

ПОЛУЧЕНИЕ РАДИОНУКЛИДА ^{177}Lu НА ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКОМ РЕАКТОРЕ ИР-8

П.П. Болдырев, В.А. Загрядский, Д.Ю. Ерак, А.В. Курочкин, Д.В. Марковский,
О.В. Михин, М.А. Прошин, А.Н. Семенов, Н.В. Хмызов, Д.Ю. Чувилин, Ю.А. Яшин
Национальный исследовательский центр “Курчатовский институт”, Москва

Приведены результаты наработки радионуклида медицинского назначения лютеций-177 на исследовательском реакторе ИР-8. Определены количественные и качественные характеристики целевого радионуклида. Предложен радиохимический метод выделения ^{177}Lu из облученной мишени ^{176}Yb , состоящий в комбинации двух электрохимических процессов – цементации иттербия из ацетатно-хлоридного раствора на амальгаме натрия и электролиза раствора иттербия в одной электролитической ячейке. Получен коэффициент очистки ^{177}Lu от ^{176}Yb на уровне $\sim 10^6$.

Ключевые слова: лютеций-177, иттербий-176, ядерная медицина, реакторное облучение, радиохимия, выход радионуклида

Введение

Среди перспективных β -излучающих радионуклидов для терапии рака заметно выделяется ^{177}Lu , обладающий выгодным набором ядерно-физических характеристик: удобным периодом полураспада ($T_{1/2}=6,71$ сут), приемлемой максимальной энергией β -частиц ($E_{\text{макс}}=0,497$ МэВ), невысоким выходом сопутствующего γ -излучения [$E_{\gamma}=113$ кэВ (6,4 %) и 208 кэВ (11 %)] [1, 2]. Продукт распада ^{177}Lu – стабильный изотоп гафния ^{177}Hf .

Сравнительно небольшая длина пробега β -частицы ^{177}Lu в биологических тканях (<2 мм) при локализации значительного количества атомов радионуклида в непосредственной близости от раковой клетки обеспечивает избирательное разрушение опухоли при минимальном повреждении окружающих тканей. Во всей полноте преимущества ^{177}Lu раскрываются при радионуклидной терапии опухолей малых размеров.

Поскольку при распаде ^{177}Lu одновременно испускаются β -частицы и γ -кванты, этот ра-

дионуклид идеально подходит как для диагностики, так и для терапии злокачественных новообразований, и вполне может быть отнесен к классу тераностиков [theranostics от греч. *thera* (*peia*) – забота, уход, лечение и (*diag*) *nostikos* – способный распознавать].

Разработка и использование препаратов на основе ^{177}Lu в настоящее время являются предметом интенсивных исследований. Одно из направлений связано с созданием так называемых препаратов адресной доставки [2].

Принцип адресной терапии заключается в избирательном воздействии на определенную молекулярную мишень в опухолевой клетке. Разработано несколько подходов в реализации такой терапии, один из которых заключается в использовании моноклональных антител в качестве средств доставки радионуклидов или токсинов, оказывающих в таком случае более избирательное действие на опухолевый процесс [3].

^{177}Lu обладает химическими характеристиками, подходящими для маркировки белка бифункциональными хелатирующими агентами, такими как ДТРА или DOTA. Кроме

того, сравнительно большой период полураспада ^{177}Lu удобен при направленной доставке препарата для медленно нацеливающихся антител.

Получение ^{177}Lu на ядерном реакторе

Успешное применение ^{177}Lu для адресной терапии ограничено сложностью получения радионуклида высокой удельной активности с минимальной примесью стартового изотопа и других химических элементов.

Сегодня ^{177}Lu получают на реакторе двумя способами. Суть первого – так называемого “прямого” способа производства ^{177}Lu с носителем – заключается в облучении на реакторе тепловыми нейтронами природного лютеция (^{175}Lu – 97,41 % и ^{176}Lu – 2,59 %) или обогащенного по изотопу ^{176}Lu . Величина удельной активности зависит от потока нейтронов, времени облучения и обогащения мишени. Основной недостаток этого варианта связан с присутствием в готовом продукте носителя – материнского лютеция.

