

УДК 539.17.02+621.039.8

СОВРЕМЕННЫЕ СПОСОБЫ ПОЛУЧЕНИЯ МЕДИЦИНСКОГО РАДИОНУКЛИДА ^{177}Lu

© 2023 г. М. В. Желтоножская^{1,*}, А. П. Черняев¹, П. Д. Ремизов¹, Д. А. Юсюк¹

¹Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова, Москва, Россия

*E-mail: zhelton@yandex.ru

Поступила в редакцию 28.03.2023 г.

После доработки 28.03.2023 г.

Принята к публикации 15.06.2023 г.

^{177}Lu стал одним из важнейших терапевтических радионуклидов в ядерной медицине за последние десятилетия из-за его высокого тераностического потенциала. Представлен обзор современных способов получения этого перспективного медицинского радиоизотопа. Рассматриваются как традиционные способы получения ^{177}Lu в реакторах, так и способы получения на ускорителях тяжелых заряженных частиц и ускорителях электронов. Проведен анализ текущего состояния рассматриваемых методов, основные проблемы и предпосылки для их развития.

DOI: 10.56304/S1992722323040180

ОГЛАВЛЕНИЕ

Введение

1. Реакторные методы

1.1. Прямой способ получения ^{177}Lu

1.2. Непрямой способ получения ^{177}Lu из ^{176}Yb

2. Получение ^{177}Lu на ускорителях тяжелых заряженных частиц

2.1. Получение ^{177}Lu при облучении мишеней иттербия дейтронами

2.2. Другие реакции получения ^{177}Lu из мишеней иттербия

2.3. Получение ^{177}Lu из природного гафния и тантала на ускорителе протонов

3. Фотоядерные реакции

3.1. Получение ^{177}Lu из мишеней гафния

3.2. Получение ^{177}Lu из мишеней тантала

Заключение

ВВЕДЕНИЕ

В последние годы в ядерной медицине особое внимание уделяется концепции индивидуализированной медицины, а именно, созданию плана лечения пациента с опорой на уникальные биохимические характеристики его организма и обмен веществ. Такой подход принято называть тераностикой (терапия + диагностика) [1, 2]. Он заключается в использовании одного и того же радиофармацевтического препарата (РФП), меченного сначала диагностическим изотопом, а потом —

терапевтическим. На этапе диагностики можно получить данные о скорости роста новообразования, риске метастазирования, потенциальном ответе патологического антигена в патологических очагах, их количестве и локализации, а также о фармакокинетике используемого РФП в организме пациента. Исходя из этой информации, рассчитывается активность терапевтического РФП, достаточная для достижения лечебного эффекта в злокачественных новообразованиях, но относительно безопасная для органов выделительной системы и других критических органов пациента.

Наиболее известной тераностической парой радионуклидов, которая широко применяется в ядерной медицине, является пара ^{68}Ga — ^{177}Lu . В комбинации с различными РФП этими радиоизотопами лечится в первую очередь метастазирующий рак предстательной железы и различные виды нейроэндокринных опухолей [3–6]. В разработке находится большое количество молекулярных переносчиков различного типа, направленных на другие антигены и рецепторы, которые могут быть использованы в тераностике.

^{177}Lu обладает высоким потенциалом для применения в тераностике благодаря своим радионуклидным характеристикам. Период полураспада 6.7 сут является оптимальным для выведения РФП из крови с последующим накоплением в патологических очагах. Кроме этого он испускает β -частицы низкой и средней энергии 176 кэВ (12.2%), 380 кэВ (9.1%), 498 кэВ (79.3%), что соответствует пробегу в мягких тканях до ~2.5 мм и

позволяет локализовать дозу в малой области вокруг патологического очага, не создавая дополнительную дозовую нагрузку на окружающие здоровые ткани [7].

Другой важной особенностью ^{177}Lu является наличие γ -переходов с энергиями 71.65 кэВ (0.15%), 112.95 кэВ (6.40%), 208.37 кэВ (11.1%), 249.7 кэВ (0.212%), 321.3 кэВ (0.219%), сопровождающих его радиоактивный распад. Испускание γ -квантов низкой энергии позволяет визуализировать его распределение и кинетику выведения методами сцинтиграфии или однофотонной эмиссионной компьютерной томографии, а также позволяет проводить дозиметрию до и в процессе лечения [8].

Лютеций существует исключительно в степени окисления +3 и обычно образует девять комплексных соединений [9]. Это свойство дает возможность для радиоактивного мечения различных носителей, в том числе небольших молекул, а также пептидов, белков и антител со специфическими характеристиками для радиотерапии.

При наработке медицинских радионуклидов важными факторами являются стоимость и доступность материала мишени, производственные мощности и логистика, способы радиохимического выделения, количество образующихся примесей и радиоактивных отходов, удельная активность нуклида (Бк/мг), образующегося при помощи указанного способа получения, а также его радиохимическая чистота. Источниками получения медицинских радионуклидов являются ядерные исследовательские реакторы и циклотронные установки, использующие протоны, дейтроны и α -частицы. На подъеме находятся исследования фотоядерных реакций и внедрение использования линейных ускорителей электронов как альтернативных каналов получения перспективных медицинских изотопов. В то же время в ряде публикаций отмечается, что недостаточная проработка технологических и экономических факторов различных способов получения ^{177}Lu ограничивает возможности его широкого применения [9, 10]. Поэтому данная работа посвящена обсуждению используемых стратегий получения ^{177}Lu и альтернативных подходов, которые могут иметь значительный потенциал в обозримом будущем.

1. РЕАКТОРНЫЕ МЕТОДЫ

В настоящее время наиболее эффективными считаются два метода получения ^{177}Lu с использованием потоков нейтронов: прямой способ в реакции $^{176}\text{Lu}(n, \gamma)^{177}\text{Lu}$ и косвенный – в реакции $^{176}\text{Yb}(n, \gamma)^{177}\text{Yb}$ с последующим распадом ^{177}Yb на дочерний ^{177}Lu [11].

