

Производство лютеция-177: технологические аспекты

© Р. А. Кузнецов^{*а}, К. С. Бобровская^а, В. В. Светухин^а, А. Н. Фомин^а, А. В. Жуков^а

^а Ульяновский государственный университет, 432017, Ульяновск, ул. Льва Толстого, д. 42;

* e-mail: rostislavkuznetsov@yandex.ru

Получена 24.07.2018, после доработки 23.10.2018, принята к публикации 30.10.2018

УДК 54.056+54.058

Обзор публикаций, посвященных технологии производства ¹⁷⁷Lu, проведен с целью оценки готовности существующих технологий к созданию регулярного крупномасштабного производства, что является необходимым условием развития рынка радиофармпрепаратов на основе ¹⁷⁷Lu, находящегося в начальной стадии своего развития. Технологии получения ¹⁷⁷Lu основаны на облучении нейтронами ядерного реактора изотопно-обогащенных ¹⁷⁶Lu либо ¹⁷⁶Yb с последующей радиохимической переработкой облученных мишеней. В обзоре рассмотрены особенности производства с акцентом на технологические аспекты реакторной и радиохимических стадий. Проведенные оценки показали, что достигнутый уровень технологии производства ¹⁷⁷Lu в состоянии удовлетворить лишь текущие потребности ядерной медицины в данном радионуклиде, соответствующие начальному этапу его клинического использования. Дальнейший рост рынка ¹⁷⁷Lu-РФЛП потребует модернизации действующих или создания новых производств, что возможно лишь при условии существенной модернизации как реакторной, так и радиохимической технологий.

Ключевые слова: лютеций-177, лютеций-176, иттербий-176, технология облучения, технология очистки, электрохимические методы, экстракционная хроматография, ионообменная хроматография, производительность.

DOI: 10.1134/S0033831119040014

Введение

Лютеций-177 (¹⁷⁷Lu, $T_{1/2} = 6.639$ сут) появился на рынке ядерной медицины много позже широко применяемых в настоящее время ^{99m}Tc, ¹³¹I, ⁸⁹Sr и других радионуклидов, однако уникальное сочетание ядерно-физических и химических свойств ¹⁷⁷Lu, в максимальной степени соответствующее современным тенденциям развития радионуклидной терапии, вызвало бурный рост интереса к этому радионуклиду [1, 2]. Результаты первого опыта применения ¹⁷⁷Lu для терапии пациентов, страдающих миеломатозом, относящиеся к 1960 г. [3], не могли вызвать заметного интереса ядерно-медицинского сообщества к данному радионуклиду как по причине его ограниченной доступности, так и в связи с недостаточным уровнем развития способов адресной доставки радионуклидов в органы и ткани. Интерес к терапевтическому использованию ¹⁷⁷Lu возобновился лишь в середине 1990-х гг. [3], а в последние десять лет наблюдается бурный рост количества исследований, связанных с применением ¹⁷⁷Lu в ядерной медицине. По данным, приведенным в работе [2], до 2000 г. были опубликованы лишь 16 статей по этой тематике, в 2004 г. их количество приблизилось к 20, а начиная с 2008 г. ежегодно публикуется более 40 статей.

Подробный обзор исследований, связанных с разработкой радиофармпрепаратов на основе ¹⁷⁷Lu, представлен в работе [2]. В настоящее время изучается возможность использования ¹⁷⁷Lu практически во всех классах соединений, используемых в радионуклидной терапии. Пока практически все исследо-

вания в этом направлении находятся на стадии разработки, и только один препарат (¹⁷⁷Lu-DOTA-TATE) получил одобрение на клиническое использование, четыре других препарата проходят клинические испытания. Лабораторные исследования ведутся еще для 19 препаратов, однако их количество в ближайшее время может существенно увеличиться. По образному выражению авторов цитируемого обзора [2], ¹⁷⁷Lu – это «золотой прииск» для разработки радиофармпрепаратов, а изучение его безграничного потенциала находится на самой начальной стадии. По мнению авторов работы [1], ¹⁷⁷Lu имеет шанс стать самым применяемым радионуклидом терапевтического назначения, что, очевидно, является мощным стимулом для привлечения значительных инвестиций в создание соответствующих производств.

Очевидно, что производство радиофармацевтических лекарственных препаратов (РФЛП) и масштабы их последующего клинического использования напрямую зависят от уровня развития производства и доступности радионуклидов. Производство РФЛП на основе реакторных радионуклидов, в том числе и ¹⁷⁷Lu, по сути, состоит из четырех последовательно реализуемых этапов – реакторного производства, радиохимической переработки облученных стартовых материалов (мишеней), синтеза активной фармацевтической субстанции (АФС) и собственно синтеза РФЛП. Эти этапы формируют единую производственную структуру, жизнеспособность которой зависит от стабильности функционирования каждого из названных этапов. Ярким примером подобной

зависимости является ситуация с производством и поставками препарата ^{99}Mo , сложившаяся на мировом рынке в 2008–2012 гг. [4, 5], когда выход из строя основного реактора-наработчика (NRU, Канада) привел к кризису производства ^{99}Mo и далее, по цепочке, к перебоям в производстве генераторов ^{99m}Tc и поставок их в клиники.

Если прогноз авторов работы [1] о потенциальной лидирующей роли ^{177}Lu в радионуклидной терапии справедлив, то масштабы применения этого радионуклида должны быть сопоставимы с современными масштабами потребления ^{131}I или даже превзойти их. Очевидно, что подобный сценарий может быть реализован лишь при условии создания и бесперебойного функционирования всех названных выше компонентов создаваемой производственной структуры (реактор–радиохимия–синтез АФС–синтез РФЛП). Важное значение имеет соответствие уровней развития технологии на каждом из этапов и их синхронное развитие.

Создание крупномасштабных производств весьма затратно и требует формирования соответствующей инвестиционной политики, для чего необходима оценка текущего уровня развития технологии на каждом из этапов производства. В частности, необходима оценка соответствия потенциальной производительности существующих или создаваемых производств прогнозируемым потребностям, применимости имеющихся или разрабатываемых технологических решений для достижения заданной производительности и обеспечения надлежащего качества продукции, а для этого – возможности и необходимости доработки технологических процессов и т.п. Для РФЛП на основе ^{177}Lu такие оценки в литературе отсутствуют, хотя они были бы чрезвычайно полезны при переходе от стадии НИР, на которой, по нашему мнению, находится производство ^{177}Lu , к стадии создания крупномасштабного производства.

Настоящий обзор представляет собой попытку такого анализа. При этом основной акцент сделан на проработанности технологических аспектов производства и готовности предложенных процессов к рутинному крупномасштабному использованию.

Способы получения ^{177}Lu облучением в реакторе

Основные способы получения ^{177}Lu высокой удельной активности – облучение нейтронами реактора либо ^{176}Lu , либо ^{176}Yb по реакциям $^{176}\text{Lu}(n,\gamma)^{177}\text{Lu}$ и $^{176}\text{Yb}(n,\gamma)^{177}\text{Yb}(\beta^- \text{-распад}) \rightarrow ^{177}\text{Lu}$ соответственно. Первый способ получил название «активационного» или «прямого», второй – «непрямого».

Ядро ^{176}Lu имеет большое значение сечения захвата как тепловых нейтронов (2065 барн [6]), так и

резонансных (резонансный интеграл составляет 1087 барн). Это приводит к быстрому достижению относительно высокой удельной активности ^{177}Lu . Однако в результате интенсивного выгорания ядер стартового материала в процессе облучения величины удельной активности и выхода (максимальной активности) продукта реакции не совпадают. Детальный анализ ядерных трансмутаций при наработке ^{177}Lu , выполненный в работах [7–9], показал, что для среднеточных реакторов с плотностью потока тепловых нейтронов $5 \cdot 10^{14} \text{ см}^{-2} \cdot \text{с}^{-1}$ достижима удельная активность 45000 Ки/г, а для высокопоточных реакторов, в частности СМ (НИИАР, Димитровград, Россия) и HFIR (ORNL, Окридж, США) с плотностью потока $2 \cdot 10^{15} \text{ см}^{-2} \cdot \text{с}^{-1}$ за 10 сут облучения достигается удельная активность ~ 76000 Ки/г. Это значение составляет примерно 70% от теоретической удельной активности ^{177}Lu (~ 110000 Ки/г) и, видимо, является предельным при получении ^{177}Lu из ^{176}Lu с использованием существующих реакторов.

Большое значение сечения захвата нейтронов обуславливает значительное поглощение нейтронов в мишени, снижающего выход и удельную активность целевого радионуклида. Для снижения эффекта поглощения в работах [9, 10] рекомендовано ограничивать массу Lu в мишени несколькими миллиграммами. Количественная оценка эффекта самопоглощения в цитируемых работах не проводилась. Очевидно, что предлагаемое ограничение поможет сохранить удельную активность ^{177}Lu , но неизбежно ограничит выход (суммарную активность) ^{177}Lu , что скажется на производительности одной мишени и приведет к необходимости вовлечения в производство большего количества реакторных ресурсов.

