

## ПОЛУЧЕНИЕ РАДИОНУКЛИДА $^{177}\text{Lu}$ 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  $^{177}\text{Lu}$  из облученной мишени  $^{176}\text{Yb}$ , 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  $^{177}\text{Lu}$  от  $^{176}\text{Yb}$  на уровне  $\sim 10^6$ .

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

### Введение

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

Сравнительно небольшая длина пробега  $\beta$ -частицы  $^{177}\text{Lu}$  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  $^{177}\text{Lu}$  раскрываются при радионуклидной терапии опухолей малых размеров.

Поскольку при распаде  $^{177}\text{Lu}$  одновременно испускаются  $\beta$ -частицы и  $\gamma$ -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  $^{177}\text{Lu}$  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].

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

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

### Получение $^{177}\text{Lu}$ на ядерном реакторе

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

Сегодня  $^{177}\text{Lu}$  получают на реакторе двумя способами. Суть первого – так называемого “прямого” способа производства  $^{177}\text{Lu}$  с носителем – заключается в облучении на реакторе тепловыми нейтронами природного лютеция ( $^{175}\text{Lu}$  – 97,41 % и  $^{176}\text{Lu}$  – 2,59 %) или обогащенного по изотопу  $^{176}\text{Lu}$ . 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  $^{177}\text{Lu}$  без носителя оптимальным является второй способ – “непрямой”, основанный на двухступенчатой реакции с облучением стабильного изотопа иттербия  $^{176}\text{Yb}$ :  $^{176}\text{Yb}(n,\gamma)^{177}\text{Yb}(\beta^-) \rightarrow ^{177}\text{Lu}$ . При последующем использовании полученного  $^{177}\text{Lu}$  для синтеза РФП необходимо учитывать возможность присутствия в конечном продукте следов материнского иттербия.

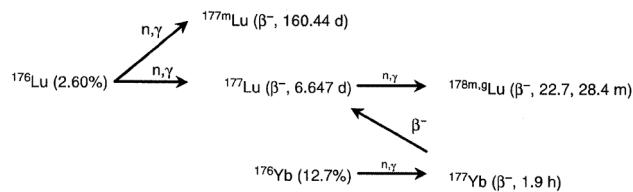


Рис. 1. Способы получения радионуклида  $^{177}\text{Lu}$  на ядерном реакторе

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

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

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

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

Таблица 1

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

Радионуклид	$T_{1/2}$ , сут	Ядерная реакция образования	$\sigma_{\text{теп}}$ , барн	$I$ , барн
$^{177}\text{Lu}$	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 $^{177}\text{Lu}$ на исследовательском реакторе ИР-8

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

Изотоп  $^{176}\text{Yb}$  получен на электромагнитном сепараторе С-2 в НИЦ “Курчатовский институт”. Изотопный состав иттербия приведен в табл. 2. Очень низкое содержание в образце иттербия изотопа  $^{174}\text{Yb}$ , 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  $^{177}\text{Lu}$  с удельной активностью на уровне теоретического значения.

Облучение  $^{176}\text{Yb}$  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  $\approx 6$  МВт в течение  $\approx 100$  ч. Поток и

флюенс нейтронов в месте расположения ампул с  $^{176}\text{Yb}$  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  $^{177}\text{Lu}$  измеряли на полупроводниковом  $\gamma$ -спектрометре ORTEC GEM-25185 ( $V \approx 110 \text{ см}^3$ ), спектры обрабатывались по программе GRANIT.

