

# Регенерация иттербия, обогащенного иттербием-176 из отработанных облученных образцов иттербия-176, в форме хлорида.

Усаров З.О., Абдукаюмов А.М., Рихсиев А.З., Ахмедов Ж.А., Шеров О.О.

Государственное предприятие «РАДИОПРЕПАРАТ» ИЯФ АН РУз, Узбекистан, Ташкент

zafar.usarov@yandex.ru

## ВВЕДЕНИЕ

На сегодняшний день одним из перспективных направлений развития современной онкологии является радионуклидная терапия, с применением целенаправленных радиофармацевтических препаратов т.е. таргетного воздействия на опухолевые ткани. Для синтеза таких целенаправленных радиофармпрепаратов подходит радионуклид  $^{177}\text{Lu}$  с высокой удельной активностью, обладающий оптимальными ядерно-физическими характеристиками со средним периодом полураспада ( $T_{1/2} = 6,7$  суток); приемлемой энергией  $\beta$ -частиц (максимум 0,5 МэВ), что позволяет уничтожать небольшие опухоли и метастазы, не затрагивая здоровые ткани; мягкое сопутствующее  $\gamma$ -излучение с достаточной энергией для визуализации. На сегодняшний день в мировой практике радионуклид лютеция-177 с высокой удельной активностью близкой к теоретической получают облучением мишени иттербия обогащенного (со степенью обогащения >96%) стабильным изотопом иттербия-176. Как правило стоимость высокообогащенных стабильных изотопов велики. Помимо этого, ещё и доступность высокообогащенных стабильных изотопов является не всегда возможным. В связи с этим при получении радионуклида  $^{177}\text{Lu}$ , без носителя облучением обогащенного  $^{176}\text{Yb}$  очень важно разработать технологию регенерации  $^{176}\text{Yb}$  из отработанных облученных мишеней, при которой потеря сырья-мишени  $^{176}\text{Yb}$  была минимальной.

По данным известного способа [1] регенерации иттербия, обогащенного иттербием-176, заключающейся, в сорбции фракции раствора  $\text{Yb}/\alpha\text{-HIBA}$  обогащенного иттербием-176 ( $^{176}\text{Yb}$ ), подкисляют до значения pH=1. Затем подкисленный раствор загружают в колонку, заполненную смолой DGA от Eichrom. При этом максимальная загружаемая масса  $^{176}\text{Yb}$  не должно превышать 50% от общей емкости смолы. После этого колонку промывают 1,0 М раствором  $\text{HNO}_3$  и  $^{176}\text{Yb}$  элюируют 0,1 М раствором  $\text{HCl}$ . На следующем этапе  $^{176}\text{Yb}$  количественно осаждают с 10-кратным количеством щавелевой ( $\text{C}_2\text{H}_2\text{O}_4$ ) кислоты в виде оксалата иттербия [ $^{176}\text{Yb}_2(\text{C}_2\text{H}_2\text{O}_4)_3$ ], отделяют осадок от надосадочного раствора, промывают насыщенным раствором щавелевой кислоты и прокалывают в кварцевой пробирке при 700 °С.

По данным [2] регенерация иттербия, обогащенного иттербием-176 осуществляется после 3-4 циклов сепараций выделений фракции  $^{177}\text{Lu}$  на хроматографической колонке, накопленный  $\text{Yb-76}$ , концентрировалась на колонке с катионообменной смолой AG 50W-X12. И в этой работе регенерируемая колонка была рассчитана на загружаемую мишень не более 50% от общей емкости смолы. pH регенерируемого раствора мишени доводилась примерно до pH=1, с помощью 65%  $\text{HNO}_3$ . После концентрирования  $^{176}\text{Yb}$  на колонке смолу промывали 0,2 М раствором  $\text{HNO}_3$ . Затем  $^{176}\text{Yb}$  элюировали 4 М раствором  $\text{HNO}_3$  и выпаривания в атмосфере  $\text{N}_2$ . Полученный регенерированный раствор  $^{176}\text{Yb}$  около 60 мл затем упаривали досуха.

В обоих случаях регенерируемое количество иттербия исчисляются миллиграммовыми количествами. Кроме этого, в процессе регенерации  $^{176}\text{Yb}$  после очистки раствор с  $^{176}\text{Yb}$  выделяется осаждением в виде оксалата, что приведет к потере  $^{176}\text{Yb}$ , а для очистки  $^{176}\text{Yb}$  от оксалата, осадок прокалывают и получают  $^{176}\text{Yb}$  в форме оксида  $^{176}\text{Yb}_2\text{O}_3$ , что для получения  $^{176}\text{Yb}$  в форме хлорида необходим дополнительный процесс растворения в концентрированной соляной кислоте после облучения и упаривание до сухого остатка, а это усложняет способ регенерации и приведет к снижению технологического выхода.

В этой работе приведена методика регенерации граммовых количеств иттербия обогащенного изотопом иттербия-176 в форме хлорида с высоким радиохимическим выходом и обеспечением при этом высокой химической чистоты.