Стоит отметить, что заметное выгорание стартового нуклида приводит к образованию значительного количества изотопов Hf – при облучении в высокопоточном реакторе масса изотопов Hf может достигать 40% массы стартового ^{176}Lu [7, 8]. Впрочем, наработка даже столь существенного количества стабильных изотопов Hf не препятствует последующему синтезу ^{177}Lu -РФЛП, поскольку Hf не образует соответствующих комплексных соединений [2].

Практическая ценность «прямого» способа производства ^{177}Lu подвергалась сомнениям, поскольку наработка целевого радионуклида в этом случае сопровождается образованием долгоживущего изомера ^{177m}Lu ($T_{1/2} = 160$ сут). В целях снижения радиационной нагрузки на пациента и уменьшения активности отходов, образующихся в клиниках при проведении «лютециевой» терапии, содержание ^{177m}Lu в конечном продукте лимитируется. Расчетные оценки, представленные в работах [7, 11], показывают, что при оптимизации условий облучения проблема наработки ^{177m}Lu успешно решается. Даже при облуче-

нии в высокопоточном реакторе в течение 10 сут доля ^{177m}Lu остается на приемлемом уровне и не превышает 0.02%.

К сожалению, в доступной нам литературе оценки производительности действующих производств ^{177}Lu не приводятся. Если ориентироваться на средние значения плотности потока нейтронов ($5 \times 10^{14} \text{ см}^{-2} \cdot \text{с}^{-1}$), то согласно вышеприведенным оценкам при массе ^{176}Lu мишени 5 мг активность ^{177}Lu на момент окончания облучения составит около 150 Ки при удельной активности 40 Ки/мг. Эти параметры накопления достигаются за 12 сут облучения. В зависимости от продолжительности одной реакторной кампании годовая производительность одной позиции облучения будет варьироваться. Очевидно, что в течение календарного года максимальное количество циклов облучения составит 25 (без учета остановки на техническое обслуживание реактора), т.е. суммарная годовая производительность одной позиции облучения не сможет превысить 3750 Ки. С учетом времени на технологические постреакторные и транспортные операции активность ^{177}Lu , доступного для синтеза РФЛП, составит не более 2500 Ки/год. По всей видимости, это предельная оценка, поскольку реальное количество циклов облучения будет меньше указанного, что сократит активность продукта, нарабатываемого в одной позиции для облучения. Это сокращение можно компенсировать использованием большего количества мишеней, т.е. большего количества позиций для облучения (при их доступности).

Способ получения ^{177}Lu облучением ^{176}Yb («непрямой» способ) кажется идеальным, поскольку при облучении ^{176}Yb образуется только один изотоп лютеция – ^{177}Lu . Следовательно, в этом способе возможно получение продукта с удельной активностью, соответствующей теоретическому значению, т.е. ~ 110 кКи/г, и это является его основным преимуществом.

Выход ^{177}Lu (Ки на грамм стартового ^{176}Yb) существенно зависит от плотности потока нейтронов и монотонно возрастает до максимального значения. По оценкам, приведенным в работе [7], при продолжительности облучения в высокопоточном реакторе с плотностью потока тепловых нейтронов $2 \cdot 10^{15} \text{ см}^{-2} \cdot \text{с}^{-1}$ более 40 сут выход достигает ~ 520 Ки/г. Если ориентироваться на стандартную продолжительность кампании реактора СМ (20–21 эфф. сут) выход ^{177}Lu составит 470–480 Ки/г. Для среднепоточных реакторов выход существенно меньше и не превышает 110–115 Ки/г при плотности потока нейтронов $5 \times 10^{14} \text{ см}^{-2} \cdot \text{с}^{-1}$ и продолжительности облучения 20 сут. Причем в первые 5 сут облучения достигается 40% активности насыщения, а за 10 сут – 64% [7, 9]. Отметим, что уменьшение выхода не приводит к изменению удельной активности ^{177}Lu .

Невысокие значения сечений основных произво-

дящих реакций цепочки трансмутации ядер при облучении ^{176}Yb позволяют пренебречь фактором самопоглощения нейтронов. Безусловным преимуществом данного способа получения ^{177}Lu является крайне низкий выход радионуклида ^{177m}Lu , что экспериментально подтверждается данными различных авторов [1, 7, 12, 13]. Добавим, что в отличие от «прямого» способа накопления ^{177}Lu в рассматриваемом способе выгорание ядер лютеция практически отсутствует, что приводит к существенному уменьшению количества ядер изотопов Hf даже при облучении в высокопоточном реакторе (около 2%).

Существенное влияние на удельную активность ^{177}Lu , получаемого «непрямым» способом, оказывает изотопный состав стартового материала. Коммерчески доступный оксид ^{176}Yb может содержать до 2–3% изотопа ^{174}Yb . Присутствие этого изотопа в стартовой композиции приводит к накоплению ^{175}Yb ($T_{1/2} = 4.18$ сут), который распадается в ^{175}Lu как в процессе облучения, так и по его окончании и таким образом снижает удельную активность накопившегося за время облучения ^{177}Lu . Оценки, приведенные в работе [7], показывают, что при содержании ^{174}Yb в стартовом материале более 1% за время облучения (20 сут) и последующих постреакторных операций, требующих до 2 сут, удельная активность ^{177}Lu снижается до величины удельной активности ^{177}Lu , произведенного «прямым» способом. Иными словами, присутствие примеси ^{174}Yb в стартовом материале фактически ликвидирует основное преимущество «непрямого» способа производства ^{177}Lu . Решением этой проблемы является минимизация накопления ^{175}Lu путем сокращения времени между окончанием облучения и переработкой облученного материала. Это возможно в том случае, если радиохимическое производство размещается на незначительном удалении от места облучения для минимизации времени транспортирования облученной мишени к месту переработки. Данное обстоятельство должно учитываться при создании новых производств ^{177}Lu .

Как и для «прямого» способа получения ^{177}Lu , оценка потенциальной производительности «непрямого» способа и возможности создания регулярно действующих производств затруднены следующими обстоятельствами.

Напомним, что выход ^{177}Lu при облучении ^{176}Yb существенно зависит от плотности потока нейтронов и продолжительности облучения. Выбор продолжительности облучения определяется в первую очередь заданными параметрами производительности. Однако на продолжительность облучения может влиять и планируемая периодичность производства. В идеальном случае оптимальная (или близкая к оптимальной) продолжительность облучения должна быть равна периодичности поставок или

быть кратной ей. Яркий пример – производство осколочного ^{99}Mo или ^{131}I облучением теллура. В первом случае недельный цикл облучения очень удачно совпадает с недельным циклом поставок продукции. Во втором – более предпочтительным является облучение по двухнедельному графику с еженедельными поставками, что обеспечивается одновременным облучением двух мишеней с графиками облучения, смещенными на неделю.

В случае производства ^{177}Lu подобная оптимизация продолжительности и периодичности облучения может оказаться проблематичной ввиду наличия технических ограничений на продолжительность и периодичность реакторных кампаний. Например, типичная кампания реактора СМ состоит из двух последовательных микрокампаний с однодневным перерывом между ними. При этом продолжительность одной микрокампании составляет 10–14 сут [14]. Перерыв между кампаниями может достигать 6 сут. Этот перерыв используется для извлечения облученных мишеней и загрузки новых мишеней для облучения. Иными словами, техническая возможность организации наработки ^{177}Lu по 7-дневному циклу для организации еженедельных поставок радионуклида потребителям отсутствует. Решение этой проблемы заключается либо в наработке дополнительного количества ^{177}Lu , компенсирующего его распад между циклами наработки, либо в организации специального канала реактора, обеспечивающего загрузку/выгрузку мишеней во время работы реактора.

Для среднепоточных реакторов, обеспечивающих существенно меньшие выходы ^{177}Lu , невозможность обеспечения оптимальной продолжительности облучения может быть компенсирована одновременным облучением нескольких мишеней по смещенным графикам (аналогично приведенному выше примеру с накоплением ^{131}I). В этом случае перспективы создания крупномасштабных производств будут напрямую зависеть как от возможности крупномасштабной наработки стартового изотопно-обогащенного ^{176}Yb с низким содержанием ^{174}Yb , так и от уровня развития технологии радиохимической переработки облученных мишеней.

Технологии радиохимической переработки облученных мишеней

Переработка «лютециевых» мишеней

Считается, что одним из преимуществ «прямого» способа получения ^{177}Lu является простота переработки облученного материала и минимальное количество образующихся отходов. Стартовый материал (в форме оксида, хлорида или нитрата) облучают в реакторе до достижения требуемой удельной активности, затем растворяют в соляной кислоте, полученный раствор упаривают, сухой остаток растворя-

ют в разбавленной соляной кислоте. Иными словами, используют «стандартную» последовательность операций, применяемую при получении многих других радионуклидов [15]. Видимо, по этой причине публикации, детально описывающие технику обращения с мишенями до и после облучения при производстве ^{177}Lu , немногочисленны. Между тем, эти стадии переработки несут риск загрязнения продукта различными примесями, источником которых могут быть как сам стартовый материал, так и реактивы, применяемые для его подготовки к облучению и для переработки облученного материала.