Другой недостаток этого метода состоит в загрязнении конечного продукта долгоживущим радионуклидом $^{177\text{m}}\text{Lu}$ ($T_{1/2}=160$ сут), а также стабильными изотопами гафния $^{177,178,179}\text{Hf}$. В диапазоне изменения величины потока тепловых нейтронов $10^{14} \div 10^{15} \text{ см}^{-2}\text{с}^{-1}$ отношение активностей $^{177\text{m}}\text{Lu}/^{177}\text{Lu}$ может варьировать от 1 до 3 % [4].

Для получения ^{177}Lu без носителя оптимальным является второй способ – “непрямой”, основанный на двухступенчатой реакции с облучением стабильного изотопа иттербия ^{176}Yb : $^{176}\text{Yb}(n,\gamma)^{177}\text{Yb}(\beta^-) \rightarrow ^{177}\text{Lu}$. При последующем использовании полученного ^{177}Lu для синтеза РФП необходимо учитывать возможность присутствия в конечном продукте следов материнского иттербия.

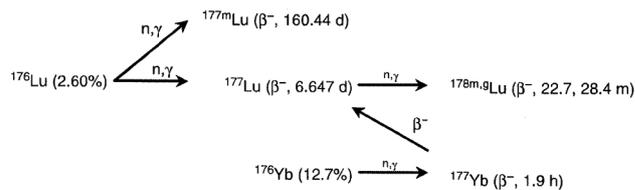


Рис. 1. Способы получения радионуклида ^{177}Lu на ядерном реакторе

Схема ядерных превращений, описывающая процессы получения ^{177}Lu на реакторе, показана на рис. 1.

В табл. 1 приведены основные параметры ядерных реакций, приводящих к образованию радионуклида ^{177}Lu в основном и изомерном состояниях.

Важно, что в “непрямом” способе плотность потока нейтронов определяет только выход ^{177}Lu , но не его удельную активность, которая всегда близка к теоретическому значению. Это позволяет организовать производство ^{177}Lu на любых реакторах – в том числе – низко- и среднепоточных [4, 5]. После выделения ^{177}Lu стартовый изотоп ^{176}Yb может быть направлен на повторное облучение. Это существенно повышает эффективность использования дорогостоящего материала.

Как отмечено в работах [4, 5], наличие примеси ^{174}Yb в стартовой смеси изотопов иттербия и, как следствие, появление в процессе облучения стабильных изотопов лютеция, приводит к специфической кинетике – удельная активность ^{177}Lu быстро достигает своего максимального значения, которое несколько меньше теоретического, а затем, с ростом содержания стабильного ^{175}Lu , начинает уменьшаться. Использование стартового материала с содержанием ^{174}Yb менее 1 % позволяет получить ^{177}Lu с удельной активностью на уровне 90 % от ее теоретического значения

Таблица 1

Параметры реакций, приводящих к образованию ^{177}Lu и $^{177\text{m}}\text{Lu}$

Радионуклид	$T_{1/2}$, сут	Ядерная реакция образования	$\sigma_{\text{теп}}$, барн	I , барн
^{177}Lu	6,647	$^{176}\text{Lu}(n,\gamma)^{177}\text{Lu}$	2017±70	1087±40
		$^{176}\text{Yb}(n,\gamma)^{177}\text{Yb}(\beta^-) \rightarrow ^{177}\text{Lu}$	2,85	6,3
$^{177\text{m}}\text{Lu}$	160,4	$^{176}\text{Lu}(n,\gamma)^{177\text{m}}\text{Lu}$	2,8±0,4	4,7±1,4

Таблица 2

Изотопный состав обогащенного иттербия

Изотоп, а.е.м.	Концентрация изотопов, % отн.						
	168	170	171	172	173	174	176
$\varepsilon_{\text{обог.}}$, %	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	0,16±0,03	99,74±0,10
$\varepsilon_{\text{ест.}}$, %	0,13	3,05	14,3	21,9	16,12	31,8	12,7

($\approx 4 \times 10^3$ ГБк/(мг Lu)) в широком диапазоне времен облучения.

