

УДК 541.29

ПОЛУЧЕНИЕ РАДИОНУКЛИДОВ ДЛЯ ЭКОЛОГИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ И РАДИОТЕРАПИИ

Р.А. Алиев^{1,2}, Д.А. Царев², С.Н. Калмыков¹, Р.В. Хрестенко¹

(¹кафедра радиохимии, ²НИИЯФ МГУ им. М.В. Ломоносова; e-mail: ramiz.aliev@gmail.com)

Работа посвящена производству радионуклидов, использующихся в ядерной медицине и в качестве радиоактивных меток в анализе объектов окружающей среды. Предложены способы получения радионуклидов с высокой линейной передачей энергии, перспективных для радиоиммунотерапии: ⁶⁷Ga, ⁷⁷Br, ¹¹¹In, ²¹¹At, а также методики получения короткоживущих аналогов элементов, обладающих наиболее высокой радиотоксичностью – технеция, селена и стронция. Методики основаны на экстракционном и хроматографическом выделении из мишеней, облученных на циклотроне α-частицами и дейтронами.

Ключевые слова: производство изотопов, технеций, астат, циклотрон, экстракция, радиотрассеры.

Цель настоящего исследования – разработка простых и надежных методик производства ряда короткоживущих радионуклидов. Некоторые из этих радионуклидов представляют потенциальный интерес для ядерной медицины, главным образом для терапии онкологических заболеваний, поскольку они испускают оже-электроны (⁶⁷Ga, ⁷⁷Br, ¹¹¹In), имеющие высокую линейную передачу энергии (ЛПЭ), сопоставимую с ЛПЭ α-частиц. Описан способ получения короткоживущего α-излучателя ²¹¹At. Получен ряд радионуклидов (⁸⁵Sr, ^{95m,g}Tc, ⁹⁶Tc, ⁷⁵Se), представляющих интерес для исследований окружающей среды, поскольку они являются аналогами тех элементов, изотопы которых обладают наиболее высокой радиотоксичностью в долгосрочной перспективе (технеций, селен и стронций). Методики основаны на экстракционном и хроматографическом выделении из мишеней, облученных на циклотроне “У-120” α-частицами и дейтронами. Измерения радиоактивности продуктов реакций проводили на гамма-спектрометре с детектором из сверхчистого германия.

Галлий-67

Галлий-67 ($T_{1/2} = 3,26$ сут) широко применяется в ядерной медицине для диагностики ряда заболеваний, однако он перспективен также и для лечения раковых опухолей. Галлий-67 получали по реакции ⁶⁵Cu(α, 2n)⁶⁷Ga, облучая стопку пластин медной фольги (каждая толщиной 14 мкм) пучком α-частиц (энергия

27 МэВ). При использовании меди естественного изотопного состава образуется значительное количество ⁶⁶Ga ($T_{1/2} = 9,49$ ч) по реакции ⁶³Cu(α, n)⁶⁶Ga и небольшое количество ⁶⁵Zn. Наиболее выгодное отношение ⁶⁷Ga / ⁶⁶Ga наблюдается ближе к поверхности мишени (рис. 1), в области, где сечение образования ⁶⁷Ga имеет максимум, а ⁶⁶Ga – минимум [1].

Галлий выделяли двумя способами: экстракцией метилизобутилкетонем (МИБК) и ионным обменом. Мишень растворяли в азотной кислоте, упаривали досуха и растворяли остаток в концентрированной соляной кислоте. Экстракцию МИБК проводили из

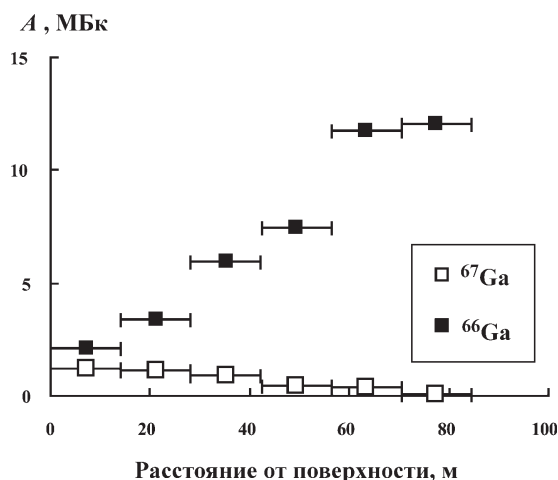


Рис. 1. Получение изотопов галлия в стопке пластин медной фольги в зависимости от расстояния до поверхности мишени. Длительность облучения 1 ч, ток 1,4 мкА, активность рассчитана на конец облучения