Расчетным способом было показано [9], что в результате облучения коммерчески доступного оксида лютеция (^{176}Lu) относительное содержание γ -излучающих радионуклидов ^{56}Mn , ^{64}Cu , ^{140}La , ^{153}Sm , ^{152m}Eu , ^{165}Dy , ^{175}Yb (продуктов активации примесей, содержащихся в стартовом материале) на момент окончания облучения не превысит 10^{-4} – $10^{-5}\%$ (для ^{152m}Eu – $9.2 \cdot 10^{-4}\%$), а через 3 сут их относительная активность становится пренебрежимо малой ($<10^{-6}\%$). Если содержание примесей в стартовом материале будет на уровне сотен млн^{-1} , активацией вышеперечисленных примесей можно пренебречь. Гамма-спектрометрия реальных проб продукта показала, что после практически полного распада ^{177}Lu (через 3 месяца) в спектре были идентифицированы лишь долгоживущие ^{169}Yb и ^{65}Zn . Их относительная активность на момент окончания облучения не превысила $1.3 \cdot 10^{-4}$ и $1.8 \cdot 10^{-4}\%$ соответственно.

Техника обращения с облученными мишенями при получении ^{177}Lu описана в работе [16]. В качестве стартового материала применяли оксид лютеция, обогащенный до 82% по изотопу ^{176}Lu спектральной чистоты (99.99%). Для подготовки мишени к облучению $^{176}\text{Lu}_2\text{O}_3$ растворяли в 0.1 моль/л HCl и довели концентрацию Lu в растворе до 1 мг/мл. Аликвоту полученного раствора (обычно 200 мкл) вносили в кварцевую ампулу и осторожно упаривали до суха. Ампулу с сухим остатком запаивали и помещали в алюминиевую капсулу, герметизируемую холодной сваркой. Ампулу облучали в реакторе Dhruva в потоке нейтронов с плотностью $1.2 \cdot 10^{14} \text{ см}^{-2} \cdot \text{с}^{-1}$ в течение 6–7 сут. После облучения ампулу расхлаживали в течение 6 ч, вскрывали механически и помещали в кварцевый аппарат для растворения, в который вносили раствор высокочистой HCl (0.01 моль/л). Растворение проводили в течение 15 мин при 80°C . Образовавшийся раствор $^{177}\text{LuCl}_3$ охлаждали до комнатной температуры и откачивали из колбы через стерильную поливинилхлоридную трубку со встроенным фильтром Millipore с размером пор 0.22 мкм, собирая фильтрат в стерильный флакон. Все операции выполняли в асептических условиях.

Способ механического вскрытия кварцевой ампулы в цитируемой работе не указан, хотя он может

оказывать влияние на содержание примесей в препарате. Так, в работе [10] было показано, что если кварцевую ампулу вскрывали методом разрезания с помощью дисковой алмазной пилы, после растворения облученного материала в соляной кислоте содержание в препарате примесей Ca, Cu, Fe, Mg, Pb, Zn, определенное методом ICP-MS, превышало уровень, допустимый для последующего синтеза РФЛП. Авторы объясняют это образованием кварцевой пыли во время разрезания ампулы, что и приводило к загрязнению продукта. В случае «обычного» механического разрушения ампулы содержание перечисленных примесей в полученном растворе снижалось на 1–2 порядка, и они не создавали конкуренции для Lu при последующих процедурах синтеза меченых соединений.

Иной способ механического вскрытия кварцевой ампулы, приводящий к образованию крупных осколков кварцевого стекла, описан в работе [9]. Облученные ампулы перед вскрытием промывали метанолом, водой, горячей 50%-ной соляной кислотой, снова водой и помещали в специальное устройство для вскрытия. Основу этого устройства составляет тефлоновая трубка диаметром 7 мм и толщиной стенки 0.75 мм. После внесения ампулы с облученным материалом трубку посредством шлангов и электромагнитных клапанов присоединяли к вакуумному мембранному насосу и к перистальтическому насосу, используемому для подачи в трубку раствора разбавленной соляной кислоты. Трубку вакуумировали, и ампулу в трубке разрушали путем изгибания (надлома) специальными металлическими губками. Затем в вакуумированную трубку подавался раствор кислоты, которую перемешивали в трубке путем сжимания трубки губками и сливали через несколько минут в приемную колбу. Процедуру растворения повторяли еще два раза, что позволяло перевести в раствор >95% Lu, при этом суммарный объем раствора составлял около 5.4 мл. Описанное устройство рассчитано на однократное применение, что соответствует требованиям GMP к технологии производства активных фармацевтических субстанций.

Последующий ICP-OES анализ полученного раствора показал присутствие в нем примесей Ca, Fe, Ni, Zn, т.е. элементов, которые могут повлиять на комплексообразование Lu. При этом содержание Al, Ca, Pb, Cr, Zn в растворе, полученном при механическом разрушении ампулы, было ниже, а Fe и Ni – выше оцененного в работе [10]. Тем не менее, автор работы [9] считает, что эти примеси не будут создавать конкуренцию Lu, поскольку их содержание не превышает нескольких млн^{-1} .

Эти данные свидетельствуют о том, что даже применение специальных приемов обращения с облученным материалом не позволяет полностью исключить риск неконтролируемого поступления при-

месей в процессе переработки. Описанные в литературе технологии производства ^{177}Lu «прямым» способом [8, 9, 13, 15–20] не предусматривают какой-либо очистки получаемого радионуклида от примесей. В случае выявления факта загрязнения продукт должен быть подвергнут дополнительной очистке для доведения его спецификаций до требуемых. Данная процедура (reprocessing) допускается правилами GMP [21], действие которых распространяется как на производство лекарственных средств, так и на производство прекурсоров, к числу которых могут быть отнесены и препараты радионуклида ^{177}Lu . Следовательно, при создании производства ^{177}Lu «фармацевтического качества» технология переработки должна быть дополнена операциями очистки от примесей.

С точки зрения производительности описанная радиохимическая стадия технологического процесса производства ^{177}Lu не выступает ограничивающим фактором, поскольку количество перерабатываемого материала в одной партии (серии) продукции невелико и, очевидно, продолжительность переработки не превышает нескольких часов, т.е. распадом целевого радионуклида можно пренебречь.

Переработка «иттербиевых» мишеней

Возможность создания крупномасштабного производства ^{177}Lu «непрямым» методом практически всецело зависит от возможностей радиохимической процедуры разделения стартового Yb и образующегося ^{177}Lu . Для рассматриваемой пары элементов требуемая эффективность разделения определяется не столько радиационными параметрами получаемого продукта, в частности, относительной активностью радионуклидов Yb в препарате ^{177}Lu , сколько относительной концентрацией Yb во фракции Lu. Иттербий, оставшийся во фракции Lu, конкурирует за хелатирующий компонент радиофармпрепарата, поскольку константы устойчивости комплексов Lu и Yb с хелаторами очень близки. В зависимости от условий облучения содержание нарабатываемого в мишени ^{177}Lu составляет от 0.05 до 0.3%. Если предположить, что содержание Yb в конечном продукте не должно превышать 5% от массы Lu, то фактор очистки от Yb должен быть не менее $n \cdot 10^5$ при облучении в высокопоточном реакторе и, как минимум, на порядок больше при использовании среднеточных реакторов.

Сравнение технологических решений, используемых для выделения ^{177}Lu из облученных иттербиевых мишеней, основывается на нескольких критериях. В рассмотренных далее работах основными критериями являются эффективность очистки ^{177}Lu от Yb и время, затрачиваемое на эту очистку. В ряде случаев проводится оценка степени очистки продукта от примесей элементов, вносимых на стадии разделения. По нашему мнению, при рассмотрении про-

блемы создания крупномасштабных производств ^{177}Lu следует использовать критерии возможности переработки граммовых количеств облученного материала (это актуально при облучении в среднепоточных реакторах) и технологичность, т.е. удобство дистанционного выполнения операций выделения и очистки в условиях радиационно-защитных камер.

Близость химических свойств Yb и Lu в наиболее устойчивой степени окисления +3 приводит к необходимости использования многоступенчатых методов выделения и очистки – различных вариантов хроматографии. В ряде случаев способ разделения используют наиболее существенную разницу свойств этих элементов – способность Yb к восстановлению с образованием амальгам.

