

УДК: 66.061.35

ИСПЫТАНИЯ ТЕХНОЛОГИЧЕСКОЙ СХЕМЫ ВЫДЕЛЕНИЯ ЛЮТЕЦИЯ-177 ИЗ ОБЛУЧЕННОЙ ИТТЕРБИЕВОЙ МИШЕНИ

© 2024 г. Е. В. Амбул^{a, *}, Н. Д. Голецкий^{a, b, **}, А. А. Наумов^{a, b}, Е. А. Пузиков^a, М. В. Мамчич^a, Е. О. Загладкин^a, Н. А. Дедов^a, Н. А. Семенова^a, С. А. Родионов^a, Н. В. Ковалев^a, А. М. Прокошин^a, И. А. Ушаков^c, В. В. Зукау^c

^aРадиевый институт им. В.Г. Хлопина, 197022, Санкт-Петербург, 2-й Мушинский пр., д. 28

^bСанкт-Петербургский государственный технологический институт (технический университет), 190013, Санкт-Петербург, Московский пр., д. 26

^cНациональный исследовательский Томский политехнический университет, 634050, Томск, пр. Ленина, д. 30

*e-mail: ambyllisa@khlopin.ru,

** e-mail: goletsky@khlopin.ru

Получена 19.04.2024, после доработки 21.07.2024, принята к публикации 22.07.2024

Приведены результаты экспериментальной проверки комплексной технологии выделения ^{177}Lu из облученной иттербиевой мишени массой 1 г. Описаны основные узлы экспериментальной установки, смонтированной в исследовательской “горячей” камере: экстракционного разделения лютеция и иттербия, упаривания, концентрирования и хроматографической очистки ^{177}Lu . Подтверждена возможность получения фармсубстанции “лютеций-177 трихлорид без носителя”, соответствующей требованиям Европейской фармакопеи.

Ключевые слова: экстракция, хроматография, лютеций-177, иттербий-176, моно-2-этилгексилловый эфир 2-этилгексилфосфоновой кислоты, Isopag M, ТВЭКС LN2, ТВЭКС DGA

DOI: 10.31857/S0033831124050106

ВВЕДЕНИЕ

^{177}Lu относится к числу наиболее перспективных β -излучающих радионуклидов для лечения ряда онкологических заболеваний: рака предстательной железы, нейроэндокринных опухолей, рака легких и др. [1]. ^{177}Lu обладает оптимальными ядерно-физическими характеристиками: период полураспада $T_{1/2} = 6.7$ сут, максимальная энергия β -частиц 0.5 МэВ, мягкое γ -излучение: $E_\gamma = 113$ (6.4%) и 208 кэВ (11%) [2, 3]. Это позволяет уничтожить опухоли размером 1–3 мм и отслеживать миграцию препарата в организме.

Основным способом получения ^{177}Lu высокой удельной активности является облучение миллиграммовых иттербиевых мишеней (до 1 г) в высокопоточных исследовательских реакторах [4]. Для получения лютеция в низкпоточном реакторе требуется перерабатывать облученные мишени из ^{176}Yb с массой, многократно превышающей массы мишеней, облучаемых в реакторах с высоким потоком нейтронов. При этом содержание даже десятых долей мас% стабильных изотопов лютеция в мишени ^{176}Yb способно привести к существенному снижению удельной активности итогового ^{177}Lu [5].

Разделение Lu и Yb является сложной задачей, поскольку оба элемента близки по своим физико-химическим свойствам. Для выделения ^{177}Lu

из облученного иттербия на практике используют хроматографические, экстракционные, электрохимические и сублимационные методы.

Известны методы получения ^{177}Lu при помощи электрохимических методов с восстановлением иттербия из ацетатных растворов амальгамой натрия [6]. Такой подход может в принципе быть реализован для пары Lu/Yb в силу особенности строения электронных оболочек иттербия, обуславливающей его способность восстанавливаться до двухвалентного состояния в отличие от лютеция, для которого такое восстановление нехарактерно. Процесс разделения основан на восстановлении иттербия до двухвалентного состояния и далее до металла с образованием амальгамы иттербия [7, 8].

Увеличения эффективности разделения иттербия и лютеция можно достичь, используя существенную разницу в физико-химических свойствах их твердых соединений, а именно используя разницу в температурах сублимации и термической устойчивости их галогенидов. Это следует из результатов работы [9], однако данный способ не применялся для разделения иттербия и лютеция. В качестве таких соединений могут выступать LuI_3 и YbI_3 : из смеси иодидов иттербий может быть удален практически нацело возгонкой в вакууме при относительно невысоких температурах (~400–600°C). Синтез иодидов РЗЭ

технически сложно реализуем в условиях горячей камеры, а облучение заранее подготовленных иодидов будет явно осложнено как активируемостью иода, так и термическим разложением иодидов в процессе облучения в ядерном реакторе.

Известен способ разделения иттербия и лютеция для производства ^{177}Lu без носителя путем испарения металлического иттербия мишени при температуре 700–800°C в высоком вакууме (5×10^{-5} мбар) [10]. В заявленном способе эффективность отделения ^{177}Lu от иттербия составляет около 90%.

Выделение ^{177}Lu из облученного иттербия хроматографическими методами проводят, как правило, с использованием катионообменных смол и растворов веществ, образующих комплексные соединения с данными элементами. Например, в НИИАР [11, 12] и ITM Isotopen Technologien München AG [13] для выделения ^{177}Lu используют методы ионообменной хроматографии с комплексонами. Хроматографическое разделение обычно применяют для получения химически чистого ^{177}Lu , полученного из иттербиевой мишени массой до нескольких граммов, однако такой процесс является малопроизводительным [14, 15].

Задачи разделения близких по химическим свойствам элементов, например, РЗЭ, решаются также экстракционным методом. В промышленности для этих целей в последнее время используют фосфорорганические кислоты, такие как Р507 (моно-2-этилгексилловый эфир 2-этилгексилфосфоновой кислоты) [16, 17], Суанех 272 (бис(2,4,4-триметилпентил)фосфиновая кислота) [18], Д2ЭГФК (ди-(2-этилгексил)фосфорная кислота) [19]. Известно также, что при разделении Lu/Yb смесями экстрагентов Суанех 272 и Р507 проявляется синергетический эффект, однако смесь имеет более низкую емкость по извлекаемому элементу, а также требует для применения азотную кислоту с низкой концентрацией, не обеспечивающей эффективное вскрытие мишени [20, 21, 22]. В технологии разделения редкоземельных элементов экстрагент Р507 признан более эффективным для разделения тяжелых РЗЭ, чем классический экстрагент подобного класса Д2ЭГФК [23]. Коэффициент разделения пары Lu/Yb из растворов азотной кислоты Д2ЭГФК несколько выше и составляет около 2 против 1.5 для Р507 [17]. Однако в технологическом плане экстрагент на основе Р507 можно регенерировать содовой промывкой в отличие от Д2ЭГФК, где образуется устойчивая эмульсия. С другой стороны, коэффициенты распределения Lu и Yb для Д2ЭГФК слишком высокие, поэтому для проведения полупротивоточного процесса отделения Lu от Yb потребуются существенное разбавление Д2ЭГФК инертным разбавителем, что приведет к снижению емкости экстрагента и увеличению числа экстракционных ступеней на разделение.

