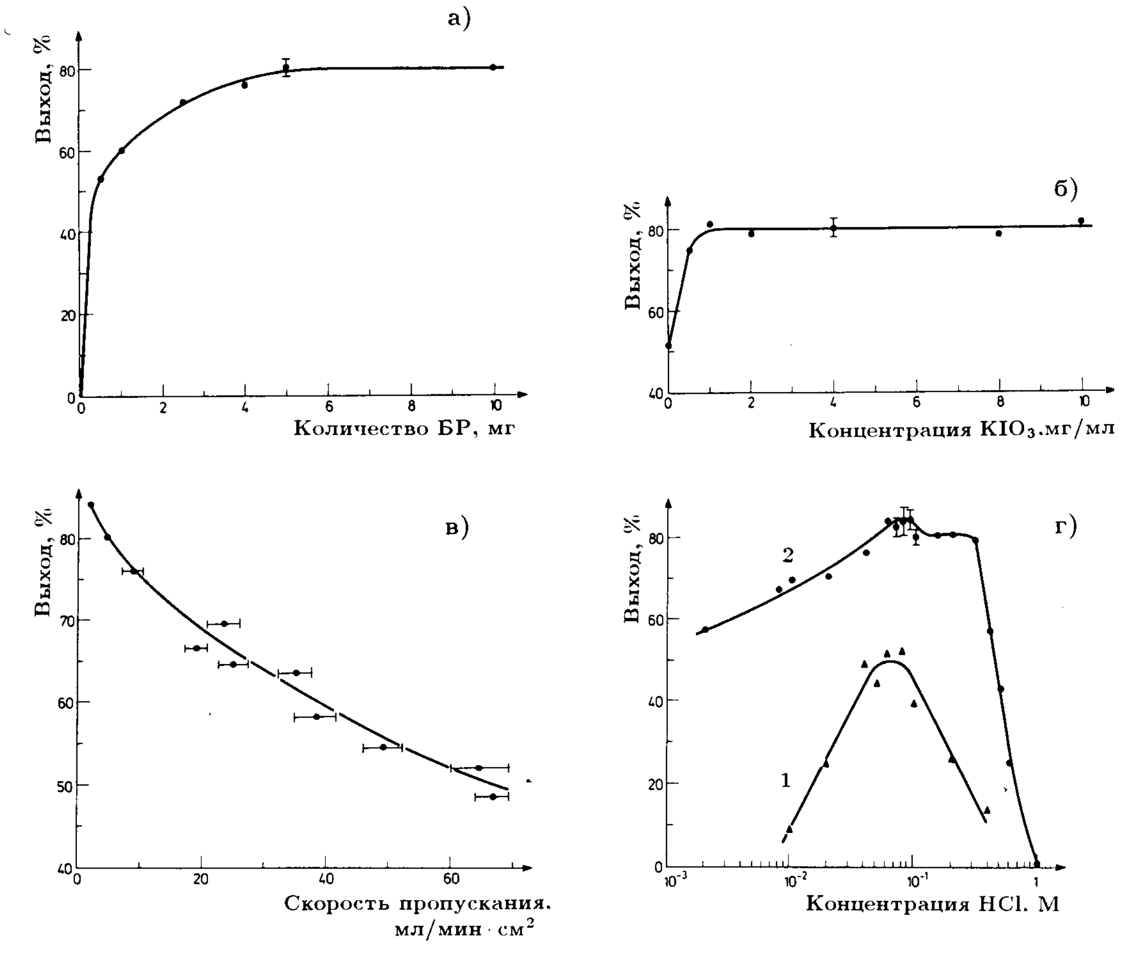



**Рис.2.** Зависимость выхода [$^{125}$]БР от: а)количества бенгальского розового, нанесенного на твердый носитель, б)концентрации $KIO_3$ , в)скорости пропускания радиойодирующего раствора, г)концентрации HCl (1–комнатная температура, 2–100°C ).