Способы переработки, основанные на восстановлении иттербия. Принципиальная возможность отделения Lu от Yb восстановлением последнего амальгамой натрия с образованием амальгамы иттербия была продемонстрирована в работах [22, 23]. Попытка применить это способ для выделения ^{177}Lu из облученного Yb описана в работе [24], ставшей, по сути, референтной для последующих разработок. Способ основан на отделении Yb цементацией на амальгаме натрия. Условия цементации подбирали в расчете на переработку мишени (Yb_2O_3) массой 200 мг, которую растворяли в 1.4 мл 4 моль/л HCl. К этому раствору добавляли 3 мл 4.5 моль/л CH_3COONa и воды для доведения pH смеси до 3.4 и вносили 4 мл амальгамы натрия с концентрацией 0.4%. Время контакта фаз составляло 90 с, после чего фазу амальгамы отделяли от раствора, состав раствора корректировали добавлением 0.2 мл 8 моль/л CH_3COOH (pH \approx 3.4) и вносили вторую порцию амальгамы натрия. Всего провели 4 цикла цементации, время контакта фаз в каждом цикле увеличивали на 30 с. Лютеций, оставшийся в растворе (с выходом около 90%), осаждали в виде гидроксида добавлением 4 моль/л NaOH. Образующийся осадок отделяли центрифугированием и растворяли в 2.5 мл 0.1 моль/л HCl. Для обеспечения количественного выхода осаждение гидроксида лютеция проводили в присутствии носителя (La). Затем проводили еще 4 цикла цементации. В результате применения вышеописанной процедуры содержание Yb в растворе составило 0.01–0.02% от исходного (20–30 мкг), а выход ^{177}Lu составил $85 \pm 5\%$.

Для очистки ^{177}Lu от следов Yb и неизотопного носителя (La) использовали ионообменную хроматографию на смоле Aminex A6. Сорбцию компонентов разделяемой смеси в колонке размером 2×80 мм проводили из 0.1 моль/л HCl (на этой стадии попутно проводили очистку от следов ртути, осаждающейся в виде Hg_2Cl_2). Затем смолу переводили в аммонийную форму и Lu элюировали раствором 0.07 моль/л α -гидроксиизобутирата с pH 4.7. Выход ^{177}Lu на хроматографической стадии процесса достигает 90%, а

содержание примеси Yb в лютециевой фракции не превысило 10 нг, что составляло менее 5% от массы наработанного ^{177}Lu . Общее время процесса составило 4 ч.

Рассмотренную процедуру выделения ^{177}Lu можно, по нашему мнению, отнести к разряду препаративных, однако уровень ее проработки вряд ли можно отнести к готовым технологическим решениям (впрочем, авторы работы [24] такой цели не ставили). Это был, по сути, первый опыт, задача которого заключалась в демонстрации возможности цементационной очистки при получении ^{177}Lu . Способ может быть применен к переработке и более крупных мишеней, однако его технологическая реализация требует разработки специального оборудования, обслуживаемого дистанционно в условиях горячих камер.

Цементационное восстановление Yb сопровождается интенсивным защелачиванием раствора за счет разложения амальгамы натрия. Поскольку коэффициент очистки Lu от Yb в одном цикле цементации составляет 20–30, процедуру цементации приходится повторять 4–5 раз, добавляя на каждом цикле свежие порции амальгамы. Добавление свежих порций амальгамы натрия требует серии переходных (подготовительных) операций, что приводит к существенным потерям. Для устранения этого явного технологического несовершенства в работах [25–27] было предложено чередовать цементационное восстановление Yb и его отделение электролизом на ртутном катоде. В отличие от процесса цементации с амальгамой натрия в процессе электролиза, который начинается при pH 6, происходит закисление раствора, и он при этом подготавливается ко второму циклу цементации. Факторы очистки от Yb на стадии электролиза составляли 40. Четырехкратное повторение сдвоенных циклов цементация–электролиз обеспечивает суммарный фактор очистки Lu от Yb на уровне 10^5 – 10^6 . Длительность процесса составляет 3–4 ч. Очищенный от Yb раствор пропускают через колонку с катионитом для очистки от примесей Hg и ацетат-ионов. Десорбцию ^{177}Lu из колонки проводили небольшим (2–4 мл) объемом 6 моль/л HCl, элюат упаривали и получали готовый продукт растворением сухого остатка в 0.1 моль/л HCl. Выход ^{177}Lu в целом по процессу составил около 70%.

Описанный процесс достаточно технологичен и может быть реализован в условиях радиационно-защитного оборудования, в том числе в условиях чистой зоны. В предложенном варианте конструкции электролизного аппарата легко применяются дистанционно управляемые исполнительные и контрольные механизмы (перистальтические насосы, электромагнитные клапаны и т.п.). Вместе с тем разработанный вариант процесса, по сути, пока является прототипным. Он был проверен при переработке небольшого (10 мг) количества облученного Yb_2O_3 . Его эф-

фективность при переработке больших количеств Yb и, следовательно, при высоких активностях радионуклидов в перерабатываемом материале не была подтверждена. Кроме того, авторами не приводятся параметры чистоты получаемого продукта. В частности, не было определено содержание Hg и других нерадиоактивных примесей. Поэтому вывод авторов цитированных работ о пригодности получаемого продукта для мечения биоконъюгатов нам представляется преждевременным до проведения реальных испытаний.

Классическим электрохимическим способом разделения Yb и Lu является электролиз на ртутном катоде, основанный на способности Yb восстанавливаться до элементарного состояния по двухстадийной реакции $Yb^{3+} \rightarrow Yb^{2+} \rightarrow Yb^0$ с последующим образованием амальгамы иттербия. Общий потенциал этой реакции $E^0 = 2.27$ В. При токе 100 мА и потенциале 6–8 В фактор очистки Lu от Yb превышает 10^4 , а выход Lu составляет 84–85% [28].

Амальгама иттербия нестабильна в кислых растворах и разлагается сразу после ее образования. Повышение pH раствора приводит к интенсивному гидролизу трехвалентных элементов, образующиеся гидроксиды мешают образованию амальгам, поэтому электролиз необходимо проводить в почти нейтральных растворах органических кислот, препятствующих образованию осадков гидроксидов. Нередко электролиз на ртутном катоде сопровождается диспергированием ртути, однако, по данным работы [28], при токе 100 мА количество диспергированной Hg в растворе незначительно.

Для обеспечения высокого (>99%) выхода Yb в амальгаму процесс проводится при потенциале 8–10 В, pH 6 [29]. Электролиз ведут в присутствии комплексообразователя (раствор 0.15 моль/л цитрата натрия). В этих условиях доля амальгамируемого Lu пренебрежимо мала, во всяком случае, она ниже предела его обнаружения радиометрическим методом [29].

Максимум выхода Yb в амальгаму (>99.9%) достигается при pH 6 и не изменяется при последующем увеличении pH до 7. Дальнейшее увеличение pH до 8 не сказывается на поведении Yb, однако становится заметным переход в амальгаму лютеция, что объясняется началом образования $Lu(OH)_3$ при pH 8 и сорбцией гидроксида на поверхности Hg. В процессе электролиза происходит увеличение pH, что компенсировалось добавлением HCl. Для обеспечения высокой скорости электролиза необходимо постоянное перемешивание раствора, например, с помощью слабого тока аргона [29].

Работоспособность предложенного способа проверяли при переработке 15–20 мг облученного Yb_2O_3 . Активность ^{177}Lu в процессе составляла около

50 мКи. Было показано, что за один цикл цементации удается отделить 99.9% Yb, потери Lu не наблюдались. На втором цикле цементации выход ^{177}Lu составил $99.3 \pm 0.3\%$, содержание примеси Yb в нем – $\sim 10^{-4}\%$. Подобный результат был получен при производстве не менее 10 партий продукта [29]. Показана возможность масштабирования процесса – он работоспособен и при массе Yb 200 мг, выход ^{177}Lu (500 мКи) составил 90%. Высокая радионуклидная чистота продукта была подтверждена γ -спектрометрией. Методом атомно-эмиссионного анализа было показано, что содержание Hg во фракции Lu составило менее 1 млн^{-1} . Качество продукта оценивали и по его пригодности для синтеза меченых соединений, используемых в качестве РФЛП. Оно, в частности, подтверждено при синтезе ^{177}Lu -DOTA-TATE по стандартной методике.

Авторы работы [29] отмечают, что в предлагаемой технологии достаточно просто организовать регенерацию изотопно-обогащенного Yb (напомним, что степень выгорания стартового ^{176}Yb не превышает долей процента), для чего предложена промывка амальгамы 6 моль/л HCl. Выход Yb при этом достигает 95%. Предполагается, что эта операция позволяет также очистить Yb от Hg, которая не образует растворимых хлоридов в данных условиях.

По мнению авторов работы [29], предложенная ими технология удачно сочетается с облучением иттербиевых мишеней в среднеточных реакторах, что крайне важно для наработки коммерчески значимых партий продукта. Тем не менее, данная работа не «закрывает» тему разработки технологии крупномасштабного производства ^{177}Lu по двум причинам. Во-первых, не было детально исследовано поведение примесей при цементации Yb. Внимание в работе [27] было уделено лишь ртути, поскольку она присутствует в системе в большом количестве и риск загрязнения продукта этой примесью чрезвычайно велик. Удовлетворительная степень связывания ^{177}Lu без носителя с бифункциональными хелатирующими агентами (DOTA) является лишь указанием на возможность применения данной техники в технологии производства ^{177}Lu . Однако создание технологии, гарантирующей требуемое качество продукта, должно, по нашему мнению, включать стадию очистки целевого радионуклида от примесей. Как минимум, необходимо экспериментальное подтверждение отсутствия примесей в получаемом продукте.