Получение ^{177}Lu на исследовательском реакторе ИР-8

С учетом достоинств и недостатков указанных способов в настоящей работе выбрана схема получения ^{177}Lu высокой удельной активности, основанная на облучении в реакторе стабильного изотопа ^{176}Yb , с последующим радиохимическим разделением лютеция и иттербия.

Изотоп ^{176}Yb получен на электромагнитном сепараторе С-2 в НИЦ “Курчатовский институт”. Изотопный состав иттербия приведен в табл. 2. Очень низкое содержание в образце иттербия изотопа ^{174}Yb , из которого в процессе нейтронного облучения образуются стабильные изотопы лютеция по реакции $^{174}\text{Yb}(n,\gamma)^{175}\text{Yb}(\beta^-)^{175}\text{Lu}(n,\gamma)^{176}\text{Lu}$, позволяет получать ^{177}Lu с удельной активностью на уровне теоретического значения.

Облучение ^{176}Yb проводили на исследовательском реакторе бассейнового типа ИР-8 НИЦ “Курчатовский институт” [6]. Предварительно были проведены нейтронно-физические расчеты, позволившие выбрать оптимальное место облучения, обеспечивающего максимальный выход целевого радионуклида и приемлемый уровень примесей.

Алюминиевый контейнер с образцами $^{176}\text{Yb}(\text{NO}_3)_3$ в кварцевых ампулах размещался в первом ряду сменного бериллиевого отражателя в канале диаметром 42 мм. Рядом с ампулами размещались активационные мониторы потока тепловых нейтронов. Для измерения потока тепловых нейтронов использовалась реакция радиационного захвата $^{59}\text{Co}(n,\gamma)^{60}\text{Co}$.

Образцы облучались на мощности реактора ≈ 6 МВт в течение ≈ 100 ч. Поток и

флюенс нейтронов в месте расположения ампул с ^{176}Yb составили:

$$\varphi_{\text{тепл}} = (7,43 \pm 0,64) \times 10^{13} \text{ см}^{-2} \text{ с}^{-1},$$

$$\Phi_{\text{тепл}} = (2,91 \pm 0,28) \times 10^{19} \text{ см}^{-2}.$$

Наведенную активность ^{177}Lu измеряли на полупроводниковом γ -спектрометре ORTEC GEM-25185 ($V \approx 110 \text{ см}^3$), спектры обрабатывались по программе GRANIT.

Характерный аппаратный спектр γ -квантов одного из образцов $^{176}\text{Yb}(\text{NO}_3)_3$ показан на рис. 2. Расшифровка γ -спектра показала, что в нем присутствуют γ -линии ^{177}Lu и ^{175}Yb . Долгоживущий радионуклид ^{169}Yb ($T_{1/2} = 32$ сут), образующийся по реакции радиационного захвата $^{168}\text{Yb}(n,\gamma)^{169}\text{Yb}$ в аппаратном спектре не зарегистрирован. Измерения образцов иттербия после длительной выдержки показали отсутствие примеси долгоживущего радионуклида

