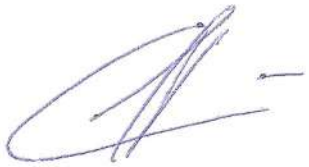
Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования
«Национальный исследовательский Томский политехнический университет»

На правах рукописи



Ушаков Иван Алексеевич

РАЗРАБОТКА ТЕХНОЛОГИИ ХРОМАТОГРАФИЧЕСКОГО ПОЛУЧЕНИЯ РАДИОНУКЛИДА ЛЮТЕЦИЯ-177 БЕЗ НОСИТЕЛЯ ДЛЯ ЯДЕРНОЙ МЕДИЦИНЫ НА СРЕДНЕПОТОЧНОМ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКОМ ЯДЕРНОМ РЕАКТОРЕ

2.6.8 – Технология редких, рассеянных и радиоактивных элементов
Диссертация на соискание ученой степени
кандидата технических наук

Научный руководитель:
кандидат технических наук
Нестеров Евгений Александрович

Томск – 2026

Оглавление

ВВЕДЕНИЕ 6
Глава 1. ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР 15
1.1. Свойства радионуклида лютеций -177 15
1.2. Способы наработки ^{177}Lu для целей ядерной медицины 17
1.2.1. Реакторные методы производства ^{177}Lu 17
1.2.1.1. Прямой метод наработки ^{177}Lu (с носителем) 18
1.2.1.2. Косвенный метод наработки ^{177}Lu (без носителя) 20
1.2.2. Генераторный метод наработки ^{177}Lu 22
1.2.3. Ускорительные методы наработки ^{177}Lu 22
1.2.3.1. Циклотронные методы наработки ^{177}Lu 22
1.2.3.2. Фотоядерный метод 24
1.3. Выделение ^{177}Lu из облученных иттербиевых мишеней 26
1.3.1. Метод осаждения 27
1.3.2. Методы экстракции 28
1.3.3. Хроматографические методы разделения 29
1.3.4. Методы экстракционной хроматографии для выделения лютеция-177 . 31
1.3.5. Способы выделения ^{177}Lu, основанные на восстановлении иттербия 35
1.3.6. Термические способы выделения лютеция-177 40
1.3.7. Лазерные методы выделения лютеция-177 41
1.4. Применение лютеция-177 в ядерной медицине 42
1.4.1. Применение ^{177}Lu при раке предстательной железы 43
1.4.2. Применение ^{177}Lu-PSMA-I&T при лечении рака предстательной железы 43
1.4.3. Применение ^{177}Lu-PSMA-617 при лечении рака предстательной железы 44
1.4.4. Применение ^{177}Lu-J591 при лечении рака предстательной железы 45
1.4.5. Применение [^{177}Lu] Ludotadipep при лечении рака предстательной железы 46
1.4.6. Применение ^{177}Lu при нейроэндокринных опухолях 46

1.4.7. Применение ^{177}Lu-DOTA-TATE при нейроэндокринных опухолях 47
1.4.8. Применение ^{177}Lu-DOTA-JR11 (^{177}Lu-OPS201) при нейроэндокринных опухолях 48
1.4.9. Клиническое применение ^{177}Lu при других заболеваниях 48
1.4.9.1. Сверхэкспрессия активирующего белка фибробластов (FAP) при раке и ^{177}Lu-FAP-2286 49
1.4.9.2. Менингиома и ^{177}Lu-DOTA-TATE 49
1.4.9.3. Метастатический рак слюнной железы и ^{177}Lu-PSMA-617 50
1.4.9.4. Метастатический рак щитовидной железы и ^{177}Lu-DOTA-TATE/^{177}Lu-PSMA-617 50
1.4.9.5. Прогрессирующий почечно-клеточный рак и ^{177}Lu-cG250 51
1.4.9.6. Метастатические опухоли костей и ^{177}Lu-EDTMP 51
1.4.10. Другие применения 52
1.5. Выводы по главе 1 53
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЙ 55
2.1 Исследовательский реактор ИРТ-Т 55
2.2 Характеристика используемых веществ, материалов и оборудования .. 57
2.3 Ядерно-физические характеристики материала мишени 60
2.4 Методика изготовления мишенного устройства для облучения потоком нейтронов 63
2.5 Методики контроля качества 66
2.5.1. Проверка активности радионуклида ^{177}Lu 66
2.5.2. Проверка внешнего вида 66
2.5.3. Проверка подлинности по радионуклиду ^{177}Lu 66
2.5.4. Определение радионуклидной чистоты (ТП 11.1) 66
2.5.5. Проверка на идентификацию хлор – ионов 67
2.5.6. Определение водородного показателя pH (pH-метрия) 68
2.5.7. Определение химической чистоты 68
2.5.8. Определение удельной активности 68
2.5.9. Определение радиохимической чистоты 69

2.5.10. Определение радиохимического выхода мечения субстанции PSMA-617 лютецием-177 70
2.5.11. Определение содержания на бактериальные эндотоксины 70
2.5.12. Определение стерильности 70
2.6 Методики определения влияния температуры, концентрации и pH на параметры хроматографического разделения лютеция и иттербия 71
2.7 Обработка хроматограмм 74
2.8 Методики приготовления исходных растворов 76
2.8.1. Раствор альфа-оксиизомасляной кислоты (α-HIBA). 76
2.8.2. Раствор соляной кислоты (6 М). 76
2.8.3. Подготовка ионообменной смолы: 76
ГЛАВА 3 ОБОСНОВАНИЕ ВОЗМОЖНОСТИ ПОЛУЧЕНИЯ ЛЮТЕЦИЯ-177 НА ЯДЕРНОМ РЕАКТОРЕ ИРТ-Т 78
3.1 Прецизионное моделирование процесса облучения в вертикальном экспериментальном канале ИРТ-Т 78
3.2 Расчетно-экспериментальная оценка наработки ^{177}Lu 86
3.3 Определение радионуклидного состава и его активностей для облученного оксида иттербия 88
3.4 Расчет дозовой нагрузки на персонал при работе с радиоактивной мишенью 89
3.5 Основные радионуклиды, образующиеся при облучении иттербиевой мишени 90
3.6 Экспериментальное определение наработки лютеция-177 из иттербиевой мишени 91
3.7 Выводы по главе 3 94
ГЛАВА 4. ИССЛЕДОВАНИЕ ХРОМАТОГРАФИЧЕСКОГО ВЫДЕЛЕНИЯ ЛЮТЕЦИЯ-177 ИЗ ИТТЕРБИЕВОЙ МИШЕНИ 96
4.1 Определение равновесных форм комплексов α-гидроксиизомасляной кислоты с иттербием и лютецием 98
4.2 Определение характеристик разделения пары Lu-Yb в зависимости от температуры ионообменной колонки 115

4.3 Определение характеристик разделения Lu-Yb в зависимости от концентрации α-HIBA 121
4.4 Определение характеристик разделения в зависимости от pH α-HIBA 126
4.5 Определение характеристик разделения Lu-Yb при градиенте pH раствора α-HIBA..... 131
4.6 Выводы по главе 4 136
ГЛАВА 5 РАЗРАБОТКА ТЕХНОЛОГИИ ХРОМАТОГРАФИЧЕСКОГО ВЫДЕЛЕНИЯ LU-177 БЕЗ НОСИТЕЛЯ ИЗ ИТТЕРБИЕВОЙ МИШЕНИ ... 138
5.1 Технологическая схема получения $^{177}LuCl_3$ в растворе 0,04М HCl 138
5.2 Автоматизация технологии хроматографического выделения Lu-177. 144
5.3 Хроматографическое выделение лютеция-177 149
5.4 Проведение контроля качества, полученного Lu-177..... 152
5.5 Регенерация обогащенной иттербиевой мишени..... 159
5.6 Выводы по главе 5 161
ЗАКЛЮЧЕНИЕ 162
СПИСОК ИСПОЛЬЗУЕМЫХ СОКРАЩЕНИЙ И АББРЕВИАТУР..... 164
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ 166
ПРИЛОЖЕНИЕ. Акты внедрения результатов диссертационной работы 188

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Современная наука и медицина активно развиваются, предлагая новые методы диагностики и лечения сложных заболеваний. Рак является основной причиной смерти во всем мире. По недавним оценкам Международного агентства по изучению рака (IARC), 7,6 миллиона смертей в мире вызваны раком, при этом ежегодно в мире регистрируется 12,7 миллиона новых случаев заболевания. В 2018 году общее число умерших составило 9,6 миллиона человек, а во всем мире предвидится увеличение числа смертей от рака с 18 миллионов в 2018 году до 29 миллионов в конце 2040 года [1, 2]. По другим данным, ожидается, что к 2040 году общее число новых случаев рака в мире достигнет 28,4 миллиона, что на 47% больше, чем в 2020 году [3]. Предполагается, что этот рост будет выше в развивающихся странах (64-95%) по сравнению с развитыми странами (32-56%), что обусловлено демографическими изменениями [3]. На основе существующих методов химиотерапии, радиотерапии, иммунизации, таргетной и других терапий требуется разработка новых методов диагностики и лечения. Благодаря преимуществам комплексной диагностики и лечения таргетная радионуклидная терапия стала новой стратегией, позволяющей улучшить прогноз рака.

Таргетная радионуклидная терапия (ТРТ) предполагает маркировку радионуклидами биомолекул со специфической способностью связывания, что позволяет биомолекуле взаимодействовать с конкретными опухолевыми мишенями, в результате радионуклид концентрируется в месте опухоли [4]. Испускаемые радионуклидами α- или β-частицы могут специфически облучать опухолевые ткани и ионизировать биологические эффекты (низколинейная передача энергии), что приводит к старению и гибели клеток в диапазоне облучения [5]. Таким образом достигается терапевтический результат при минимальном воздействии на окружающие нормальные ткани. Сочетая в себе преимущества таргетной терапии и брахитерапии, ТРТ предоставляет новые методы диагностики и лечения опухолей. На рисунке 1 показано, что

большинство радионуклидов присоединяются к вектору нацеливания с помощью хелатора и линкера [6].

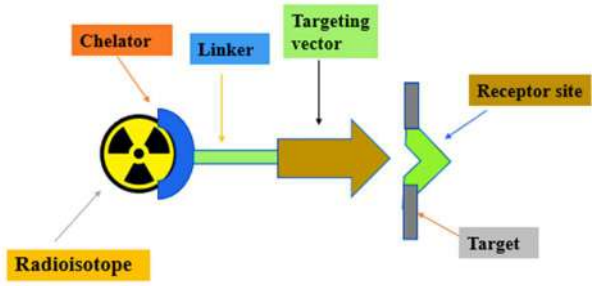


Рисунок 1 – Схема, изображающая радиофармацевтический препарат [6]

Одним из подходов в лечении является радиоиммунотерапия с использованием β-излучающих радионуклидов. Среди них одним из перспективных является лютеций-177 (Lu-177) [7, 8], который связан с пептидом или антителом. Лютеций-177 после доставки при помощи векторных молекул к пораженной области, излучает β радиацию, которая является цитотоксичной. Такое направленное радиотерапевтическое лечение приводит к минимальным повреждениям окружающих здоровых клеток.

Лютеций-177 (Lu-177) — радиоактивный изотоп лютеция, относящийся к группе лантаноидов, обладающий уникальными свойствами для применения в ядерной медицине. Период полураспада данного радионуклида составляет 6,65 суток, что обеспечивает оптимальное терапевтическое воздействие на опухолевые клетки при минимальном повреждении здоровых тканей. Наличие мягкого бета-излучения (β^--частицы) и сопутствующих гамма-квантов делает Lu-177 перспективным агентом для тераностики — интегрированного подхода, сочетающего диагностику и лечение. Данный изотоп активно применяется в радионуклидной терапии, в частности, при лечении нейроэндокринных опухолей и метастатического рака предстательной железы, а также других онкологических патологиях. Первые клинические испытания применения ^{177}Lu для лечения пациентов с миеломатозом, проведенные в 1960 г. [9], не привлекли значительного внимания научного сообщества в области ядерной медицины. Это было обусловлено как ограниченной доступностью данного радионуклида, так и несовершенством методов его направленной доставки в целевые ткани [10].