Добавим, что в работе [29] не была проведена оценка влияния радиолиза на показатели процесса цементации при высокой активности радионуклидов в растворе. Этот фактор может повлиять на параметры процесса и качество получаемого продукта.

Хроматографические методы переработки облученных мишеней. С технологической точки зре-

ния наиболее удобными вариантами реализации многоступенчатого процесса разделения Yb и Lu являются методы экстракционной или ионообменной колоночной хроматографии. Экстракционно-хроматографическое разделение с использованием фосфорорганических кислот в качестве неподвижной фазы в настоящее время является «золотым стандартом» при разделении редкоземельных элементов [30, 31]. Методы ионообменной хроматографии на сильно-кислых катионитах при разделении РЗЭ обладают меньшей специфичностью, однако эффективность разделения можно повысить ведением в систему комплексонов, в частности, солей α -оксиизомаляновой кислоты. Этот прием также часто применяют для получения высокочистых индивидуальных РЗЭ, в частности, Lu.

Экстракционно-хроматографические методы разделения Yb и Lu чаще всего используют в качестве экстрагента ди(2-этилгексил)фосфорную кислоту (Д2ЭГФК, НДЕНР). Несколько большей эффективностью обладает 2-этилгексил-2-этилгексилфосфоновая кислота (НЕН[ЕНР]). На основе этих экстрагентов производятся и коммерчески доступны сорбенты под фирменным названием LN resin и LN2 resin соответственно [32].

Одно из первых описаний применения смолы LN для выделения ^{177}Lu из облученного ^{176}Yb приведено в патенте [33]. Предложенный способ предусматривает совместную сорбцию Yb и Lu из 2 моль/л HCl, промывку колонки 3 моль/л HCl и последующую десорбцию лютеция 6 моль/л HCl. Проверка работоспособности предлагаемого способа была проведена на модельных растворах или на облученных образцах Yb с малой активностью. В обоих случаях масса отделяемого Yb составляла 10 мг, из чего можно сделать вывод о потенциальной производительности 40–50 Ки/партия. Вместе с тем, анализ представленных в патенте [33] иллюстративных материалов свидетельствует о высокой доле Yb в лютециевой фракции. Эту проблему авторы предлагают решать проведением повторной очистки после концентрирования лютециевого элюата упариванием. К сожалению, описание патента не содержит параметров хроматографической колонки, что не позволяет судить о реально достижимой производительности способа.

Очевидно, что данный способ малопригоден для использования в регулярном производстве по двум причинам. Во-первых, разделение проводится в среде соляной кислоты, обладающей высокой коррозионной активностью. Замена HCl на менее коррозионно-активную HNO_3 нецелесообразна, так как эффективность разделения Yb и Lu в этом случае уменьшится. Во-вторых, если ориентироваться на данные, приведенные в патенте, суммарный объем элюатов, пропускаемый через колонку, достигает 1000 мл. Следовательно, при выбранной скорости элюирова-

ния 0.67 мл/мин продолжительность одного цикла хроматографической очистки превысит 24 ч, что вряд ли можно считать приемлемым. Добавим также, что объем фракции ^{177}Lu в предложенном варианте его выделения составляет около 100 мл. Даже при облучении стартового материала в высокопоточном реакторе HFIR, обеспечивающем выход ^{177}Lu на уровне 500 Ки/г, активность целевого радионуклида в облученной мишени массой 10 мг не превысит 5 Ки, т.е. объемная активность раствора составит 0.05 Ки/мл. Это может потребовать использования дополнительной процедуры концентрирования, что приводит к увеличению продолжительности переработки и повышает риск внесения загрязнений (нерadioактивных) в конечный продукт.

Перечисленные недостатки предложенного способа разделения были устранены в работе [34]. Усовершенствованный способ разделения также основан на использовании метода экстракционной хроматографии, однако разделение осуществляется на смоле LN2, представляющей собой НЕН[ЕНР], нанесенный на основу – Amberchrom CG-71 – нерастворимый гидрофильный алифатический полимер (акриловый эфир).

Как и в способе, использующем Д2ЭГФК (смола LN), при экстракции НЕН[ЕНР] одностадийное разделение этих элементов невозможно. Поэтому предложенная технология переработки предполагает три стадии выделения. На первой осуществляется отделение макроколичеств Yb (первичный сброс мишенного материала), на второй – первичное выделение ^{177}Lu , и на третьей – вторичная (окончательная) очистка целевого продукта. На всех трех этапах разделение проводится на смоле LN2.

На межстадийных переходах, включающих десорбцию Lu (совместно с Yb) из колонки от предыдущего этапа и его сорбцию на колонке последующего этапа, необходима корректировка кислотности раствора. Простейшим способом удаления кислоты является упаривание раствора. Однако это длительная и трудоемкая операция. Авторы заменили ее на сорбционную с использованием в качестве сорбента смолы TODGA (или DGA) на основе тетраактилдигликольамида, способного сорбировать РЗЭ из сильно-кислых растворов и слабо удерживать РЗЭ в растворах разбавленных кислот.

По оценкам авторов [34, 35], выход ^{177}Lu в данном процессе достигает 73%, а суммарный коэффициент очистки от Yb превышает 10^6 , что, безусловно, достаточно при производстве ^{177}Lu фармацевтического назначения. Общее время процесса составляет около 4 ч, что также является хорошим показателем. Предложенная схема переработки рассчитана на переработку до 300 мг облученного обогащенного Yb, и при облучении мишеней в высокопоточных реакторах процесс может быть применен для наработки

партий активностью до 150 Ки. Для среднеточных реакторов, обеспечивающий выход до 50 Ки/мг Yb, активность партии может достигать 15–20 Ки.

Известным недостатком сорбентов для экстракционной хроматографии, представляющих собой инертный гидрофобный носитель, на который нанесен органический экстрагент, является низкая смачиваемость водными растворами, что осложняет равномерное заполнение колонки сорбентом и приводит к выделению газов в процессе разделения, нарушающих целостность столба сорбента и приводящих к неравномерному течению подвижной фазы в колонке. Кроме того, возможно «сползание» части экстрагента вместе с подвижной фазой, приводящее к загрязнению раствора продукта фосфорорганическими соединениями. Решением проблемы является использование носителя со сбалансированными гидрофобными и гидрофильными свойствами [35], в частности, макропористого сополимера дивинилбензола (липофильная часть сополимера) и *N*-винилпирролидона (гидрофильная часть сополимера). Этот носитель доступен коммерчески под торговой маркой OASIS[®]-HLB resin. Данный носитель может удерживать до 36 мас% Д2ЭГФК, что обеспечивает достаточно высокую емкость хроматографической колонки, причем свойства сорбента сохраняются стабильными даже после многократного использования колонки [35]. Параметры сорбента были исследованы на примере разделения Yb и Lu. По результатам этого исследования [36, 37] был предложен альтернативный хроматографический процесс выделения ¹⁷⁷Lu без носителя. Процесс основан на первичной совместной сорбции Yb и Lu в колонке из ~1 моль/л HCl, промывку колонки 1 и 2.75 моль/л HCl. Затем колонку промывали 2.75 моль/л HCl для удаления Yb, после чего Lu десорбировали из колонки 6 моль/л HCl. Десорбат разбавляли водой для уменьшения кислотности до 1 моль/л и подавали на вторую экстракционно-хроматографическую колонку (меньше-го размера, чем на первой стадии разделения) для глубокой очистки от Yb. Последовательность элюирования колонки при этом была такой же, как и на первой стадии выделения. Затем проводили третью стадию финальной очистки на третьей колонке, размеры которой были аналогичны размерам второй колонки.

Описанный процесс обеспечивает выход ¹⁷⁷Lu на уровне 82%, относительную активность ¹⁷⁵Yb во фракции ¹⁷⁷Lu $4.5 \cdot 10^{-4}\%$, массу Yb во фракции Lu 0.2 мкг, а фактор очистки от иттербия – 99.9996%. Химическую и радиохимическую чистоту продукта оценивали методами ICP-MS и тонкослойной хроматографии.

Исключение операции упаривания десорбатов Lu позволило авторам работы [36] предложить и испытать аппаратную схему реализации процесса, легко контролируемую дистанционно, что можно отнести к преимуществам разработанного процесса, несмотря

на использование солянокислых растворов. Вторым преимуществом, по мнению авторов, является возможность многократного использования хроматографических колонок, поскольку их параметры в процессе работы практически не изменяются. Разработанный процесс продемонстрировал возможность переработки до 50 мг облученного Yb и может быть использован для крупномасштабного производства ¹⁷⁷Lu с использованием среднеточных реакторов. Эффективность выделения и очистки может быть повышена за счет использования ВЭЖХ [37].

