

УДК 54.056, 54.058

ЭЛЕКТРОХИМИЧЕСКИЙ СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ РАДИОНУКЛИДА Lu-177 ВЫСОКОЙ УДЕЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ

П.П. Болдырев¹, А.В. Курочкин¹, Р.Ф. Нуртдинов¹, М.А. Прошин¹,
Д.Ю. Чувилин^{1,2}, Ю.А. Яшин¹

(¹Национальный исследовательский центр «Курчатовский институт»;²Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова; e-mail: chuvilin_dy@nrcki.ru)

Предложен модифицированный электрохимический метод выделения радионуклида ¹⁷⁷Lu из облученной тепловыми нейтронами мишени ¹⁷⁶Yb. Метод заключается в комбинации двух электрохимических процессов – цементации иттербия из ацетатно-хлоридного раствора на амальгаме натрия и последующего электролиза иттербиевого раствора в одной электролитической ячейке без корректировки раствора. На установке, состоящей из двух ячеек, получен коэффициент очистки ¹⁷⁷Lu от иттербия на уровне 10⁵–10⁶, что позволяет использовать радионуклид такого качества для меченения биоорганических молекул.

Ключевые слова: 177-лютеций без носителя, 169-иттербий, цементация, электролиз с ртутным катодом, электрохимический метод очистки, разделение радионуклидов.

В последнее десятилетие радионуклид лютеций-177 (¹⁷⁷Lu) считают одним из наиболее перспективных для радионуклидной терапии с использованием меченых антител и пептидов (адресная доставка препаратов в пораженные органы и ткани [1]). ¹⁷⁷Lu обладает оптимальными характеристиками для использования в ядерной медицине: удобный период полураспада ($T_{1/2} = 6,7$ суток); приемлемая энергия β -частиц (максимальная энергия 0,5 МэВ), что позволяет уничтожить небольшие опухоли и метастазы размером 1–3 мм, не затрагивая здоровые ткани; мягкое сопутствующее γ -излучение с достаточной энергией для визуализации. Продукт распада ¹⁷⁷Lu – стабильный изотоп ¹⁷⁷Hf.

Сравнительно большой период полураспада ¹⁷⁷Lu является удобным при направленной доставке препарата для медленно нацеливающихся антител. Кроме того, ¹⁷⁷Lu обладает химическими характеристиками, подходящими для маркировки белка бифункциональными хелатирующими агентами, такими как ДТРА или ДОТА.

Получение ¹⁷⁷Lu в ядерном реакторе

Успешное применение ¹⁷⁷Lu для препаратов адресной доставки ограничено возможностью получения радионуклида высокой удельной активности и чистоты. Для получения препарата ¹⁷⁷Lu используют два способа.

1. «Прямой» способ производства ¹⁷⁷Lu с носителем, суть которого заключается в облучении

в реакторе тепловыми нейтронами природного (¹⁷⁶Lu 2,59% и ¹⁷⁵Lu 97,41%) или обогащенного по массе лютеция-176. Величина удельной активности зависит от потока нейтронов, времени облучения и обогащения мишени по изотопу ¹⁷⁶Lu. Недостаток этого метода состоит в загрязнении конечного продукта долгоживущим радионуклидом ^{177m}Lu ($T_{1/2} = 160$ суток). В диапазоне изменения величины потока тепловых нейтронов 10¹⁴–10¹⁵ см⁻²·с⁻¹ отношение значений активности ^{177m}Lu / ¹⁷⁷Lu изменяется от 0,03 до 0,01 (данные приведены для момента достижения максимума удельной активности ¹⁷⁷Lu, дальнейшее облучение приводит к резкому возрастанию доли ^{177m}Lu) [2].

2. «Непрямой» метод является оптимальным для получения ¹⁷⁷Lu без носителя. Он основан на использовании стабильного изотопа ¹⁷⁶Yb и двухступенчатой реакции ¹⁷⁶Yb(n, γ) ¹⁷⁷Yb \rightarrow ¹⁷⁷Lu. Для эффективной реализации схемы ¹⁷⁶Yb \rightarrow ¹⁷⁷Lu требуется стартовый иттербий с минимальным содержанием ¹⁷⁴Yb, из которого по реакции ¹⁷⁴Yb(n, γ) ¹⁷⁵Yb(β^-) \rightarrow ¹⁷⁵Lu(n, γ) ¹⁷⁶Lu в процессе облучения образуются стабильные изотопы лютеция [1]. Схема ядерных превращений, описывающая эти процессы, приведена на рис. 1.