Интерес к терапевтическому потенциалу ^{177}Lu возродился лишь в середине 1990-х годов [9], а в последнее время отмечается экспоненциальный рост числа исследований, посвященных его применению в радионуклидной терапии. Ряд авторов [7] прогнозируют, что ^{177}Lu может стать одним из наиболее востребованных радионуклидов в клинической практике.

Россия традиционно играет важную роль в поставках изотопов на мировой рынок, ее доля оценивается в 22 % [11]. На рисунке 2 показаны ядерные реакторы стран, на которых ведется производство ^{177}Lu [11].

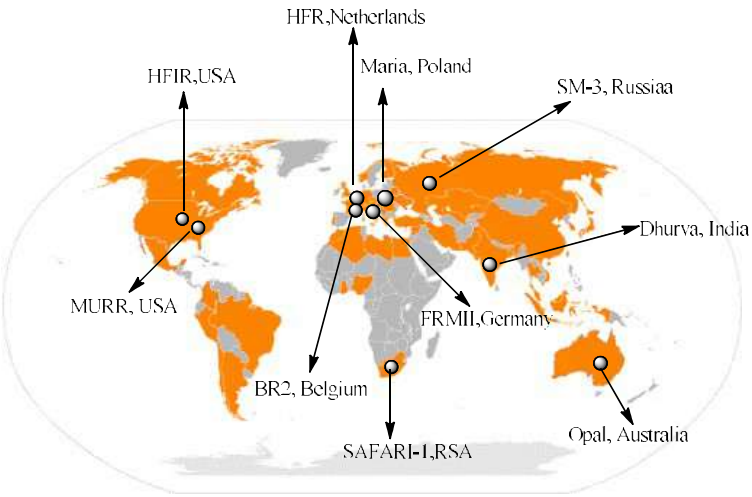


Рисунок 2 – Страны, производящие ^{177}Lu на ядерных реакторах [11]

Производственный цикл радиофармацевтических лекарственных препаратов (РФЛП) на основе ^{177}Lu включает следующие основные этапы:

- наработку целевого радионуклида,
- радиохимическое выделение ^{177}Lu из облученных мишенных материалов,
- синтез активной фармацевтической субстанции (АФС),
- производство готового РФЛП.

В соответствии с Указом Президента Российской Федерации № 642 от 1 декабря 2016 года установлены ключевые направления научно-технологического развития страны, направленные на достижение значимых научных и технологических результатов. Реализация этих направлений способствует формированию технологической базы для инновационного роста отечественного рынка товаров и услуг, укреплению конкурентных позиций

России на международной арене, а также переходу к персонализированной медицине и внедрению высокотехнологичных решений в сфере здравоохранения и здоровьесбережения. В данном контексте особую актуальность приобретает развитие методов терапии онкологических заболеваний, предполагающее создание и оптимизацию технологий, основанных на селективном воздействии на опухолевые клетки. Современные исследования в данной области сосредоточены на оптимизации производственных процессов с целью повышения эффективности, снижения себестоимости и обеспечения необходимого уровня радионуклидной и химической чистоты конечного продукта [10]. Поэтому поиск и разработка производственных процессов получения радионуклида лютеция-177 и его последующего синтеза для целей ядерной медицины является социально-значимой и актуальной задачей.

Целью работы является разработка и апробация технологии получения активной фармацевтической субстанции на основе радионуклида лютеция-177 без носителя, методом ионообменной хроматографии, для нужд ядерной медицины на среднепоточном ядерном реакторе.

Основные задачи исследования:

– определение состава мишени, поступающей на сорбцию в ионообменную колонку;

– экспериментальное определение условий, влияющих на хроматографическое разделение Lu и Yb

– разработка технологической схемы хроматографического выделения Lu-177 из иттербиевой мишени и определение возможности ее регенерации;

– получение опытной партии активной фармацевтической субстанции на основе лютеция-177 и определение соответствия требованиям ядерной медицины

Степень разработанности темы исследования. Получением радионуклида лютеций-177 без носителя в мировой ядерной медицине занимаются многие научные коллективы. В течение многих лет ведут исследования, например, Bruce Power, Perkin Elmer, IDB/AAA, Polatom,

Eckert&Ziegler, Monrol, Isotopia, Global Morpho pharma и другие. В России также осуществляется ионообменное хроматографическое выделение лютеция-177 из иттербиевых мишеней на предприятии НИИАР г. Димитровград, ведутся разработки в АО "ИРМ" г. Заречный и других научных центрах Российской Федерации.

Научная новизна исследования заключается в том, что в ней:

– Впервые разработан метод наработки радионуклидов в размножающих средах, основанный на бимодальном сопряжении кодов MCU-PTR и PHITS путем связывания аттестованной модели реактора с детальной моделью мишени через пространственно-энергетические спектры нейтронного потока.

– Впервые экспериментально подтверждена принципиальная возможность достижения удельной активности ^{177}Lu на уровне 1120 ГБк/г в канале ЦК-1 реактора ИРТ-Т при заданной продолжительности облучения (11 суток), что позволяет осуществлять наработку данного радионуклида в среднепоточных исследовательских реакторах.

– Впервые установлены количественные закономерности влияния параметров элюирования (температура колонки 20–90 °C, концентрация α-гидроксиизомасляной кислоты 0,100–0,150 М и значение pH 4,0–4,6 при температуре 60 °C) на хроматографическое поведение и селективность разделения в системе Lu/Yb–Dowex 50WX.

– Впервые для системы Lu/Yb – Dowex 50WX8 – α-HIBA экспериментально показано, что повышенная температура и градиент pH элюента ускоряют массоперенос, снижая ВЭТТ для Yb в 12,8 раза, а для Lu – в 3,7 раза, при обеспечении полного разделения (Rs = 1,7), что позволяет сократить объем подвижной фазы и время процесса без потери эффективности.

– Впервые, разработана технологическая схема ионообменного разделения в термостатируемом режиме, позволяющая достичь радиохимического выхода целевого продукта на уровне 96 % (без поправки на радиоактивный распад), обеспечивающая соответствие характеристик полученного АФС требованиям фармакопейных статей

Практическая значимость результатов работы Установленные параметры облучения иттербиевой мишени обеспечивают получение активной фармацевтической субстанции на основе лютеция-177 высокой радионуклидной и химической чистоты, что обеспечивает воспроизводимость синтеза радиофармацевтических лекарственных препаратов (РФЛП).

Установленные закономерности между параметрами элюирования (температура, концентрация α-HIBA, pH) и характеристиками системы Lu/Yb–Dowex 50WX8, позволяющие достичь хроматографического разрешения Rs>1,5, что обеспечит извлечение лютеция-177 с высоким выходом для создания ресурсосберегающей технологической схемы.

Предложенная технологическая схема получения АФС на основе ^{177}Lu обеспечивает выход целевого продукта 96% (без поправки на радиоактивный распад) с возможностью регенерации иттербиевой мишени с эффективностью возврата исходного материала 95%, что позволяет снизить отходность производства с возможностью многократного использования мишени (до 3 циклов), что существенно снижает себестоимость производства и повышает ресурсоэффективность получения РФЛП.

Методология и методы исследования

В рамках выполнения диссертационного исследования для решения теоретических задач были применены специализированные программные комплексы, предназначенные для моделирования процессов переноса ионизирующего излучения и вычисления равновесного состава систем. Экспериментальная часть работы включала тщательное планирование исследований с последующей статистической обработкой полученных данных для обеспечения достоверности результатов.

При разработке технологии получения лютеция-177 из облученных мишеней иттербия был реализован системный подход, включающий несколько ключевых этапов. На первом этапе осуществлялся выбор основного метода решения поставленной технологической задачи с последующей декомпозицией процесса на отдельные стадии и формированием полной технологической цепочки. Далее проводился отбор оптимального решения на основе анализа

результатов экспериментальных исследований. Заключительные этапы работы предусматривали разработку аппаратурно-технологической схемы производства и внедрение системы аналитического контроля качества, получаемого лютеция-177, что обеспечило воспроизводимость и надежность технологического процесса.

Положения, выносимые на защиту:

– Результаты расчетно-экспериментальных исследований, состава исходной иттербиевой мишени и условия ее облучения, установившие возможность достижения удельной активности 1120 ГБк/г по изотопу Lu-177 при облучении ее в течение 11 суток в канале ЦК-1 реактора ИРТ-Т.

– Установлены режимы выделения лютеция-177 из иттербиевой мишени, обеспечивающие хроматографическое разрешение Rs>1,5 при использовании следующих интервалов температуры колонки (60–90 °C), концентрации α-гидроксиизомасляной кислоты (0,120–0,130 М) и pH (4,1–4,3) в изократическом режиме или градиента pH от 4,0 при соотношении объемов смесителя и резервуара Vc/Vp=0,5.

– Разработанная технологическая схема получения активной фармацевтической субстанции на основе Lu-177 обеспечивает выход целевого продукта 96% (без поправки на радиоактивный распад) с характеристиками, соответствующими требованиям фармакопейных статей. В технологической схеме предусматривается проведение регенерации иттербиевой мишени с выходом 95 процентов исходной мишени.

Степень достоверности результатов Работа выполнена на современном экспериментальном уровне, что подтверждается применяемыми методиками исследования и обоснованностью выполненных расчетов. Для проведения расчетных операций были задействованы современные программные комплексы, обеспечивающие высокую точность вычислений, при этом достоверность полученных результатов подтверждена экспериментальными данными или их соответствием литературным источникам. Все аналитические измерения осуществлялись на сертифицированном оборудовании с соблюдением регламентированных процедур обработки измерительных данных.

Полученные результаты демонстрируют согласованность с опубликованными экспериментальными данными, в том числе с альтернативными технологическими решениями, представленными в научной литературе.

Личный вклад автора состоит в выборе методов решения поставленных задач, осуществлении расчетных моделей, планировании и проведении экспериментальных работ, анализе полученных расчетных и экспериментальных результатов и их обобщении, контроле качества готовой продукции, апробации результатов на научных конференциях и семинарах.

Структура и объем диссертации

Диссертация состоит из введения, пяти глав, заключения и списка литературы из 194 наименований. Работа изложена на 189 станицах, включая 91 рисунок и 20 таблиц.

Апробация работы

Основные результаты диссертационной работы докладывались и обсуждались на следующих научных конференциях и семинарах:

- X Российская конференция с международным участием «Радиохимия-2022», г. Санкт-Петербург, РФ.
- XVIII Международная научная конференция «Физико-химические процессы в атомных системах», г. Москва, РФ.
- XIX Международная научная конференция «Физико-химические процессы в атомных системах», г. Москва, РФ.
- International on-line workshop SPLG: Modern problems in nuclear fuel circle, г. Москва, РФ.
- VIII Международная научная конференция молодых ученых, аспирантов и студентов «Изотопы: технологии, материалы и применение», г. Томск, РФ.
- VII Международная научная конференция молодых ученых, аспирантов и студентов «Изотопы: технологии, материалы и применение», г. Томск, РФ.
- Всероссийская конференция «Актуальные проблемы инновационного развития ядерных технологий» в рамках научной сессии НИЯУ МИФИ, г. Северск, РФ.

– XVII Курчатовская молодежная междисциплинарная научная школа, г. Москва, РФ.

– X МЕЖДУНАРОДНАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ Семипалатинский испытательный полигон: наследие и перспективы развития научно-технического потенциала, г. Семипалатинск, Казакстан.

– III Всероссийского конгресса с международным участием «Ядерная медицина – 2024», г. Санкт-Петербург, РФ.

– VII Международная научно-практическая конференция «Медицинские и экологические эффекты ионизирующего излучения» (MEEIR-VII), Томск, РФ.

– IV Международная научно-практическая конференция «РАДИОФАРМА-2021, г. Москва, РФ.

– IV Международная научно-практическая конференция «РАДИОФАРМА-2021, г. Москва, РФ.

– VIII Международный форум онкологии и радиотерапии Ради Жизни – For Life, Москва, РФ

– XI Российская конференция РАДИОХИМИЯ-2025, г. Красноярск, РФ.

Публикации.

По результатам исследований, изложенных в диссертационной работе, при непосредственном участии автора в научных изданиях опубликованы 8 работ, из них 1 – в ведущих рецензируемых научных журналах, рекомендованных ВАК, 4 – в журналах, входящих в базы данных SCOPUS и Web of Science. По результатам проведенной работы получены 2 патента

Глава 1. ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР

1.1.Свойства радионуклида лютеций -177

Средняя энергия β-излучения ^{177}Lu составляет 148,8 кэВ и может быть классифицирована как «низкая» с проникновением в ткани до 0,23 мм, что позволяет разрушать раковые клетки. Основные его ядерные характеристики приведены в таблицах 1.1, 1.2 и 1.3.