## Экспериментальная часть

### Материалы и оборудование

В качестве регенерируемого материала использовали облученный иттербий, обогащенного по иттербию-176 (99,8%) использованный для получения субстанции «Лютеция хлорид ( $^{177}\text{LuCl}_3$ ) с  $^{177}\text{Lu}$ , без носителя».

Реактивы: Все реактивы и лабораторные реагенты, использованные в работе, были в высшей степени чистоты (если не указано иное).

Радиохимические процедуры для выделения, очистки и концентрирования обогащенного иттербия-176, осуществлялись методом экстракционной хроматографии. В качестве экстрагента, в экспериментах был использован ди-2-этилгексилортофосфорная кислота (Д2ЭГФК), а в качестве разбавителя экстрагентов использованы органические растворители – о-ксилол, бензол.

Коммерческая Д2ЭГФК подвергалась предварительной очистке от моно фракции способом, описанным в работе [3]. В качестве носителя жидкого экстрагента, в случае экстракционно-хроматографических экспериментов, использовали порошок фторопласт-4 ФТ(4) с размерами частиц  $\geq 38$  мкм. Твердый экстрагент Д2ЭГФК/ФТ(4) для экстракционной хроматографии приготовили согласно методики [3].

Экстракционно-хроматографическая колонка имела размеры d=1,8 мм и H= 550 мм.

Контроль за процессом сорбции и десорбции при экстракционной хроматографии осуществлен прибором ДРГ, подключенный к самописцу, а детектор ДРГ подключен на линию элюата на выходе хроматографической колонки. Количественные измерения иттербия-176 осуществляли измерением активностей радионуклида иттербия-175 на гамма спектрометрическом устройстве АСПЕКТ СУ-03П с полупроводниковым Ge(Li) детектором.

## Получение радиофармацевтического препарата [ $^{177}\text{Lu}$ ]-PSMA-617

### Результаты и обсуждения

#### Регенерация иттербия обогащенного иттербием-176

Для регенерации иттербия обогащенного иттербием-176, накопленные из 6 циклов [4], отработанных растворов иттербия-176 – уксуснокислый раствор амальгамы-иттербия-176 по 100 мл объемом  $\sum v = 600$  мл, и растворы фракции с  $^{176}\text{Yb}$ - $\alpha\text{-HIBA}$  после выделения фракции  $^{177}\text{Lu}$  [5], содержащий в общей сложности 6 г  $^{176}\text{Yb}$ , объединяют и подкисляют 6,0 М раствором  $\text{HCl}$  до значения pH=2,5. После, полученный раствор пропускают через хроматографическую колонку со скоростью 10 мл/мин. Контроль сорбции осуществляется детектированием радионуклидом  $^{175}\text{Yb}$ . Хроматографическую колонку заполняют твердым экстрагентом, состоящий из Д-2-ЭГФК/ФТ-4 в соотношении 1:2, приготовленным импрегнированием жидкого экстрагента (катионита) Д-2-ЭГФК на набухшей в этиловом спирте фторопласт-4 с размерами частиц  $\geq 35$  мкм. Для смывания остатков ионов  $\text{NH}_4^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\alpha\text{-HIBA}^-$  и  $\text{Cit}^{3-}$  и возможных двухвалентных катионов, такие как  $\text{Zn}^{2+}$ ,  $\text{Cu}^{2+}$  промывают колонку с той же скоростью, последовательно тремя свободными объемами колонки 0,005; 0,5; 1,0 М растворами  $\text{HCl}$  соответственно. Затем  $^{176}\text{Yb}$  элюируют из хроматографической колонки 6,0 М раствором  $\text{HCl}$ , изменив направление потока раствора элюента снизу вверх (восходящим) со скоростью потока 2,0 мл/мин. Полученный раствор  $^{176}\text{YbCl}_3$  в 6,0 М  $\text{HCl}$  пропускают через анионообменную колонку для очистки от возможных следов  $\text{Fe}^{3+}$  и упаривают раствор на ротационном испарителе до суха в режиме вращения и разрежения 10 Па при температуре 80 °С.

В результате получают 5,85 г  $^{176}\text{Yb}$  в форме хлорида с химическим выходом более 97%.

В таблице 1 приведены результаты сорбции подкисленных отработанных растворов иттербия-176 концентрацией 4,5 мг/мл до различного значения pH на хроматографическую колонку, заполненную твердым экстрагентом Д-2-ЭГФК/фторопласт-4.