Экстракционные системы Р507 и Суанех 272 были исследованы ранее [24, 25]. Был сделан выбор в пользу Р507 в качестве экстрагента, поскольку он обладает приемлемыми коэффициентами распределения и разделения Lu/Yb ($\beta_{\text{Lu/Yb}} = 1.4\text{--}1.6$), а также необходимой емкостью экстрагента при экстракции в разбавителях Isopar M и *m*-нитробензотрифториде (Ф3) из азотнокислых сред. По результатам лабораторных данных было проведено математическое описание экстракции и были рассчитаны значения концентрационных констант равновесия и параметры влияния разбавителя. Было разработано программное обеспечение, позволяющее оценить влияние параметров процесса (состава фаз, соотношения потоков и числа ступеней) на полупротивоточное экстракционное разделение лютеция и иттербия. Продемонстрировано совпадение расчетных и экспериментальных данных в пределах 10% по времени извлечения и концентрациям компонентов в реэкстрактах лютеция и иттербия для малонасыщенных систем, при испытаниях на облученной иттербиевой мишени с массой 500 мг ^{176}Yb и концентрации в исходном растворе 17.2 г/л ^{176}Yb [26]. В результате комплекса исследований была выбрана экстракционная система 10% Р507–Isopar M–2 моль/л азотная кислота.

Применение полупротивоточного экстракционного метода разделения не ограничивается только мишенями облученного $^{176}\text{Yb}_2\text{O}_3$ массой 500 мг по металлу. Исследования показали, что метод также эффективен для переработки массивных иттербиевых мишеней (до 20 г): из модельного раствора (98 г/л Yb), полученного из облученной иттербиевой мишени (20 г облученного $^{176}\text{Yb}_2\text{O}_3$ по металлу), за 18.5 ч была достигнута очистка ^{177}Lu от ^{176}Yb в 20 раз с химическим выходом 92% ^{177}Lu .

Одним методом выделения ^{177}Lu невозможно получить препарат, соответствующий стандартам Европейской фармакопеи. Поэтому целесообразно применять экспрессные и высокопроизводительные методы, например, метод жидкостной экстракции для очистки ^{177}Lu от основной массы иттербия на начальном этапе [27] и хроматографические методы для последующей доочистки [28, 29]. Использование хроматографии на конечной стадии позволит обеспечить очистку ^{177}Lu от примесей макрокompонента, продуктов радиоактивного распада и др. до соответствия требованиям Европейской фармакопеи.

Цель настоящей работы – разработка и проверка технологической схемы выделения ^{177}Lu при переработке облученного $^{176}\text{Yb}_2\text{O}_3$ (1 г в пересчете на массу металла).

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

В работе использовали высокообогащенный оксид иттербия (содержание ^{176}Yb 99.59%) производства

комбината “Электрохимприбор”; азотную кислоту марки ос.ч. и 69%-ную азотную кислоту для анализа следов металлов; 37%-ную соляную кислоту для анализа следов металлов; деионизированную воду при экстракционном разделении ^{177}Lu от Yb; апиrogenную воду на хроматографическом цикле очистки препарата ^{177}Lu для обеспечения требований по содержанию пирогенных веществ; цитрат аммония марки ч.д.а.; P507 (моно-2-этилгексилловый эфир 2-этилгексилфосфоновой кислоты) производства фирмы Luoyang Zhongda Chemical Co с чистотой не менее 99%; Isopar M (изопарафин фракции C_{13} – C_{14}) производства Exxon Mobil химической чистоты 99%; колонки фирмы Omnifit, заполненные ТВЭКами DGA-Normal Resin с размером частиц 50–100 мкм и LN2-Resin с размером частиц 20–50 мкм, производства фирмы TrisKem; катионообменный картридж Chromafix PS-H+ объемом 0.8 мл производства фирмы Macherey-Nagel, содержащий сильноокислый катионообменник на основе стирол-дивинилбензольного полимера с ионогенной сульфогруппой с обменной емкостью 2.9 мг-экв/г.

Содержание металлов в пробах определяли методом ICP OES на приборе Varian 725, погрешность определения 15%. Активность изотопов ^{177}Lu и ^{175}Yb определяли по γ -спектрам с использованием спектрометра фирмы Canberra с детектором из высокочистого германия GC1018 и многоканальным анализатором DSA-1000, погрешность определения 10%.

Ядерно-физическое моделирование проводили с использованием программного средства (ПС) Serpent [30]. ПС Serpent является многоцелевым кодом трехмерного переноса частиц, реализующим метод Монте-Карло с использованием непрерывных по энергиям библиотек, разработанный в VTT Technical Research Center of Finland, Ltd. В расчетах использовались библиотеки ENDF/B-VII.1.

Вскрытие ампул с облученным оксидом иттербия проводили на разработанном устройстве вскрытия путем их раздавливания. Прием боя кварцевых

ампул и мишенного вещества осуществляли в круглодонную термостойкую колбу объемом 250 мл, которая плотно стыковалась с устройством вскрытия в целях предотвращения аэрозольного уноса целевого продукта. Растворение содержимого ампул проводили в 2 моль/л HNO_3 при 80°C на колбонагревателе в течение 1.5 ч.

После анализа полученный азотнокислый раствор подавали на полупротивоточное экстракционное разделение ^{177}Lu и Yb по принципиальной технологической схеме, показанной на рис. 1.

Внешний вид экстракционного узла представлен на рис. 2.

Испытания проводили на шести двенадцатиступенчатых малогабаритных центробежных экстракторах МЦЭ-45-12П производства НПО “ТехПро Групп”. Общее число ступеней – 72. Ступени центробежного экстрактора термостатировали при 30°C подачей теплообменника (вода) в картер экстрактора. Согласно технологической схеме (рис. 1), разделительный блок Lu и Yb состоял из 67 полупротивоточных ступеней с подвижной легкой фазой (рабочий объем ступеней: неподвижная водная фаза – 30 мл, подвижная органическая фаза – 15 мл). Блок реэкстракции ^{177}Lu и Yb состоял из пяти противоточных ступеней (рабочий объем ступеней: подвижная водная фаза – 15 мл, неподвижная органическая фаза – 15 мл) от центробежного экстрактора МЦЭ-30-12 [31]. Подготовка разделительного блока состояла в последовательном заполнении ступеней промывным раствором (1) (2 моль/л HNO_3), блока реэкстракции реэкстрагентом (4) (5.2 моль/л HNO_3) и промывным раствором (1). При отключении подачи промывного раствора (1) на разделительный блок в него подавали экстрагент (2) (10% P507 в Isopar M). После заполнения всех экстракционных ступеней водной и органической фазами их подачу отключали, и в первую ступень разделительного блока начинали подавать исходный раствор ^{177}Lu и Yb, который последовательно вытеснял из ступеней промывные



Рис. 1. Принципиальная технологическая схема экстракционного выделения ^{177}Lu .



Рис. 2. Размещение экстракционного узла.

растворы. После заполнения первых четырех ступеней исходным раствором объемом 120 мл включали подачу экстрагента (2), реэкстрагента (4) и промывки экстрагента (1).

Полученный реэкстракт ^{177}Lu направляли в циркуляционный выпарной аппарат с выносной греющей камерой с рабочим объемом 140 мл. Упаренный реэкстракт ^{177}Lu отправляли на операцию сорбционного концентрирования на колонке, заполненной смолой DGA-Normal Resin (колонка 1), и десорбировали раствором 0.1 моль/л цитрата аммония [32, 33].