Таблица 1.1 – Основные ядерные характеристики излучения лютеция-177

Энергия, кэВ	**Выход, %**
Максимальные энергии распада β^--частиц:	
497,8	**78,6**
384,85	9,1
248,13	0,053
176,48	**12,2**
Средние энергии распада β^--частиц:	
149,4	**79,3**
111,7	**9,1**
47,7	11,6
Энергии распада γ-частиц:	
321,32	0,219
249,67	0,212
208,37	**11**
136,72	0,048
112,95	**6,73**
71,65	0,154
Рентгеновское излучение (X-Ray):	
7-11	3,2
54-56	4,4
Оже электроны (eA):	
4.3-11.2	-
42-65	-

Таблица 1.2 – Основные дозиметрические характеристики лютеция-177

Макс. пробег в воздухе:	126.65 см
Макс. пробег в воде:	0.16 см
Гамма постоянная, на 1МБк на 1 м	7.636 нЗв/ч
Максимальная удельныя активность:	1.1E5 Ки/г [4.1E15 Бк/г].
Мощность дозы на 1 мКи на 1 м	0.28 мкЗв/ч

Таблица 1.3 – Основные периоды полураспада лютеция-177

Вид полураспада	**Длительность**
Физический $T_{1/2}$	6,647дн
Биологический $T_{1/2}$	ЖКТ: ~1 дн.; Легкие: ~30 дн.; Инкорпорированная фракция (<10%): ~4 лет
Эффективный $T_{1/2}$	ЖКТ: ~0.9 дн.; Легкие: ~6 дн.; Инкорпорированная фракция (<10%): ~6.7 дн.

Активность лютеция-177, распадающегося в стабильный гафний-177, уменьшается с периодом полураспада 6,647 дн. Упрощенная схема распада показана на рисунке 1.1 [12].

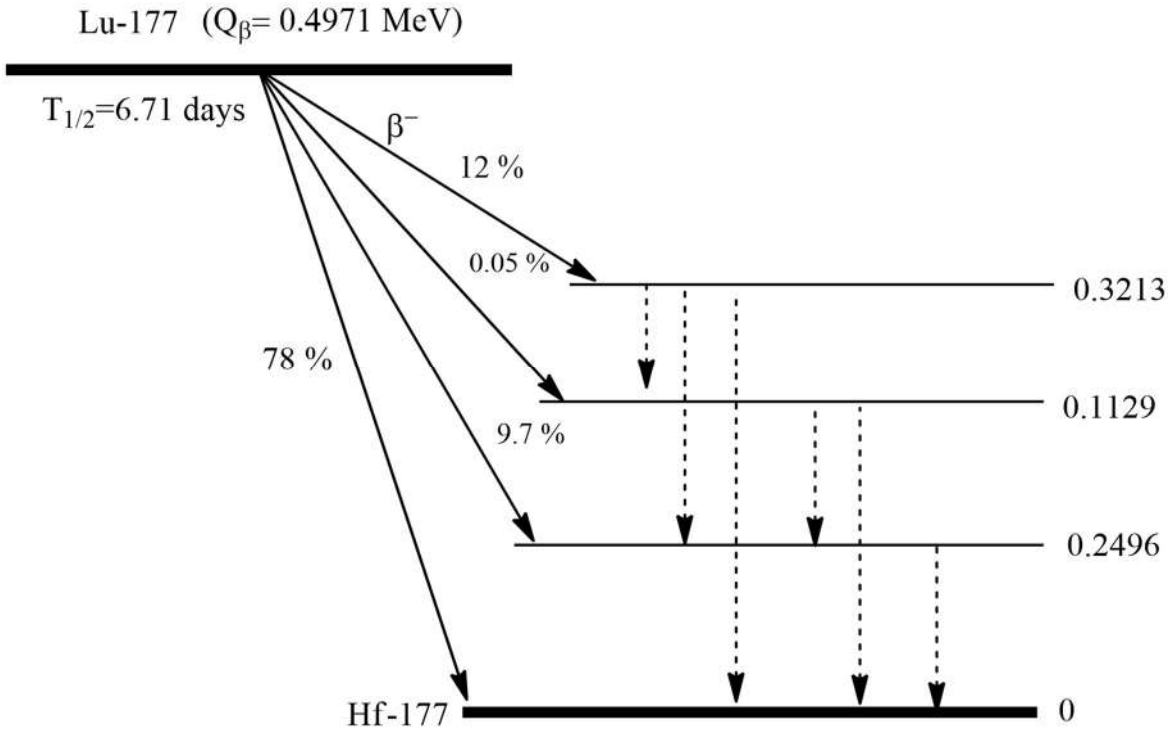


Рисунок 1.1 – Схема распада лютеция-177 [12]

1.2.Способы наработки ^{177}Lu для целей ядерной медицины

Изотоп ^{177}Lu располагается в непосредственной близости от линии стабильности на нуклидной карте (см. рис. 1.2). Его производство может осуществляться как в ядерных реакторах, так и на ускорителях заряженных частиц. ^{177}Lu может быть получен как с носителем, так и без носителя:

- облучение мишеней из близких элементов, например, иттербия или гафния различными типами частиц позволяет получать ^{177}Lu без носителя;
- облучение стабильного изотопа ^{176}Lu позволяет получать ^{177}Lu с носителем.

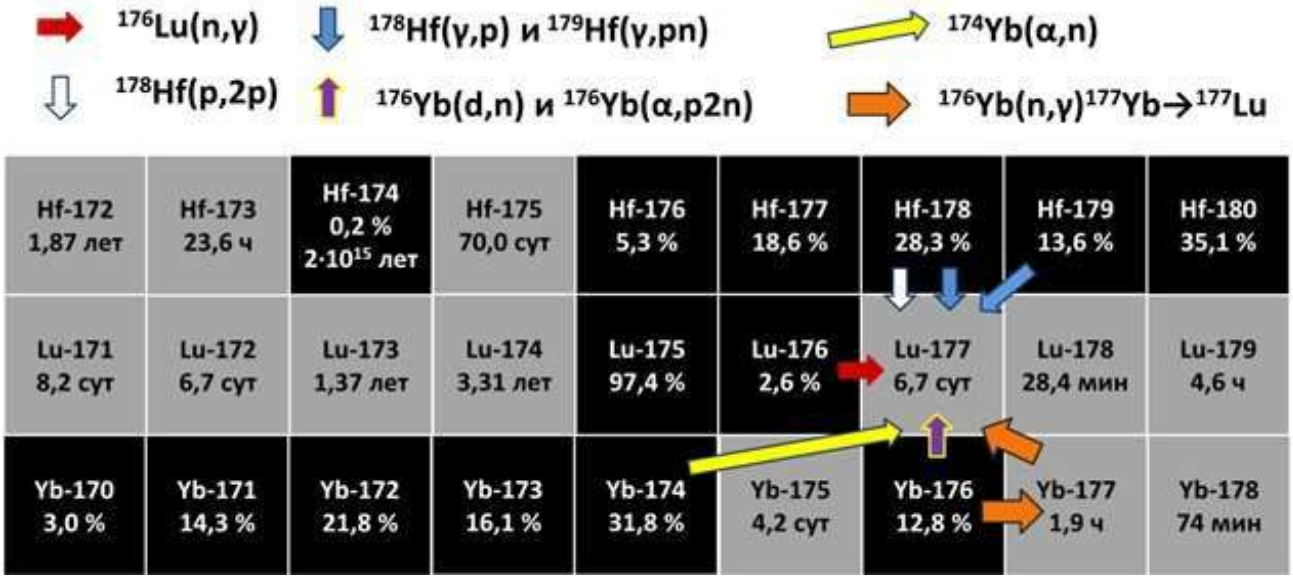


Рисунок 1.2 – Нуклидная карта с указанием способов наработки ^{177}Lu [13]

1.2.1. **Реакторные методы производства ^{177}Lu**

В реакторных условиях применяются два основных метода (см.рис 1.3) [14]:

- Прямой метод, где основной реакцией образования является реакция радиационного захвата:

$$^{176}Lu(n,\gamma) \rightarrow {}^{177}Lu \xrightarrow{6.64дн.} {}^{177}Hf \qquad (1.1)$$

- Косвенный метод, заключающийся в наработке промежуточного ^{177}Yb, который распадается с образованием ^{177}Lu:

$$^{176}Yb(n,\gamma) \rightarrow {}^{177}Yb(\beta^-) \xrightarrow{1.9ч.} {}^{177}Lu \xrightarrow{6.64дн.} {}^{177}Hf \quad (1.2)$$

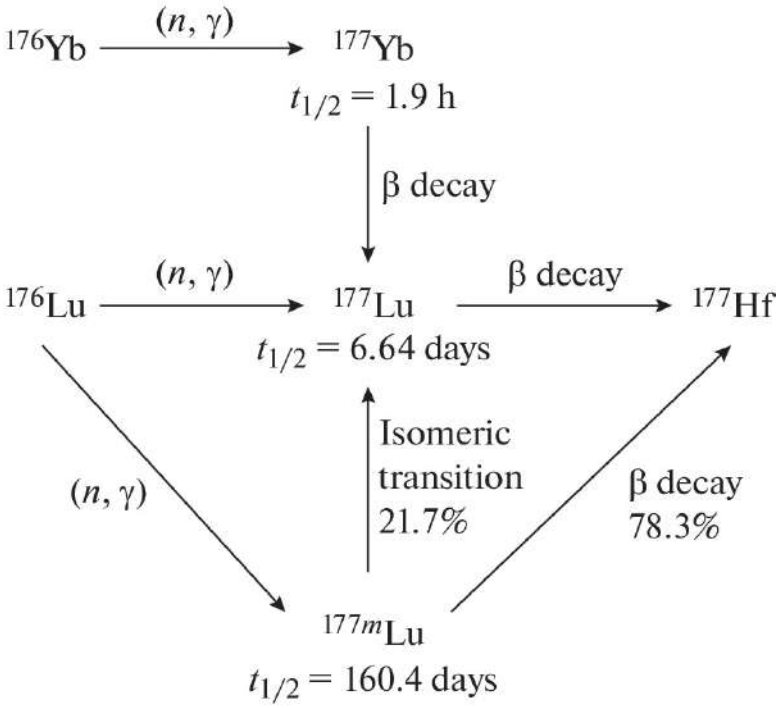


Рисунок 1.3 – Различные маршруты реакторного производства ^{177}Lu [15]

1.2.1.1. **Прямой метод наработки ^{177}Lu (с носителем)**

Основным преимуществом прямого метода получения ^{177}Lu является отсутствие сложных процедур его последующего выделения из материала мишени, например, оксида или нитрата лютеция. Другим преимуществом является простота последующей обработки мишени, которая заключается в растворении мишенного материала в соляной кислоте (0.04-0.05 М) или другой минеральной кислоте при умеренном нагревании. Несмотря на применение специальных методик работы с облученными материалами, полностью исключить риск контаминации продукта в процессе переработки не представляется возможным. Анализ опубликованных технологических схем производства ^{177}Lu прямым методом [16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25] показывает, что стандартные протоколы не включают стадии очистки от потенциальных примесей. В случае обнаружения загрязнений, полученный

продукт требует проведения дополнительных очистных процедур для соответствия установленным фармакопейным спецификациям [10].

Высокое сечение реакции радиационного захвата $^{176}Lu(n,\gamma)^{177}Lu$ на тепловых нейтронах, составляющее до 2 кбарн [16, 26], позволяет использовать мишени с умеренной степенью обогащения (60-80% [12,27]). Экспериментальные данные свидетельствуют, что при облучении мишени, обогащенной до 82% по ^{176}Lu, в нейтронном потоке $1,2\times10^{14}$ $см^{-2}с^{-1}$ достигается удельная активность ^{177}Lu в диапазоне 740-1110 ГБк/мг с максимумом на 14 сутки облучения [28, 17]. Данное значение составляет примерно 25% от теоретически возможного [10].