1.1. Прямой способ получения ^{177}Lu

Главное преимущество прямого метода заключается в большом сечении захвата тепловых нейтронов ^{176}Lu (2407 бн). Еще одним явным преимуществом является то, что не нужно отделять целевой радионуклид от исходного материала мишени, в качестве которого в основном используют оксид лютеция $^{176}\text{Lu}_2\text{O}_3$. Это соединение обладает хорошей химической стойкостью и жаропрочностью для проведения облучения в реакторе. Для облучения в реакторе исходный материал мишени в виде порошка герметично упаковывают в ампулы из кварца высокой чистоты и помещают в алюминиевую капсулу, которая запаивается электронно-лучевой сваркой [12]. Процедура обработки мишеней после облучения не занимает много времени, так как достаточно простого растворения мишени в HCl при небольшом нагревании, после чего проводят синтез РФП [9].

Однако для получения максимально возможной удельной активности и, соответственно, введения оптимальных количеств соответствующего РФП пациенту требуется высокая удельная активность радионуклида. Удельная активность целевого радиоизотопа зависит от множества факторов – от степени обогащения мишени, времени облучения, потока и энергии нейтронов. Так как природный лютеций состоит из смеси двух изотопов: ^{175}Lu (97.4%) и ^{176}Lu (2.6%), то для достижения удельной активности ^{177}Lu , достаточной для решения задач ядерной медицины, необходимо использование обогащенных мишеней (до 60–82% по ^{176}Lu) [11].

Из проведенных оценок изменения удельной активности ^{177}Lu с поправкой на выгорание было установлено, что период облучения, при котором достигается максимальный выход ^{177}Lu , не обеспечивает его максимально возможной удельной активности. Исследования показали, что удельная активность ^{177}Lu с поправкой на выгорание выходит на максимум после ~21 сут облучения при условиях использования обогащенной мишени (82% по ^{176}Lu) и потоке тепловых нейтронов $1.2 \times 10^{14} \text{ см}^{-2} \cdot \text{с}^{-1}$ и составляет ~740–1110 ГБк/мг (20–30 Ки/мг), тогда как теоретическое значение удельной активности ^{177}Lu – 4.07 ТБк/мг (110 Ки/мг). То есть только 25% ядер в облученной мишени являются ^{177}Lu , а 75% – стабильными примесями $^{175,176}\text{Lu}$. Тем не менее за счет увеличения плотности потока нейтронов можно повысить удельную активность ^{177}Lu , но и в этом случае максимальная достижимая удельная активность ^{177}Lu будет составлять ~70% от теоретического значения. Кроме того, ядерные реакторы с высокой плотностью потока нейтронов доступны в ограниченном числе стран [9, 11, 13].

Медицинский радиоизотоп со сниженной удельной активностью называется “ ^{177}Lu с носителем” (carrier added ^{177}Lu (^{177}Lu c.a.) – *англ.*) [14]. В результате введения в биомолекулы метки “ ^{177}Lu с носителем” активность, передающаяся биомолекулам в расчете на их количество, значительно снижается. С учетом ограниченного числа рецепторов, присутствующих на поверхности опухоли, использование “ ^{177}Lu с носителем” приводит к неудовлетворительным результатам терапии или вызывает побочные эффекты.

Еще одним недостатком прямого способа получения ^{177}Lu является образование долгоживущего изомера $^{177\text{m}}\text{Lu}$ ($T_{1/2} = 160.1$ сут) в реакции $^{176}\text{Lu}(n, \gamma)^{177\text{m}}\text{Lu}$ ($\sigma = 2$ бн). При оптимизированных условиях производства значения соотношения $^{177\text{m}}\text{Lu}/^{177}\text{Lu}$ меняются в интервале 0.01–0.02% [15].

Обычная терапевтическая доза ^{177}Lu составляет от 7 до 9 ГБк. Если отношение $^{177\text{m}}\text{Lu}/^{177}\text{Lu}$ равно 0.02%, следовательно, пациент будет получать дополнительную дозовую нагрузку от активности $^{177\text{m}}\text{Lu} \sim 1.4–1.8$ МБк [9, 11].

Длительный период полураспада $^{177\text{m}}\text{Lu}$ также осложняет обращение с радиоактивными отходами в лаборатории: в процессе обработки и радиоактивного мечения потери радиоактивности, как правило, составляют от 2 до 5% активности ^{177}Lu , что соответствует активности $^{177\text{m}}\text{Lu}$ 28–90 кБк. Ввиду допустимого предела выбросов для отходов $^{177\text{m}}\text{Lu}$ 10 Бк/г все лабораторные радиоактивные отходы необходимо собирать в регламентированные контейнеры и содержать на временном хранении до уменьшения активности $^{177\text{m}}\text{Lu}$ до допустимых значений. Кроме того, примерно 80% введенной дозы (1.45 МБк $^{177\text{m}}\text{Lu}$) после введения РФП, меченного ^{177}Lu , выделяется с мочой. Активность, выделяемая больным с экскрементами, попадает в резервуар для сточных вод, где существует значительная вероятность накопления $^{177\text{m}}\text{Lu}$.

Тем не менее, несмотря на все перечисленные недостатки, в настоящее время наиболее распространенным и экономически доступным изотопом является “ ^{177}Lu с носителем”, используемый в центрах ядерной медицины.

1.2. Непрямой способ получения ^{177}Lu из ^{176}Yb

^{177}Lu является продуктом распада ^{177}Yb ($T_{1/2} = 1.91$ ч), что позволяет получать изотоп ^{177}Lu в реакции $^{176}\text{Yb}(n, \gamma)^{177}\text{Yb} \rightarrow ^{177}\text{Lu}$. В этом случае целевой радионуклид является нуклидом элемента, отличного от исходного ^{176}Yb и поэтому его можно выделять при помощи радиохимических методов в форме, свободной от носителя (“свободный от носителя ^{177}Lu ”, no carrier added ^{177}Lu (^{177}Lu n.c.a.) –

англ.). Таким образом, можно получать ^{177}Lu с очень высокой радиоизотопной чистотой и высокой удельной активностью [14].