После сорбционного концентрирования десорбат корректировали по кислотности до 1.33 моль/л HNO_3 и подавали на цикл хроматографической очистки, состоящий из трех основных колонок (колонки 2, 4 и 5), заполненных смолой LN2 Resin, и одной промежуточной колонки концентрирования (колонка 3), заполненной смолой DGA-Normal Resin [34]. Все колонки были предварительно уравнированы 4 моль/л HNO_3 . Первым с колонок смывали Yb раствором азотной кислоты 1.35 моль/л, затем элюировали ^{177}Lu 4 моль/л HNO_3 . Элюат ^{177}Lu с последней колонки разделения упаривали под ИК лампой и корректировали по кислотности (2 моль/л) (рис. 3).

Для достижения химической чистоты проводили финальную очистку раствора ^{177}Lu с использованием катионообменного картриджа Chromafix PS-H+ (колонка 6), размещенном в отдельном герметичном и чистом радиационно-защитном боксе. Раствор подавали в картридж с помощью перистальтического насоса со скоростью 0.2 мл/мин, далее в картридж подавали 15 мл 5 моль/л HNO_3 , на выходе из колонки элюат собирали пофракционно. Проанализированные фракции, содержащие ^{177}Lu , объединяли и упаривали под ИК лампой в кварцевой посуде. Сухой остаток растворяли в концентрированной HCl для перевода ^{177}Lu в хлоридную форму, снова упаривали под ИК лампой и растворяли в 0.04 моль/л HCl . Конечный продукт — препарат ^{177}Lu — фасовали в стерильную стеклянную вials.

Методом нейтронно-активационного анализа (НАА) определяли удельную активность выделенного препарата ^{177}Lu и содержание ^{175}Lu и ^{176}Lu . Метод НАА основан на измерении γ -активности радионуклидов, образующихся из стабильных нуклидов определяемых элементов при активации проб в потоке тепловых нейтронов. Интенсивность γ -излучения пропорциональна массе определяемого элемента, что позволяет проводить количественный анализ относительным методом путем сравнения активностей в пробе и образце сравнения. Эталон, образец и холостую пробу количественно наносили на фильтровальную бумагу и сушили под ИК лампой. Пробы запаивали в полиэтиленовую пленку и облучали нейтронами флюенсом 2.4×10^{16} нейтр/см² (время облучения 11 мин, время «охлаждения» проб 15 мин). Для определения ^{175}Lu каждую пробу измеряли в течении 1 ч на полупроводниковом γ -спектрометре GX2018 по линии 88.3 кэВ (^{176m}Lu). После измерения проб их дополнительно упаковывали в алюминиевую фольгу и облучали до флюенса 1.2×10^{18} нейтр/см² для определения ^{176}Lu по линии 208 кэВ (^{177}Lu).

Радиохимическую чистоту (РХЧ) ^{177}Lu в растворе определяли с использованием хроматографических полосок ITLC-SGGlass и сцинтилляционно-сканирующего счетчика СУ-05П.

Долю связывания препарата ^{177}Lu молекулой-предшественником с хелатирующей группой DOTA-PSMA-617 определяли методом тонкослойной хроматографии и высокоэффективной жидкостной хроматографии с использованием хроматографа жидкостного высокого давления Agilent Technologies 1260 Infinity с проточным γ -детектором Raytest Gabi Star.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Для испытаний была разработана технологическая схема (рис. 3) выделения ^{177}Lu из облученной иттербиевой мишени.

Облучение в реакторе

Облучение иттербиевой мишени проводили в реакторе ИРТ-Т в Национальном исследовательском Томском политехническом университете (ТПУ). С целью оценки необходимого количества облучаемого оксида иттербия, наработки активности целевого ^{177}Lu и примесного изотопа ^{175}Yb с учетом транспортировки из Томска в Гатчину, времени переработки в научно-экспериментальном комплексе Радиового института, транспортировки выделенного препарата ^{177}Lu для проведения синтеза РФПЛ в Ульяновском государственном университете проводили предварительное ядерно-физическое моделирование. Моделирование проводили с использованием известного многогруппового энергетического распределения нейтронов

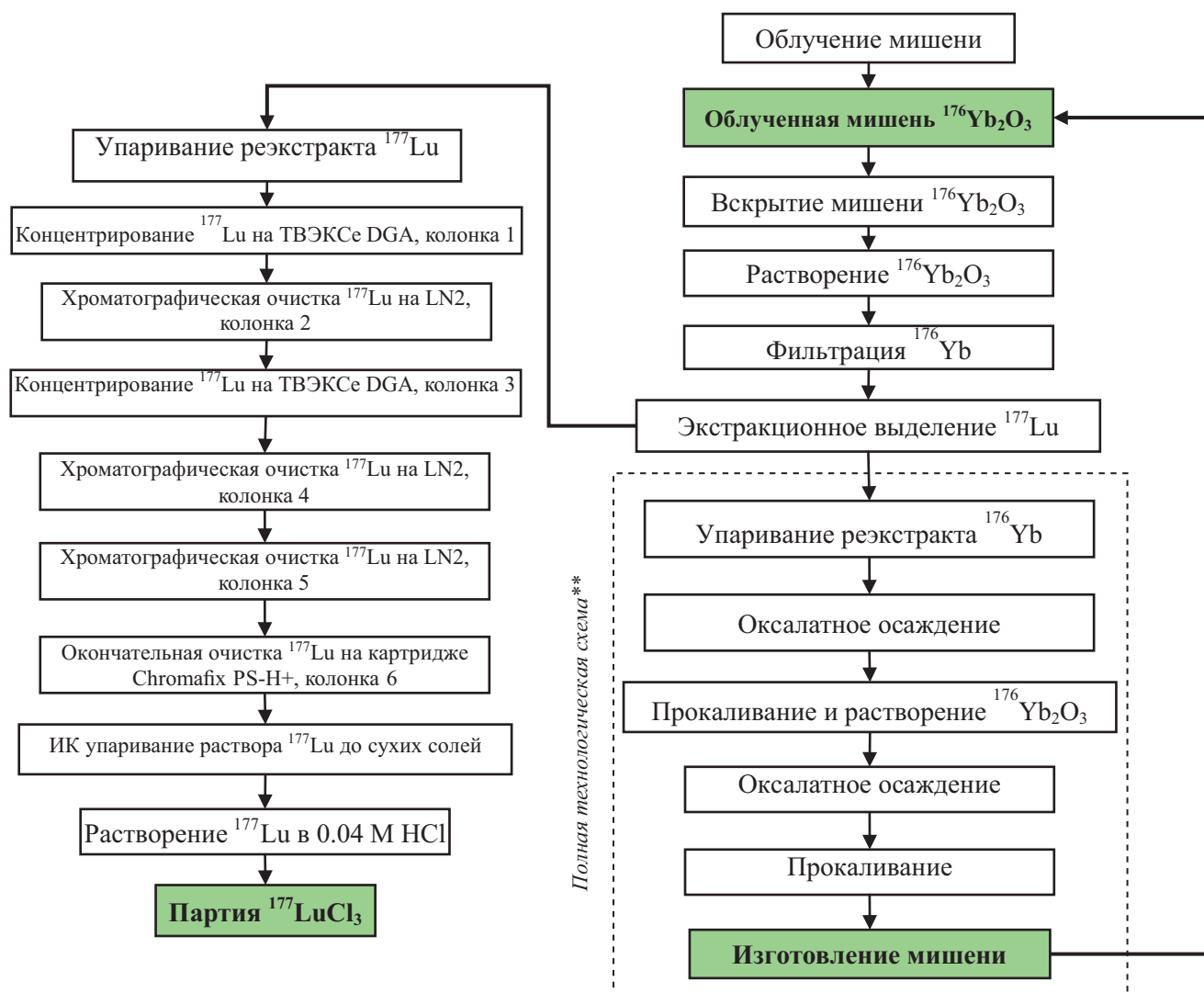


Рис. 3. Технологическая схема выделения ^{177}Lu из облученной иттербиевой мишени.