С учетом достоинств и недостатков обеих схем в данной работе выбрана схема получения ¹⁷⁷Lu высокой удельной активности, основанная на облучении в исследовательском реакторе стабильного изотопа ¹⁷⁶Yb и последующего радиохимического разделения лютеция и иттербия.

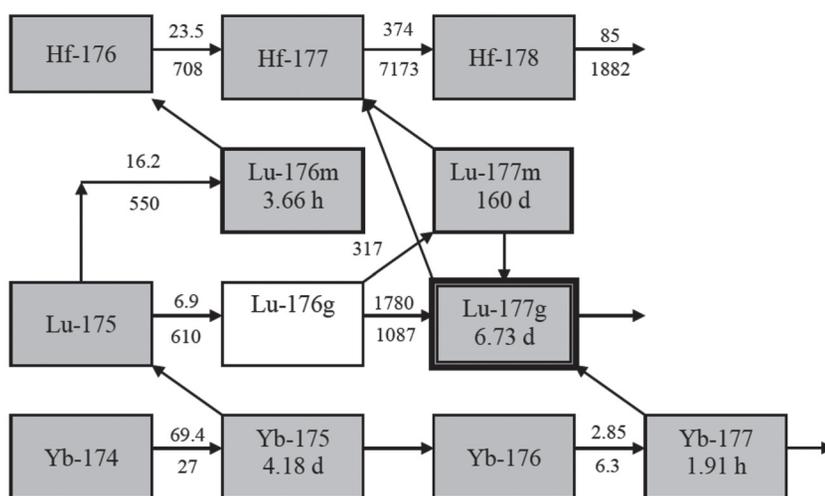


Рис. 1. Способы получения радионуклида ¹⁷⁷Lu в ядерном реакторе

В радиохимии известны несколько методов разделения редкоземельных элементов. Это жидкостная экстракция, экстракционная хроматография, ионообменная хроматография, электрохимические методы и т.д. Для отделения ¹⁷⁷Lu, полученного непрямым методом, чаще других встречаются ссылки на метод экстракционной хроматографии (твердофазная экстракция), где в качестве экстрагента применяют Д2ЭГФК [3] или другие соединения [4]; метод ионообменной хроматографии с катион-обменными смолами и комплексообразователем альфа-гидроксиизобутиратом [5]; электрохимические [6, 7] и комбинированные методы [8].

В представленной работе использовали электрохимический метод, основанный на процессах цементации и электролиза.

Экспериментальная часть

Реактивы и материалы

В работе применяли следующие реактивы и материалы: натрий хлористый («ос.ч.»); натрий уксуснокислый («ос.ч.»); уксусная кислота («ос.ч.»), кислота соляная («ос.ч.»); ртуть металлическая, очищенная по Карякину [9]; амальгама натрия, приготовленная электролизом раствора 5 М NaCl; высокоомная вода (18 МОм); сорбент Дауэкс 50×8. Мишени из ¹⁷⁶Yb и ¹⁶⁸Yb. Обогащенная окись ¹⁷⁶Yb

получена в Национальном исследовательском центре «Курчатовский институт» на электромагнитном сепараторе С-2. Изотопный состав иттербия приведен в таблице.

Кроме того, в процессе отработки метода разделения иттербия и лютеция использовали относительно долгоживущий радионуклид иттербия ¹⁶⁹Yb ($T_{1/2} = 32,01$ сут.), полученный облучением в реакторе стабильного изотопа ¹⁶⁸Yb обогащением 80%, позволившего провести многочисленные технологические эксперименты.

Основная часть

Облучение образцов ¹⁶⁸Yb и ¹⁷⁶Yb проводили в исследовательском реакторе бассейнового типа «ИР-8» (НИЦ «Курчатовский институт») [10]. Ампульное устройство с образцами Yb(NO₃)₃ в кварцевых ампулах размещали в первом ряду сменного бериллиевого отражателя реактора «ИР-8». Мощность реактора «ИР-8» составляла ~6 МВт, продолжительность облучения 109 ч. Плотность потока и флюенс нейтронов в месте расположения образцов:

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

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

Измерение активности ¹⁷⁷Lu и других радионуклидов проводили на полупроводниковом

Изотопный состав ¹⁷⁶Yb

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

гамма-спектрометре «ORTEC GEM-25185» ($V = 110 \text{ см}^3$), обработку спектров выполняли по программе GRANIT с библиотекой констант, сформированной на основе базы рекомендованных данных NUDAT-2 (МАГАТЭ).