Природный иттербий состоит из семи стабильных изотопов: ^{168}Yb (0.13%), ^{170}Yb (3.0%), ^{171}Yb (14.2%), ^{172}Yb (21.8%), ^{173}Yb (16.1%), ^{174}Yb (31.9%) и ^{176}Yb (12.9%), поэтому облучение в реакторе природной смеси изотопов иттербия не целесообразно, так как в (n, γ)-реакциях на ^{168}Yb и ^{174}Yb образуются изотопы ^{169}Yb ($T_{1/2} = 32.0$ сут) и ^{175}Yb ($T_{1/2} = 4.2$ сут). Их присутствие увеличивает суммарную активность облученной мишени, усложняет дальнейшую работу с ней и увеличивает количество радиоактивных отходов выделения ^{177}Lu . Вместе с тем продуктом распада ^{175}Yb является стабильный изотоп ^{175}Lu , который будет уменьшать удельную активность ^{177}Lu в конечном продукте.

С учетом перечисленного выше и низкого уровня выгорания ^{176}Yb в процессе наработки потенциал использования мишеней иттербия, обогащенных по ^{176}Yb до ~97%, оценивается как перспективный. Облучая в реакторе обогащенные иттербиевые мишени, можно наработать ^{177}Lu с максимальной удельной активностью >2.96 ТБк/мг (80 Ки/мг) и максимально возможной радионуклидной чистотой. Кроме того, при этом способе получения ^{177}Lu исключено присутствие долгоживущих радиоактивных примесей, таких как $^{177\text{m}}\text{Lu}$, его максимальная концентрация достигает $<10^{-5}\%$. Следовательно, полученный данным методом ^{177}Lu имеет более длительный срок хранения (до 2 нед) за счет отсутствия заметного снижения удельной активности, что позволяет использовать наиболее распространенные реакторные установки со средней плотностью потока нейтронов.

В качестве химической формы мишени для реализации этого способа получения был выбран оксид иттербия [9], так как использование металлического иттербия исключено, поскольку он легко окисляется. Кроме того, необходимость применения концентрированных кислот для растворения мишени металлического иттербия после облучения демонстрирует нецелесообразность такого подхода. Поэтому Yb_2O_3 остается единственным подходящим материалом, он не только обладает достаточной химической стабильностью и жаропрочностью для облучения на реакторе, но и позволяет использовать разбавленные кислоты для пострадиационной обработки.

Несмотря на перечисленные достоинства, не прямой способ сопряжен с целым рядом сложностей, первая из них – это меньшее сечение захвата нейтронов ядрами ^{176}Yb , которое составляет всего 2.5 бн, что приводит к необходимости ис-

пользования больших масс мишени для производства достаточного количества ^{177}Lu [16].

Отдельной проблемой является радиохимическое выделение из макроскопических количеств иттербия микроскопических количеств ^{177}Lu , при этом соотношение масс нуклидов ^{177}Lu и ^{176}Yb в мишенях меняется в диапазоне от $1 : 10^2$ до $1 : 10^{10}$. Так как целевой и исходный нуклиды представляют собой два соседних элемента группы лантаноидов, вследствие сходных характеристик константы устойчивости ионов металлов с тем или иным лигандом имеют лишь незначительные различия. Однако такие лиганды могут обеспечить потенциал для разделения этих двух ионов с помощью либо ионообменной хроматографии, либо метода экстракции растворителем [7, 17, 18].

Благодаря полностью заполненной подоболочке $4f$, в отличие от лютеция, степень окисления Yb^{2+} относительно стабильна. Свойства Yb^{2+} очень похожи на свойства катионов металлов второй группы, такие как Ca^{2+} и Sr^{2+} . Следовательно, Yb^{2+} образует нерастворимый сульфат, а Lu^{3+} – нет. Именно эти свойства используются для разделения ионов иттербия и лютеция. Основным недостатком метода – разделение не является чистым и требует нескольких циклов для достижения удовлетворительного очищения [9, 17, 18].

Жидкостная экстракция – один из наиболее перспективных методов, часто используемых для радиохимического разделения. Хотя использование этого метода, основанного на разной экстракционной способности лютеция и иттербия кислотными органическими фосфорными экстрагентами, представляется перспективным, однако необходимость многоэтапного процесса, без которого невозможно добиться необходимой степени очистки иттербия от лютеция из-за низкого коэффициента разделения Lu/Yb , ограничивает его широкомасштабное применение [9].

Альтернативой жидкостной экстракции является возможность включения экстрагента или раствора экстрагента в инертный субстрат, который можно использовать в качестве носителя в методе колоночной хроматографии. Важная особенность метода экстракционной хроматографии заключается в том, что он сочетает в себе селективность жидкостной экстракции с простотой эксплуатации и быстротой системы разделения на основе колонки.

В [15, 19] был разработан процесс разделения с помощью экстракционной хроматографии с использованием смолы LN, содержащей диэтилгексил ортофосфорную кислоту. Этот метод эффективен для количественного выделения ^{177}Lu из 10 мг нерадиоактивного иттербия с использованием HCl различных концентраций для последовательного элюирования ^{170}Tm , ^{176}Yb и ^{177}Lu .

Удельная активность полученного этим методом ^{177}Lu оценивалась в 3.7 ТБК/мг (100 Ки/мг) (т.е. 91% от теоретического значения).

Упомянутый метод был переработан [20] и завершился созданием концептуальной технологической схемы, которая оказалась успешной для выделения ^{177}Lu из облученной мишени иттербия массой 300 мг. Процесс основан на использовании двух разных экстракционных смол, а именно, смолы LN2, содержащей 2-этилгексил-2-этилгексил фосфорную кислоту, и смолы, содержащей тетраоктилдигликольамид, сорбированный на Amberchrom® CG-71. Все фракции ^{176}Yb , получаемые на этапах удаления мишени, первичного и вторичного разделения, объединяются вместе и могут быть повторно использованы для облучения потоком нейтронов [9]. Тем не менее цикл работы одной хроматографической колонки для получения ^{177}Lu активностью несколько МБк составляет более 16 ч, а с учетом необходимости повторения стадий процесса получение одной терапевтической дозы может занимать несколько дней [21, 22].