Применяющийся в настоящее время для рутинного производства способ выделения ¹⁷⁷Lu из облученного Yb, основанный на ионообменной хроматографии, описан в работе [38]. Разделение проводят с использованием макропористых полистирольных катионообменных смол или катионообменников на силикатной основе. Процесс рассчитан на переработку граммовых количеств Yb₂O₃, который после облучения растворяют в минеральной кислоте. Полученный раствор кондиционируют по кислотности и сорбируют Yb и Lu в колонке 1 с катионитом в H⁺-форме, затем колонку промывают раствором NH₄Cl для удаления протонов и проводят градиентное элюирование Lu раствором комплексона (α -гидроксиизомасляной кислоты или α -гидроксиизобутирата аммония, лимонной кислоты или цитрата аммония, этилендиаминтетрауксусной кислоты или соответствующей аммонийной соли), доводя концентрацию комплексона от 0 до 0.2 моль/л. Промывной раствор, выходящий из колонки 1, направляют в колонку 2 с катионитом, при этом измеряют активность выходящего из колонки 2 элюата, контролируя выход ¹⁷⁷Lu. Этот элюат, собранный в промежуточную емкость, содержит ¹⁷⁷Lu и часть Yb. Его закисляют для разложения соединений с используемым комплексом и пропускают через колонку 3, концентрируя в ней Lu и оставшийся в нем Yb. Затем повторяют операции конверсии катионита в аммонийную форму и градиентного элюирования ¹⁷⁷Lu раствором комплексона на колонке 4. Повторный цикл очистки позволяет очистить ¹⁷⁷Lu от Yb до требуемого уровня, поэтому элюат, выходящий из колонки 4, закисляют для разрушения комплексов с используемым хелатирующим агентом и пропускают через колонку 5 для концентрирования и удаления комплексона. Десорбцию Lu проводят минеральной кислотой с концентрацией не менее 3 моль/л, десорбат упаривают и переводят выделенный ¹⁷⁷Lu в требуемую химическую форму – раствор в разбавленной HCl. Продолжительность рассматриваемого процесса составляет 6–8 ч, качество получаемого продукта подтверждается опытом его поставок на рынок более 5 лет. Отметим, что продукт, получаемой по рассматриваемой технологии получил одобрение на использования в клинической практике. Производительность процесса (в еди-

ницах активности ^{177}Lu) зависит от условий облучения мишени, для среднеточных реакторов она может превысить десятки кюри в перерабатываемой партии, поскольку предложенный вариант реализации процесса позволяет перерабатывать сотни миллиграмм Yb_2O_3 . По всей видимости, в настоящее время это один из наиболее производительных процессов переработки облученного Yb для производства ^{177}Lu .

Упрощенный вариант ионообменного процесса описан в работе [39]. В качестве сорбента использовали катионит КУ-2-8. Совместную сорбцию Yb (10 мг) и Lu проводили из 0.01 моль/л HCl на катионите в аммонийной форме, затем колонку промывали водой и элюировали ^{177}Lu раствором 0.07 моль/л α -оксиизмасляной кислоты. Элюат подкисляли до pH 1–2 и пропускали через вторую колонку с катионитом в H^+ -форме. Лютеций сорбировався смолой, а комплексон вымывался из колонки. Лютеций-177 десорбировали из колонки 0.5 моль/л HCl , элюат упаривали досуха и сухой остаток растворяли в разбавленной HCl .

Описание способа [39] не содержит оценок его производительности, однако из приведенного примера реализации способа (переработка 10 мг облученного Yb_2O_3) можно оценить его продолжительность не менее 5–6 ч. К сожалению, емкостные характеристики сорбента также не были оценены, и возможность применения данного способа для производства больших количеств (десятки кюри) ^{177}Lu не очевидна.

Метод ионообменной хроматографии использует в сочетании с методами электрохимического выделения ^{177}Lu для финальной очистки как от следов Yb , так и от следов Hg , неизбежно попадающих в раствор при амальгамировании Yb . В работах [25–27] для этого использовали раствор α -оксиизобутирата аммония с последующей очисткой от комплекса сорбцией на сильноокислом катионите. Недостатком этого приема является применение HCl с высокой (>3 моль/л) концентрацией для десорбции Lu из колонки. Кроме того, в этих условиях не происходит очистки Lu от некоторых многозарядных примесей, в частности Fe(III) . В работе [13] предложено проводить концентрирование Lu на хелатирующей смоле Chelex 100. В этом случае достигается очистка от α -оксиизобутирата аммония, очистка от примеси Fe , а десорбция Lu проводится разбавленной (0.05–0.1 моль/л) HCl .

Удельная активность и содержание примесей в препаратах ^{177}Lu

При формировании требований к качеству препаратов радионуклидов, применяемых для синтеза радиофармпрепаратов, в первую очередь рассматриваются такие параметры, как удельная активность, радионуклидная и радиохимическая чистота, содержа-

ние нерадиоактивных примесей. В случае с ^{177}Lu наиболее критичным, а потому наиболее часто обсуждаемым параметром является удельная активность. Именно на основании этого параметра проводится сравнение преимуществ и недостатков «прямого» и «непрямого» способов его производства. Вместе с тем, анализ разработанных технологий производства ^{177}Lu не позволяет сделать однозначного выбора в пользу какого-либо способа производства.

Проблема удельной активности ^{177}Lu обсуждается уже длительное время, и связана она с широким спектром потенциального применения данного радионуклида для синтеза радиофармпрепаратов различного класса. Так, анализ, проведенный в работе [40], показал, что необходимая терапевтическая доза будет обеспечиваться при активности ^{177}Lu 15–20 мКи. В пептид-рецепторной терапии такая активность будет обеспечиваться уже при удельной активности ^{177}Lu около 20000 Ки/г, поскольку 10 мкг пептида с молекулярной массой около 1000 Да может связать около 1 мкг ^{177}Lu , и это соответствует активности РФЛП 21.7 мКи. Аналогично, в радиоиммунной терапии конъюгат, содержащий один атом Lu на одно антитело, может содержать более 1 мкг ^{177}Lu , имеющего активность более 20 мКи. Попытки использования ^{177}Lu , произведенного «прямым» методом, описаны в работах [16, 20]. Недавно опубликованные результаты разработки РФЛП на основе меченного ^{177}Lu простат-специфического мембранного антигена (PSMA) [41] продемонстрировали возможность синтеза данного препарата при удельной активности ^{177}Lu 15000 Ки/г. Этот уровень удельной активности достижим при использовании «прямого» метода производства ^{177}Lu , который может быть реализован во многих среднеточных реакторах. Продукт с такими характеристиками может быть успешно использован для синтеза РФЛП, применяемых в паллиативной терапии костных метастазов, гепатоцеллюлярной карциномы, радиационной синовектомии. Тем не менее, многие исследователи считают, что РФЛП, применяемые в пептид-рецепторной и радиоиммунной терапии, эффективны лишь при использовании ^{177}Lu с высокой удельной активностью, которая обеспечивается «непрямым» способом получения [1, 2, 42–45]. Это объясняется тем, что многие РФЛП данного класса содержат в качестве линкера бифункциональные хелатирующие агенты (БФХА). Высокая удельная активность ^{177}Lu обеспечивает высокую долю радиоактивных атомов, доступных для связывания с БФХА, и чем она выше, тем более высокой будет удельная активность синтезируемого РФЛП.

Вместе с тем, БФХА, применяемые для синтеза РФЛП, обладают мощными комплексообразующими свойствами ко многим двух- и трехзарядным катионам. Эти катионы могут составить конкуренцию ос-

новному радионуклиду РФЛП, в нашем случае ^{177}Lu . Поскольку концентрация радионуклида в растворе невысока, концентрация конкурирующих примесей должна быть ниже или сопоставимой, в противном случае БФХА будет преимущественно связан с примесями, что уменьшит выход целевого меченого соединения.

Конкуренцию за БФХА для ^{177}Lu могут составлять как остаточный Yb, так «обычные» распространенные примеси, присутствующие в реагентах, – Fe, Al, Cu, Ni, Pb и др. Впервые на эту проблему обратили внимание авторы работы [46], пытавшиеся оценить влияние примесей – продуктов распада ^{90}Y (^{90}Zr), ^{111}In (^{111}Cd) и ^{177}Lu (^{177}Hf) и некоторых других примесей (Co, Cu, Fe, Ni, Zn и др.) на степень связывания радионуклидов с DOTA и ее производными. Было показано, что накопление при распаде ^{177}Lu даже значительного избытка Hf не сказывается на степени связывания Lu в комплекс с ДТПА и затем – с DOTA. В то же время в присутствии примесей Cu и Cd степень связывания ^{177}Lu в комплекс подавляется вплоть до нуля. Аналогичный эффект могут проявлять Cd, Co, Fe, Ni и Zn.

В более поздней работе [47] был проведен анализ возможного влияния примесей (Pb^{2+} , Zn^{2+} , Cu^{2+} , Fe^{3+} , Al^{3+} , Ni^{2+} , Co^{2+} , Cr^{3+}) на комплексообразование Lu с DOTA и DO3A. Влияние примесей оценивали по выходу комплексов Lu и Y при синтезе DOTA-TATE в присутствии конкурирующих ионов. Было установлено, что комплексообразование ионов Y^{3+} и Lu^{3+} сильно зависит от присутствия даже малых количеств Zn^{2+} , Cu^{2+} и Co^{2+} . Ионы Pb^{2+} и Ni^{2+} конкурируют с Lu и Y при более высоких концентрациях. Ионы Al^{3+} и Cr^{3+} не оказали влияния на комплексообразование. Ожидалось, что серьезную конкуренцию комплексообразованию Lu могут составить ионы Fe^{3+} , однако это предположение не подтвердилось. Существенное влияние ионов Fe^{2+} и Zn^{2+} на комплексообразование Lu с DOTA отмечалось в работе [48].