В связи с тем, что получение $^{123}$I на синхроциклотроне ПИЯФ проводится через предварительное выделение $^{123}$Xe , представляло практический интерес объединить получение $^{123}$I и введение его в состав бенгальского розового реакцией гетерогенного изотопного обмена. Но поскольку на химические формы стабилизации $^{123}$I , образующегося при распаде $^{123}$Xe , может существенное влияние оказывать природа твердого носителя, нами определены выходы [$^{123}$I]бенгальского розового с использованием различных органических и неорганических носителей. Приведенные в табл.2 данные свидетельствуют о том, что на ряде неорганических носителей рассматриваемый меченый препарат может быть получен с выходом 85–86%. Предлагаемый метод радиойодирования, благодаря совмещению операций получения $^{123}$I и введения его в состав бенгальского розового, удобен в использовании и заключается в нескольких простых операциях: обработке бенгальского розового на твердом носителе соляной кислотой, поглощении $^{123}$Xe с одновременным распадом его в $^{123}$I и радиойодировании пропусканием солянокислого раствора $KIO_3$ . После элюирования меченого препарата раствором щелочи и дополнительной очистки переосаждением [$^{123}$I]бенгальский розовый доводится до необходимой для инъекции формы и стерилизуется. Радиохимическая чистота получаемых таким образом препаратов $> 90\%$ [10] .

Таблица 2

Влияние природы твердого носителя на выход [$^{123}$I]БР

| НОСИТЕЛЬ, КОЛИЧЕСТВО БР | ВЫХОД [$^{123}$I]БР |
|---|---|
| Органические носители | |
| 2%БР на полихроме–1 | $77 \pm 2$ |
| 4%БР на полисорбе–1 | $3 \pm 1$ |
| 8%БР на полиэтиленовом порошке | $24 \pm 2$ |
| Неорганические носители | |
| 4%БР на силохроме С–80 | $85 \pm 2$ |
| 3%БР на силохроме С–120 | $81 \pm 2$ |
| 2%БР на порохроме–1 | $71 \pm 4$ |
| 4%БР на целите–545 | $85 \pm 2$ |
| 2%БР на хезасорбе–AW | $85 \pm 2$ |
| 2%БР на динохроме–П | $86 \pm 2$ |

Радиофармпрепарат [$^{123}$I]бенгальский розовый, производимый на синхроциклотроне ПИЯФ, прошел экспериментально-клинические испытания в ЦНИРРИ и НИИ онкологии им.Н.Н.Петрова МЗ СССР и в настоящее время разрешен для клинического применения [11, 12] .

Другим радиофармпрепаратом для радионуклидных исследований гепатобилиарной системы является меченый дийодбромсульфалеин (2), характеризующийся более быстрым накоплением в печени, чем меченый бенгальский розовый. Для поиска оптимальных условий его получения нами проведено изучение реакции изотопного обмена в системе дийодбромсульфалеин–радиойодид–$HIO_3$–HCl методом математического планирования эксперимента. Полученная математическая модель процесса радиойодирования в каноническом виде представляет собой уравнение эллипсоида вращения, в котором все коэффициенты при независимых переменных меньше нуля. В таких случаях в области оптимума имеется единственная экстремальная точка, являющаяся центром эллипсоида вращения. При проведении реакции радиойодирования в этих условиях (комнатная температура, время 1 мин и т.д.) выход меченого дийодбромсульфалеина может достичь $> 99\%$ . Благодаря такой простоте и экспрессности этот метод может быть использован в получении радиофармпрепарата с ультракороткоживущим $^{122}$I ($T_{1/2} = 3.6$ мин ) для позитронной эмиссионной томографии печени.

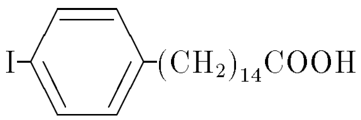
## РФП для ядерной кардиологии

Известно, что энергетические потребности сердца на 90% удовлетворяются за счет окисления жирных кислот, и поэтому получение информации об этом биохимическом процессе может сыграть важную роль в раннем диагностировании и эффективном лечении сердечных заболеваний. В этом отношении методы ядерной кардиологии, основанные на использовании меченных $^{123}$I и другими радионуклидами жирных кислот, являются уникальными.