В итоге из-за высоких медицинских требований к удельной радиохимической чистоте ^{177}Lu непрямой способ имеет сложности, связанные с радиохимическим разделением и процедурами очистки, образованием значительного количества радиоактивных отходов, а также очень высокую стоимость.

2. ПОЛУЧЕНИЕ ^{177}Lu НА УСКОРИТЕЛЯХ ТЯЖЕЛЫХ ЗАРЯЖЕННЫХ ЧАСТИЦ

Несмотря на критическое отношение к использованию ускорительных технологий для крупномасштабного производства ^{177}Lu из-за низких сечений ядерных реакций, индуцированных заряженными частицами, в последние годы появился целый ряд работ, посвященный поиску альтернативных каналов получения этого перспективного медицинского изотопа в реакциях с самыми разнообразными налетающими частицами: протонами, дейтронами, ^3H , ^3He , а также α -частицами.

2.1. Получение ^{177}Lu при облучении мишеней иттербия дейтронами

Производство медицинского изотопа ^{177}Lu на пучке дейтронов возможно двумя способами: прямым в реакции $^{176}\text{Yb}(d, n)^{177\text{m,g}}\text{Lu}$ и косвенным – $^{176}\text{Yb}(d, p)^{177}\text{Yb} \rightarrow ^{177\text{g}}\text{Lu}$.

Обе реакции протекают при низком значении пороговой энергии (~5 МэВ). Ранее были получены экспериментальные значения, что при энергии дейтронов от 7.66 до 18.8 МэВ диапазон сечений при прямом процессе меняется от 62.7 до

152.9 мбн, при этом максимальное значение сечения $^{176}\text{Yb}(d, n)^{177\text{m,g}}\text{Lu}$ (224.1 мбн) соответствует энергии дейтронов 11.8 МэВ. Тогда как при непосредственном процессе при энергии дейтронов от 7.66 до 18.8 МэВ диапазон сечений меняется от 68.3 до 232.4 мбн, а максимум реакции $^{176}\text{Yb}(d, p)^{177}\text{Yb}$ приходится на энергию дейтронов 10.97 МэВ [23]. Исходя из этих данных для получения медицинского изотопа лютеция можно использовать реакцию $^{176}\text{Yb}(d, n)^{177\text{m,g}}\text{Lu}$ на высокоэнергетических дейтронах, однако такой подход не позволяет обеспечить требуемую радионуклидную чистоту ^{177}Lu .

При реализации прямого способа происходит образование тех же ядер, что и в реакциях нейтронного захвата на ^{176}Lu , однако образование примеси $^{177\text{m}}\text{Lu}$ при облучении пучком дейтронов оценивается как незначительное [24]. При непосредственном способе получения ^{177}Lu максимальный выход реакции находится в области 10–15 МэВ, т.е. значительно ниже по сравнению с $^{176}\text{Yb}(d, n)^{177\text{m,g}}\text{Lu}$ -реакцией. Это обусловлено тем, что (d, n) -реакция идет через составное ядро и поэтому большую роль играет кулоновский барьер (13 МэВ), а (d, p) — это прямая реакция, и для нее влияние кулоновского барьера незначительно. В связи с этим в [23, 25] показано, что наиболее эффективно использовать $^{176}\text{Yb}(d, p)^{177}\text{Yb}$ -реакцию для дейтронов с энергией 20 МэВ и облучать “толстые” мишени. Представленные расчеты пробега дейтронов в мишени с использованием программного кода “Stopping and Range of Ions in Matter” демонстрируют [24], что дейтрон с энергией 10 МэВ способен проникать на глубину 315 мкм, а пробег дейтрона с энергией 40 МэВ в той же мишени увеличится почти на порядок до 2930 мкм. Таким образом, толщина используемой для облучения мишени должна быть тем больше, чем выше энергия дейтронов. В этих же работах показано, что при этой реакции образуются те же ядра, что и при облучении ^{176}Yb нейтронами, поэтому нежелательная примесь $^{177\text{m}}\text{Lu}$ незначительна.

В качестве материала исходной мишени предлагается использовать обогащенные мишени по иттербию ^{176}Y (до 97%) в виде химического соединения $^{176}\text{Yb}_2\text{O}_3$, которое используется и для наработки лютеция в ядерных реакторах.

Сложности радиохимического выделения ^{177}Lu из мишеней иттербия детально рассмотрены в предыдущем разделе, хотелось бы только отметить, что ввиду небольшого сечения $^{176}\text{Yb}(d, p)^{177}\text{Yb}$ -реакции по сравнению с $^{176}\text{Yb}(n, \gamma)^{177}\text{Yb}$ соотношение Lu/Yb в облученных мишенях в этом случае будет еще меньше.