В пределах чувствительности гамма-спектрометра в составе образца ^{176}Yb обнаружены радионуклиды ^{177}Lu , ^{169}Yb и ^{175}Yb . Примесь долгоживущего ^{177m}Lu лежит в пределах фона.

Активность ^{177}Lu в образце массой 10 мг на момент измерений $(6,0 \pm 0,4) \cdot 10^8$ Бк или с поправкой на распад за время выдержки $3,45 \cdot 10^9$ Бк. Удельная активность насыщения ^{177}Lu 27 мКи/мг. При потоке нейтронов $1,4 \cdot 10^{14} \text{ см}^{-2} \cdot \text{с}^{-1}$, что соответствует максимальной мощности реактора «ИР-8», удельная активность ^{177}Lu составляет ~50 мКи/мг. Для сравнения, производительность высокопоточного реактора BR2 («SCKCEN», Belgium) по реакции $^{176}\text{Yb}(n, \gamma) ^{177}\text{Yb} \rightarrow ^{177}\text{Lu}$ составляет 70 мКи/мг [11].

Для разделения иттербия и лютеция использовали электрохимический метод, основанный на процессах цементации и электролиза.

Цементация – процесс контактного электрохимического вытеснения одних металлов другими из их соединений. Он основан на контакте амальгам щелочных металлов и ацетатных, цитратных и др. соединений редкоземельных металлов с механическим или газовым перемешиванием. Происходит восстановление иттербия до двухвалентного состояния и далее до металла с образованием амальгамы иттербия. Введение в раствор добавок хлорид-ионов в виде их натриевых или калиевых солей увеличивает скорость цементации амальгамой натрия.

Известно, что цементация водных растворов иттербия проходит быстро на амальгаме натрия с увеличением pH рабочего раствора от 3 до 6 и выше, в зависимости от времени контакта с амальгамой, значения pH исходного раствора и метода перемешивания. Тестовые эксперименты по цементации проводили с использованием иттербия природного изотопного состава с меткой радионуклида ^{169}Yb активностью 10^6 Бк. Объем раствора 10 мл, концентрация иттербия 1 мг/мл. Состав раствора: 0,5 М ацетата, 1,5 М хлористого натрия. Для перемешивания раствор забирали перистальтическим насосом в верхней части ячейки и подавали в нижнюю часть на зеркало амальгамы. Поток раствора в петле 5,5 мл/мин, амальгама 0,3 вес.% по натрию. При этом, как показано на рис. 2, зависимость pH раствора от времени цементации плавная.

Получены оптимальные параметры процесса цементации:

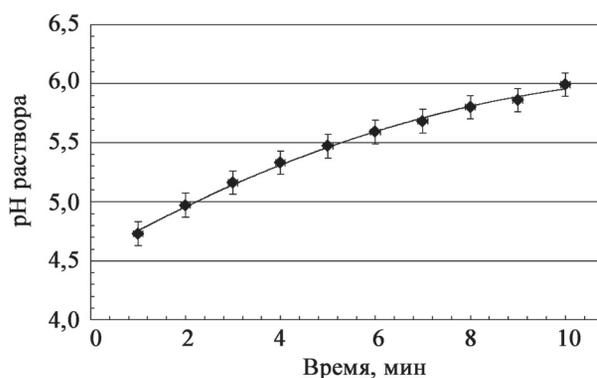


Рис. 2. Изменение pH раствора при цементации иттербия

состав исходного раствора: 0,5 М по ацетат-иону и 1,5 М по хлористому натрию;

время контакта амальгамы с раствором 10–12 мин;

скорость подачи раствора над амальгамой 2–5 мл/мин;

начальное и конечное значения pH раствора составляют соответственно 3–4 и 6–7;

концентрация натрия в амальгаме 0,3–0,4 вес.%; количество раствора 10 мл, амальгамы 5 мл.

Полученные при цементации коэффициенты очистки имеют значения в диапазоне 20–30, что недостаточно для использования ^{177}Lu такого качества в препаратах адресной доставки.

Для повышения степени очистки лютеция после цементации использовали электролиз на ртутном катоде. В процессе электролиза происходит восстановление щелочного металла с образованием амальгамы щелочного металла, на которой в свою очередь идет восстановление иттербия с образованием амальгамы иттербия.