Для использования в ядерной кардиологии предложен ряд йодированных в $\omega$–положение карбоновых кислот, являющихся химическими аналогами природных жирных кислот. В качестве такого аналога природной пальмитиновой кислоты для получения радиофармпрепарата нами исследуется меченная $^{123}$I 15–йодпентадекановая кислота (3). Изучение кинетических характеристик процесса её радиойодирования в различных органических растворителях, сравнение полученных данных с аналогичными данными, опубликованными в литературе для других процессов, показало, что наиболее перспективно использование нуклеофильного изотопного обмена в апротонных растворителях (ацетон и др.) и расплаве [13, 14] . На этих двух процессах базируется разработанный нами метод получения рассматриваемого радиофармпрепарата, причем метод является простым и экспрессным и дает возможность получать 15–[$^{123}$I]йодпентадекановую кислоту с радиохимической чистотой $> 95\%$ и необходимой удельной активностью.

$$15\text{–I–}(CH_2)_{14}COOH$$

(3)




(4)

В связи с тем, что растворимость 15–йодпентадекановой кислоты в водных растворах крайне мала, для получения инъекционной формы меченая кислота в этаноле растворялась в 10% альбумине. Стерилизация радиофармпрепарата проводилась фильтрованием через 0.22 мкм фильтр фирмы "Millipore". В настоящее время в ЦНИРРИ МЗМП РФ проходят клинические испытания этого препарата.

Одним из недостатков радиойодированных в $\omega$–положение алифатических кислот является их быстрый метаболизм в миокарде, приводящий к дейодированию и появлению высокой фоновой радиоактивности радиойодида в крови, что затрудняет получение высококачественных изображений сердца. Альтернативная концепция, позволяющая избежать метаболического выделения радиойодида, заключается во введении в алкильную цепь фенильной группы. В этом случае атом йода химически прочно связан с ароматическим кольцом и образующаяся в результате метаболизма йодбензойная кислота быстро выводится почками, не создавая фоновых проблем. Представителем этой группы радиофармпрепаратов является 15–(п–йодфенил)пентадекановая кислота (4), метод получения которой разрабатывается нами в настоящее время.

## Контроль качества РФП

Среди параметров, определяющих качество получаемых радиофармацевтических препаратов, важную роль играет химическая чистота исходного сырья, а также радионуклидная и радиохимическая чистота готового препарата. Определение радионуклидной чистоты методом $\gamma$–спектрометрии с полупроводниковыми детекторами не представляет проблем. Измерение активности $^{123}$I и $^{121}$I проводится в момент паспортизации, тогда как измерение активности $^{125}$I , излучающего в рентгеновском диапазоне, возможно только после полного распада $^{123}$I . Что касается химической чистоты исходного сырья и радиохимической чистоты готовых препаратов, то для каждого радиофармпрепарата необходима разработка специальных методик анализа.

Для определения химической чистоты исходного сырья предпочтительно было использование высокоэффективной жидкостной хроматографии со спектрофотометрическим детектированием, поскольку этот метод дает возможность обнаруживать химические примеси на уровне 0.1% . Анализы, как правило, проводились на колонках с силикагелем–$C_{18}$ , при этом в качестве элюентов применялись смеси метанол–вода с добавкой уксусной кислоты (15–йодпентадекановая и 15–(п–йодфенил)пентадекановая кислоты) и ацетонитрил–фосфатный буферный раствор с добавкой ион–парного агента (бенгальский розовый, дийодбромсульфалеин).