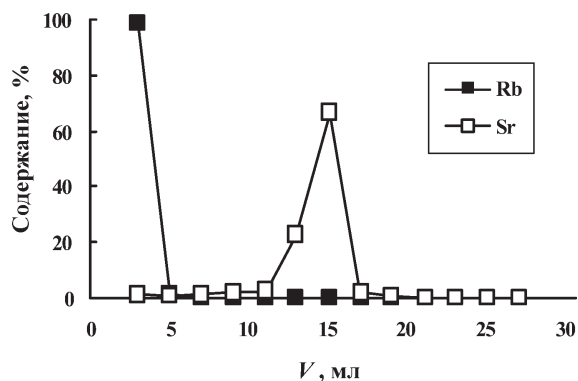


Рис. 2. Разделение Sr и Rb на колонке с сорбентом “*Sr Resin*”

среды 6 М HCl. При этом экстрагируется более 97% галлия и менее 1% цинка. Медь остается в водной фазе. Реэкстракцию легко провести дистиллированной водой, если органическую фазу предварительно разбавить в 4 раза CCl₄. Для ионообменного выделения ^{66,67}Ga солянокислый раствор мишени вводили в колонку объемом 3,5 мл, длиной 8,5 см, заполненную ионообменной смолой “*Dowex 50W8*”, предварительно уравновешенной с 12 М HCl. Через колонку пропускали 20 мл 12 М HCl, при этом Cu и Zn проходили свободно, а ^{66,67}Ga задерживался колонкой. Затем ^{66,67}Ga смывали 15 мл 4 М HCl.

Стронций-85

Стронций-85 ($T_{1/2} = 64,8$ сут) применяют в качестве радиоактивной метки при определении ⁹⁰Sr в природных объектах, а также для исследования поведения стронция при разработке защитных барьеров хранилищ радиоактивных отходов. Стронций-85 получали по реакции ⁸⁵Rb(d,2n)⁸⁵Sr. Сульфат рубидия естественного изотопного состава заключали в оболочку

из молибденовой фольги (25 мкм) и облучали пучком дейтронов энергией 15 МэВ при величине тока до 1,5 мкА. Стронций отделяли на колонке, заполненной сорбентом “*Sr Resin*”, представляющим собой 1 М раствор 4,4'(5')-ди-*трет*-бутилциклогексано-18-краун-6 в октанол, нанесенный на инертную матрицу. Объем колонки 1,5 мл, высота 3 см. Облученный Rb₂SO₄ (100 мг) растворяли в минимальном объеме 3 М HNO₃ и вводили в колонку, затем пропускали 9 мл 3 М HNO₃. Рубидий и технеций (продукт активации оболочки мишени) проходили через колонку, а стронций задерживался. Затем стронций смывали 0,05 М HNO₃ (рис. 2). Выход продуктов по этой методике составляет не менее 95%.

Изотопы технеция и рутения

Короткоживущие изотопы технеция ^{95m,g}Tc, ⁹⁶Tc применяют как радиоактивные метки при анализе ⁹⁹Tc и при исследовании его поведения. Предложен метод одновременного получения трех радионуклидов: ^{95g}Tc ($T_{1/2} = 20$ ч), ^{95m}Tc ($T_{1/2} = 61$ сут) и ⁹⁶Tc ($T_{1/2} = 4,35$ сут) из одной мишени, представляющей собой стопку пластин молибденовой фольги естественного изотопного состава, толщиной 25 мкм каждая. Мишень облучали α-частицами (энергия 30 МэВ). На рис. 3 показано распределение радионуклидов в молибденовой мишени.

Для выделения ⁹⁶Tc использовали первую пластину фольги в стопке, для выделения ^{95m,g}Tc – третью, четвертую и пятую, соответствующие диапазону энергий α-частиц 24→11 МэВ. Технеций отделяли от Ru и Mo экстракцией МИБК из 1 М H₂SO₄.