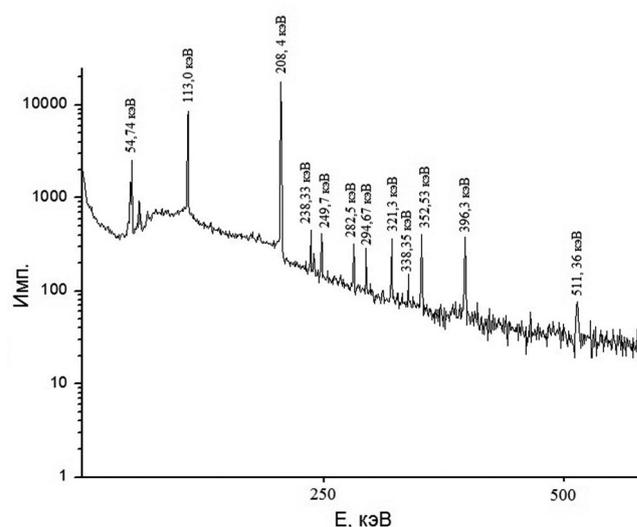


Рис. 2. Аппаратурный спектр γ -квантов образца ^{176}Yb

да $^{177\text{m}}\text{Lu}$ в пределах чувствительности гамма-спектрометра.

Активность ^{177}Lu в образце массой 10 мг на момент проведения измерений составила $(6,0 \pm 0,4) \times 10^8$ Бк. В насыщении выход ^{177}Lu достигнет значения ≈ 1 ГБк/(мг ^{176}Yb).

Радиохимическое выделение ^{177}Lu из облученных образцов ^{176}Yb

Для получения конечного препарата с массовым содержанием примеси иттербия не более 1% относительно массы ^{177}Lu необходимо обеспечить отделение иттербия с коэффициентом очистки не менее 10^5 [4, 5].

В радиохимии известно несколько методов разделения редкоземельных элементов - это жидкостная экстракция, экстракционная хроматография, ионообменная хроматография, электрохимические методы и т.д. В случае отделения ^{177}Lu , полученного непрямым методом, чаще ссылаются на метод экстракционной хроматографии (твёрдофазная экстракция) с экстрагентом Д2ЭГФК [7] или др. [8], метод ионообменной хроматографии с катион-обменными смолами [9], электрохимические [10, 11] и комбинированные методы [12].

Отделение ^{177}Lu от весовых количеств иттербия является сложной задачей, поскольку оба элемента относятся к семейству лантаноидов. Работы по отделению иттербия от лютеция электролизом на ртутном катоде начали активно развиваться после публикации [13], где было предложено использовать для электролиза растворы редкоземельных элементов (РЗЭ) с некоторыми органическими кислотами. РЗЭ образует сравнительно устойчивое комплексное соединение, которое выдерживает электролиз, не осаждаясь в виде гидроксида. В этом случае удастся разделить Lu и Yb - иттербий переходит в амальгаму, а лютеций остается в растворе.

В данной работе для разделения Lu и Yb использован электрохимический метод, суть которого заключается в комбинации двух процессов - цементации иттербия из ацетатно-хлоридного раствора на амальгаме натрия и последующего электролиза раствора иттербия в электролитической ячейке [10, 12]. На рис. 3 показана схема установки с двумя электролитическими ячейками, на которой проводили разделение Lu и Yb.

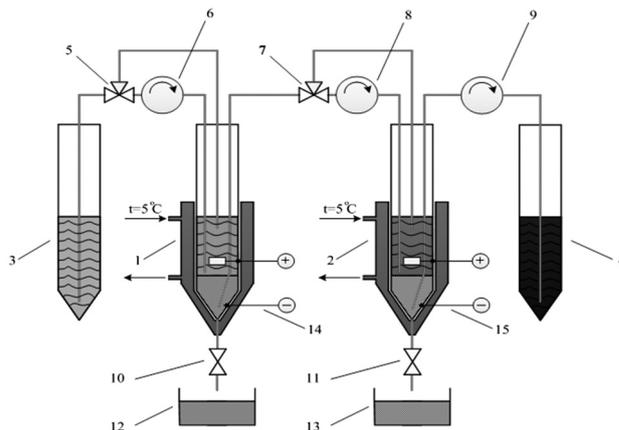


Рис. 3. Схема оборудования для разделения Yb и Lu в двух электролизерах: 1, 2 – электролизеры; 3 – исходный раствор Yb+ ^{177}Lu ; 4 – пробирка для сбора очищенного раствора с ^{177}Lu ; 5, 7 – электромагнитные клапаны; 6, 8, 9 – перистальтические насосы; 10, 11 – электромагнитные клапаны; 12, 13 – сосуды для сбора отработанной ртути и амальгамы; 14, 15 – электроды (анод – Pt, катод – Hg)