Радиохимическую чистоту радиофармпрепаратов определяли методом тонкослойной хроматографии с радиометрическим детектированием. Этот метод, благодаря простоте аппаратурного оформления, позволяет проводить одновременно несколько анализов, обеспечивая тем самым экспрессное получение надежных результатов, что особенно важно при работе с короткоживущими радионуклидами. Условия разделения этим методом основного компонента и радиохимических примесей, а также соответствующие величины $R_f$ приведены в ранее цитированных работах. Оптимизация условий анализа выполнена методами математического планирования эксперимента [15, 16] .

## Получение радионуклида $^{77}$Br

Радионуклид $^{77}$Br , представляющий интерес для ядерной медицины, по аналогии с $^{123}$I может быть получен через предварительное выделение из мишени предшественника $^{77}$Kr . Кумулятивное сечение образования этого радионуклида в ряду Rb–Mo слабо зависит от ядра–мишени [17] . Поэтому выбор мишенного вещества определяется, в основном, доступностью соединений и их растворимостью. Учитывая это, для оценки возможности получения радионуклида $^{77}$Br на синхроциклотроне ПИЯФ измерен его выход для массивной мишени из азотнокислого стронция. Определение выхода $^{77}$Br проводилось на установке для получения $^{123}$I .

Принимая во внимание, что выход $^{77}$Br составляет 5 МБк$\cdot$мкА$^{-1}\cdot$ч$^{-1}$ , а максимальная интенсивность пучка протонов 1 мкА, получение на синхроциклотроне ПИЯФ необходимых для медицинского использования количеств $^{77}$Br представляется чрезвычайно дорогостоящей задачей.

## Развитие радиофармацевтической химиии в ОФВЭ ПИЯФ

Дальнейшее развитие радиофармацевтической химии в ОФВЭ ПИЯФ имеет хорошие перспективы. Во–первых, это развитие обеспечивается возможностью использования для производства медицинских радионуклидов циклотрона МГЦ–20, имеющегося в ЦНИРРИ МЗМП РФ, а, во–вторых,— созданием изохронного циклотрона в ПИЯФ РАН, одной из целей которого будет увеличение производства радионуклидов.

Циклотрон МГЦ–20 имеет выведенный пучок протонов с $E_p = 18$ МэВ и интенсивностью до 50 мкА. На этом ускорителе в настоящее время налаживается производство $^{123}$I до 500 мК за смену. Используется прямая реакция $^{123}$Te(p,n)$^{123}$I с выделением $^{123}$I методом сухой дистилляции из расплавленного $TeO_2$ в токе воздуха (кислорода). На этой базе организуется выпуск четырех радиофармпрепаратов: натрия [$^{123}$I]йодида, о–[$^{123}$I]йодгиппурата натрия, [$^{123}$I]бенгальского розового и 15–[$^{123}$I]йодпентадекановой кислоты.

Строящийся в ПИЯФ изохронный циклотрон с варьируемой энергией протонов до 80 МэВ и интенсивностью выведенного пучка до 100 мкА расширит имеющиеся возможности для производства радионуклидов и радиофармпрепаратов на их основе. Прежде всего это касается радионуклидов, которые невозможно или невыгодно производить на циклотроне МГЦ–20, таких как $^{67}$Ga , $^{111}$In , $^{201}$Tl и др. В плане подготовки к этому в настоящее время на синхроциклотроне ПИЯФ проводятся методические проработки различных вариантов технологий получения этих радионуклидов. В частности, оказалось перспективным для выделения $^{201}$Tl из висмутовых и свинцовых мишеней использование экстракционных технологий с кислородсодержащими экстрагентами (бутилацетат и др.) [18] . Для выделения $^{111}$In из оловянных мишеней эффективно применение экстракции ди–2–этилгексилфосфорной кислотой из растворов HF и кислородсодержащими растворителями (простые и сложные эфиры) из растворов HBr и HI . Кроме того, на этом ускорителе возможно производство и ряда других перспективных радионуклидов. Таким образом, запуск изохронного циклотрона предоставит уникальные возможности для развития радиофармацевтической химии в ОФВЭ ПИЯФ.

## Список литературы


[1] *E.G.Alekseev, V.M.Zaitsev, A.M.Zolotov.* // Radiochem. Radioanal. Letters, 1978. V.36 (No 2-3). P.125—132.