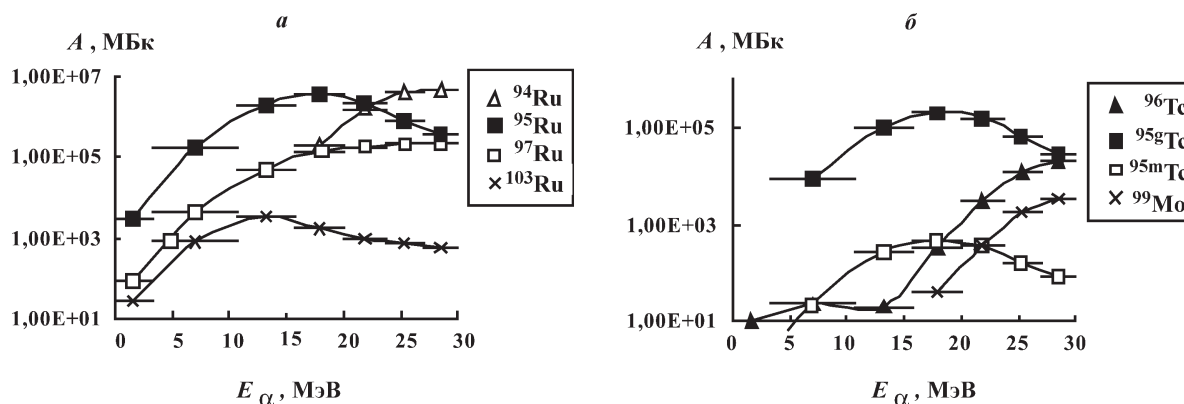


Рис. 3. Распределение изотопов рутения (а), технеция и молибдена (б) в молибденовой мишени в зависимости от энергии пучка. Время облучения 15 мин, ток 1 мкА, для ^{95m,g}Tc активность пересчитана на сутки после конца облучения

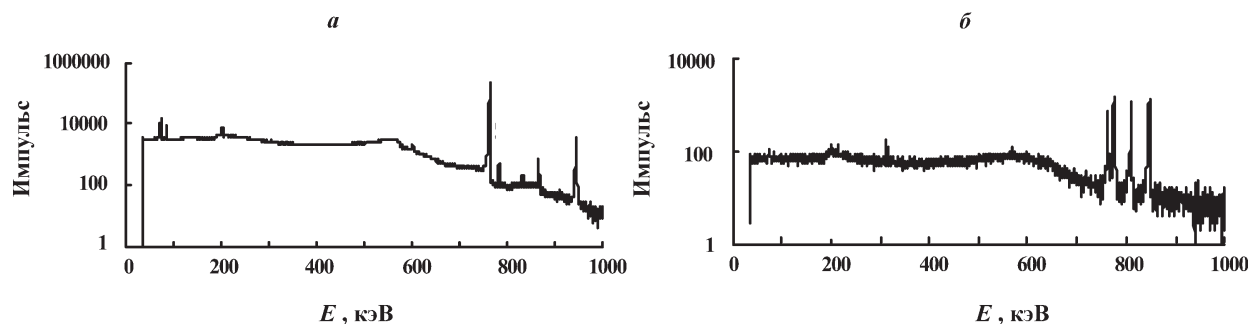


Рис. 4. Гамма-спектры радионуклидов, выделенных из одной молибденовой мишени: а – ^{95g}Tc , б – ^{96}Tc

При получении ^{95m}Tc и ^{95g}Tc отделение технеция проводили дважды. Сначала отделяли смесь изомеров, потом в водной фазе накапливался короткоживущий изомер за счет распада ^{95}Ru ($T_{1/2} = 1,65$ ч), через 6 ч его отделяли повторной экстракцией [2]. Реэкстракцию можно проводить по ранее описанной методике для ^{67}Ga . Гамма-спектры ^{95g}Tc и ^{96}Tc приведены на рис. 4. Водная фаза, содержащая Mo и Ru, может служить источником радиоактивных изотопов рутения (^{97}Ru и ^{103}Ru), таким образом достигается максимально эффективное использование пучка α -частиц.