Основной недостаток метода связан с параллельным образованием долгоживущего изомера ^{177m}Lu ($T_{1/2}$=160 сут) через реакцию $^{176}Lu(n,\gamma)^{177m}Lu$ (σ=7 барн [29]). При облучении мишени в течение 10 суток в высокопоточном реакторе изомерное отношение $^{177m}Lu/^{177}Lu$ на конец облучения составляет 0,004-0,02% [10, 18, 30, 31, 32], что создает некоторые проблемы при утилизации радиоактивных отходов в клинической практике. Еще одним недостатком является дороговизна обогащенной мишени, а также присутствие носителя в готовом продукте, вступающего в конкурирующий синтез с векторными молекулами (например, PSMA-617, Dota-tate и др.). Но из-за простоты технологической реализации данный метод широко применяется, и многие клиники закупают лютеций-177 с носителем.

При облучении в высокопоточных реакторах существенное влияние оказывает процесс выгорания ядер мишенного материала, приводящий к расхождению между теоретически ожидаемой и фактически достижимой удельной активностью и степенью выхода продукта. Согласно детальным исследованиям ядерных трансмутаций [18, 19, 31], в среднепоточных реакторах (плотность потока 5×10^{14} $см^{-2}с^{-1}$) максимальная удельная активность составляет 1665 ГБк/мг, тогда как в высокопоточных реакторах типа СМ (НИИАР, Россия), HFIR (ORNL, США) и др. при плотности потока 2×10^{15} $см^{-2}с^{-1}$ за 10 суток достигается значение ~2812 ГБк/мг. Данный показатель соответствует приблизительно 70% от теоретического максимума (~4103 Ки/г) и представляет

собой практический предел для существующих реакторных технологий [**10]**. В результатах исследования, проведенном на реакторе SAFARI-1 (NECSA) с облучением 100 мкг мишени (82% обогащение по ^{176}Lu) при потоке нейтронов $5{,}94\times10^{14}$ см$^{-2}$с$^{-1}$ получили удельную активность 105,3 и 100,2 Ки/мг после 6- и 14-суточного облучения соответственно [33, 34].

Высокое сечение захвата тепловых нейтронов (σ=2057 барн), (резонансный интеграл = 1087 барн) приводит к значительному поглощению нейтронов в мишенном материале, что снижает выход и удельную активность продукта. Для минимизации этого эффекта предложено ограничивать массу лютеция в мишени несколькими миллиграммами [19, 35]. Интенсивное выгорание ^{176}Lu сопровождается накоплением стабильных изотопов гафния, содержание которых может достигать 40% от исходной массы мишени [18, 31]. Важно отметить, что присутствие гафния не влияет на последующий синтез применяемых радиофармпрепаратов, например ^{177}Lu-PSMA, поскольку данный элемент не образует конкурентных комплексных соединений [7, 10].

1.2.1.2. **Косвенный метод наработки ^{177}Lu (без носителя)**

Косвенный метод наработки ^{177}Lu основан на использовании в качестве мишенного материала, обогащенного ^{176}Yb. Ядерный процесс, приведенной ниже реакции 1.2 включает две последовательные стадии:

- Радиационный захват нейтрона: ^{176}Yb(n,γ)^{177}Yb (σ=2,85 барн)
- β$^-$-распад образующегося ^{177}Yb ($T_{1/2}$=1.9 ч): ^{177}Yb→^{177}Lu+β$^-$

Преимуществами косвенного метода получения ^{177}Lu является получение ^{177}Lu с удельной активностью близкой к теоретической. Однако низкое сечение реакции приводит к выходу продукта на три порядка ниже по сравнению с прямым методом [36], а сходство химических свойств лютеция и иттербия требует применения сложных методов разделения, включая ионообменную хроматографию, экстракционную хроматографию и электрохимическое разделение [37, 38, 39]. Необходимость выделения микроскопических количеств ^{177}Lu из макроскопических количеств иттербия дополнительно приводит к

техническим сложностям. Хотя современные методики [40, 41, 42] позволяют эффективно разделять эти элементы, процесс остается технологически сложным и продолжительным.

Важнейшим преимуществом данного метода является минимальное образование радионуклидной примеси ^{177m}Lu, что подтверждается многочисленными экспериментальными данными [7, 12, 20, 31]. В отличие от прямого способа получения ^{177}Lu, при косвенном методе практически отсутствует выгорание ядер лютеция, что существенно снижает накопление изотопов гафния - даже при облучении в высокопоточных реакторах их содержание не превышает 2%.

Выход наработки ^{177}Lu существенно зависит от плотности потока нейтронов. В высокопоточных реакторах (Ф = 2×10^{15} см$^{-2}$с$^{-1}$) максимальный выход составляет ~520 Ки/г и достигается при продолжительности облучения >40 суток, тогда как длительность облучения в 20-21 эффективных суток возможно получение выхода ~470-480 Ки/г. На среднепоточных реакторах (Ф = 5×10^{14} см$^{-2}$с$^{-1}$) выход не превышает 110-115 Ки/г за 20 суток и достигает 40% от активности насыщения за 5 суток и 64% за 10 суток [19, 31]. Несмотря на указанные сложности, косвенный метод остается перспективным для получения ^{177}Lu высокой удельной активности, что особенно важно для его медицинского применения [10].

В работе Лебедева Н.А. и соавт. [43] было облучено 12,4 мг оксида иттербия ($^{176}Yb_2O_3$) с обогащением 94,72% в течение 48 часов в нейтронном потоке 2×10^{14} см$^{-2}$с$^{-1}$, что позволило получить 8,1 ГБк ^{177}Lu через 24 часа после завершения облучения.

Ключевым фактором, влияющим на удельную активность конечного продукта, является изотопный состав исходного материала. Наличие примеси ^{174}Yb приводит к образованию ^{175}Yb ($T_{1/2}$ = 4,18 сут), который в процессе облучения и последующего хранения распадается в стабильный ^{175}Lu, снижая тем самым удельную активность целевого радионуклида. Согласно расчетам, представленным в [31], при содержании ^{174}Yb более 1% в исходном материале и длительности облучения 20 суток с последующей двухсуточной переработкой,

удельная активность ^{177}Lu снижается до значений, характерных для прямого метода производства, что нивелирует основное преимущество косвенного способа.

1.2.2. **Генераторный метод наработки ^{177}Lu**

Генераторный метод наработки ^{177}Lu осуществляется в результате распада его долгоживущего изомера ^{177m}Lu с периодом полураспада 160,4 дня. Основная сложность здесь в разделение изомеров лютеция. В работе авторов [44] комплекс ^{177m}Lu-DOTA-(Tyr3)-октреотат (DOTATATE) удерживался на кремнеземе tC-18, а ионы ^{177}Lu отбирались с помощью потока подвижной фазы, при этом соотношение активности ^{177}Lu/^{177m}Lu составляло около 250. После комплексообразования ^{177m}Lu с различными хелатирующими агентами, такими как 1,4,7,10-тетраазациклододекан-1,4,7,10-тетрауксусная кислота (DOTA), DOTA-(Tyr3)-октреотат (DOTATATE) и др. раствор выдерживался для накопления ^{177}Lu с последующей экстракцией ^{177}Lu с помощью ди-(2-этилгексил) фосфорной кислоты (DEHPA) в дигексиловом эфире. Соотношение активностей ^{177}Lu/^{177m}Lu составило около 3000, при эффективности сбора ^{177}Lu близкой к 50% [44].

1.2.3. **Ускорительные методы наработки ^{177}Lu**

Помимо производства в ядерных реакторах, Lu-177 может быть получен в небольших количествах на ускорителях для фундаментальных исследований.

1.2.3.1. **Циклотронные методы наработки ^{177}Lu**

Производство медицинских радиоизотопов на циклотронах характеризуется существенно более высокой себестоимостью по сравнению с реакторными методами [45], что в сочетании с относительно низкими выходами продукции ограничивает возможности клинического применения данного

подхода. Тем не менее, циклотронные технологии остаются востребованными для научно-исследовательских целей. Ключевыми направлениями развития являются оптимизация технологических параметров для увеличения выхода и снижение затрат на производство мишеней, что могло бы способствовать более широкому внедрению циклотронных методов получения ^{177}Lu в медицинскую практику [13].

Наиболее изученным циклотронным методом является облучение ^{176}Yb-мишеней протонами или дейтронами с последующим образованием ^{177}Lu по ядерным реакциям ^{176}Yb(d,p)^{177}Yb→^{177}Lu (212,3 мбарн при 11,5МэВ) и ^{176}Yb(d,n)^{177}Lu (~1 мбарн при 11МэВ и ~60,8 мбарн при 25МэВ [46, 47, 48]). Однако сечения этих реакций (максимум в ~225мбарн при 11-12МэВ) уступают реакторным аналогам (2823 мбарн) (рис.) [49]. Теоретическая оценка показывает, что 72 часовое облучение толстой мишени из 100% ^{176}Yb дейтронами с энергией 21 МэВ при токе 100 мкА позволяет наработать около 60 ГБк ^{177}Lu [50]. Основным преимуществом данного метода является практически полное отсутствие изомерной примеси ^{177m}Lu (содержание <0,0045%) [49].

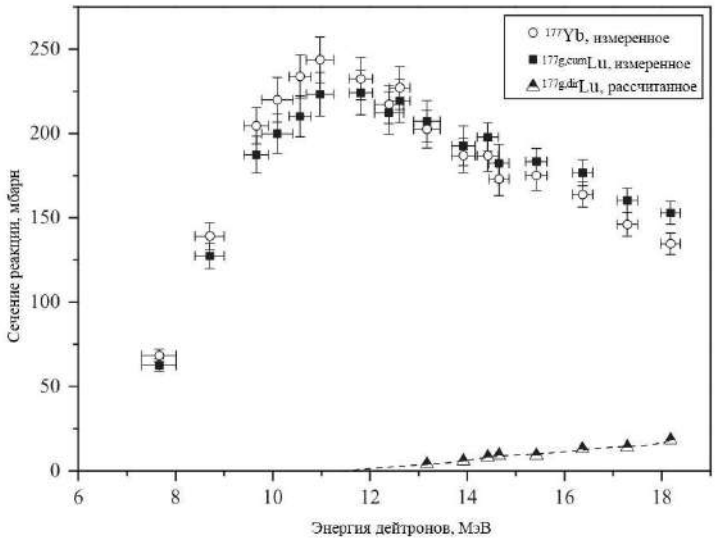


Рисунок 1.4 – Сечение реакций образования ^{177}Yb, кумулятивного образования ^{177}Lu и ^{177}Lu, полученного по реакции (d,n) [49]

Другой подход заключается в использовании реакций с α-частицами: ^{176}Yb(α,p2n)^{177}Lu и ^{174}Yb(α,p)^{177}Lu [51]. Исследования в диапазоне энергий до 45 МэВ показали, что максимальный выход не превышает 10 кБк/мкА·ч, что на

четыре порядка ниже соответствующих показателей для облучения дейтронами. Реакция ^{176}Yb(p,γ)^{177}Lu с сечением 500 мкбарн при 15 МэВ [52] является менее перспективной для наработки ^{177}Lu.

Также ^{177}Lu возможно получать при облучении природного гафния протонами ^{178}Hf(p,2p)^{177}Lu, ^{179}Hf(p,x)^{177}Lu и ^{180}Hf(p,x)^{177}Lu [13]. Максимальный выход (0,8 МБк/мкА·ч при 45 МэВ) [53, 54] сопровождается наработкой нежелательных долгоживущих примесей ^{172}Lu и ^{173}Lu, содержание которых увеличивается при снижении энергии облучения. Теоретические расчеты Камбали [55] с использованием программных пакетов TALYS и SRIM предсказывают выход 0,519 МБк/мкА·ч для реакции ^{176}Yb(d,n)^{177}Lu и 181,1 МБк/мкА·ч для реакции ^{176}Yb(d,p)^{177}Yb→^{177}Lu (см. рис. 1.5). Последняя реакция является перспективной для практической наработки ^{177}Lu.