**В схеме представлено предложение по регенерации иттербия в новую мишень.

реактора ИРТ-Т, канала ЦЭК-2. Расчеты моделировали облучение мишени в реакторе в течение 103 ч, что соответствовало штатному режиму облучения ядерного реактора.

Ядерно-физическая модель представляет из себя ячейку с материалом облучаемой мишени и источник с заданным энергетическим распределением нейтронов вокруг ячейки. Изотопный состав Yb в облучаемой мишени был задан в соответствии с ее паспортом (табл. 1).

В модели мощность источника корректировали в соответствии с исходными данными (табл. 2).

В расчетах ядерно-физического моделирования и в эксперименте по облучению использовали две мишени, содержащие по 500 мг иттербия. Мишени облучали в реакторе ИРТ-Т в ТПУ в канале ЦЭК-2 с потоком тепловых нейтронов $2.2 \times 10^{14} \text{ н}\cdot\text{см}^{-2}\cdot\text{с}^{-1}$ (табл. 2).

Таблица 1. Изотопный состав мишенного материала

Изотоп Yb	Масса, %
^{168}Yb	<0.01
^{170}Yb	0.01
^{171}Yb	0.02
^{172}Yb	0.04
^{173}Yb	0.05
^{174}Yb	0.29
^{176}Yb	99.59 ± 0.04

Расчетные значения активности, полученных путем ядерно-физического моделирования, в сравнении с экспериментальными значениями приведены в табл. 3. Выдержка мишеней перед измерениями составляла 100 ч.

Таблица 2. Плотность потока нейтронов в месте облучения мишеней

Ячейка активной зоны	$F_n, n \cdot \text{см}^{-2} \cdot \text{с}^{-1}$ ($E_n < 1 \text{ эВ}$)	$F_n, n \cdot \text{см}^{-2} \cdot \text{с}^{-1}$ ($1 \text{ эВ} < E_n < 100 \text{ кэВ}$)	$F_n, n \cdot \text{см}^{-2} \cdot \text{с}^{-1}$ ($E_n > 100 \text{ кэВ}$)
ЦЭК-2	2.2×10^{14}	1.1×10^{14}	$8.1 \text{с} \cdot 10^{13}$

Таблица 3. Сравнение расчетных и экспериментальных значений активности ^{177}Lu и ^{175}Yb с учетом облучения в реакторе в течение 103 ч и выдержки за счет их транспортировании в течение 100 ч

Изотоп	Serpent (ENDF/BVII.1), Ки	Эксперимент, Ки
^{177}Lu	10.99	10.04 ± 0.50
^{175}Yb	1.46	1.47 ± 0.07

Валидация разработанной ядерно-физической модели показала соответствие между расчетными и экспериментально определенными значениями активности облученных иттербиевых мишеней в реакторе ИРТ-Т. Разработанная ядерно-физическая модель облучения мишеней в реакторе ИРТ-Т хорошо описывает наработку изотопа ^{177}Lu при облучении высокообогащенной мишени. Отклонение расчетных значений активности ^{177}Lu и ^{175}Yb от экспериментальных составили менее 10%.

*Вскрытие ампул, растворение
и экстракционная переработка*

Вскрыли две ампулы с облученным оксидом иттербия (содержание иттербия в каждой ампуле 500 мг), поместили в круглодонную колбу и залили азотной кислотой для последующего растворения. Длительность операции растворения с контролем состава раствора составила 2 ч. Результаты анализа раствора облученных иттербиевых мишеней приведены в табл. 4. Выход составил 99.6%.

Экстракционное разделение проводили в течение 11.2 ч. Результаты анализа выделенных реэкстрактов ^{177}Lu и Yb сведены в табл. 4. Отбор реэкстракта осуществляли пофракционно каждые 10 мин. После радиометрического анализа на содержание ^{177}Lu и ^{175}Yb анализа проб принимали решение об объединении растворов во фракцию, не содержащую Lu

и Yb , в целевую фракцию ^{177}Lu и фракцию с материнским Yb . Содержание иттербия в целевой фракции ^{177}Lu не должно было превышать 5%.

На рис. 4 представлены зависимости относительной активности ^{177}Lu и ^{175}Yb от времени на выходе из каскада.

В результате экстракционного разделения на 5.1 ч эксперимента была получена объединенная фракция ^{177}Lu , содержащая около 67.2% ^{177}Lu и 4.5% ^{175}Yb в объеме 1150 мл. Как показали полученные данные, коэффициент очистки лютеция от иттербия составил 22, что позволяет передать раствор на следующие операции – упаривания и концентрирования. Расчетные и экспериментальные выходы лютеция

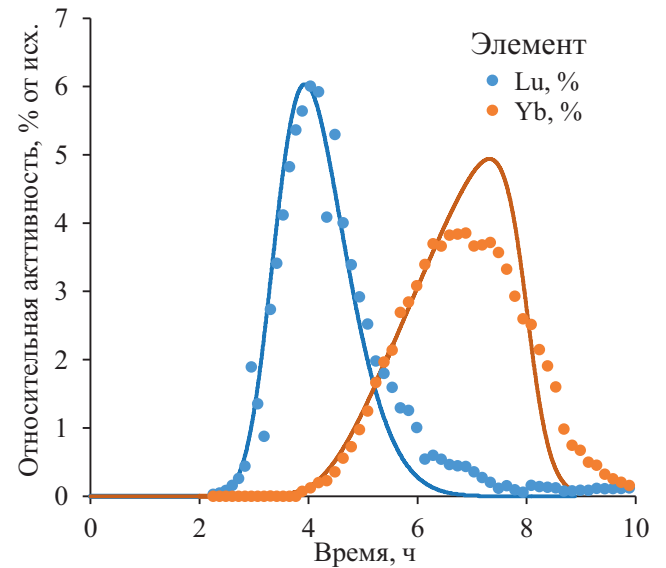


Рис. 4. Зависимость относительной активности ^{177}Lu и ^{175}Yb от времени на выходе из каскада (точки – эксперимент, линии – расчет по модели [30]).

Таблица 4. Результаты анализа исходного раствора и реэкстрактов

Продукт	Объем, мл	Концентрация Yb , г/л	HNO_3 , моль/л	Концентрация, Бк/л		Активность, Бк (Ки)		^{176}Yb , мг	Lu , %	Yb , %
				^{177}Lu	^{175}Yb	^{177}Lu	^{175}Yb			
Исходный раствор	120	8.30	2	3.1×10^{12}	4.6×10^{11}	3.7×10^{11} (10.04)	5.5×10^{10} (1.47)	996	100	100
Реэкстракт ^{177}Lu	1150	0.04	5	2.1×10^{11}	2.3×10^9	2.4×10^{11} (6.6)	2.6×10^9 (0.07)	45.0	67.2	4.50
Реэкстракт Yb	2400	0.37	5	4.5×10^{10}	2.2×10^{10}	1.1×10^{11} (3.0)	5.3×10^{10} (1.4)	890	30,0	90,0

и иттербия сопоставлены в табл. 5. В пробах после 5.1 ч экстракционного разделения увеличивается содержание иттербия. Объединение этих проб с целевой фракцией (объединенные пробы отборов с 2.3 по 5.1 ч работы каскада) отрицательно влияет на качество итогового продукта.