Бром-77

Бром-77 ($T_{1/2} = 2,38$ сут) представляет интерес для ядерной медицины как излучатель оже-электронов и как потенциальный инструмент для диагностики. Для получения ^{77}Br использовали реакцию $^{75}\text{As}(\alpha, 2n)^{77}\text{Br}$. Мишень в виде порошка из металлического мышьяка заключали в оболочку из молибденовой фольги толщиной 25 мкм и облучали пучком α -частиц (ток 1 мкА, длительность облучения 1 ч). Облученную мишень (180 мг) растворяли в 5 мл концентрированной HNO_3 и отгоняли ^{77}Br в токе аргона при нагревании в охлаждаемый приемник, заполненный хлороформом. Побочные продукты, не считая следовых количеств ^{76}Br , не образуются.

Селен-75

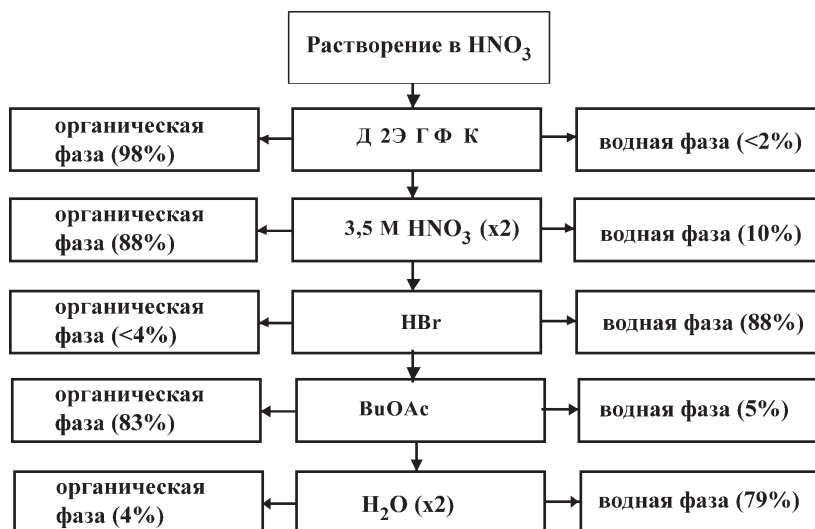
Селен-75 ($T_{1/2} = 119,8$ сут) использовали как аналог долгоживущего осколка деления ^{79}Se для моделирования его поведения в окружающей среде. Радионуклид получали облучением пучком α -частиц энергией 30 МэВ мишени из металлического германия

естественного изотопного состава толщиной 260 мкм, заключенной в алюминиевую оболочку (30 мкм). При этом ^{75}Se образуется по реакциям $^{72}\text{Ge}(\alpha, n)^{75}\text{Se}$ и $^{73}\text{Ge}(\alpha, 2n)^{75}\text{Se}$. Мишень растворяли в царской водке и упаривали досуха, остаток растворяли в концентрированной HCl , затем экстрагировали германий трижды равным объемом CCl_4 . Водную фазу упаривали досуха, добавляли 2 мл концентрированной HCl , снова упаривали, затем повторяли процедуру. При этом хлорид германия возгоняется и ^{75}Se в этих условиях не летуч. Продукт содержит примесь ^{74}As .

Индий-111

Для получения ^{111}In ($T_{1/2} = 2,8$ сут) использовали реакцию $^{109}\text{Ag}(\alpha, 2n)^{111}\text{In}$, в результате которой получается наиболее чистый продукт. Облучение проводили α -частицами (энергия 30 МэВ) при токе 1 мкА в течение 2 ч. В результате анализа ядерно-физических данных выбраны оптимальное время выдерживания мишени после облучения, равное 24 ч, и оптимальная толщина мишени (100 мкм). Расчеты показали, что при этом суммарное содержание побочных продуктов (^{109}In и ^{110}In) в облученной мишени составляет не более 27%, а через сутки – не более 1%; при толщине 100 мкм теряется только 0,6% продукта. ^{111}In экстрагировали 15%-м раствором ди-2-этилгексилфосфорной кислоты (Д2ЭГФК) в гексане из 3,5 М HNO_3 [3]. Затем ^{111}In реэкстрагировали 50%-м раствором HBr , экстрагировали бутилацетатом и реэкстрагировали водой (рис. 5).

Эксперименты, проведенные с радиоактивной меткой ^{110}Ag , показали, что происходит эффективное разделение индия и серебра еще на стадии экстракции Д2ЭГФК. Выход составляет около 80%.