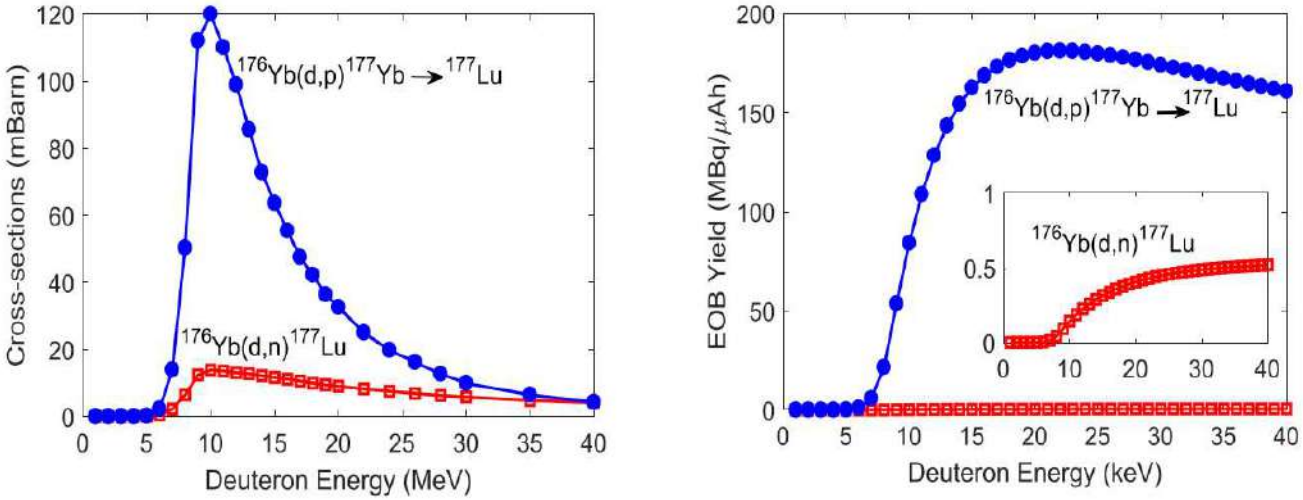


Рисунок 1.5 – (Рисунок слева): Сравнение ядерных сечений, рассчитанных в TALYS, для реакций ^{176}Yb(d,n)^{177}Lu и ^{176}Yb(d,p) ^{177}Yb → ^{177}Lu. (Рисунок справа): Выходы ядерных реакций, приведенные на конец облучения для ^{176}Yb(d,n)^{177}Lu и ^{176}Yb(d,p) ^{177}Yb→^{177}Lu [55]

1.2.3.2. **Фотоядерный метод**

Фотоядерный метод получения ^{177}Lu может быть применен при облучении гафниевых мишеней тормозным γ-излучением, при котором основными реакциями являются: ^{178}Hf(γ,p)^{177}Lu, ^{179}Hf(γ,pn)^{177}Lu и ^{180}Hf(γ,p2n)^{177}Lu. Экспериментальные исследования с использованием мишеней

из природного оксида гафния (Энергия тормозных фотонов: 40 МэВ, ток 10 мкА) выявили значительное содержание примесных изотопов лютеция в конечном продукте [56], что требует необходимость применения обогащенных мишеней (^{178}Hf или ^{179}Hf) для минимизации побочных ядерных процессов [13].

Анализ функций возбуждения [57] (см. рис. 1.6) демонстрирует максимальные сечения в 4 мбарн при 24 МэВ для реакции ^{179}Hf(γ,pn)^{177}Lu и 1,3 мбарн для ^{178}Hf(γ,p)^{177}Lu. Модельные расчеты показывают, что суточное облучение 10-граммовой мишени изготовленной из $^{178}HfO_2$ или $^{179}HfO_2$ при токе 1 мкА позволяет нарабатывать от 1 до 3 ГБк ^{177}Lu.

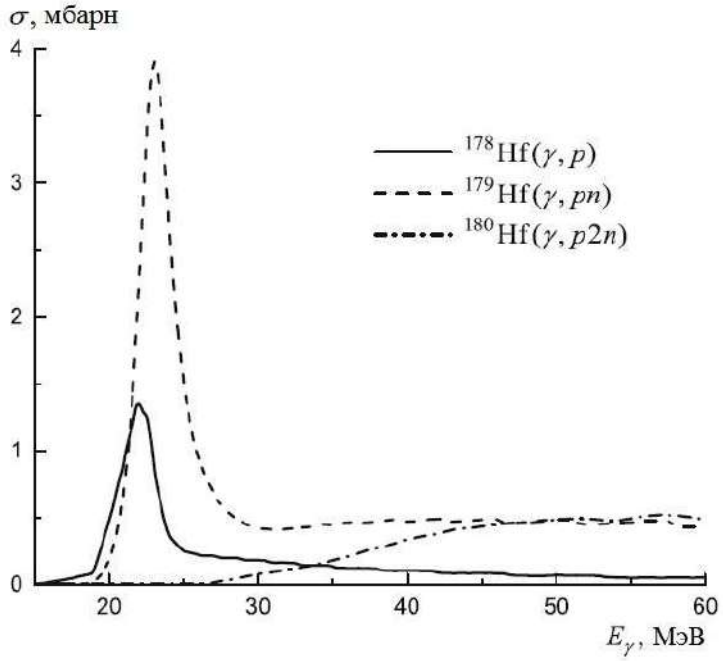


Рисунок 1.6 – Функции возбуждения реакций образования ^{177}Lu при облучении гафния тормозными фотонами. Расчет на программе TALYS 1.6 [57]

Важными преимуществами данного метода являются крайне низкое содержание изомерной примеси ^{177m}Lu (<0,013%) и простая схема выделения целевого нуклида из мишенного материала. При высоком природном содержании целевых изотопов гафния (27,3% для ^{178}Hf и 13,6% для ^{179}Hf), снижаются требования к степени обогащения мишеней по сравнению с альтернативными методами производства [13].

1.3.Выделение ^{177}Lu из облученных иттербиевых мишеней

Производство ^{177}Lu осуществляется посредством облучения, обогащенного ^{176}Yb в ядерных реакторах или на циклотронах с последующим разделением целевого радионуклида от мишенного материала. После облучения необходимо выделить Lu-177 из иттербиевой мишени, что представляет собой сложный радиохимический процесс, так как Yb и Lu являются соседними трехвалентными лантаноидами, и в наиболее устойчивой степени окисления +3 имеют схожие химические и физические свойства. Существенное усложнение разделения связано с разницей в концентрациях: содержание иттербия достигает десятков миллиграммов, тогда как лютеций присутствует в микрограммовых количествах. Для решения этой задачи применяются различные методы, включая ионообменные процессы, экстракционные методики, цементацию и другие технологии.

Требования к чистоте ^{177}Lu высокие и регламентируются необходимостью проведения дальнейшего синтеза при создании РФЛП, например, ^{177}Lu –PSMA, а также фармакопейными статьями, предписывающими миминизацию радиоактивных и токсичных примесей при введении человеку или животному: остаточное содержание Yb не должно превышать 100 нг, что требует коэффициентов разделения порядка 10^6. Параллельно предъявляются жесткие критерии по химической чистоте (суммарное содержание металлов-примесей - Cu, Zn, Al, Fe, Pb - менее 500 мкг на 1 Ки ^{177}Lu) и радионуклидной чистоте (содержание ^{175}Yb <0,1%). Особую проблему представляет конкурентное комплексообразование остаточного иттербия с хелатирующими агентами радиофармпрепаратов, обусловленное близостью констант устойчивости комплексов Lu и Yb. Эти параметры отражают исключительную сложность задачи получения ^{177}Lu без носителя медицинского качества, что стимулирует разработку новых эффективных методов радиохимического разделения.

1.3.1. **Метод осаждения**

В исследованиях Билевича А. и соавторов была разработана методика выделения ^{177}Lu из облученного природного Yb_2O_3 на исследовательском реакторе "Мария" (Польша) при плотности нейтронного потока 3×10^{14} $см^{-2}с^{-1}$ в течение 6 часов. Метод основан на селективном осаждении сульфата иттербия(II) из сернокислых растворов, содержащих ^{177}Lu, путем добавления амальгамы натрия в качестве восстановителя согласно реакции:

$$Yb^{3+} + Na(Hg) + SO_4^{2-} \rightarrow YbSO_4 + Na^+.$$

Экспериментальные данные показали, что из исходных 50 мг облученного ^{176}Yb, в растворе после проведения процедуры осаждения остается лишь 1 мг иттербия.

Оптимизация условий процесса показала, что концентрация серной кислоты в диапазоне 2-5 М обеспечивает максимальную эффективность разделения. Однако методика имеет существенное ограничение - около 25% общего количества ^{177}Lu соосаждается с $YbSO_4$, что снижает общий выход целевого радионуклида до 73%. Технологическая реализация процесса осуществлялась с использованием специализированного аппарата, схематическое изображение которого представлено на рисунке 1.7. [39].

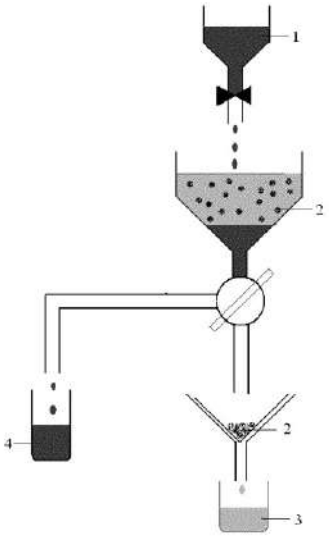


Рисунок 1.7 – Аппарат для процесса цементирования с установкой для отделения $YbSO_4$. 1 - амальгама натрия, 2 - осажденный $YbSO_4$, 3 - раствор ^{177}Lu, 4 - ртуть. [39]

Данный подход, несмотря на частичную потерю продукта, демонстрирует перспективность методов селективного осаждения для разделения соседних лантаноидов в радиохимических процессах.

1.3.2. **Методы экстракции**

Экстракционные методы разделения Lu-177 и Yb-176 основаны на различной способности этих ионов к комплексообразованию с фосфорорганическими кислотами, что позволяет осуществлять их селективную экстракцию в органическую фазу. В промышленных процессах разделения редкоземельных элементов нашли применение несколько типов экстрагентов: P507 (моно-2-этилгексиловый эфир 2-этилгексилфосфоновой кислоты) [58], Cyanex 272 (бис(2,4,4-триметилпентил)фосфиновая кислота) [59, 60], INET-3 (2,3-диметилбутил)(2,4,4'-триметилпентил)фосфиновая кислота [61], а также Д2ЭГФК (ди-(2-этилгексил)фосфорная кислота) [62].

Исследования экстракционного поведения элементов в системе 1% Д2ЭГФК в циклогексане - соляная кислота [63], представленные на рисунке 1.80, показали, что при оптимальной концентрации HCl (1 M) за одну экстракционную ступень извлекается лишь 30% лютеция-177, что требует многократного повторения процесса для достижения количественного выхода, что ограничивает практическое применение данного метода.

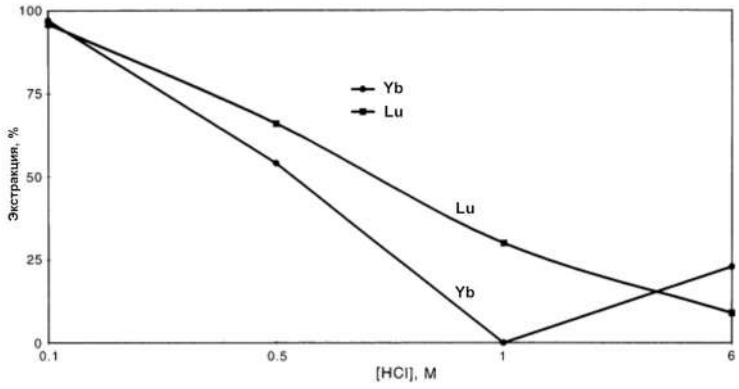


Рисунок 1.8 – Экстракция лютеция и иттербия. Экстракция лютеция и иттербия 1 % Д2ЭГФК в циклогексане из раствора HCl [63]

В справочнике [64] указывается коэффициент распределения при экстракции Lu (0,74) и Yb (1,15) трибутилфосфатом в среде 5М азотной кислоты.

Более перспективной представляется экстракционная система на основе 10% P507 в Isopar M - 2M HNO_3, исследованная авторами [65] на центробежных экстракторах МЦЭ-45-12П. Использованная аппаратурная схема включала 67 полупротивоточных и 5 противоточных экстракционных ступеней. Однако полученные коэффициенты разделения Lu/Yb в предложенной системе, составляют 1.4-1.6.