Расхождение расчетных и экспериментальных значений выхода лютеция составляет не более 5%, а иттербия — менее 2%.

Для повышения эффективности выделения ^{177}Lu из иттербиевых мишеней массой до 1 г требуется проводить растворение в меньшем объеме (объем в испытаниях составлял 120 мл), что позволяет увеличить общее число ступеней на разделение ^{177}Lu от Yb. Увеличения эффективности разделения ^{177}Lu от Yb можно достигнуть за счет повышения концентрации азотной кислоты в промывном растворе в полупротивоточных ступенях, что позволит улучшить показатели разделения ^{177}Lu от Yb. Чтобы сократить время на разделение ^{177}Lu и Yb, а также снизить потери за счет естественного распада, необходимо увеличить расход экстрагента. Для этого были проведены расчеты с увеличенным на 30% расходом экстрагента (экстрактор МЦЭ-45-30 способен работать с расходом до 2 л/ч) по сравнению с ранее представленными данными. Результаты расчетов сведены в табл. 6.

Оптимизационные расчеты показывают, что можно повысить степень очистки лютеция от иттербия от 20 до 100 раз с общим выходом по лютецию от 80 до 90%. С повышением концентрации азотной кислоты 3 моль/л объем выделяемой фракции

лютеция увеличивается практически в два раза, что необходимо учитывать при последующих операциях очистки и выделения лютеция.

Упаривание реэкстракта ^{177}Lu

Упаривание реэкстракта Lu с отгонкой кислоты проводили в течение 9 ч. Кратность упаривания раствора составила 9.1. Общий объем полученного раствора составил 126 мл. Полученный раствор содержал 1.9×10^{12} Бк/л (2.4×10^{11} Бк) ^{177}Lu и 2.1×10^{10} Бк/л (2.6×10^9 Бк) ^{175}Yb . Результаты химического анализа реэкстракта ^{177}Lu и упаренного реэкстракта ^{177}Lu сведены в табл. 7.

Поскольку выпарной аппарат был изготовлен из нержавеющей стали 12Х18Н10Т, после упаривания реэкстракта в нем появились продукты коррозии. В связи с этим для получения фракции ^{177}Lu без таких примесей требуется использовать конструкционные материалы выпарного аппарата из сплавов на основе титана, либо отказаться от операции упаривания в пользу сорбционного концентрирования.

Сорбционное концентрирование и хроматографическая очистка

Упаренный и скорректированный по кислотности реэкстракт подавали на сорбционную колонку 1, заполненную смолой DGA-Normal Resin. Сорбаты собирали в полиэтиленовые пробирки по 6 мл, анализировали на содержание ^{177}Lu и ^{175}Yb , и растворы с максимальной активностью ^{177}Lu объединяли.

Таблица 5. Сопоставление экспериментальных и расчетных результатов выходов лютеция и иттербия

Интервал времени пробоотбора, ч	Выход Lu, %		Выход Yb, %		Выход Yb, мг	
	расчет	эксперимент*	расчет	эксперимент*	расчет	эксперимент*
2.3–5.1	66.5	67.2	4.2	4.5	44.8	41.9
2.3–5.2	70.5	69.2	6.0	6.2	61.4	59.8
2.3–5.4	73.7	71.0	8.2	8.1	80.9	82.1
2.3–5.5	76.8	72.6	11.0	10.3	110.0	102.3

* В пересчете на начало эксперимента для сопоставления результатов с моделью.

Таблица 6. Оптимизационные расчеты экстракционного отделения лютеция от иттербия с мишенью массой 1.0 г при различных концентрациях HNO_3 в промывном растворе и 10% P507 в Isopar M

Мишень Yb, г	V, мл	Yb, г/л	Выход Yb, %	Выход Yb, мг	Время, ч	Выход Lu, %	Выход ¹⁷⁷ Lu, % (с учетом распада)	V, мл	Время, ч	Выход Lu, %	Выход ¹⁷⁷ Lu, % (с учетом распада)	V, мл
					2.5 моль/л HNO ₃				3.0 моль/л HNO ₃			
1,0	60	16.6	1	10	5.7	74.4	72.6	1100	8.5	86.6	83.4	1700
			2	20	5.9	80.9	78.8	1200	8.8	90.8	87.4	1850
			3	30	6.1	83.9	81.7	1260	9.1	92.5	88.9	1950
			4	40	6.2	85.7	83.4	1310	9.3	93.4	89.8	2000
			5	50	6.3	86.8	84.5	1350	9.4	94.0	90.3	2100

Таблица 7. Анализ реэкстракта ¹⁷⁷Lu и упаренного реэкстракта на примеси (мг/л)

Продукт	Fe	Ca	Cu	Cr	Na	Ni	Mg	Pb	Si	Zn	P
Реэкстракт ¹⁷⁷ Lu	1.6	0.8	0.8	<0.01	0.3	<0.01	0.2	0.2	<0.01	<0.01	76.0
Упаренный реэкстракт ¹⁷⁷ Lu	670	16.0	2.4	164	3.5	92.6	2.2	1.6	2.4	0.6	652

Таблица 8. Распределение ¹⁷⁷Lu и ¹⁷⁵Yb при очистке на колонках во фракции ¹⁷⁷Lu

Колонка	Смола/картридж	Скорость, КО/ч,* сорбция/десорбция	Объединенный элюат, мл	Фракция ¹⁷⁷ Lu на выходе из колонки				
				¹⁷⁷ Lu, Бк	¹⁷⁵ Yb, Бк	¹⁷⁷ Lu, %	¹⁷⁵ Yb, %	¹⁷⁶ Yb, мг
1	DGA	18.9	44	2.0 × 10 ¹¹	2.1 × 10 ⁹	83.3	80.8	42.3
2	LN2	4.2	45	1.63 × 10 ¹¹	1.72 × 10 ⁸	81.5	8.2	4.29
3	DGA	30	2	1.54 × 10 ¹¹	1.65 × 10 ⁸	94.5	95.9	4.12
4	LN2	6.5	6	1.18 × 10 ¹¹	3.50 × 10 ⁶	75.2	2.1	0.08
5	LN2	5	3	1.11 × 10 ¹¹	1.65 × 10 ³	94.1	0.047	4.0 × 10 ⁻⁴
6	Chromafix PS-H+	15	6	1.02 × 10 ¹¹	—	91.9	—	—

* КО — колоночный объем.

Использование смолы DGA resin позволило очистить упаренный раствор от основных продуктов коррозии и частично от фосфора (табл. 7). Сконцентрированный в 2.9 раза раствор реэкстракта объемом 44 мл, содержащий 2.0 × 10¹¹ Бк ¹⁷⁷Lu и 2.1 × 10⁹ Бк ¹⁷⁵Yb, корректировали по кислотности и подавали на цикл хроматографической очистки.

Результаты разделения на трех хроматографических колонках 2, 4, и 5, заполненных смолой LN2 Resin, с промежуточным концентрированием на колонке 3, заполненной смолой DGA Resin, представлены в табл. 8. После каждой колонки отбираемые

пробы анализировали, фракции с максимальной активностью по ¹⁷⁷Lu объединяли. Концентрацию кислоты в элюате доводили до 1.33 моль/л и отправляли на следующую колонку.

Пример разделения на хроматографической колонке представлен на рис. 5.