Объем накопленной к настоящему времени информации пока не позволяет разработать количественную модель влияния примесей на комплексообразование ^{177}Lu , что осложняет формулирование требований к продукту и соответственно к технологиям его получения. Пока же исследователи и производители оценивают качество получаемого продукта (и технологии его получения) по степени связывания ^{177}Lu с БФХА [43, 46] или сравнивают чистоту своего продукта с чистотой препарата ^{177}Lu , производимого и поставляемого на рынок фирмами Perkin Elmer (США) или ITG (Германия). По всей видимости, эта ситуация объясняется отсутствием четко определенной номенклатуры РФЛП на основе ^{177}Lu , которые, наиболее вероятно, будут широко использоваться в радионуклидной терапии. Разработка и изучение новых РФЛП, по нашему мнению, должны сопровождаться

исследованием данного вопроса, как это было реализовано при разработке препаратов на основе ^{68}Ga (см., например, публикации [49–53]). По результатам этих исследований стадия подготовки препарата ^{68}Ga к синтезу РФЛП (синтез АФС) была дополнена операциями дополнительной очистки от примесей, что стабилизировало процесс синтеза РФЛП в целом.

Современное состояние производства ^{177}Lu и задачи его развития

Одним из достоинств ^{177}Lu считается возможность его наработки в исследовательских средне- и высокопоточных реакторах, количество которых в мире достаточно велико, при этом для облучения мишеней применяется отработанная «стандартная» технология, а конструкция и технология облучения мишеней для накопления ^{177}Lu аналогичны используемым для массового производства других радионуклидов. При достигнутом уровне техники создание реакторной технологии крупномасштабного накопления ^{177}Lu , казалось бы, не требует больших затрат времени и инвестиций в развитие технологической инфраструктуры [1]. По нашему мнению, с этой точкой зрения нельзя согласиться полностью. Во-первых, при крупномасштабном производстве может потребоваться перераспределение существующих реакторных ресурсов в пользу наработки ^{177}Lu , ограничивающее возможности для наработки других радионуклидов. Экономическая целесообразность этого не очевидна. Во-вторых, необходимо учитывать, что многие исследовательские реакторы, используемые для наработки медицинских радионуклидов, в том числе ^{177}Lu , имеют значительный возраст, и к моменту, когда будет определен спектр ^{177}Lu -РФЛП, допущенных для клинического использования, и начнется их широкое клиническое использование, часть этих реакторов либо будет выведена из эксплуатации, либо будет приближаться к сроку вывода из эксплуатации, т.е. они будут доступны для облучения с целью наработки ^{177}Lu ограниченное время. Следовательно, включение этих реакторов в сеть «наработчиков» данного радионуклида может оказаться неоправданным. В то же время возможен ввод в эксплуатацию нескольких реакторов нового поколения, в том числе ориентированных на производство радионуклидов. Очевидно, они и станут основой реакторной базы крупномасштабной наработки медицинских радионуклидов, включая ^{177}Lu . Иными словами, реакторная база и необходимая для ее функционирования инфраструктура могут претерпеть существенные изменения, что, несомненно, должно учитываться при создании производств ^{177}Lu .

Малый период полураспада ^{177}Lu диктует достаточно жесткие требования к транспортно-логистической сети, используемой для доставки либо РФЛП, либо их прекурсоров, к месту потребления и/

или переработки. В работе [1] было высказано предположение о том, что основными производителями и поставщиками ^{177}Lu могут выступить компании (предприятия)-производители ^{99}Mo и/или ^{131}I – наиболее массово используемых короткоживущих радионуклидов. Это предположение исходило, в частности, из возможности использования транспортно-логистической цепи, созданной для поставки препаратов ^{99}Mo и ^{131}I и/или генераторов $^{99\text{m}}\text{Tc}$ и РФЛП на основе ^{131}I . Заметим, что это не бесспорное предположение, поскольку оно противоречит упомянутой этими же авторами возможности вовлечения в производство ^{177}Lu большого числа реакторов. Вместе с тем, для крупномасштабной наработки ^{99}Mo используется ограниченное количество реакторов, а логистика поставок препарата этого радионуклида охватывает ограниченное количество производителей генераторов $^{99\text{m}}\text{Tc}/^{99}\text{Mo}$. Впрочем, отрицать возможность подобного сценария нельзя, поскольку структура производства ^{99}Mo в мире за последние годы претерпела заметные изменения, и эти изменения будут продолжены для создания устойчивой системы производства и поставок этого важнейшего диагностического радионуклида с целью исключения упомянутого выше [4, 5] кризиса производства.

Логистика поставок ^{177}Lu без носителя критична не только (и не столько) из-за распада целевого радионуклида, сколько из-за особенностей «непрямого» способа его наработки, диктующих максимальное сокращение времени между окончанием облучения и началом переработки. Это означает, что радиохимические установки, предназначенные для выделения и очистки ^{177}Lu из облученных иттербиевых мишеней, должны находиться максимально близко к месту облучения, что, естественно, отразится на размещении новых производств. По этой логике идея вовлечения в производство максимального количества реакторов трансформируется в идею создания производственных комплексов, обеспечивающих реализацию этапов «облучение» и «радиохимическая переработка».

Целесообразность размещения в рамках этих комплексов производственных участков для подготовки АФС и собственно РФЛП, не очевидна. Отметим, что в настоящее время практически не изучена радиолитическая стабильность синтезируемых препаратов на основе ^{177}Lu . Это не позволяет сделать предпочтение в пользу централизованного производства АФС и/или РФЛП и последующего транспортирования конечной продукции на значительные расстояния или в пользу альтернативного подхода – синтез АФС/РФЛП в локальных «ядерных аптеках».

Вторым важным аспектом производства препарата радионуклида ^{177}Lu является радиохимическая переработка облученных мишеней и получение продукта с заданными характеристиками. В настоящее время технология производства ^{177}Lu разработана в США,

Голландии, Германии, Канаде, России [12, 13]. Активные разработки технологии проводятся в Индии [7, 12]. В настоящее время продукт доступен на рынке в двух квалификациях – «с носителем» (CA – carrier added), произведенный «прямым» методом, и «без добавления носителя» (NSA – no carrier added). Во всех случаях продукт поставляется в виде раствора $^{177}\text{LuCl}_3$ в разбавленной (0.05–0.5 моль/л) HCl.

Объемы производства конкретными производителями по понятным причинам не раскрываются. Однако, учитывая информацию, представленную в работе [45], объем производства ^{177}Lu для обеспечения доклинических и клинических исследований только в Индии уже в 2010 г. превысил 50 Ки. По данным, представленным в этой же работе, по объемам потребления ^{177}Lu -РФЛП лидируют страны Евросоюза, где к 2010 г. терапию с использованием ^{177}Lu -DOTA-TATE прошли тысячи пациентов (до официального одобрения на клиническое использование препарата!). Экспертные оценки позволяют предположить, что в настоящее время потребности в данном радионуклиде составляют несколько тысяч кюри в год. В ближайшее время они могут существенно (кратно) увеличиться. Возможности действующих производителей (реакторной базы)кратно увеличить объем производства, т.е. удовлетворить резко растущие потребности рынка, не очевидны.

Проведенный нами обзор состояния производства ^{177}Lu в части переработки облученных мишеней свидетельствует о высоком уровне готовности технологий к переходу в режим постоянно действующего производства. Однако данное утверждение справедливо лишь для текущих потребностей в данном продукте. Увеличение же рыночного спроса потребует масштабирования существующих технологий. Это справедливо для обоих рассматриваемых способов производства ^{177}Lu . Причем для «прямого» способа основные проблемы связаны с модернизацией реакторной технологии, а именно с увеличением количества облучаемого материала и с обеспечением требуемой ритмичности облучения. Это может потребовать модернизации облучательных ресурсов (конструкция мишеней, каналов для облучения и т.п.), что ранее не рассматривалось. Кроме того, необходима доработка техники обращения с облученными мишенями для обеспечения чистоты производимого продукта.

«Непрямой» путь наработки ^{177}Lu менее чувствителен к реакторному этапу производства. Однако используемые в настоящее время радиохимические технологии неизбежно потребуют масштабирования, поскольку количество перерабатываемого в одной партии материала неизбежно увеличится. По нашему мнению, исследования, связанные с модернизацией существующих технологий, должны включать как вопросы оптимизации условий хроматографического

разделения Lu и увеличенного количества Yb, так и вопросы радиолитической устойчивости применяемых сорбентов/экстрагентов, ранее не обсуждавшиеся в литературе. Увеличенная активность радионуклидов в перерабатываемых мишенях может привести к появлению продуктов радиолиза применяемых органических реагентов в препарате ^{177}Lu , что, в свою очередь, может оказать влияние на комплексообразование Lu на стадии синтеза РФЛП.