Эксперименты с электролизом проводили на растворах того же состава, что и при цементации, но с pH 6–7. Объем ячейки был сохранен. Ток постоянный (1,4 А), напряжение 6–7 В. Перемешивание раствора происходило за счет выделения большого количества пузырьков газа, образующихся в процессе электролиза. Время электролиза 45 мин. Концентрацию иттербия в растворе меняли в диапазоне от 1 до 10 мг/мл. pH конечного раствора 3–4. Степень очистки растворов при электролизе составила ~100 или в целом по двум процессам $(2-3) \cdot 10^3$. Однако несмотря на высокую степень очистки этот вариант получения ^{177}Lu оказался неэффективным, так как потери лютеция на стадии цементации достигали 40%. Потери связаны с сорбцией ^{177}Lu на стенках ячейки для цементации и коммуникациях при перекачке раствора с pH 6 в ячейку электролиза.

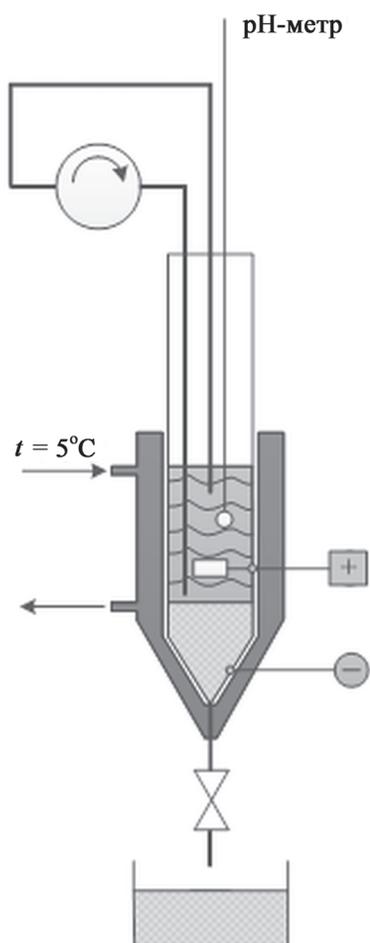


Рис. 3. Схема ячейки цементации и электролиза

Для устранения этой проблемы схема выделения ^{177}Lu была модернизирована – цементация и электролиз раствора объединены в одну ячейку. В связи с тем, что процессы цементации и электролиза протекают в одной и той же ячейке, а раствор после электролиза подкисляется, то потери лютетия существенно уменьшились. Для экспериментов была сконструирована ячейка, представленная на рис. 3.

Состав электролита: 0,5 М ацетата, 1,5 М натрий-ионов (рН 3,5, объем 10 мл, метка ^{169}Yb 10^6 Бк). На этапе цементации процесс проходил следующим образом. Отбирали исходную пробу для анализа на γ -спектрометре, сам раствор заливали в ячейку, добавляли 0,4%-ю амальгаму натрия объемом 5 мл и перемешивали раствор с помощью перистальтического насоса. На стадии предварительных экспериментов рН контролировали с помощью рН-метра (фирмы «Аквилон», рН 420), через 10 мин сливали амальгаму, отбирали пробу раствора и измеряли содержание радионуклида ^{169}Yb . Затем проводили электролиз, для чего в ячейку заливали чистую

ртуть и включали электрическую цепь с $I = 1,4$ А и $U = 6$ В. Через 45 мин ртуть сливали и отбирали пробу раствора для анализа. Коэффициент очистки после цементации и электролиза составил ~ 800 .

После тестовых экспериментов со смесью ^{169}Yb и природного иттербия были проведены эксперименты с облученным ^{176}Yb , содержащим ^{177}Lu . Для этого после облучения и вскрытия ампул сухой остаток $\text{Yb}(\text{NO}_3)_3$ и $\text{Lu}(\text{NO}_3)_3$ растворяли в воде и соляной кислоте. Выпаривали, добавляли 6 М HCl и снова выпаривали. Растворяли осадок в уксуснокислом натрии, затем добавляли уксусную кислоту и раствор хлористого натрия.

Состав исходного раствора для очистки лютетия от иттербия: 0,5 М ацетата, 1,5 М натрия (включая хлорид и ацетат), высокочистая вода (18 МОм); рН раствора 3–4; объем 10 мл.