2.2. Другие реакции получения ^{177}Lu из мишеней иттербия

Для мишеней иттербия были также проведены теоретические оценки сечений других реакций с использованием программных кодов EMPIRE 3.2.3 и TALYS 1.95 [26, 27]. Наибольшее значение сечения по сравнению с другими показала $^{176}\text{Yb}(t, 2n)^{177}\text{Lu}$ -реакция. Для нее максимальное значение составило $\sigma^{\text{max}} = 203.58$ мбн при энергии пучка 10 МэВ ($E^{\text{пор}} = 2.34$ МэВ). Расчеты для реакции $^{176}\text{Yb}(^3\text{He}, pn)^{177}\text{Lu}$ показали ненулевые значения сечений, однако они оказались очень малы по сравнению с другими реакциями. Среди реакций, индуцированных α -частицами, наибольшие значения сечений $\sigma^{\text{max}} = 29.03$ мбн были получены для $^{176}\text{Yb}(\alpha, p2n)^{177}\text{Lu}$ -реакции при энергии α -частиц 10 МэВ. Реакция $^{174}\text{Yb}(\alpha, p)^{177}\text{Lu}$ имеет диапазон значений сечения от 1.2 до 1.4 мбн при энергиях α -частиц свыше 30 МэВ. В результате экспериментальных исследований реакции $^{176}\text{Yb}(\alpha, p2n)^{177}\text{Lu}$ до энергии α -частиц 45 МэВ в [28] было показано, что максимальное значение выхода активности лютеция ^{177}Lu почти на 4 порядка меньше, чем для реакции $^{176}\text{Yb}(d, p)^{177}\text{Yb}$. В связи с такими низкими значениями сечений реакции на α -частицах не рассматриваются в качестве рационального способа получения ^{177}Lu . Кроме того, при энергии α -частиц 45 МэВ образуется большое количество примесей изотопов Lu, Hf >100%.

2.3. Получение ^{177}Lu из природного гафния и тантала на ускорителе протонов

Природный гафний состоит из шести изотопов: ^{174}Hf (0.16%), ^{176}Hf (5.26%), ^{177}Hf (18.60%), ^{178}Hf (27.28%), ^{179}Hf (13.62%) и ^{180}Hf (35.08%), тогда как природный тантал состоит из смеси одного стабильного изотопа и стабильного изомера: ^{181}Ta (99.99%) и $^{180\text{m}}\text{Ta}$ (0.012%).

При облучении мишеней из природного гафния и тантала образование ^{177}Lu может происходить в результате реакций $^{178}\text{Hf}(p, 2p)^{177}\text{Lu}$ ($E^{\text{пор}} = 7.34$ МэВ), $^{180}\text{Hf}(p, 4\text{He})^{177}\text{Lu}$ ($E^{\text{пор}} = 0$ МэВ) или $^{181}\text{Ta}(p, 3p2n)^{177}\text{Lu}$ ($E^{\text{пор}} = 26.9$ МэВ).

В [29] описаны как экспериментальные, так и теоретические сечения получения ^{177}Lu при облучении мишеней гафния и тантала естественного изотопного состава ускоренными протонами с энергиями 108 и 195 МэВ. Для теоретических расчетов сечений реакций использовали два программных кода: MCNPX 2.5.0 и ORIGEN2S. При энергии протонов 108 МэВ экспериментальное сечение образования ^{177}Lu на естественном гафнии составило 6.2 мбн (MCNPX — 13.96 мбн), на тантале — 2.7 мбн (MCNPX — 1.8 мбн). При

энергии протонов 195 МэВ получено экспериментальное значение сечения образования ^{177}Lu при облучении гафния 19.9 мбн (MCNPX – 18.5 мбн), при облучении тантала 7.9 ± 0.8 мбн (MCNPX – 3 мбн). Полученные результаты показывают, что наиболее эффективным способом получения лютеция ^{177}Lu в реакциях на протонах является облучение естественного гафния. Однако основным ограничением этого способа является наличие примесей. Сечения образования $^{169,170,171,172}\text{Lu}$ в реакциях на ускоренных протонах либо близки к сечению образования ^{177}Lu , либо превышают его на несколько порядков. Эти радионуклиды, за исключением ^{169}Lu и ^{170}Lu , имеют сравнимые с ^{177}Lu периоды полураспада и обнаруживаются в конечном продукте. Большинство из них имеют высокоэнергетическое γ -излучение и могут значительно увеличить вклад в дозовую нагрузку на пациента. Появление примесей $^{170,171}\text{Lu}$ обусловлено не только ядерными реакциями, но и распадом $^{170,171}\text{Hf}$. Так как большая часть примесей появляется в результате распада гафния, то его выделение сразу после облучения позволит достичь более высокой радионуклидной чистоты продукта. Еще одним способом улучшения чистоты целевого радионуклида является снижение вероятности реакций $^{\text{nat}}\text{Ta}(p, xn)$, $^{\text{nat}}\text{Ta}(p, pxn)$ при $n > 5$. При помощи программного кода MCNPX проверялось предположение, что облучение мишеней при более низких энергиях будет способствовать увеличению выхода и радионуклидной чистоты ^{177}Lu . Для мишени из естественного гафния расчеты проводили для энергий протонов 37 и 67 МэВ. Радионуклидная чистота при этом действительно улучшилась, однако выход ^{177}Lu значительно снизился ($\sigma = 0.425$ мбн при энергии 67 МэВ).

Для минимизации каналов ядерных реакций проводились исследования реакций с меньшими энергиями протонов [30]. С этой целью были измерены выходы реакции $^{\text{nat}}\text{Hf}(p, x)^{177}\text{Lu}$ для энергий протонов 6–17 МэВ. Расчеты с помощью программного кода EMPIRE 2.19 с использованием двух разных моделей плотности ядерных уровней (модели Ферми-газа и Гильберта–Камерона) показали, что доминирующим каналом образования ^{177}Lu при таких энергиях является реакция $^{180}\text{Hf}(p, \alpha)^{177}\text{Lu}$. Сечения реакций $^{178}\text{Hf}(p, 2p)^{177}\text{Lu}$ и $^{179}\text{Hf}(p, d + p)^{177}\text{Lu}$ оказались на несколько порядков ниже сечения реакции с вылетом α -частицы. Хотя при увеличении энергии протонов свыше 25 МэВ сечение реакции $^{179}\text{Hf}(p, 3\text{He})^{177}\text{Lu}$ начинает увеличиваться, в диапазоне энергий от 25 до 35 МэВ его вклад все еще остается незначительным. В [30] отмечалось, что кулоновский барьер системы $^{177}\text{Lu} + \alpha$ составляет ~20 МэВ и в случае, если энергия налетающего протона при-

ближается к 20 МэВ, действие барьера ослабевает, и канал испускания α -частиц усиливается. Расчеты прогнозируют максимальное значение сечения этой реакции при энергиях протонов ~24 МэВ. Также было получено максимальное экспериментальное значение выхода ^{177}Lu $\sigma = 0.61$ мбн для энергии протонов 16.6 МэВ [30].