После разделения ¹⁷⁷Lu и ¹⁷⁵Yb на пятой колонке был получен суммарный коэффициент очистки более 10⁵, что достаточно для обеспечения требуемой радионуклидной чистоты. Десорбат ¹⁷⁷Lu с колонки 5 упаривали под ИК лампой и корректировали по содержанию HNO₃ до 1.33 моль/л.

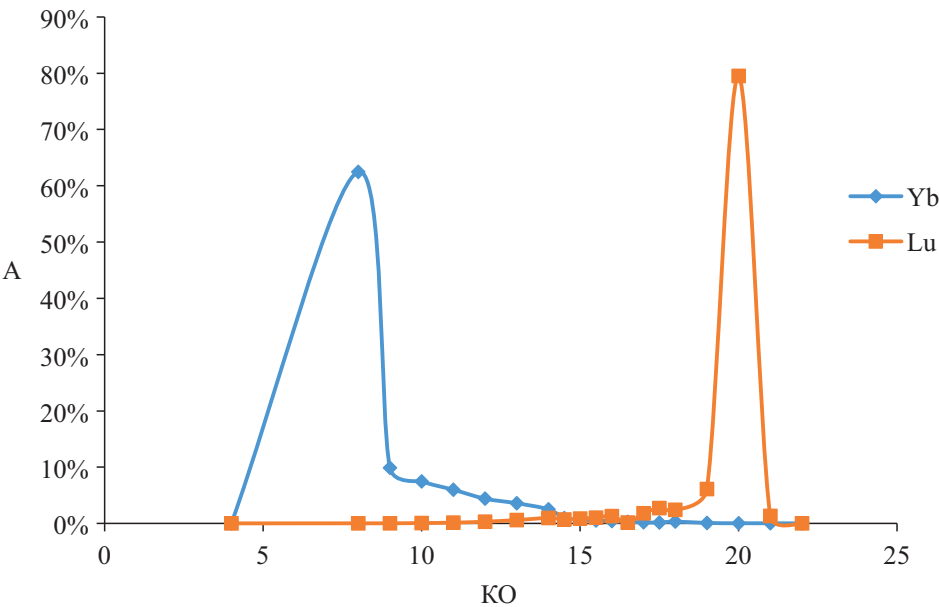


Рис. 5. Хроматограмма разделения ¹⁷⁷Lu и ¹⁷⁵Yb на колонке 1 с ТВЭКСом LN2.

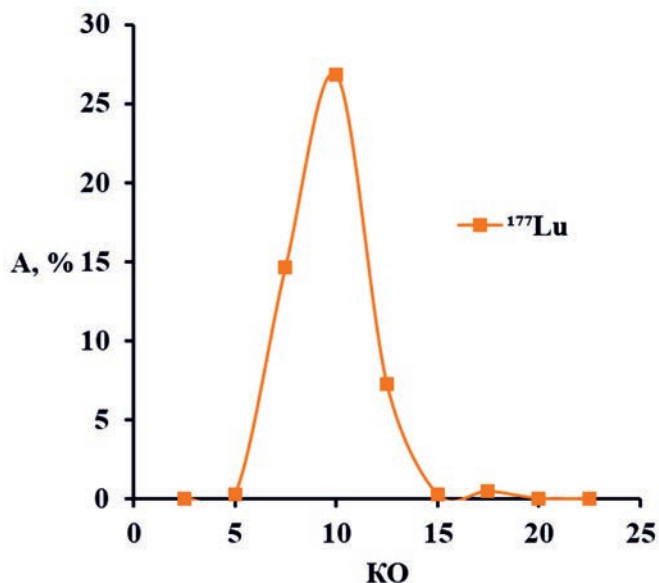


Рис. 6. Десорбция ^{177}Lu с картриджа Chromafix PS-N+.

Финальную очистку для достижения химической чистоты раствора Lu проводили на картридже Chromafix PS-N+.

Выходная кривая ^{177}Lu с картриджа Chromafix PS-N+ представлена на рис. 6.

Фракции, содержащие ^{177}Lu , объединяли и упаривали под ИК лампой в кварцевой посуде. Полученный сухой продукт перевели в хлоридную форму путем растворения в концентрированной соляной кислоте с упариванием под ИК лампой и последующим растворением полученной соли в 0.04 моль/л HCl. Партию препарата ^{177}Lu фасовали в стерильные флаконы для аттестации в лабораториях Радиового института им. В.Г. Хлопина и Ульяновского государственного университета.

Определение удельной активности

Образец препарата ^{177}Lu объемом 1.5 мкл с объемной активностью 2.6 Ки/мл на момент выделения препарата передавали для определения удельной активности методом нейтронно-активационного анализа. Определяли содержание ^{175}Lu и ^{176}Lu : концентрация ^{175}Lu составила 9 нг/мкл, а концентрация ^{176}Lu — 0.42 нг/мкл. Удельная активность ^{177}Lu на конец выделения составила 2590 ГБк/мг (теоретическая (максимальная) удельная активность составляет 4100 ГБк/мг). Полученные результаты хорошо коррелируют с накоплением побочного ^{175}Lu за счет β -распада ^{175}Yb за время облучения в реакторе 103 ч, транспортировки мишеней до места переработки 100 ч и выделения ^{177}Lu в течение 80 ч (рис. 7).

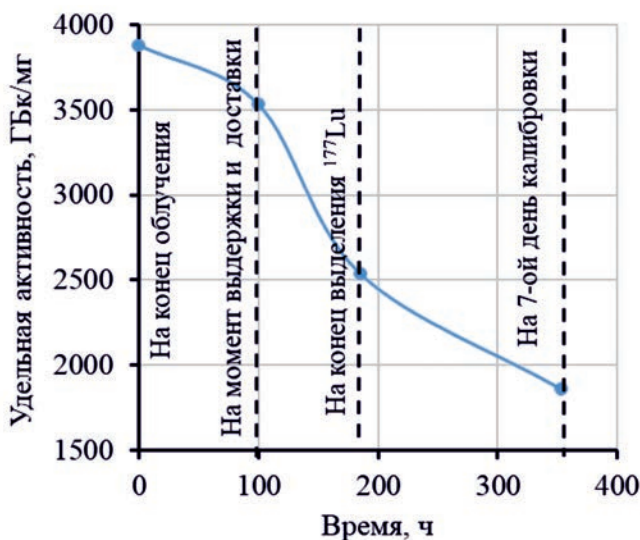


Рис. 7. Изменение удельной активности ^{177}Lu за время облучения иттербиевой мишени в реакторе, ее выдержки, выделения препарата ^{177}Lu и на 7-ой день калибровки препарата ^{177}Lu .

Конечный продукт

По стандартам Европейской фармакопеи радионуклидная чистота (РНЧ) $^{177}\text{LuCl}_3$ должна составлять не менее 99%, радиохимическая чистота — не менее 99%, объемная активность ^{177}Lu — 1 Ки/мл; требования к содержанию катионов металлов (мг/ЕБк): Fe $\leq$ 0.25, Cu $\leq$ 0.5, Zn $\leq$ 0.25, Pb $\leq$ 0.5, к бактериальным эндотоксинам — $\leq$ 20 [35].

Аттестацию на радионуклидную чистоту проводили в аккредитованной лаборатории радиологического мониторинга, проверку на радиохимическую чистоту и эндотоксины — в отделении производства радиофармпрепаратов Радиового института. Результаты сведены в табл. 9.