1.3.3. **Хроматографические методы разделения**

Ионообменная хроматография представляет собой один из наиболее эффективных и широко применяемых методов выделения ^{177}Lu из облученных иттербиевых мишеней. Ввиду большого сходства химических и физических свойств лютеция и иттербия сложно провести разделение их смеси, основываясь только на различии в величинах радиусов гидратированных ионов. Степень сродства к сильнокислотным катионообменникам уменьшается Yb>Lu. Методы ионообменной хроматографии на сильнокислых катионитах при разделении РЗЭ обладают меньшей специфичностью по сравнению с экстракционно-хроматографическими, однако эффективность разделения можно повысить ведением в систему комплексонов, например, с органическими кислотами, в частности, солей α-оксиизомасляной кислоты, лимонной или ЭДТА.

В исследовании проведенного под руководством Баласубраманиана получают ^{177}Lu при использовании катионообменного сорбента Dowex 50WX8 (200-400 mesh) в Zn^{2+}-форме с последующим элюированием 0.04 М α-гидроксиизомасляной кислотой (α-HIBA) при pH 4.6 [66], с выходом 70% и чистотой >99% и временем разделения 4 часа (рис. 1.9).

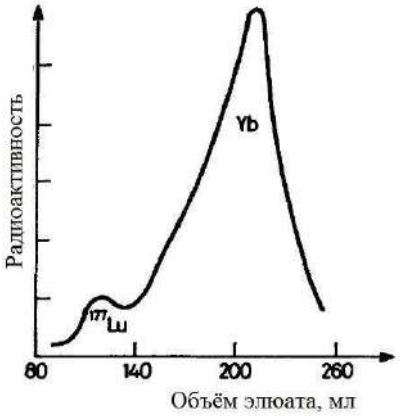


Рисунок 1.9 – Выделение ^{177}Lu на сорбенте Dowex 50WX8 в среде 0,04 М α-HIBA [66]

Процесс представляет собой многоступенчатую ионообменную хроматографию для очистки ^{177}Lu от ^{176}Yb [67], основанный на использовании макропористых полистирольных катионообменных смол или катионообменников на силикатной основе. Технология предусматривает обработку граммовых количеств облученного Yb_2O_3, который растворяют в минеральной кислоте с последующей сорбцией ионов на катионите в H^+-форме (колонка 1). После промывки NH_4Cl для удаления протонов колонку 1 соединяют с колонкой 2 и проводят градиентное элюирование ^{177}Lu и Yb растворами комплексонов (α-HIBA, лимонной кислоты, ЭДТА или другими) с постепенным увеличением концентрации хелатора от 0 до 0.2 М. Контроль радиоактивности элюата на выходе колонки 2 обеспечивает точное определение момента элюирования ^{177}Lu, который направляют в сборный сосуд с последующим подкислением раствора для разрушения комплексов с хелатирующим агентом. Последующая очистка осуществляется на колонке 3, где последовательно применяют: (1) промывку разбавленной минеральной кислотой (концентрация <0.1 М) для удаления остаточного хелатора, (2) обработку кислотными растворами в диапазоне концентраций 0.1-2.5 М с целью десорбции примесных ионов металлов. Заключительная стадия процесса включает элюирование целевого радионуклида концентрированной минеральной кислотой (3-12 М) с последующим выпариванием раствора. Весь процесс занимает 6-8 часов и

обеспечивает производство десятков кюри ^{177}Lu при переработке сотен миллиграммов Yb_2O_3 в среднепоточных реакторах [**10**].

Упрощенный вариант ионообменного процесса описан в работе [68] и предполагает использование катионита КУ-2-8, где сорбцию Yb(10 мг) и Lu проводят из 0.01 М HCl с последующим элюированием 0.07 М α-HIBA. После подкисления элюата (pH 1-2) и повторной сорбции на второй колонке (катионит в H^+-форме), ^{177}Lu десорбируют 0.5 М HCl с последующим упариванием и растворением в разбавленной HCl. Для финальной очистки от следов Yb и Hg (поступающих при амальгамировании) часто применяют комбинацию ионообменной хроматографии с электрохимическими методами [69, 70, 71]. Однако использование концентрированной HCl (>3 М) для десорбции ограничивает возможности очистки от многозарядных примесей, таких как Fe(III) [**10**].

Альтернативный подход [20] с применением хелатирующей смолы Chelex 100 позволяет проводить очистку от α-HIBA и Fe с последующей десорбцией разбавленной HCl (0.05-0.1 М), что существенно улучшает качество конечного продукта.

1.3.4. **Методы экстракционной хроматографии для выделения лютеция-177**

Современные подходы к разделению редкоземельных элементов основаны на применении экстракционной хроматографии с использованием фосфорорганических сорбентов, в частности модификаций LN resin, которые содержат в качестве активных компонентов ди(2-этилгексил)фосфорную кислоту (HDEHP) [72, 73] или 2-этилгексил-2-этилгексилфосфоновую кислоту (HEH[EHP]). При этом отмечается, что HEH[EHP] демонстрирует более высокую эффективность сепарации. Коммерчески доступные сорбенты LN resin и LN2 resin, созданные на основе указанных экстрагентов [74], нашли широкое применение в радиохимических процессах.

Первые исследования по применению LN-смолы (ди-2-этилгексилфосфорной кислоты на инертном носителе) для выделения ^{177}Lu из 10мг Yb описаны в патенте [75], где предложена методика совместной сорбции Yb и Lu из 2М HCl с последующей промывкой 3М HCl и элюированием лютеция 6М HCl.

Экспериментальные исследования подтвердили возможность количественного выделения ^{177}Lu из 10 мг иттербиевой мишени методом экстракционной хроматографии [76]. В исходной методике использовалось ступенчатое элюирование соляной кислотой различной концентрации (3М для Yb(III) и 6 М для Lu(III)). Дальнейшее усовершенствование метода привело к разработке двухстадийного процесса с применением сорбентов LN2 resin (на основе моно-2-этилгексилового эфира 2-этилгексилфосфорной кислоты) и DGA resin (содержащего тетраоктилдигликольамид) [42]. Растворенную в HCl или HNO_3 мишень пропускали через колонку с LN2 resin, после чего элюировали Lu(III) 1,5 М раствором HCl или HNO_3. Полученный раствор пропускали через колонку, заполненную DGA resin, и после промывания 0,1 М HNO_3 ^{177}Lu элюировали 0,05 – 0,1 М HCl. Суммарный выход ^{177}Lu за две стадии разделения составляет 73 %, время разделения – 4 часа. Эта методика также позволяет регенерировать обогащенный материал мишени.

Усовершенствованная методика [42] использует модифицированную смолу LN2 (HEH[EHP] нанесенном на нерастворимый гидрофильный алифатический полимер (акриловый эфир) Amberchrom CG-71), реализующую трехстадийный процесс: 1) удаление макроколичеств Yb на смоле LN2, 2) первичное выделение Lu на смоле LN2, 3) финальная очистка на смоле LN. Ключевым улучшением стала замена трудоемкого упаривания на сорбционную корректировку кислотности с помощью TODGA-смолы (на основе тетраоктилдигликольамида) или DGA –смолы (на основе тетра-н-октилдигликольамида), селективно сорбирующей РЗЭ из кислых растворов и десорбирующих в слабокислых растворах. Процесс обеспечивает 73% выход ^{177}Lu с коэффициентом очистки от Yb $>10^6$ за 4 часа [40, 42], позволяя

перерабатывать до 300 мг Yb с выходом до 150 Ки в высокопоточных реакторах (15-20 Ки в среднепоточных).

Для решения проблем традиционных гидрофобных носителей (вымывание экстрагента, газообразование, тунелирование раствора с уширением пиков в следствии низкой смачиваемости носителя) предложен амфифильный сополимер OASIS®-HLB (дивинилбензол/N-винилпирролидон) [40, 77], удерживающий до 36% Д2ЭГФК с сохранением стабильности при многократном использовании.

На основании проведенных исследований [40, 78] разработана трехколоночный процесс очистки. Проводится совместная сорбция Yb и Lu из ~1M HCl на первой колонке с последующей промывкой 2.75M HCl. Дифференциальное элюирование Yb осуществляется раствором 3M HCl, а Lu - 6M HCl, после чего фракцию лютеция выпаривают и разбавляют 0,001M HCl для последующей обработки на идентичной второй колонке, обеспечивающей глубокую очистку. Завершающая стадия включает аналогичную хроматографическую очистку на третьей колонке стандартных размеров. Метод обеспечивает 82% выход с содержанием Yb <0.2 мкг подтвержденным ICP-MS. Авторы [40] рассматривали исключение стадии упаривания, что позволило переработать до 50 мг облученного иттербия за цикл, что делает процесс пригодным для крупномасштабного производства ^{177}Lu в условиях среднепоточных ядерных реакторов. Перспективы дальнейшей оптимизации процесса связаны с внедрением ВЭЖХ [78], что позволит дополнительно повысить эффективность разделения и очистки целевого радионуклида.

В работе [79] предложена методика разделения Lu/Yb с использованием гелиевого катионита Cybber KX 100 (стирол-дивинилбензольная матрица), где элюирование осуществляли 0,3-1,0% раствором аммонийной соли ЭДТА при скорости потока 0,1-0,5 объемов ионита в час и удельной загрузке 6-10%, с применением Fe^{3+} в качестве замедлителя. Альтернативные исследования с сорбентом Resolve C18 в среде 0,3 M α-HIBA показали выход 84% для 1 мг мишени (см. рис. 1.1), однако эффективность резко снижалась при увеличении массы [36].

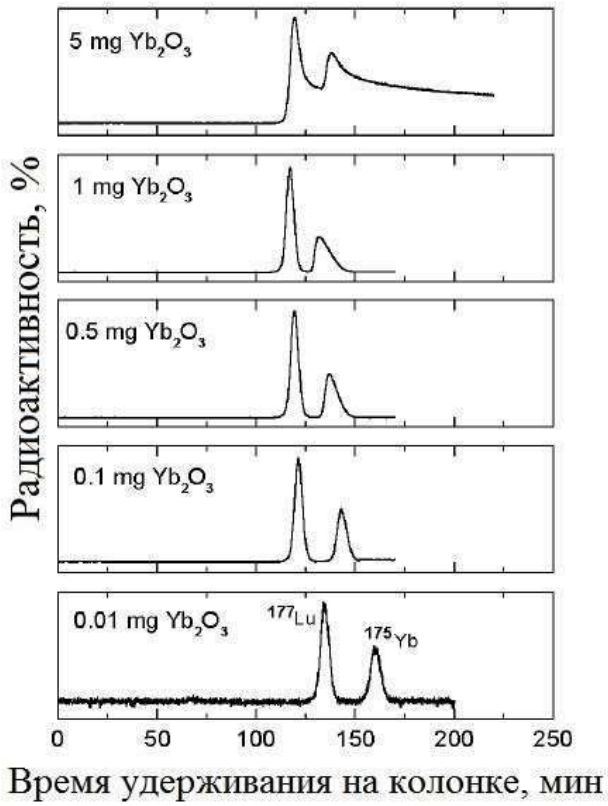


Рисунок 1.10 – Выделение ^{177}Lu на сорбенте Resolve C18 из иттербиевых мишеней различной массы в среде 0,3 М α-HIBA [36]

Сатоши Ватанабе с соавторами [80] разработали методику ионно-парной хроматографии с обращенной фазой для разделения ^{177}Lu/Yb. Другие исследования [81] изучали возможности катионита Dowex-50X8 (200-400 mesh, H^+-форма) в колонке размером 32.8×0.72 см (объем 13 см^3). В работе [82] представлена двухколоночная система: колонка 1 (размером 22×1,1 см, термостатированная при 50°C), содержащая 10 г LN2 resin (25-53 мкм), колонка 2 - 10 г DGA resin (50-100 мкм). Методика включала сорбцию мишени в среде 0.1 М HNO_3 (скорость сорбции составляла 2 мл/мин), с последующей промывкой растворами 0,1 М и 1,5 М HNO_3. Элюирование Lu осуществлялось 4 М HNO_3 (колонка 1) с последующей очисткой на колонке 2 (промывка 0,1 М HNO_3, элюирование 0,05 М HCl).