В [31] показано, что максимальный выход активности ^{177}Lu при облучении мишеней естественного гафния составляет 0.8 МБк/мкА·ч при энергии протонов 45 МэВ.

Что касается радиохимического выделения ^{177}Lu из облученных мишеней гафния, опубликованы единичные работы по описанию способов разделения микроколичеств лютеция и макроколичеств гафния [32] и ряд методов разделения эквивалентных количеств этих элементов при выделении из геологических образцов [32, 33]. Первые методики разделения равных количеств Lu^{3+} и Hf^{4+} основывались на ионообменной хроматографии. В результате разделения выход Lu^{3+} составлял 50%, Hf^{4+} – 90%. Низкий выход лютеция был связан с плохим разрешением пиков Lu^{3+} и Yb^{3+} , присутствие которого в элюате нежелательно. Методика была модифицирована, однако число стадий осталось прежним [34].

В последние годы для разделения Lu^{3+} и Hf^{4+} используют метод экстракционной хроматографии с катионообменной и LN смолами. Такой подход применяется в настоящее время разными лабораториями [32, 35].

Перечисленные результаты показывают, что мишени из природного гафния не рационально использовать для получения ^{177}Lu при таких энергиях протонов из-за небольшого выхода. Однако при больших энергиях будут нарабатываться многочисленные радиоактивные примеси. Ситуация может быть улучшена при использовании обогащенных мишеней по ^{180}Hf на пучках протонов с энергией не менее 30 МэВ.

3. ФОТОЯДЕРНЫЕ РЕАКЦИИ

Интерес к исследованиям фотоядерных реакций, особенно реакций с вылетом заряженных частиц, возобновился в последнее десятилетие. Получение радионуклидов на ускорителях электронов намного экономичнее и технологически проще по сравнению с реакторами и циклотронами. Однако использование (γ , n)-реакции как реакции с наибольшим сечением во многих случаях малоперспективно из-за сложности радиохимического отделения целевого радионуклида от нуклида облучаемой мишени, так как они являются нуклидами одного и того же химического элемента. Поэтому исследования фотоядерных реакций с вылетом заряженных частиц, которые

Таблица 1. Способы получения медицинского радиоизотопа ^{177}Lu в реакторах

Ядерная реакция	Оптимальный поток, н/см ² ·с	Примеси	Удельная активность, ГБк/мг	Литература
$^{176}\text{Lu}(n, \gamma)^{177}\text{Lu}$	10^{14}	$^{177\text{m}}\text{Lu}$ (0.01–0.02%), стабильные изотопы $^{175,176}\text{Lu}$ (30–75%)	1100	[9, 16]
$^{176}\text{Yb}(n, \gamma)^{177}\text{Yb} \rightarrow ^{177}\text{Lu}$	10^{13}	Изотопы ^{169}Yb и $^{175}\text{Yb} < 10^{-2}\%$ при использовании обогащенных мишеней ^{176}Yb (97%)	3100*	[11, 14, 38]

*После радиохимического выделения и очистки.

приводят к изменению заряда ядра, открывают перспективы для работы в этом направлении.

3.1. Получение ^{177}Lu из мишеней гафния

При облучении мишеней гафния тормозным излучением фотонов образование ^{177}Lu может происходить в результате реакций $^{178}\text{Hf}(\gamma, p)^{177}\text{Lu}$, $^{179}\text{Hf}(\gamma, pn)^{177}\text{Lu}$ и $^{180}\text{Hf}(\gamma, p2n)^{177}\text{Lu}$.

В [36] было показано, что после облучении оксида гафния естественного изотопного состава тормозными фотонами с граничной энергией 40 МэВ током 10 мкА в облученной мишени содержалось значительное количество примесных изотопов лютетия. Поэтому для получения медицинского изотопа лютетия с минимизацией образования примесей было предложено использовать мишени, обогащенные по ^{178}Hf или ^{179}Hf .

В [37] были получены экспериментальные данные о средневзвешенных по потоку сечениях некоторых реакций с вылетом протона для тормозного излучения с граничной энергией 37 и 55 МэВ. Для тормозного излучения с граничной энергией 37 МэВ для реакции $^{\text{nat}}\text{Hf}(\gamma, pxn)^{177}\text{Lu}$ средневзвешенное сечение оказалось равным 450 мкбн, тогда как для реакций $^{179}\text{Hf}(\gamma, pn)^{177}\text{Lu}$ и $^{180}\text{Hf}(\gamma, p2n)^{177}\text{Lu}$ при облучении тормозным излучением с граничной энергией 55 МэВ средневзвешенные сечения составили 120 и 2 мкбн соответственно.

Проведенные исследования средневзвешенного по потоку сечения реакции $^{178}\text{Hf}(\gamma, p)^{177}\text{Lu}$ с использованием мишени гафния, обогащенной по ^{178}Hf (92%), при облучении тормозными фотонами с граничной энергией 55 МэВ показали результат, равный 800 мкбн [38]. Используя данные о сечениях (γ, pn) - и $(\gamma, p2n)$ -реакций на изотопах $^{179,180}\text{Hf}$, выявили, что одновременно с $^{177\text{g}}\text{Lu}$ при облучении ^{178}Hf образуется не более 0.3% ^{175}Lu и не более 1% ^{176}Lu .

Полученные величины демонстрируют перспективность применения ускорителей электронов для производства ^{177}Lu , особенно при использовании обогащенных мишеней гафния. Отме-

тим, что при наработке ^{177}Lu предлагаемым способом даже при использовании обогащенных мишеней себестоимость облучения на 2–3 порядка ниже, чем при производстве ^{177}Lu в (n, γ) -реакциях. Кроме того, при использовании предлагаемого подхода после радиохимических процедур выделения теряется не более 2% мишени и ее можно повторно использовать для наработки ^{177}Lu [32] в отличие от облучения на реакторах, что также повышает рентабельность производства.