Экспериментальное мечение изотопом ^{177}Lu проводили в Ульяновском государственном университете на автоматизированном кассетном модуле синтеза Synthera® IBA. Проведена валидация качества продукта по удельной активности, радионуклидной (РНЧ), радиохимической (РХЧ) и химической (ХЧ) чистоте, а также мечение полученного ^{177}Lu молекулой-предшественником с хелатирующей группой DOTA-PSMA-617. Результаты проверки представлены в табл. 9.

Из результатов анализа (табл. 9) следует, что у выделенной фармсубстанции ^{177}Lu подтвердились показатели радионуклидной чистоты и химической чистоты. После корректировки pH до требуемого значения 1.4 при концентрации 0.04 моль/л HCl было достигнуто мечение препаратом ^{177}Lu -PSMA-617 не менее 98.8% при соотношении 1 : 4 и радиохимическая чистота 99%. По итогам работы дано заключение о пригодности радионуклидной продукции препарата ^{177}Lu Радиового института им. В.Г. Хлопина

Таблица 9. Результаты проверки препарата ¹⁷⁷LuCl₃

Удельная активность, Ки/мл	РНЧ, %	РХЧ, %	Эндо- токсины		ХЧ, мкг/ГБк ¹⁷⁷ Lu		Мечение ¹⁷⁷ Lu: PSMA- 617, соотно- шение 1 : 4		Удельная актив- ность, ГБк/мг Lu		
Лаборатория Радиевого института им. В.Г. Хлопина											
2.6	получено	требование	получено	требование	получено	требование	получено	требование	получено	требование	I
	¹⁷⁷ Lu >99.99 ¹⁷⁵ Yb <8.8 × 10 ⁻³ ^{177m} Lu <8 × 10 ⁻⁴ ¹⁶⁹ Yb <2 × 10 ⁻⁴	¹⁷⁷ Lu ≥99.0 ¹⁷⁵ Yb <0.1 ^{177m} Lu <0.07 Другие <0.01	99.65	≥99	13.8	≤20.0	—	—	—	—	—
Ульяновский государственный университет											
2	¹⁷⁷ Lu >99.91 ¹⁷⁵ Yb <0.09 ^{177m} Lu <1.8 × 10 ⁻³	¹⁷⁷ Lu ≥99.0 ¹⁷⁵ Yb <0.1 ^{177m} Lu <0.07 Другие <0.01	99.8	≥99.0	—	—	Fe 0.21 Cu 0.46 Zn 0.42 Pb 0.40 Yb 0.08	Fe ≤0.25 Cu ≤0.50 Zn ≤0.50 Pb ≤0.50 Yb ≤0.10	99	≥99	—
Национальный исследовательский Томский политехнический университет											
											2590*

* На момент выпуска препарата ¹⁷⁷LuCl₃.

для дальнейшего ее использования для изготовления радиофармацевтических лекарственных препаратов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Предложена принципиальная схема выделения ¹⁷⁷Lu из облученных иттербиевых мишеней. Были проведены следующие операции согласно предложенной схеме на облученных оксидных иттербиевых мишенях с массой 1 г по ¹⁷⁶Yb: вскрытие кварцевых ампул, содержащих оксид иттербия, и растворение его в азотной кислоте; полупротивоточное экстракционное разделение ¹⁷⁷Lu от ¹⁷⁶Yb с использованием экстрагента 10% P507 в Isopar M на компактных центробежных экстракторах МЦЭ-45-12П (общее количество экстракционных ступеней 72) с коэффициентом очистки 22; упаривание выделенной фракции ¹⁷⁷Lu на компактном выпарном аппарате с выносной греющей камерой и рабочим объемом 140 мл с концентрированием не менее чем в 10 раз с отгонкой азотной кислоты; сорбционное концентрирование упаренной фракции ¹⁷⁷Lu в 2.9 раза с очисткой от химических примесей, преимущественно продуктов коррозии, на ТВЭКСе с DGA; три цикла хроматографической очистки с использованием ТВЭКСа LN2 с промежуточной корректировкой кислотности и очисткой от химических примесей на ТВЭКСе DGA; окончательная очистка от возможных продуктов деструкции ТВЭКСов для достижения химической чистоты на картридже Chromafix PS-H+

(сильноосновном сульфокатионите). Общий коэффициент очистки ¹⁷⁷Lu от ¹⁷⁶Yb составил более 10⁵. Длительность испытаний по переработке 1 г ¹⁷⁶Yb с учетом анализа проб составила 80 ч, однако это время может быть сокращено до 55 ч за счет оптимизации процесса анализа проб и режимов работы оборудования. Оценка расчетных и экспериментальных результатов на модельных растворах показывает возможность увеличения массы перерабатываемой мишени ¹⁷⁶Yb до 20 г, но для подтверждения этого потребуется проведение дальнейших исследований на реальных облученных мишенях.

Проведена валидация полученной тестовой партии препарата ¹⁷⁷Lu с подтверждением показателей качества на соответствие стандартам Европейской фармакопеи. По результатам проведения экспериментального мечения препаратом ¹⁷⁷Lu с PSMA-617 с радиохимической чистотой не менее 98.8% в Ульяновском государственном университете дано заключение о пригодности полученного в Радиевом институте им. В.Г. Хлопина препарата для дальнейшего использования в целях изготовления радиофармацевтических лекарственных препаратов.

Проведена оценка изменения удельной активности ¹⁷⁷Lu за время облучения иттербиевой мишени в реакторе и ее выдержки, за время выделения ¹⁷⁷Lu и на 7-й день калибровки препарата ¹⁷⁷Lu. Полученные результаты хорошо коррелируют с накоплением побочного ¹⁷⁵Lu за счет β-распада ¹⁷⁵Yb за 103 ч облучения в реакторе, транспортировки

мишеней до места переработки за 100 ч и выделения ^{177}Lu в течение 80 ч. Удельная активность препарата на момент выделения препарата ^{177}Lu составила 2600 ГБк/мг Lu. Таким образом, для получения препарата с высокой удельной активностью требуется организация производства в непосредственной близости от реактора и сокращение длительности выделения ^{177}Lu из облученной мишени.