В ходе систематических исследований [83] условий разделения Yb и ^{177}Lu были проведены эксперименты по оптимизации колоночной хроматографии облученных мишеней с целью получения ^{177}Lu при коэффициенте разделения не менее 10^4. На реакторе FRM II облучалась мишень (Yb_2O_3) массой 10 мг, с

последующим хроматографическим выделением ^{177}Lu при скорости элюирования 0.7 мл/мин (концентрация HIBA 0.08 M, pH 4.75, изократический режим, размеры колонки: 1x32,5см). Степень извлечения ^{177}Lu составила 98,2% во фракции объемом 17 мл. Коэффициент разделения равен $5.8 \cdot 10^5$ по Yb. Время выхода лютециевой фракции ~ 4.8 ч., иттербиевой ~ 9.2 ч [83]. Для разделений использовался, изготовленный на заказ, макропористый сильнокислотный катионообменник (1,7м-экв).

Для оценки влияния макроколичеств Yb на поведение микроколичеств ^{177}Lu были проведены эксперименты с увеличением массы мишени. При увеличении массы до 30 мг (38.2 мг/см^2, 0.51% от общей емкости смолы) наблюдалось преждевременное элюирование Yb и эффект "тянущегося хвоста" для ^{177}Lu, что свидетельствовало о превышении предельной нагрузки колонки. В результате удалось выделить 57.6% ^{177}Lu с коэффициентом разделения $4.78 \cdot 10^3$ [83]. При загрузке в 50 мг отсутствовала приемлемая форма пика ^{177}Lu.

Для улучшения разделения было применено градиентное элюирование, начиная с 0.05 M α-HIBA с постепенным увеличением молярности на 0.01 M каждые 85 мин, при скорости в 1,7мл/мин. Для масштабирования процесса была использована колонка размером 1,5×49 см, что позволило эффективно разделять мишени массой до 120 мг, с выходом в 98% и коэффициентом разделения в $3.26 \cdot 10^6$. В частности, обработка 120 мг ^{176}Yb позволила бы получить 113 ГБк ^{177}Lu после 14-дневного облучения в реакторе FRM II, время выхода лютециевой фракции составило ~330 минут, а иттербиевой: 390 минут. Потери активности во всех экспериментах не превышали 10–15% (с учетом временной коррекции) [83].

1.3.5. **Способы выделения ^{177}Lu, основанные на восстановлении иттербия**

Из электрохимических методов для концентрирования микрокомпонентов преимущественно используются два метода: электролиз и цементация [84, 85].

Наибольшее практическое значение имеет катодное электроосаждение, позволяющее концентрировать как микрокомпоненты, так и макрокомпоненты. Для селективного выделения следовых количеств элементов необходимо поддерживать постоянный катодный потенциал в ходе электролиза.

В качестве катодов применяют различные типы катодных материалов (платину, золото, серебро, графит, стеклоуглерод, электроды из угольной пасты, ртуть [85].

Ртутный электрод получил особое распространение благодаря высокому перенапряжению водорода, что позволяет эффективно осаждать следовые количества тяжелых металлов даже из кислых растворов. После электроосаждения существует несколько методов выделения концентрированных элементов из ртутной амальгамы [85]:

- термическая десорбция при 350°C в атмосфере азота;
- химическая обработка амальгамы кислотами или другими реагентами;
- электрохимическое анодное растворение амальгамы ртути.

Экспериментальные исследования [86, 87] подтвердили принципиальную возможность разделения Lu и Yb посредством восстановления последнего амальгамой натрия с образованием амальгамы иттербия. В работе [43], ставшей ключевой для последующих разработок, данный подход был адаптирован для выделения ^{177}Lu из облученного на реакторе TRIGA II Yb_2O_3, природного изотопного состава, массой 200мг. Мишень растворяли в 1,4мл. 4M HCl с последующим доведением pH до 3.4 добавлением CH_3COONa и воды (общий объем ~6мл). Методика включает последовательное проведение 4 циклов цементации Yb на амальгаме натрия (0.4% Na) объемом 4мл при постепенном увеличении времени контакта фаз от 90 до 180 с. Корректировка pH между циклами осуществлялась путем добавления 8M CH_3COOH. Остаточные содержание иттербия после 4-х циклов составило <30мкг. Оставшийся в растворе Lu (выход ~90%) совместно осаждали в виде гидроксида с носителем (La). После завершения стадии центрифугирования, направленной на удаление возможных ртутьсодержащих соединений, осажденные гидроксиды

подвергались растворению в 0.1 М HCl и сорбировались на колонке Aminex A6 (колонка - 2.0×80 мм) в NH_4^+. Элюирование осуществлялось 0.07M α-HIBA (pH 4.7) что обеспечивало эффективное разделение компонентов смеси. Общий выход разделения составил 75% за 4-5 часов, при загрязнении Yb <10 −6 %.

Электрохимический метод разделения Yb и Lu основан на восстановлении Yb^{3+} до элементарного состояния через двухстадийный процесс ($Yb^{3+} \rightarrow Yb^{2+} \rightarrow Yb^0$) с последующим образованием амальгамы иттербия. Данная реакция характеризуется стандартным потенциалом E_0 = 2.27 В. Экспериментальные исследования [88] показали, что при рабочих параметрах (ток 100 мА, потенциал 6-8 В) достигается коэффициент очистки Lu от Yb $>10^4$ при сохранении выхода лютеция на уровне 84-85%.

Авторы [38] проводят процесс электролиза при потенциале 8 В (ток 500 мА), pH 6-7 (доведение pH до 3% раствором гидроксида аммония), в присутствии 15 мл 0.15 М раствора цитрата лития в качестве комплексообразователя в течение 30 минут. Для обеспечения высокой скорости электролиза необходимо постоянное перемешивание раствора, например, с помощью слабого тока аргона. При электролизе требуется постоянное перемешивание реакционной смеси для достижения максимальной скорости электрохимического восстановления. Раствор, содержащий ^{177}Lu, собирали отдельно и пропускали через фильтровальную бумагу Whatman. При двух циклах электролиза достигается выход в 99% при коэффициентах разделения и содержании Yb 10^{-4} % за 3-4 часа. Принципиальная схема показана на рисунке 1.11 [38].

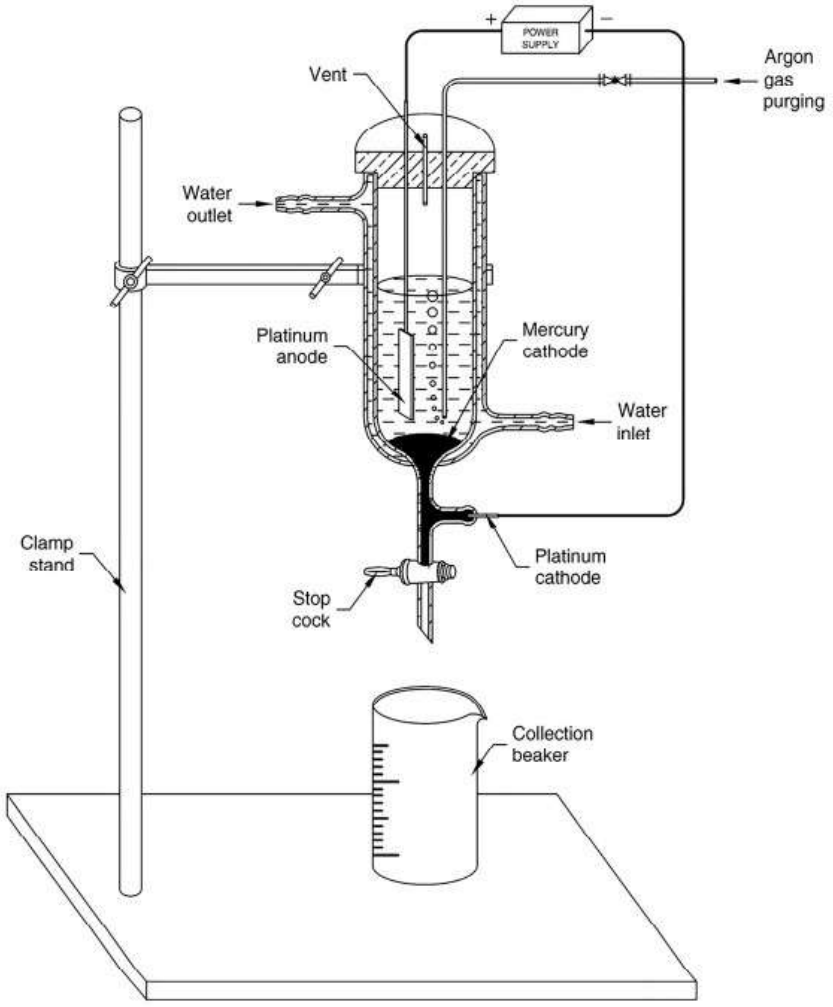


Рисунок 1.11 – Принципиальная схема электрохимической установки

Поскольку коэффициент очистки составляет 20-30 за один цикл цементации, то при 4-5 циклов цементации наблюдается существенные потери продукта при добавлении свежих порций амальгамы. В работах [69, 70, 71] предложена модифицированная схема, чередующая цементацию и электролиз на ртутном катоде. Электролиз начинался при pH 6, и раствор закислялся для последующего цикла цементации. Электролиз обеспечивал коэффициент очистки 40. Двухъячеечная электрохимическая установка (рис. 1.12) обеспечивает коэффициент разделения 10^5-10^6 за 3-4 часа с выходом ^{177}Lu ~70%. Очищенный раствор дополнительно пропускают через катионит для удаления Hg и ацетатов [69].

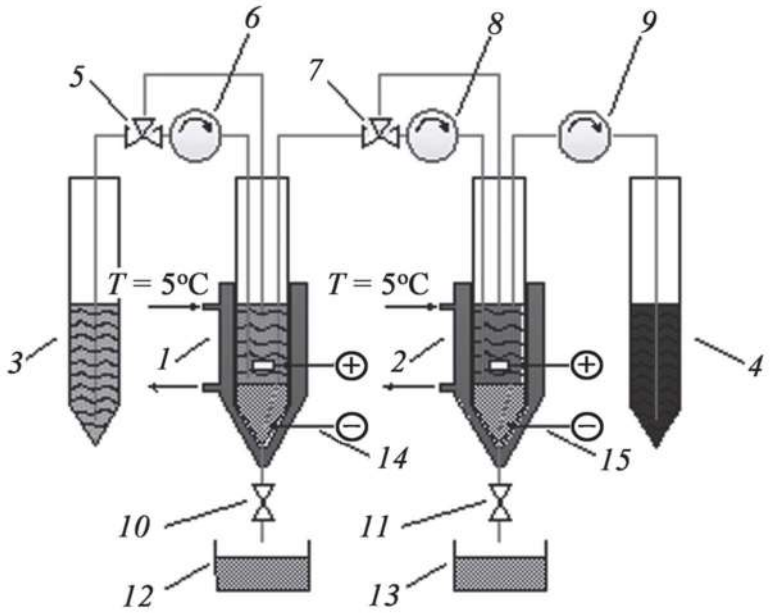


Рисунок 1.12 – Схема оборудования для разделения изотопов Yb и Lu в двух электролизерах [69]

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

Экспериментальные исследования, проведенные в НИЦ "Курчатовский институт", включали облучение мишеней $Yb(NO_3)_3$ на реакторе ИР-8 при плотности потока нейтронов 7.43×10^{13} см$^{-2}$с$^{-1}$ и флюенсе 2.91×10^{19} см$^{-2}$ [89]. Последующая обработка облученных мишеней с использованием специализированных электролизеров, сочетающих методы электролиза и цементации, позволила достичь выхода ^{177}Lu на уровне 70% при коэффициенте очистки 10^5-10^6 после четырех ступеней разделения.