Характерный аппаратный спектр  $\gamma$ -квантов одного из образцов  $^{176}\text{Yb}(\text{NO}_3)_3$  показан на рис. 2. Расшифровка  $\gamma$ -спектра показала, что в нем присутствуют  $\gamma$ -линии  $^{177}\text{Lu}$  и  $^{175}\text{Yb}$ . Долгоживущий радионуклид  $^{169}\text{Yb}$  ( $T_{1/2} = 32$  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

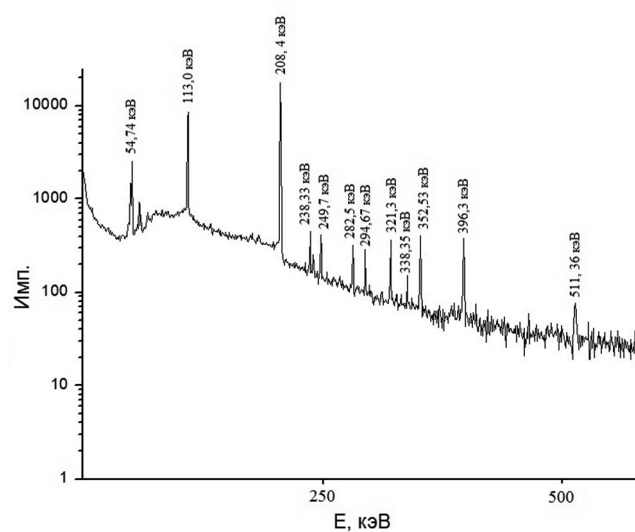


Рис. 2. Аппаратный спектр  $\gamma$ -квантов образца  $^{176}\text{Yb}$

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

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

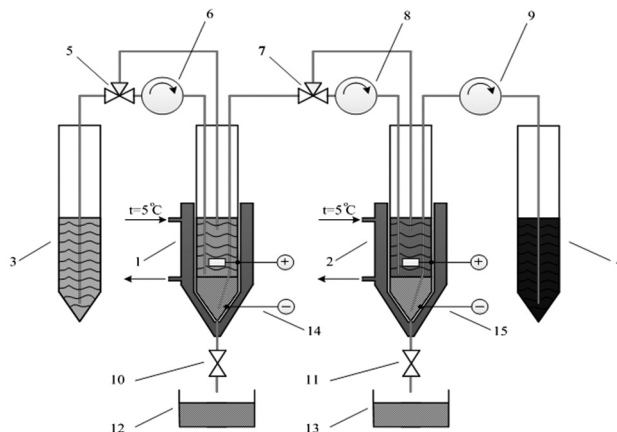
### Радиохимическое выделение $^{177}\text{Lu}$ из облученных образцов $^{176}\text{Yb}$

Для получения конечного препарата с массовым содержанием примеси иттербия не более 1% относительно массы  $^{177}\text{Lu}$  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  $^{177}\text{Lu}$ , 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  $^{177}\text{Lu}$  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+ $^{177}\text{Lu}$ ; 4 - пробирка для сбора очищенного раствора с  $^{177}\text{Lu}$ ; 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  $^{177}\text{Lu}$  от микропримесей ( $\text{Hg}^{++}$ ,  $\text{CH}_3\text{COO}^-$ ). Колонку промывали 0,1 М HCl, затем 1 М HCl и десорбировали  $^{177}\text{Lu}$  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  $^{177}\text{Lu}$  определены оптимальные, в смысле производительности и радионуклидной чистоты, условия для получения  $^{177}\text{Lu}$  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  $^{177}\text{Lu}$  в насыщении достигает значения  $\approx 1 \text{ ГБк}/(\text{мг } ^{176}\text{Yb})$ ;

Предложен метод выделения радионуклида  $^{177}\text{Lu}$  из облученной тепловыми нейтронами мишени  $^{176}\text{Yb}$ , 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  $^{177}\text{Lu}$  составил около 70, примесь долгоживущего радионуклида  $^{177\text{m}}\text{Lu}$  не зарегистрирована.

Коэффициент очистки  $^{177}\text{Lu}$  от  $^{176}\text{Yb}$  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  $^{177}\text{Lu}$  compounds as well as non-carrier-added  $^{177}\text{Lu}$  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  $^{177}\text{Lu}$  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. Chuvin, 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  $^{177}\text{Lu}$  extraction from the irradiated  $^{176}\text{Yb}$  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  $^{177}\text{Lu}$  from  $^{176}\text{Yb}$  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](mailto:Dchuvilin@imp.kiae.ru)