Впрочем, основная проблема создания крупномасштабных производств ^{177}Lu в настоящее время связана с отсутствием модели потребления данного радионуклида, а именно, с неопределенностью общих потребностей рынка в данном радионуклиде и соотношения объемов рынка ^{177}Lu с низкой и с высокой удельной активностью. Без этой модели переход к стадии создания производств невозможен.

Работа выполнена при поддержке Министерства образования и науки РФ, договор N 02.G25.31.0155.

Список литературы

- [1] Pillai M. R. A., Knapp F. F. // *Curr. Radiopharm.* 2015. Vol. 8. P. 78–85.
- [2] Banerjee S., Pillai M. R. A., Knapp F. F. // *Chem. Rev.* 2015. Vol. 115, N 8. P. 2934–2974.
- [3] Anderson J., Farmer F. T., Inst P. et al. // *Br. J. Radiol.* 1960. P. 374–378.
- [4] Pillai M. R. A., Knapp F. F. // *J. Nucl. Med.* 2011. Vol. 52, N 2. P. 15–16.
- [5] *The Supply of Medical Radioisotopes—An Economic Study of the Molybdenum-99 Supply Chain.* Paris: OECD, 2010.
- [6] Firestone R. *Table of Isotopes.* New York: Wiley, 1996. 8th ed.
- [7] Тарасов В. А., Романов Е. Г., Кузнецов П. А. // *Изв. Самарск. науч. центра РАН.* 2015. N 4 (5). С. 1084–1090.
- [8] Zhernosekov K. P., Perego R. S., Dvorakova Z. et al. // *Appl. Radiat. Isot.* 2008. Vol. 66. P. 1218–1220.
- [9] Dvorakova Z. Production and chemical processing of ^{177}Lu for nuclear medicine at the Munich research reactor FRM-II: Dissertation. Inst. of Radiochemistry, Technical Univ. of Munich, 2007. 85 p.
- [10] Pawlak D., Parus J. L., Sasinowska I., Mikolajczak R. // *J. Radioanal. Nucl. Chem.* 2004. Vol. 261, N 2. P. 469–472.
- [11] Toporov Y. G., Tarasov V. A., Andreyev O. I. et al. Report on the 1st research coordination meeting on «Development of Therapeutic Radiopharmaceuticals Based on ^{177}Lu for Radionuclide Therapy». Vienna: IAEA, 2006. P. 152.
- [12] Dash A., Pillai M. R. A., Knapp F. F. jr. // *Nucl. Med. Mol. Imag.* 2015. Vol. 49, N 2. P. 85–107.
- [13] Tarasov V. A., Andreev O. I., Romanov E. G. et al. // *Curr. Radiopharm.* 2015. Vol. 8. P. 95–106.
- [14] *Высокопоточный исследовательский реактор СМ // ГНЦ НИИАР, 2008–2017.* URL: <http://niiar.ru/node/102/>.
- [15] *Manual for Reactor Produced Radioisotopes: IAEA-TECDOC-1340.* 2003.
- [16] Chakraborty S., Vimalnath K. V., Lohar Sh. P. et al. // *J. Radioanal. Nucl. Chem.* 2014. Vol. 302, N 1. P. 233–243.
- [17] Dvorakova Z., Henkelmann R., Lin X. et al. // *Appl. Radiat. Isot.* 2008. Vol. 66. P. 147–151.
- [18] Knapp F. F., Mirzadeh S., Beets A. L. et al. // *Proc. 5th Int. Conf. on Isotopes (SICI) / Eds C. Chemaly, B. J. Allen, H. Bonet.* Brussels, April 25–29, 2005.
- [19] Duodu G. O., Akaho E. H. K., Serfor-Aman Y., Nyarko B. J. B. // *Appl. Radiat. Isot.* 2011. Vol. 69. P. 588–593.
- [20] Das T., Chakraborty S., Banerjee S., Venkatesh M. // *Appl. Radiat. Isot.* 2007. Vol. 65. P. 301–308.
- [21] *The Rules Governing Medicinal Products in the European Union.* Vol. 4: EU Guidelines for Good Manufacturing Practice for Medicinal Products for Human and Veterinary Use. URL: https://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-4_en.
- [22] Marsh J. K. // *J. Chem. Soc.* 1942. P. 398–401.
- [23] Marsh J. K. // *J. Chem. Soc.* 1943. P. 8–10.
- [24] Lebedev N. A., Novgorodov A. F., Misiak R. et al. // *Appl. Radiat. Isot.* 2000. Vol. 53. P. 421–425.
- [25] Болдырев П. П., Курочкин А. В., Нуртдинов П. Ф. и др. // *Вестн. Моск. ун-та. Сер. 2: Химия.* 2016. Т. 57, N 3. С. 184–190.
- [26] Болдырев П. П., Курочкин А. В., Прошин М. А. и др. // *Радиохимия.* 2016. Т. 58, N 5. С. 430–436.
- [27] Boldyrev P. P., Zagryadskii V. A., Erak D. Yu. et al. // *At. Energy.* 2017. Vol. 121, N 3. P. 208–213.
- [28] Lawless F. R., Wahlgren M. A. // *J. Radioanal. Chem.* 1970. Vol. 5. P. 11–20.
- [29] Chakravarty R., Das T., Dash A., Venkatesh M. // *Nucl. Med. Biol.* 2010. Vol. 27. P. 811–820.
- [30] *Экстракционная хроматография / Под ред. Т. Брауна, Г. Герсини.* М.: Мир, 1978. 627 с.
- [31] Рябчиков Д. И., Рябухин В. А. *Аналитическая химия редкоземельных элементов и иттрия.* М.: Наука, 1966.
- [32] Triskem International. 2018. URL: <http://www.triskem-international.com/ru/>.
- [33] Mirzadeh S., Du M., Beets A. L., Knapp F. F. Patent US 6716353. April 6, 2004.
- [34] Horwitz E. P., McAlister D. R., Bond A. H. et al. // *Appl. Radiat. Isot.* 2005. Vol. 63. P. 23–36.
- [35] Le Van So and Morcos N. // *J. Radioanal. Nucl. Chem.* 2008. Vol. 277, N 3. P. 651–661.
- [36] Le Van So, Morcos N., Zaw M. et al. // *J. Radioanal. Nucl. Chem.* 2008. Vol. 277, N 3. P. 663–673.
- [37] Le Van So, Morcos N., Zaw M. et al. // *J. Radioanal. Nucl. Chem.* 2008. Vol. 277, N 3. P. 675–683.
- [38] Marx S., Harfensteller M., Zhernosekov K., Nikula T. US Patent Appl. 20140294700. October 2, 2014.
- [39] Болдырев П. П., Верещагин Ю. И., Загрядский В. А. и др. Патент RU 2542733. Приоритет от 30.08.2013.
- [40] Pillai M. R. A., Chakraborty S., Das T. et al. // *Appl. Radiat. Isot.* 2003. Vol. 59. P. 109–118.
- [41] Chakraborty S., Chakravarty R., Shetty P. et al. // *J. Label. Compd. Radiopharm.* 2016. Vol. 59, N 9. P. 364–371.
- [42] Dash A., Chakravarty R., Knapp F. F., Pillai M. R. A. // *Curr. Radiopharm.* 2015. Vol. 8. P. 107–118.
- [43] Dash A., Chakraborty S., Pillai M. R. A., Knapp F. F. // *Cancer Biother. Radiopharm.* 2015. Vol. 30, N 2. P. 47–71.
- [44] Parus J. L., Pawlak D., Mikolajczak R., Duatti A. // *Curr. Radiopharm.* 2015. Vol. 8. P. 86–94.
- [45] Banerjee S., Das T., Chakraborty S., Venkatesh M. // *Radiochim. Acta.* 2012. Vol. 100. P. 115–126.
- [46] Breeman W. A. P., de Jong M., Visser T. J. et al. // *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imag.* 2003. Vol. 30, N 6. P. 917–920.
- [47] Asti M., Tegoni M., Farioli D. et al. // *Nucl. Med. Biol.* 2012. Vol. 39. P. 509–517.
- [48] Watanabe S., Hashimoto K., Ishioka N. S. // *J. Radioanal. Nucl. Chem.* 2015. Vol. 303. P. 1519–1521.
- [49] Rosh F. // *J. Nucl. Med.* 2010. Vol. 51, N 3. P. 495–496.
- [50] Chakravarty R., Chakraborty S., Dash A., Pillai M. R. A. // *Nucl. Med. Biol.* 2013. Vol. 40. P. 197–205.
- [51] Šimeček J., Hermann P., Wester H.-J., Notni J. // *ChemMedChem.* 2013. Vol. 8. P. 95–103.
- [52] Oehlke E., Le V. S., Lengkeek N. et al. // *Appl. Radiat. Isot.* 2013. Vol. 82. P. 232–238.
- [53] Eppard E., Wuttke M., Nicodemus P. L., Rosh F. // *J. Nucl. Med.* 2014. Vol. 55. P. 1023–1028.