Рис. 5. Схема экстракционного выделения ^{111}In из серебряной мишени

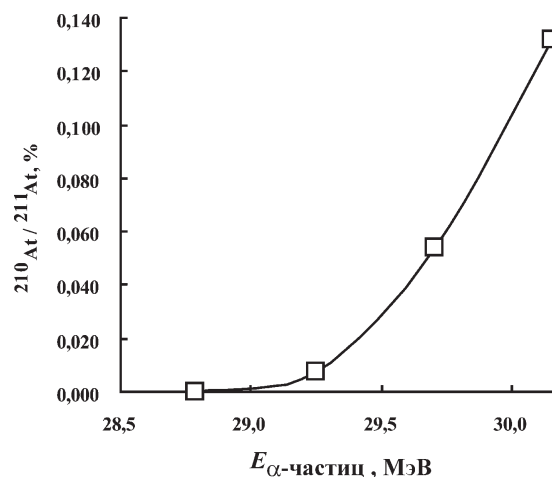
Висмут-207

Висмут-207 ($T_{1/2} = 31,55$ лет) применяют в качестве радиоактивной метки при анализе ^{210}Pb в природных объектах, а также для калибровки детекторов ионизирующих излучений. Висмут-207 получали по реакции $^{206}\text{Pb}(d,n)^{207}\text{Bi}$, облучая свинцовую мишень естественного изотопного состава дейтронами энергией 15 МэВ. Мишень готовили электролитическим нанесением свинца на медную подложку. После облучения подложку растворяли в смеси CrO_3 с серной кислотой, мишень растворяли в царской водке, затем упаривали до влажных солей и растворяли в азотной кислоте (1:1). Раствор отделяли от осадка, добавляли HCl , чтобы осадить свинец. Осадок отделяли центрифугированием, раствор упаривали досуха и остаток растворяли в 8 М HCl . Солянокислый раствор вводили в колонку объемом 3,5 мл и длиной 8,5 см, заполненную ионообменной смолой "Dowex 1-8", предварительно уравновешенной с 8 М HCl . Через колонку пропускали 30 мл 8 М HCl , при этом Cu и Pb проходят, а ^{207}Bi задерживается колонкой. Затем ^{207}Bi смывали 50 мл 0,25 М HNO_3 .

Астат-211

Астат-211 – один из наиболее перспективных нуклидов для радиоиммунотерапии, поскольку обладает оптимальным периодом полураспада (7,2 ч) и испускает α -частицы, имеющие высокую ЛПЭ. Астат-211 получали по реакции $^{209}\text{Bi}(\alpha,2n)^{211}\text{At}$. Основная про-

блема при получении ^{211}At – наличие примеси ^{210}At , переходящего при распаде в токсичный ^{210}Po . Показано, что для получения ^{211}At оптимальный диапазон энергии α -частиц составляет <29 МэВ, и при использовании алюминиевого поглотителя толщиной 28 мкм ^{210}At не образуется (рис. 6). Мишень толщиной 150–200 мкм готовили электролитическим осаждением висмута на медную подложку из раствора, содержащего 100 г BiCl_3 , 18,5 г NaCl , 210 мл 38%-го раствора HCl в 1 л при токе 250 мкА и температуре 30–40°C. Астат-211 отгоняли током воздуха при температуре 300–700°C и конденсировали на стенках тefлонового капилляра в интервале температур от –50

Рис. 6. Зависимость изотопной чистоты астаата-211 от энергии бомбардирующих α -частиц