На первом этапе проводили цементацию иттербия с повышением pH раствора. Исходный раствор с иттербием и лютецием из пробирки 3 переносили перистальтическим насосом 6 в электролитическую ячейку 1 с амальгамой натрия и, переключая клапан 5, перемешивали раствор, забирая его из верхней части объема и подавая на зеркало амальгамы. Значение pH контролировали с помощью pH-метра. Когда значение pH достигало $\sim 6,0$, амальгаму натрия с помощью клапана 10 удаляли. В ячейку 1 вносили 5 мл Hg и в течение 45 мин проводили электролиз с характеристиками $I=1,4$ А и $U=6-7$ В. Электролиз проводили при температуре $+5^\circ\text{C}$ с охлаждением ячейки водой со льдом. Затем раствор перекачивали перистальтическим насосом 8 в ячейку 2. Процесс цементации и электролиза повторяли, после чего раствор перекачивали в пробирку 4 (10 мл раствора), куда заранее вносили порцию 3 М HCl для доведения pH раствора до 1,0. Затем раствор из пробирки 4 направляли на хроматографическую колонку со смолой DOWEX 50 \times 8 для концентрирования и очистки ^{177}Lu от микропримесей (Hg^{++} , CH_3COO^-). Колонку промывали 0,1 М HCl, затем 1 М HCl и десорбировали ^{177}Lu в 2–4 мл 6 М HCl. Полученный раствор

выпаривали досуха, сухой микроостаток растворяли в 0,05–0,1 М HCl.

На стадии цементации коэффициент очистки составил около 20, на стадии электролиза – около 40. Длительность процесса 3–4 часа. В итоге, на четырех ступенях разделения концентрация иттербия снижалась в $\approx 10^6$ раз, что соответствует требованиям процесса мечення биорганических молекул.

Заключение

В результате проведенных экспериментов по получению и радиохимическому выделению ^{177}Lu определены оптимальные, в смысле производительности и радионуклидной чистоты, условия для получения ^{177}Lu по реакции $^{176}\text{Yb}(n,\gamma)^{177}\text{Yb}(\beta^-)\rightarrow^{177}\text{Lu}$ на реакторе ИР-8. При плотности нейтронного потока $7,4 \times 10^{13} \text{ см}^{-2}\text{с}^{-1}$ выход ^{177}Lu в насыщении достигает значения $\approx 1 \text{ ГБк}/(\text{мг } ^{176}\text{Yb})$;

Предложен метод выделения радионуклида ^{177}Lu из облученной тепловыми нейтронами мишени ^{176}Yb , заключающийся в комбинации двух электрохимических процессов – цементации иттербия из ацетатно-хлоридного раствора на амальгаме натрия и последующего электролиза раствора иттербия в одной электролитической ячейке. Опробована и хорошо себя зарекомендовала схема с четырьмя последовательными ступенями: цементация, электролиз и цементация, электролиз (проводят в двух электролитических ячейках).

Выход целевого радионуклида ^{177}Lu составил около 70, примесь долгоживущего радионуклида $^{177\text{m}}\text{Lu}$ не зарегистрирована.

Коэффициент очистки ^{177}Lu от ^{176}Yb составил $\approx 10^6$, что позволяет использовать радионуклид такого качества для мечення биорганических молекул, входящих в состав РФП для адресной терапии онкологических заболеваний.

Работа выполнена при финансовой поддержке Министерства образования и науки РФ в рамках Федеральной целевой программы “Исследования и разработки по приоритетным направлениям развития научно-технологического комплекса России на 2014–2020 годы”, уникальный идентификатор проекта RFMEFI60714X0041.