БЛАГОДАРНОСТИ

Авторы благодарят ученого секретаря, д.х.н. И.В. Смирнова за полезные советы и помощь в изложении статьи; А.Д. Ушанова, Н.В. Короткого, С.А. Фельдшерова, А.Н. Визного, А.В. Бизина, П.И. Сороку, А.И. Медведеву и сотрудников научно-экспериментального комплекса Радиевого института им. В.Г. Хлопина за помощь в проведении испытаний по получению ^{177}Lu ; директора Научно-исследовательского технологического института им. С.П. Капицы А.Н. Фомина за проведение экспериментального мечения изотопом ^{177}Lu ; к.х.н. В.А. Орлову за проведение рентгенофлуоресцентного анализа состава картриджа Chromafix PS-H+.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Пряхин Е.А., Стяжкина Е.В., Атаманюк Н.И., Дьяков А.А., Ильин К.И., Аклеев А.В. // Тез. докл. VII Междунар. научно-практической конф. Челябинск, 11–13.10.2018 г. С. 118–121.
- Pillai A.M., Knapp F.F., Jr. // Curr. Radiopharm. 2015. Vol. 8. N 2.
- Нуртдинов Р.Ф., Прошин М.А., Чувиллин Д.Ю. // Радиохимия. 2016. Т. 58. № 2. С. 150–154.
- Ушаков И.А., Мубита Д., Мере П.А. // Тез. докл. конф. “Ядерные технологии: от исследований к внедрению”. Нижний Новгород, 15.04.2022. С. 147–149.
- Тарасов В.А., Романов Е.Г., Кузнецов Р.А. // Изв. Самарского науч. центра РАН. 2013. Т. 15. № 4–5. С. 1084–1090.
- Болдырев П.П., Курочкин А.В., Нуртдинов Р.Ф., Прошин М.А., Чувиллин Д.Ю., Яшин Ю.А. // Вестн. Моск. ун-та. Сер. 2: Химия. 2016. Т. 57. № 3. С. 184–190.
- Lebedev N.A., Novgorodov A.F., Misiak R., Brockmann J., Rösch F. // Appl. Radiat. Isot. 2000. Vol. 53. P. 421–425.
- Chakravarty R., Das T., Dash A., Venkatesh M. // Nucl. Med. Biol. 2010. Vol. 37. P. 811–820.
- Brunetti B., Piacente V., Scardala P. // J. Chem. Eng. Data. 2005. Vol. 50. P. 1801–1813.
- Пантелеев В.Н., Кротов С.А. Патент RU2704005. 26.04.2019. https://patents.s3.yandex.net/RU2704005C1_20191023.pdf
- Андреев О.И., Гончарова Г.В., Дитяткин В.А., Зотов Э.А. Патент RU2763745. 02.06.2021. https://patents.s3.yandex.net/RU2763745C1_20220110.pdf
- Andreyev O.I., Goncharova G.V., Dityatkin V.A., Zotov E.A. Patent WO/2022/255905. 24.05.2022. https://patentscope.wipo.int/search/docs2/iasr/WO2022255905/pdf/wnURozOQX_RzWA6eARrkGLcjPtPILPeTfrFCqHbfF7A
- Маркс С., Харфеништеллер М., Жерносеков К., Никула Т. Патент RU2573475. 15.07.2011 г. https://new.fips.ru/registers-doc-view/fips_servlet?DB=RUPAT&DocNumber=0002573475&TypeFile=html
- Kosynkin V.D., Molchanova T.V., Zharova E.V. // At. Energy. 2017. Vol. 121. N 6. P. 443–447.
- Park U.J., Lee J.S., Choi K.H., Nam S.S., Yu K.H. // Appl. Radiat. Isot. 2016. Vol. 115. P. 8–12.
- Jing Y., Chen J., Chen L., Su W., Liu Y., Li D. // J. Phys. Chem. A. 2017. Vol. 121. P. 12.
- Dezhi Qi. Hydrometallurgy of Rare Earths. Extraction and Separation. Elsevier, 2018. P. 801.
- Liu T., Chen J. // Sep. Purif. Technol. 2021. Vol. 276. ID 119263.
- Wang J., Xie M., Wang H., Xu Sh. // Hydrometallurgy. 2016. Vol. 167. P. 39–47.
- Lee M.S., Lee G.S., Lee J.Y., Kim S.D., Kim J.S. // Mater. Trans. 2005. Vol. 46. N 1. P. 64–68.
- Xiong Y., Wang X.L., Li D.Q. // Sep. Sci. Technol. 2005. Vol. 40. N 11. P. 2325–2336.
- Wang Y.L., Li F.J., Zhao Z.Y., Dong Y.M., Sun X.Q. // Sep. Purif. Technol. 2015. Vol. 151. P. 303–308.
- Xie F., Zhang T.A., Dreisinger D., Doyle F.A. // Miner. Eng. 2014. Vol. 56. P. 10–28.
- Амбул Е.В., Голецкий Н.Д., Медведева А.И., Наумов А.А., Пузиков Е.А., Афонин М.А., Шишкин Д.Н. // Радиохимия. 2022. Т. 64. N 3. С. 233–240.
- Амбул Е.В., Голецкий Н.Д., Наумов А.А., Пузиков Е.А., Мамчиц М.В., Бизин А.В., Медведева А.И. // Радиохимия. 2023. Т. 65. N 3. С. 226–233.
- Голецкий Н.Д., Пузиков Е.А., Наумов А.А., Амбул Е.В., Кудинов А.С., Металиди М.М. Патент RU2023613898 // Б.И. 20.03.2023.
- Huang X., Dong J., Wang L., Feng Z., Xue Q., Meng X. // Green Chem. 2017. Vol. 19. N 5. P. 1345–1352.
- Park U.J., Choi K.H., Lee J.S., Cho E.H., Yu K.H. // J. Radioanal. Nucl. Chem. 2016. Vol. 310. P. 339–346.
- Кузнецов Р.А., Бобровская К.С., Светухин В.В., Фомина А.Н., Жуков А.В. // Радиохимия. 2019. Т. 61. № 4. С. 273–285.
- Leppänen J., Pusa M., Viitanen T., Valtavirta V. // Ann. Nucl. Energy. 2015. Vol. 82. P. 142–150.
- Кузнецов Г.И., Пушков А.А., Косогооров А.В. Центробежные экстракторы ЦЭНТРЭК М. РХТУ им. Д.И. Менделеева, 2000. С. 214.

32. Horwitz E.P., McAlister D., Bond A.H., Barrans R.E. // Appl. Radiat. Isot. 2005. Vol. 63. N 1. P. 23–36.
33. Семенова Н.А., Красников Л.В., Лумпов А.А., Сапожникова Н.В., Жукова О.Л. // Радиохимия. 2023. Т. 65. № 5. С. 427–433.
34. Васильев С.К., Красников Л.В., Лумпов А.А., Сапожникова Н.В., Семенова Н.А. Патент RU2795790. 15.08.2022.
35. European Pharmacopoeia. Strasbourg: Council of Europe, 2017. 8th Ed. Vol. 1.

Testing of the Technological Scheme for the Isolation of Lutetium-177 from an Irradiated Ytterbium Target

E. V. Ambul^{a,*}, N. D. Goletskiy^{a,b,**}, A. A. Naumov^{a,b}, E. A. Puzikov^a, M. V. Mamchich^a,
E. O. Zagladkin^a, N. A. Dedov^a, N. A. Semenova^a, S. A. Rodionov^a, N. V. Kovalev^a,
A. M. Prokoshin^a, I. A. Ushakov^c, and V. V. Zukau^c

^a*Khlopin Radium Institute, 2-I Murinskii pr. 28, St. Petersburg, 197022 Russia*

^b*St. Petersburg State Institute of Technology (Technical University), Moskovskii pr. 26, St. Petersburg, 190013 Russia*

^c*National Research Tomsk Polytechnic University, pr. Lenina 30, Tomsk, 634050 Russia*

*e-mail: ambyllisa@khlopin.ru,

**e-mail: goletsky@khlopin.ru

Received April 19, 2024; revised July 21, 2024; accepted July 22, 2024

The results of an experiment to verify a complex technology for isolating ¹⁷⁷Lu from an irradiated 1-g ytterbium target are presented. The main components of the experimental installation, which is mounted in a research hot cell, are described. These include the extraction and separation of lutetium and ytterbium, the evaporation and concentration of ¹⁷⁷Lu, and its chromatographic purification. The feasibility of obtaining a pharmaceutical substance “no-carrier-added lutetium-177 trichloride” that meets the standards set by the European Pharmacopoeia has been confirmed.

Keywords: extraction, chromatography, lutetium-177, ytterbium-176, 2-ethylhexyl hydrogen 2-ethylhexane-1-phosphonate, Isopar M, LN2 resin, DGA resin