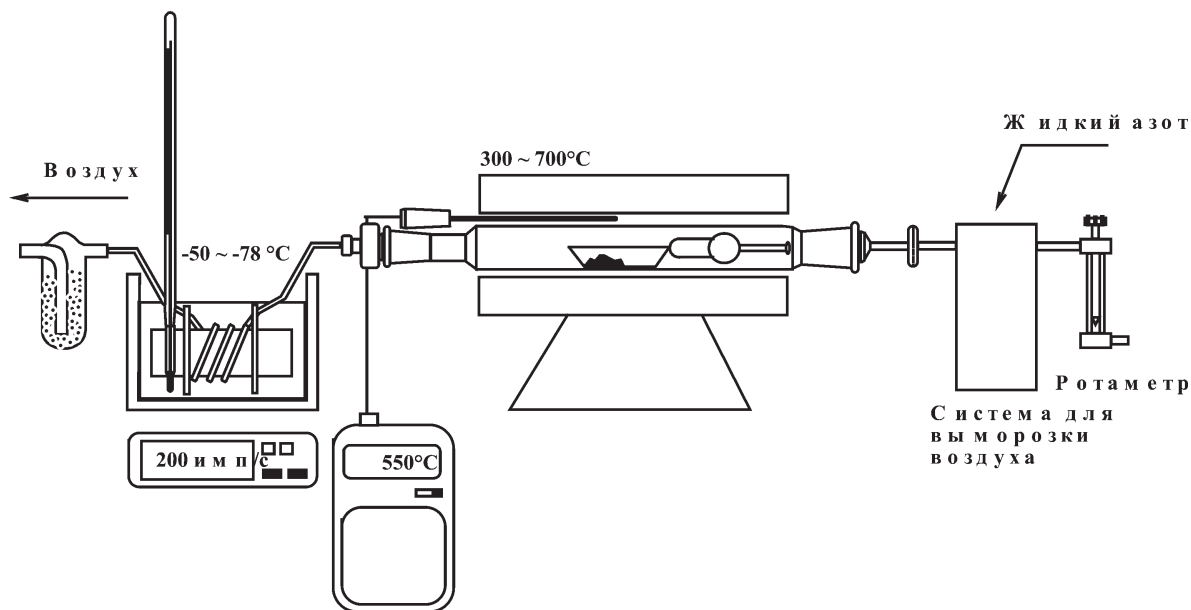


Рис. 7. Установка для выделения ^{211}At из облученной висмутовой мишени

до -78°C (рис. 7) [4], затем смывали метанолом (100–200 мкл). Выход отгонки составлял до 96%, выход смывки – до 87%. Предлагаемая методика позволяет получить продукт с удельной активностью до 300 ГБк/мл и предназначена для производства меченных астатом биомолекул.

Авторы выражают благодарность сотрудникам лаборатории ускорительных установок и радиохимической лаборатории НИИЯФ МГУ. Работа поддержана грантом РФФИ (проект № 08-03-91315).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Torkonyi F., Szelecsünyi F., Takocs S., Hermanne A., Sonck M., Thielemans A., Mustafa M.G., Shubin Yu., Zhuang Youxiang.* // Nucl. Inst. Meth. Phys. Res. B. 2000. **168**. P. 144.
2. *Aliev R. A.* // Radiochimica Acta. 2009. **97** (в печати)
3. *Левин В.И.* Получение радиоактивных изотопов. М., 1972. С. 183.
4. *Koziorowski J., Lebeda O., Weinreich R.* // Appl. Rad. Isot. 1999. **50**. P. 527.

Поступила в редакцию 19.03.09.

PRODUCTION OF RADIONUCLIDES FOR NUCLEAR THERAPY AND ECOLOGICAL STUDIES

R.A. Aliyev, D.A. Tsarev, St.N. Kalmykov, R.V. Khrestenko

(Division of Radiochemistry)

This work is devoted to production of radionuclides for nuclear medicine and radiotracers for environmental research. The methods of production of radionuclides with high LET (^{67}Ga , ^{77}Br , ^{111}In , ^{211}At) that are promising for radioimmunotherapy are proposed. Techniques of production of short-lived analogues of highly radiotoxic long-lived fission products (Tc, Se, Sr) are developed. The techniques are based on solvent extraction and chromatographic separation from cyclotron target irradiated by alpha particles and deuteron beams.

Key words: radionuclides production technetium, astatine, cyclotron, LLX, radiotracers.

Сведения об авторах: *Алиев Рамиз Автандилович* – доцент кафедры радиохимии химического факультета МГУ, зав. лабораторией НИИЯФ МГУ, канд. хим. наук (ramiz.aliyev@gmail.com); *Царев Дмитрий Александрович* – вед. технолог НИИЯФ МГУ (939-25-56); *Калмыков Степан Николаевич* – доцент кафедры радиохимии химического факультета МГУ, докт. хим. наук (939-32-20); *Хрестенко Руслан Владимирович* – аспирант кафедры радиохимии (939-32-20).