Список литературы

1. Кодина Г.Е., Красикова Р.Н. Методы получения радиофармацевтических препаратов и радионуклидных генераторов для ядерной медицины. – М.: Издательский дом МЭИ, 2014.
2. Banerjee S., Pillai M.R.A., Knapp F.F. Lutetium-177 therapeutic radiopharmaceuticals: linking chemistry, radiochemistry, and practical applications // *Chem. Rev.* 2015. Vol. 115. P. 2934–2974.
3. Новик А.В. Таргетная терапия при лимфо-пролиферативных заболеваниях // *Практическая онкология.* 2010. Т. 11. № 3. С. 131–142.
4. Тарасов В.А., Романов Е.Г., Кузнецов Р.А. Сравнительный анализ схем реакторной наработки лютеция-177 // *Известия Самарского научного центра РАН.* 2013. Т. 15. № 4(5). С. 1084–1090.
5. Tarasov V.A., Andreyev O.I., Romanov E.G. et al. // *Current Radiopharmaceuticals.* 2015. Vol. 8. P. 95–106.
6. Рязанцев Е.П., Насонов В.А., Егоренков П.М. и соавт. Современное состояние и перспективы использования реактора ИР-8 РНЦ “КИ” // *Материалы междунар. научно-техн. конф. “Исследовательские реакторы в XXI веке”.* Москва. 20–23 июня 2006 г.
7. Le Van So, Morcus N., Zaw M. et al. // *J. Radional. Nucl. Chem.* 2008. Vol. 277. № 3. P. 651–683.
8. Horwitz E.P., McAlister D.R., Bond A.H. et al. // *Appl. Radiat. Isot.* 2005. Vol. 63. Issue 1, P. 23–36.
9. Patent US2014294700A1, Pub date 2 Oct 2014, Method of manufacturing non-carrier-added high-purity ^{177}Lu compounds as well as non-carrier-added ^{177}Lu compounds.
10. Cieszykowska I., Zoltowska M., Mielcarski M. // *SOP Trans. App. Chem.* 2014. Vol. 1, № 2. P. 6–13.
11. Chakravarty R., Das T., Dash A. et al. An electro-amalgamation approach to isolate no-carrier-added ^{177}Lu from neutron irradiated Yb for biomedical applications // *Nucl. Med. Biol.* 2010. Vol. 37. № 7. P. 811–820.
12. Lebedev N.A., Novgorodov A.F., Misiak R. et al. // *Appl. Radiat. Isot.* 2000. Vol. 53. P. 421–425.
13. McCoy H.N. Europium and ytterbium amalgams // *J. Amer. Chem. Soc.* 1941. Vol. 63. № 6. P. 1622–1624.

PRODUCTION OF RADIONUCLIDE LU-177 IN A RESEARCH REACTOR IR-8

*P.P. Boldirev, V.A. Zagryadskiy, D.Yu. Erak, A.V. Kurochkin, D.V. Markovskij,
O.V. Mikhin, M.A. Proshin, A.N. Semenov, N.V. Khmyzov, D.Yu. Chuvilin, Yu.A. Yashin
National Research Center "Kurchatovsky Institute", Moscow, Russia*

Results of medical radionuclide Lutetium-177 production in a research reactor IR-8 are presented. Quantitative and qualitative characteristics of the target radionuclide are determined. A radiochemical method of ^{177}Lu extraction from the irradiated ^{176}Yb target combining two electrochemical processes – cementation of ytterbium acetate-chloride solution on the sodium amalgam and electrolysis of a solution of ytterbium in a single electrolytic cell is proposed. The extraction factor of ^{177}Lu from ^{176}Yb at a level of $\approx 10^6$.

Key words: *lutetium-177, ytterbium-176, nuclear medicine, reactor irradiation, radiochemistry, radionuclide yield*

E-mail: Dchuvilin@imp.kiae.ru