Разделение лютетия и иттербия проводили на установке с двумя электролитическими ячейками, показанной на рис. 4. Схема технологического процесса разделения представлено на рис. 5.

Исходный раствор с иттербием и лютетием из пробирки 3 перекачивали перистальтическим насосом в электролитическую ячейку 1 и переключали клапан 5 на перемешивание раствора. Раствор забирали из верхней части его объема и подавали в нижнюю часть (операция 1).

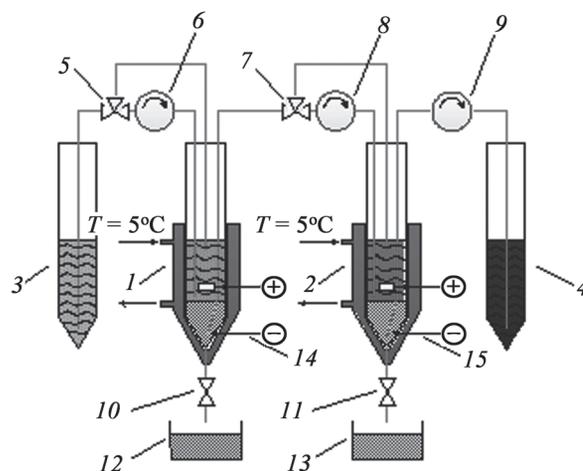


Рис. 4. Схема оборудования для разделения Yb и Lu в двух электролизерах: 1, 2 – электролизеры для проведения процессов цементации и электролиза; 3 – пробирка с исходным раствором $\text{Yb}^{+177}\text{Lu}$; 4 – пробирка для сбора очищенного раствора с ^{177}Lu ; 5, 7 – электромагнитные клапаны; 6, 8, 9 – перистальтические насосы для перекачки растворов и перемешивания; 10, 11 – электромагнитные клапаны; 12, 13 – сосуды для сбора отработанной ртути и амальгамы; 14, 15 – электроды (анод – Pt, катод – ртутный)

После перемешивания в ячейку 1 заливали амальгаму натрия и проводили цементацию иттербия с повышением рН раствора. Значение рН контролировали с помощью рН-метра. Когда значение рН достигало ~6,0, амальгаму натрия с помощью клапана 10 удаляли и перистальтический насос 6 выключали. В ячейку 1 вносили 5 мл Hg и в течение 45 мин проводили электролиз ($I = 1,4$ А и $U = 6-7$ В). Электролиз проводили при температуре $+5^{\circ}\text{C}$ с охлаждением ячейки водой со льдом. Затем ртуть из электролизера удаляли, а 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 вносилась порция 3 М HCl для доведения рН раствора до 1,0. Затем раствор из пробирки 4 направляли на хроматографическую колонку (операция 12) для концентрирования и очистки ^{177}Lu от микропримесей (Hg^{2+} , 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 – ~40. Длительность процесса составила 3–4 ч. На четырех ступенях разделения концентрация иттербия снижалась в 10^5-10^6 раз, что соответствует требованиям процесса меченения биоорганических молекул.

Обсуждение и выводы

Из литературных данных следует, что на одной-двух стадиях электролиза или цементации нельзя

Работа выполнена в рамках Государственного контракта № 14.607.21.0041 от «22» июля 2014 г. 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., 2014. С. 60.
2. Kuznetsov R., Andreyev O., Tarasov V. et al. Production of ^{177}Lu at JSC RIAR / The collection of abstracts on 7th International Conference on Isotopes, 4–8 Sep., 2011, Moscow, Russia. S. 26.
3. Le Van So, Morcus N., Zaw M. et al. // J Radional. Nucl. Chem. 2008. Vol. 277. N 3. P. 651.
4. Horwitz E.P., McAlister D.R., Bond A.H. et al. // Appl. Radiat. Isot. 2005. Vol. 63. Issue 1, July. P. 23.
5. 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.
6. Chakravarty R., Das T., Dash A., Venkatesh M. // Nucl. Med. Biol. 2010. Vol. 37. P. 811.
7. Cieszykowska I., Zoltowska M., Mielcarski M. // SOP Transact. Appl. Chem. Vol. 1. N 2. July 2014. P. 6.
8. Lebedev N.A., Novgorodov A.F., Misiak R. et al. // Appl. Radiat. Isot. 2000. Vol. 53. P. 421.
9. Карякин Ю.В. Ангелов И.И. Чистые химические вещества. М., 1955. С. 431.
10. Рязанцев Е. П., Насонов В.А., Егоренков П.М. и др. Современное состояние и перспективы использования реактора ИР-8 РНЦ «КИ» / Мат-лы междунар. науч.-техн. конф. «Исследовательские