3.2. Получение ^{177}Lu из мишеней тантала

При облучении мишеней гафния тормозным излучением фотонов образование ^{177}Lu может происходить в результате реакций $^{181}\text{Ta}(\gamma, \alpha)^{177}\text{Lu}$.

В настоящей работе были проведены исследования средневзвешенных по потоку сечений выходов (γ, α) -реакции на тантале, они оказались равными 19 и 33 мкбн для тормозного излучения с граничной энергией 40 и 55 МэВ соответственно.

Несмотря на то что выход активности ^{177}Lu в реакции $^{181}\text{Ta}(\gamma, \alpha)^{177}\text{Lu}$ оказался на порядок меньше, чем в реакции $^{178}\text{Hf}(\gamma, p)^{177}\text{Lu}$, использование танталовых мишеней тоже может оказаться эффективным ввиду того, что естественный тантал в отличие от гафния является моноизотопом.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В табл. 1 и 2 для сравнения приведены основные параметры различных способов получения медицинского радиоизотопа ^{177}Lu .

Проведенный анализ демонстрирует, что несмотря на то, что активность ^{177}Lu , нарабатываемая на ускорителях, не может конкурировать с высокими активностями, полученными в нейтронных потоках реакторов, существуют важные преимущества и у методов получения радионуклидов с применением ускорителей электронов. Речь идет о возможности организации производства медицинских изотопов непосредственно в клинике или на уже существующих ускорителях,

Таблица 2. Способы получения медицинского радиоизотопа ^{177}Lu с помощью ускорителей

Ядерная реакция	Энергия излучения, МэВ	Примеси	Выход активности, МБк/мкА·ч·г	Литература
$^{176}\text{Yb}(d, p)^{177}\text{Yb} \rightarrow ^{177}\text{Lu}$	20	$^{177\text{m}}\text{Lu} < 4.5 \times 10^{-3}\%$ при использовании обогащенных мишеней ^{176}Yb (97%)	600	[25]
$^{\text{nat}}\text{Hf}(\gamma, pxn)^{177}\text{Lu}$	55	$^{177\text{m}}\text{Lu} < 1.3 \times 10^{-2}\%$	0.2	[32–37]
$^{178}\text{Hf}(\gamma, p)^{177}\text{Lu}$	55	$^{177\text{m}}\text{Lu} < 0.03\%$ $^{175}\text{Lu} < 0.3\%$, $^{176}\text{Lu} < 1\%$ при использовании обогащенных мишеней ^{178}Hf (92%)	0.8	[38]
$^{181}\text{Ta}(\gamma, \alpha)^{177}\text{Lu}$	55	$^{174}\text{Lu} < 10^{-2}\%$ $^{177\text{m}}\text{Lu} < 0.1\%$ $^{175}\text{Lu} + ^{176}\text{Lu} < 10\%$	0.03	Настоящая работа

а также о наработке радионуклидов без примесей радиоактивных и стабильных изотопов. Оба аспекта важны с точки зрения радиационной защиты, так как они позволяют сократить время доставки РФП от ускорителя до отделения радионуклидной терапии, а использование изотопно-чистых материалов позволяет уменьшить дозовую нагрузку для пациентов. Отметим также, что в фотоядерных реакциях массы облучаемых образцов на 2–3 порядка больше, чем на ускорителях дейтронов, что позволяет нарабатывать на ускорителях электронов активности с требуемыми параметрами для ядерной медицины. Так как современное развитие ускорителей идет по пути не только увеличения энергии ускоренных частиц, но и по пути наращивания интенсивности тока и длительности импульса ускоренного пучка, использование подобных установок может значительно упростить получение медицинских и промышленных изотопов.

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (грант № 22-22-20119).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Bodei L., Herrmann K., Schöder H. et al. // Nat. Rev. Clin. Oncol. 2022. V. 19. № 8. P. 534. <https://doi.org/10.1038/s41571-022-00652-y>
- Sun J., Huangfu Z., Yang J. et al. // Adv. Drug. Deliv. Rev. 2022. V. 190. P. 114538. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2022.114538>
- Velikyan I. // Cancer Theranostics. Elsevier, 2014. P. 285. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-407722-5.00017-7>
- Laudicella R., Comelli A., Liberini V. et al. // Cancers (Basel). 2022. V. 14. № 4. P. 984. <https://doi.org/10.3390/cancers14040984>
- Liu F., Zhu H., Yu J. et al. // Tumor Biol. 2017. V. 39. № 6. P. 101042831770551. <https://doi.org/10.1177/1010428317705519>
- Maffey-Steffan J., Scarpa L., Sviriydenka A. et al. // Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging. 2020. V. 47. № 3. P. 695. <https://doi.org/10.1007/s00259-019-04583-2>
- Patra S., Chakravarty R., Singh K. et al. // Chem. Eng. J. Adv. 2023. V. 14. P. 100444. <https://doi.org/10.1016/j.cej.2023.100444>
- Olmo-García M.I., Prado-Wohlwend S., Bello P. et al. // Cancers (Basel). 2022. V. 14. № 3. P. 584. <https://doi.org/10.3390/cancers14030584>
- Dash A., Pillai M.R.A., Knapp F.F. // Nucl. Med. Mol. Imaging. 2015. V. 49. № 2. P. 85. <https://doi.org/10.1007/s13139-014-0315-z>
- Pillai M.R.A., Chakraborty S., Das T. et al. // Appl. Radiat. Isot. 2003. V. 59. № 2–3. P. 109. [https://doi.org/10.1016/S0969-8043\(03\)00158-1](https://doi.org/10.1016/S0969-8043(03)00158-1)
- Vimalnath K.V., Shetty P., Lohar S.P. et al. // J. Radioanal. Nucl. Chem. 2014. V. 302. № 2. P. 809. <https://doi.org/10.1007/s10967-014-3240-9>
- Talip Z., Favaretto C., Geistlich S., van der Meulen N.P. // Molecules. 2020. V. 25. № 4. P. 966. <https://doi.org/10.3390/molecules25040966>
- Chakraborty S., Vimalnath K.V., Lohar S.P. et al. // J. Radioanal. Nucl. Chem. 2014. V. 302. № 1. P. 233. <https://doi.org/10.1007/s10967-014-3169-z>
- Zhernosekov K.P., Perego R.C., Dvorakova Z. et al. // Appl. Radiat. Isot. 2008. V. 66. № 9. P. 1218. <https://doi.org/10.1016/j.apradiso.2008.02.058>
- Mirzadeh S., Du M., Beets A.L., Knapp F.F. // Method for preparing high specific activity ^{177}Lu . US6716353B1, 2002.
- Chakravarty R., Chakraborty S. // Am. J. Nucl. Med. Mol. Imaging. 2021. V. 11. № 6. P. 443.
- Banerjee S., Pillai M.R.A., Knapp F.F. // Chem. Rev. 2015. V. 115. № 8. P. 2934. <https://doi.org/10.1021/cr500171e>
- Lebedev N.A., Novgorodov A.F., Misiak R. et al. // Appl. Radiat. Isot. 2000. V. 53. № 3. P. 421. [https://doi.org/10.1016/S0969-8043\(99\)00284-5](https://doi.org/10.1016/S0969-8043(99)00284-5)
- Knapp Jr.F.F., Ambrose K.R., Beets A.L. et al. // Nuclear medicine program progress report for quarter ending.