Таблица-1. Зависимость сорбции отработанных растворов иттербия-176 при разной кислотности, pH

Подкисление отработанных растворов $^{176}\text{Yb}$ , pH	Объемная активность не сорбированного $^{175}\text{Yb}$ , (мКи/мл)	Общая активность не сорбированного $^{175}\text{Yb}$ , мКи	Сорбция $^{176}\text{Yb}$ на хроматографическую колонку, %
pH -1,0	0,04	45,9	85,8
pH -1,3	0,029	39,15	87,9
pH -1,5	0,0192	25,92	92,0
pH -2,0	0,0092	12,32	96,2
pH -2,5	0,0036	4,86	98,5
pH -3,0	0,094	12,7	96,08
pH -3,5	0,03	40,5	87,5

Исходя из результатов эксперимента, приведенных в таблице, видно, что оптимальным значением подкисления, отработанных растворов иттербия для сорбции на хроматографическую колонку, является значение pH -2,5, что составляет 98,5%. Тогда как при подкислении значения pH 3,5, процент сорбции иттербия снижается до 87 %, а при подкислении раствора до pH -1,0 -1,3, процент сорбции также снижается до 85,0%.

Результаты проведенных серий экспериментов показали, что при сорбции  $^{176}\text{Yb}$  из отработанных растворов иттербия-176, подкисленной 6,0 М раствором  $\text{HCl}$  до значения pH=2,5 на хроматографическую колонку, заполненную твердым экстрагентом, состоящий из Д-2-ЭГФК/фторопласт-4 с размерами частиц  $\geq 35$  мкм самым оптимальным являлась скорость потока раствора 10 мл/мин. Для достижения максимального элюирования  $^{176}\text{Yb}$  с минимальным затрачиванием времени из хроматографической колонки были исследованы влияния скорости и режима элюирования  $^{176}\text{Yb}$ . Результаты показали, что при нисходящем элюировании, время и объем элюируемого раствора больше, чем в восходящем режиме элюирования. Это объясняется, по-видимому, тем, что при сорбции иттербия колонка насыщается с верха вниз, а при элюировании с низу в верх, т.е. восходящим методом, уменьшается расстояние элюирования. Самое главное способствует равномерному движению раствора по колонке, минуя образования щелей в колонке, тем самым снижая время элюирования и количество элюента. Контроль сорбции и элюирования осуществлялся детектированием радионуклидом  $^{175}\text{Yb}$ .

## Заключение.

Исследована сорбция, отработанных растворов иттербия из облученных образцов иттербия-176 с различной кислотности растворов на хроматографическую колонку, заполненную твердым экстрагентом Д-2-ЭГФК/фторопласт-4.

Установлены условия сорбции, отработанных растворов иттербия из облученных образцов иттербия-176 и режим десорбции иттербия, обогащенного иттербием-176.

Таким образом, из полученных результатов работы можно сделать вывод о пригодности технологии регенерации отработанных растворов иттербия, из облученных образцов иттербия-176.

Данная технология регенерации иттербия, из отработанных облученных образцов, обогащенного иттербием-176 (растворов) внедрен в производство, и полученный продукт высокого качества используется при производстве субстанции «Лютеция хлорид ( $^{177}\text{LuCl}_3$ ) с  $^{177}\text{Lu}$ , без носителя» ГП «Радиопрепарат».

В таблице 2 приведены проценты сорбции иттербия-176, из объединенного раствора отработанных растворов иттербия-176 на хроматографическую колонку с твердым экстрагентом Д-2-ЭГФК/ФТ-4 с изменением скорости потока пропускания раствора (сорбции), а в таблице-3 влияние скорости и режима элюирования  $^{176}\text{Yb}$  из хроматографической колонки 6,0 М раствором  $\text{HCl}$ .

Таблица-2. Влияние скорости потока раствора на сорбцию иттербия-176.

Скорость потока раствора при сорбции $^{176}\text{Yb}$ pH -2,5; мл/мин.	Время сорбции, мин	Сорбция $^{176}\text{Yb}$ на хроматографическую колонку, %
2,0	675	99,0 ± 0,5
4,0	337,5	99,0 ± 0,5
6,0	225	98,5 ± 0,5
8,0	168,75	98,5 ± 0,5
10,0	135	98,5 ± 0,5
12,0	112	96,8 ± 0,5

Таблица-3. Влияние скорости и режима элюирования (десорбции) иттербия-176.

Скорость элюирования $^{176}\text{Yb}$ ; мл/мин.	Время/Объем нисходящего элюирования, мин/мл	Время/Объем восходящего элюирования, мин/мл
1,0	100/100	80/80
2,0	150/300	50/100
4,0	115/460	40/160
6,0	100/600	35/210

## REFERENCES

1. TECHNISCHE UNIVERSITÄT MÜNCHEN // Lehrstuhl für Radiochemie// Production of non carrier added (n.c.a.)  $^{177}\text{Lu}$  for radiopharmaceutical applications//Christoph Barkhausen Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Chemie der Technischen Universität München zur Erlangung des akademischen Grades eines, Doktors der Naturwissenschaften (Dr. rer. nat.), genehmigten Dissertation.
2. Moreno, Josue. 2009.
3. Отчет Института Атомной Энергии имени И.В Курчатова «Новый эффективный метод получения ди-2-этилгексилфосфорной кислоты (Д2ЭГФК) в чистом виде» – Москва, 1975, №12/13.- 58 с.
4. Решение о выдаче патента на полезную модель FAP 2020 0337.
5. Патент UZ № IAP 05930