добиться необходимой очистки от иттербия. Поэтому была опробована и хорошо себя зарекомендовала схема с четырьмя последовательными ступенями: цементация, электролиз и цементация, электролиз (проводят в двух электролитических ячейках). С одной стороны, в процессе цементации идет увеличение рН раствора до 6–7 и выше и значение рН можно регулировать временем цементации. С другой стороны, в процессе электролиза рН раствора снижается до 3–4. Последовательное проведение этих операций позволяет избежать корректировки рН раствора.

Электролиз и цементацию проводили в специально изготовленных электролизерах. Передача раствора из ячейки в ячейку и перемешивание раствора осуществлялось с помощью перистальтического насоса.

Выход ^{177}Lu составил ~70%. Коэффициент очистки на четырех ступенях (10^5-10^6) обеспечивает возможность использовать полученный ^{177}Lu для метки биоконъюгатов, обладающих эффектом адресной доставки. Примесь долгоживущего радионуклида ^{177m}Lu не зарегистрирована.

На следующем этапе работы планируется уменьшить потери ^{177}Lu за счет организации процесса в четыре стадии на одной электролитической ячейке, а также снизить трудоемкость процесса.

Авторы статьи выражают благодарность А.С. Салтанову за изготовление и комплектацию оригинальных экспериментальных ячеек цементации-электролиза и Д.А. Керсновскому за помощь в графическом оформлении работы.

реакторы в XXI в.». Москва, 20–23 июня 2006 г. М., 2006.

11. Ponsard B. Medical radioisotope production in

research reactors. 5th Symposium on Medical Radioisotopes 2015–2020: production and transportation challenges. May 5, 2015.

Поступила в редакцию 10.09.15

ELECTROCHEMICAL METHOD FOR PRODUCING RADIONUCLIDE Lu-177 WITH HIGH SPECIFIC ACTIVITY

P.P. Boldyrev, A.V. Kurochkin, R.F.Nurtdinov, M.A. Proshin, D.Y. Chuvilin, Y.A. Yashin

(National Research Centre «Kurchatov Institute»; Chemistry Department, M.V. Lomonosov Moscow State University)

The modified method of the isolation of radionuclide ^{177}Lu obtained from irradiated by thermal neutrons Yb-176 target is proposed. The method consists of the combination of two electrochemical processes – cementation of ytterbium acetate-chloride solution to the sodium amalgam and subsequent electrolysis of ytterbium solution in separate electrolytic cell without adjusting the solution. The electrochemical set-up consisting of 2 cells gave the purification factor of ^{177}Lu from ytterbium at level of 10^5 – 10^6 , which allows using ^{177}Lu of such quality for labeling bioorganic molecules.

Key words: NCA 177-lutetium, ytterbium-169, cementation, electrolysis with mercury cathode, the electrochemical cleaning method, separation of radionuclides.

Сведения об авторах: *Болдырев Петр Петрович* – гл. специалист лаборатории радиохимии Национального исследовательского центра «Курчатовский институт» (bol-rev@mail.ru); *Курочкин Александр Вячеславович* – вед. технолог лаборатории радиохимии Национального исследовательского центра «Курчатовский институт» (kurochkin_av@nrcki.ru); *Нуртдинов Руслан Фаритович* – инженер-исследователь лаборатории радиохимии Национального исследовательского центра «Курчатовский институт» (nurtdinov@list.ru); *Прошин Михаил Алексеевич* – зав. лабораторией радиохимии Национального исследовательского центра «Курчатовский институт», кандидат физ.-матем. наук (m_proshin@mail.ru); *Чувиллин Дмитрий Юрьевич* – зам. руководителя Курчатовского комплекса физико-химических технологий по научной работе Национального исследовательского центра «Курчатовский институт», профессор кафедры медицинской физики физического факультета МГУ имени М.В. Ломоносова, докт. физ.-мат. наук, профессор (chuvilin_dy@nrcki.ru); *Яшин Юрий Анатольевич* – ст. науч. сотр. лаборатории прецизионной спектроскопии Национального исследовательского центра «Курчатовский институт» (lps403@mail.ru).