- September 30, 1995. ORNL/TM-13107. Washington, 1995.
20. *Horwitz E.P., McAlister D.R., Bond A.H. et al.* // *Appl. Radiat. Isot.* 2005. V. 63. № 1. P. 23.
<https://doi.org/10.1016/j.apradiso.2005.02.005>
 21. *Маркс С., Харфенителлер М., Жерносеков К., Никула Т.* // Способ получения высокочистых соединений ^{177}Lu , свободных от носителя, а также соединения ^{177}Lu , свободные от носителя. RU2573475C2, 2011.
 22. *Van So L., Morcos N., Zaw M. et al.* // *J. Radioanal. Nucl. Chem.* 2008. V. 277. № 3. P. 663.
<https://doi.org/10.1007/s10967-007-7129-8>
 23. *Manenti S., Groppi F., Gandini A. et al.* // *Appl. Radiat. Isot.* 2011. V. 69. № 1. P. 37.
<https://doi.org/10.1016/j.apradiso.2010.08.008>
 24. *Praena J., Garcia-Infantes F., Rivera R. et al.* // *EPJ Web Conf.* 2020. V. 239. P. 23001.
<https://doi.org/10.1051/epjconf/202023923001>
 25. *Hermanne A., Takacs S., Goldberg M.B. et al.* // *Nucl. Instrum. Methods Phys. Res. B.* 2006. V. 247. № 2. P. 223.
<https://doi.org/10.1016/j.nimb.2006.03.008>
 26. *Tárkányi F., Ditroi F., Takacs S. et al.* // *Nucl. Instrum. Methods Phys. Res. B.* 2013. V. 304. P. 36.
<https://doi.org/10.1016/j.nimb.2013.03.056>
 27. *Tárkányi F., Takács S., Ditrói F. et al.* // *J. Radioanal. Nucl. Chem.* 2020. V. 324. № 3. P. 1405.
<https://doi.org/10.1007/s10967-020-07182-w>
 28. *Király B., Tárkányi F., Takács S. et al.* // *Nucl. Instrum. Methods Phys. Res. B.* 2008. V. 266. № 18. P. 3919.
<https://doi.org/10.1016/j.nimb.2008.07.002>
 29. *Medvedev D.G., Mausner L.F., Greene G.A., Hanson A.L.* // *Appl. Radiat. Isot.* 2008. V. 66. № 10. P. 1300.
<https://doi.org/10.1016/j.apradiso.2008.02.090>
 30. *Siiskonen T., Huikari J., Haavisto T. et al.* // *Nucl. Instrum. Methods Phys. Res. B.* 2009. V. 267. № 21–22. P. 3500.
<https://doi.org/10.1016/j.nimb.2009.08.016>
 31. *Shahid M., Kim K., Naik H., Kim G.* // *Nucl. Instrum. Methods Phys. Res. B.* 2014. V. 322. P. 13.
<https://doi.org/10.1016/j.nimb.2013.12.029>
 32. *Kazakov A.G., Ekatoва T.Y., Babenya J.S. et al.* // *Molecules.* 2022. V. 27. № 10. P. 3179.
<https://doi.org/10.3390/molecules27103179>
 33. *Blichert-Toft J.* // *Geostand. Geoanalytical Res.* 2001. V. 25. № 1. P. 41.
<https://doi.org/10.1111/j.1751-908X.2001.tb00786.x>
 34. *Blichert-Toft J., Chauvel C., Albarède F.* // *Contrib. Mineral. Petrol.* 1997. V. 127. № 3. P. 248.
<https://doi.org/10.1007/s004100050278>
 35. *Bast R., Scherer E.E., Sprung P. et al.* // *J. Anal. At. Spectrom.* 2015. V. 30. № 11. P. 2323.
<https://doi.org/10.1039/C5JA00283D>
 36. *Danagulyan A.S., Hovhannisyán G.H., Bakhshiyán T.M. et al.* // *Phys. At. Nucl.* 2015. V. 78. № 4. P. 447.
<https://doi.org/10.1134/S1063778815030035>
 37. *Желтоножский В.А., Желтоножская М.В., Саврасов А.В. и др.* // *Изв. РАН. Сер. физ.* 2020. Т. 84. № 8. С. 1116.
<https://doi.org/10.31857/S0367676520080347>
 38. *Желтоножская М.В., Ремизов П.Д., Черняев А.П. и др.* // *Письма в ЭЧАЯ.* 2023. Т. 20. № 6. С. 1433.