[2] *E.G.Alekseev, A.A.Volkov, V.M.Zaitsev, A.M.Zolotov, E.I.Komarov, V.I.Tikhonov.* // Radiochem. Radioanal. Letters, 1978. V.36 (No 2-3). P.133—138.

[3] *Е.Г.Алексеев, А.В.Артюшкин, А.А.Волков, В.С.Гусельников, В.М.Зайцев, Т.В.Конева, Т.А.Коврыжкина, В.С.Кяхерь, И.С.Осипов, Г.Д.Худадов, А.В.Юлбарисов, Л.А.Яковлева.* Препринт ЛИЯФ-726, Ленинград, 1981. 27с.

[4] *Е.Г.Алексеев, В.М.Зайцев, А.М.Золотов, В.И.Тихонов.* А.С., 1976. No 598301.

[5] *Е.И.Комаров, А.А.Волков, Е.Г.Алексеев, В.М.Зайцев, Л.А.Кащенко, Е.А.Лялин, С.Н.Колюбаева, Л.Г.Ундалова.* // Мед. радиол., 1978. Т.23 (No 4). С.28— 32.

[6] *А.А.Волков, А.В.Юлбарисов, В.М.Зайцев, Е.Г.Алексеев, А.В.Артюшкин, Т.А.Коврыжкина, В.С.Кяхерь, И.С.Осипов, Г.Д.Худадов, Л.А.Яковлева.* // Мед. радиол., 1982. Т.27 (No 2). С.34— 36.

[7] *Е.Г.Алексеев, В.С.Гусельников, В.М.Зайцев.* А.С., 1989. No 1709399.

[8] *E.G.Alekseev, V.M.Zaitsev.* // J.Radioanal. Chem., 1983. V.78 (No 1). P.53—63.

[9] *Е.Г.Алексеев, В.М.Зайцев.* А.С., 1978. No 792878.

[10] *Е.Г.Алексеев, В.С.Гусельников, В.М.Зайцев.* А.С., 1981. No 992516.

[11] *А.А.Волков, В.М.Зайцев, А.А.Козлов, Е.Г.Алексеев, В.С.Гусельников, И.С.Осипов, Т.В.Конева, Г.Ф.Горнаева, Л.А.Яковлева.* // Мед. радиол., 1985. Т.30 (No 5). С.66—70.

[12] *А.А.Волков, Е.И.Комаров, А.А.Козлов, С.А.Быков, А.В.Артюшкин, Г.В.Скудрит, Л.А.Яковлева, О.М.Морозова, И.С.Осипов, Н.Ф.Тарасов, В.М.Зайцев, Е.Г.Алексеев, В.С.Гусельников, Г.С.Дубровина.* // Мед. радиол., 1989. Т.34 (No 12). С.14— 18.

[13] *В.С.Гусельников, В.И.Ефимовых, В.М.Зайцев, А.П.Кащук, Т.В.Конева, В.Е.Попов, С.А.Павленко, А.Н.Прокофьев, В.А.Серова.* Препринт ЛИЯФ-1352, Ленинград, 1987. 16с.

[14] *В.С.Гусельников, В.М.Зайцев, Т.В.Конева.* Препринт ЛИЯФ-1624, Ленинград, 1990. 14с.

[15] *Е.Г.Алексеев.* // Хим.-фармац. журн., 1988. Т.22 (No 9). С.1136—1139.

[16] *Е.Г.Алексеев.* // Хим.-фармац. журн., 1989. Т.23 (No 7). С.879—883.

[17] *Е.Г.Алексеев, В.С.Гусельников, В.М.Зайцев, Л.А.Ильин, Т.В.Конева.* // Радиохимия, 1984. Т.26 (No 5). С.667—672.

[18] *В.С.Гусельников, В.М.Зайцев, С.А.Кисель, Т.В.Конева.* // Радиохимия, 1995. Т.37 (No 2). С.173—176.