Сравнительный анализ двух методов выделения ^{177}Lu без носителя - электроамальгамационного и экстракционно-хроматографического - проведенный в работе [90], показал их высокую эффективность (радионуклидная чистота 99.99%) при различных показателях выхода: 88.83% и 82% соответственно. Экстракционно-хроматографический метод демонстрирует существенные преимущества с точки зрения экономической эффективности,

простоты автоматизации и масштабируемости процесса. В то же время электроамальгамационный метод характеризуется меньшей продолжительностью (2 ч. против 3.5 ч.), минимальным образованием отходов и более простой аппаратурной реализацией. Также в работе [90] было рассмотрено влияние температуры, скорости элюирования, потенциала, pH и др. на процесс разделения в зависимости от загружаемой массы мишени,

1.3.6. **Термические способы выделения лютеция-177**

Термический метод выделения ^{177}Lu основан на значительной разнице температур кипения металлов: 3668 К (3395°C) для лютеция и 1469 К (1196°C) для иттербия. В экспериментальных исследованиях образцы помещали на танталовую подложку или в кварцевую ампулу (с сопоставимыми результатами) в высоковакуумную печь (5×10^{-5} торр). При нагреве до 750°C наблюдалось постепенное улетучивание иттербия, после чего оставшийся лютеций растворяли в 10% HCl. Этот метод показывает принципиальную возможность термического разделения (см. рис. 1.13), однако имеет ограниченную эффективность для промышленного применения. После улетучивания мишенного вещества, оставшийся на подложке целевой лютеций смывается 10% HCl [91].

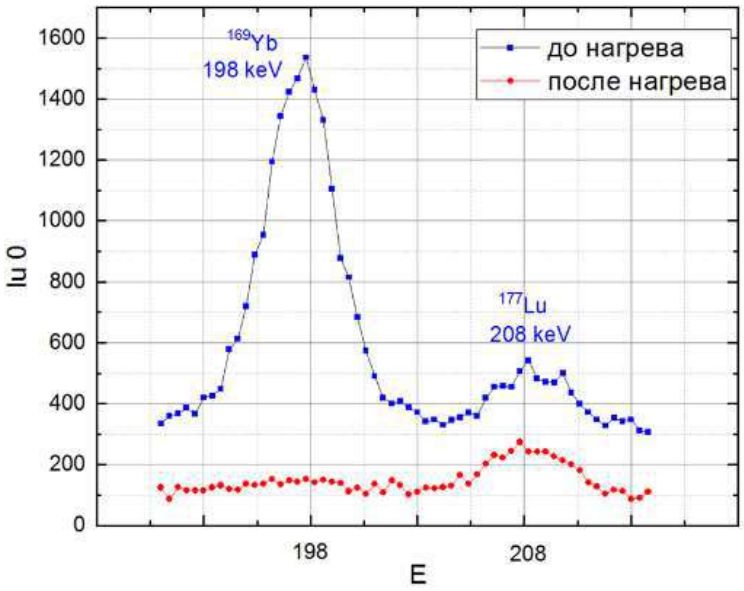


Рисунок 1.13 – Часть гамма-спектра, облученного Yb до и после нагрева в высоком вакууме при температуре 1123К

В работе [92], описан усовершенствованный подход, сочетающий наработку и сублимационное разделение Lu/Yb. Метод предполагает облучение вакуумированных ниобиевых тиглей в кварцевой ампуле, где один тигель содержит металлический иттербий, а второй (перевернутый) служит приемником. После облучения проводят контролируемую возгонку Yb при 400-1000°C с осаждением на охлаждаемом (20-300°C) приемнике в течение <10 часов, обеспечивая содержание Yb <1% от исходной массы. Дальнейшее растворение продукта в HNO_3 или HCl с последующей хроматографической очисткой обеспечивает выход целевого нуклида свыше 60% при коэффициенте очистки не менее 10^6.

1.3.7. **Лазерные методы выделения лютеция-177**

Современные исследования в области лазерной фотоионизации показывают значительные различия в спектрах поглощения ^{177}Lu и его изомера ^{177m}Lu, что открывает новые возможности для высокоселективного разделения изотопов. Работа [93] выявила характерные спектральные особенности, позволяющие осуществлять селективную фотоионизацию ^{177}Lu с использованием узкополосного лазерного излучения (ширина линии <150 МГц). Перспективным для целей ядерной медицины может оказаться обнаруженная разница в спектрах ^{177m}Lu по сравнению с природными изотопами ^{175}Lu и ^{176}Lu, что теоретически позволяет достичь коэффициента селективности 10^4-10^5 при фотоионизации изомера.

Экспериментальные исследования [94] на лазерном комплексе "Талисман" (НИЦ "Курчатовский институт") подтвердили практическую реализуемость АВЛИС-метода для прямого выделения ^{177}Lu с нужной концентрацией и химической чистотой из природного иттербия или лютеция, облученного в реакторе. Образец размещается в испарителе и облучается излучением с шириной линии генерации лазера $\Delta\nu$=150 МГц. Для осуществления селективной фотоионизации, лазер первой ступени настраивался и

стабилизировался на одной из компонент радионуклида ^{177}Lu, а длины волн лазеров второй и третьей подстраивались на максимум сигнала 177-й массы. Полученные результаты (концентрация ^{177}Lu 3-7%, селективность (3-7)×10^3) подтверждают принципиальную возможность создания безотходного метода производства ^{177}Lu без носителя для медицинских применений. Хотя текущие показатели селективности пока уступают традиционным методам, дальнейшая оптимизация лазерных параметров и усовершенствование аппаратуры могут существенно повысить эффективность процесса.

1.4.Применение лютеция-177 в ядерной медицине

В современной ядерной медицине наблюдается рост применения ^{177}Lu-содержащих радиофармацевтических лекарственных препаратов (РФЛС), что обусловлено особенными ядерно-физическими характеристиками данного радионуклида [95]. Оптимальный период полураспада в сочетании с излучением β-частиц средней энергии (E_{max}=0.497 МэВ) и сопутствующим γ-излучением (113 и 208 кэВ) делает ^{177}Lu идеальным агентом для тераностического подхода. Средний пробег β-частиц в биологических тканях (670 мкм) [12] обеспечивает эффективное воздействие на микрометастазы и небольшие опухолевые очаги при минимальном повреждении окружающих здоровых тканей.

Диагностические возможности ^{177}Lu реализуются за счет его γ-излучению, позволяющему проводить визуализацию распределения препарата методом ОФЭКТ [96]. Это обеспечивает мониторинг биораспределения и оценку эффективности терапии. Особый интерес представляет комбинированное использование ^{177}Lu с другими радионуклидами, например, применение [^{68}Ga]Ga-PSMA-11 для диагностики и [^{177}Lu]Lu-PSMA-617 для терапии рака предстательной железы, что реализует принцип "see and treat" (при котором проводится диагностика и лечение в рамках одного визита).

Клиническое применение ^{177}Lu охватывает широкий спектр онкологических заболеваний:

- нейроэндокринные опухоли [97, 98];

- карцинома предстательной железы [99, 100];
- паллиативная терапия костных метастазов [101].

Перспективы дальнейшего расширения клинического применения ^{177}Lu связаны с разработкой новых таргетных молекул и оптимизацией протоколов терапии, что подтверждает его ключевую роль в современной радионуклидной терапии.

1.4.1. **Применение ^{177}Lu при раке предстательной железы**

Согласно последним данным Всемирной организации здравоохранения, число новых случаев рака простаты в 2020 году составило 1,41 млн, что ставит его на второе место по распространенности среди всех новых опухолей, а число смертей от рака простаты среди мужчин составило 380 000, что делает его пятым по смертности среди онкологических заболеваний [102]. Для лечения применяются или изучаются различные молекулы: ^{177}Lu-PSMA-I&T, ^{177}Lu-PSMA-617, ^{177}Lu-J591, [^{177}Lu] Ludotadipep.

1.4.2. **Применение ^{177}Lu-PSMA-I&T при лечении рака предстательной железы**

^{177}Lu-PSMA-I&T представляет собой 1,4,7,10-тетраазациклододекан-1-(глутаровая кислота)-4,7,10-триацетоуксусная кислота (DOTAGA) - небольшая молекула ингибитора PSMA, меченная ^{177}Lu. В 2015 году сообщалось, что внутренняя лучевая терапия с использованием ^{177}Lu-PSMA-I&T была эффективной и безопасной у двух пациентов с метастатическим раком простаты без каких-либо заметных побочных эффектов. [103]

В исследовании, проведенном Барна С. С коллегами [104], для лечения mCRPC было использовано ^{177}Lu-PSMA-I&T со средней активностью введения 7416МБк, Последующая визуализация с использованием Ga-PSMA PET/CT использовалась для определения индивидуального молекулярного объема опухоли. Объем 63 отдельных опухолей в костях, лимфатических узлах и печени

уменьшился в среднем на 32,3, 84,7 и 72,9 % соответственно [104]. В исследовании у 49 пациентов с mCRPC, получивших не менее трех циклов ^{177}Lu-PSMA-I&T (6,0 ГБк), не было зарегистрировано ни одного нежелательного явления III/IV класса [105].

Предварительные исследования показали, что терапия с использованием ^{177}Lu-PSMA-I&T с последующим хирургическим вмешательством безопасна, однако необходимо получить дополнительные данные при длительном наблюдении [106]. Полученные данные свидетельствуют о том, что у пациентов, получавших ^{177}Lu-PSMA-I&T, снижается уровень ПСА и уменьшается количество серьезных нежелательных явлений, что способствует ремиссии опухоли [107, 108, 109].

1.4.3. **Применение ^{177}Lu-PSMA-617 при лечении рака предстательной железы**

^{177}Lu-PSMA-617 представляет собой небольшую молекулу ингибитора, меченную ^{177}Lu с использованием 1,4,7,10-тетраазациклододекан-1,4,7,10-тетрауксусной кислоты (DOTA) в качестве хелатирующего агента [110].

В 2022 году Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) одобрило применение ^{177}Lu-PSMA-617 для лечения взрослых пациентов с mCRPC, что сделало его первой целевой радиолигандной терапией, одобренной FDA [111].

Для лечения метастатического кастрационно-резистентного рака предстательной железы применяется РФЛП «Pluvicto» [112] (рисунок 1.14).

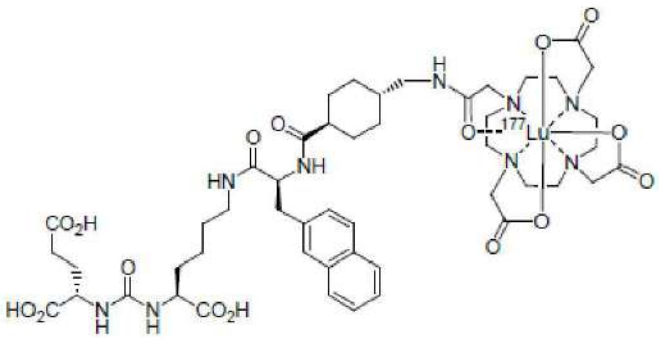


Рисунок 1.14 – Строение конъюгата ^{177}Lu-PSMA

В метаанализ Кимы [113] включили 10 исследований с участием 455 пациентов с mCRPC. Анализ показал, что терапия ^{177}Lu-PSMA-617 привела к комбинированному снижению уровня ПСА на 68,00%, при этом уровень ПСА снизился на >50% у 34,45% пациентов.

В исследованиях, проведенных Виолет и др. [114] и Хофман и др. [115], радионуклидная терапия ^{177}Lu-PSMA-617 показала высокую частоту ответов, низкую токсичность и снижение болевого синдрома у пациентов с метастатическим кастрационно-толерантным раком предстательной железы, прогрессировавшим после традиционной терапии (включая химиотерапию на основе таксанов и антиандрогенную терапию второго поколения).

Различие между двумя препаратами ^{177}Lu-PSMA-617 и ^{177}Lu-PSMA-I&T заключается в используемых в них хелатирующих агентах. Исследование с участием 110 пациентов с mCRPC из двух клиник (Университетская клиника Вюрцбурга и Университетская клиника Бонна), в том числе 55 пациентов, получавших ^{177}Lu-PSMA-I&T, и 55 пациентов, получавших ^{177}Lu-PSMA-617, не выявило существенных различий во вредном воздействии этих двух препаратов в дозе около 6,0 ГБк за 8 недель. Выживаемость при использовании ^{177}Lu-PSMA-I&T и ^{177}Lu-PSMA-617 была сопоставимой: медиана времени OS составила 12,0 против 13,0 месяцев, соответственно, при отсутствии серьезной токсичности III/IV класса [116].

1.4.4. **Применение ^{177}Lu-J591 при лечении рака предстательной железы**

J591 - это деиммунизирующее моноклональное антитело, которое связывается с PSMA и обладает свойствами интернализации (интернализации предполагаемого лиганда) [117][118]. Участники получали 75 мг/м доцетаксела один раз в 21 день в течение 2 циклов, с двумя постепенными увеличениями дозы Lu-J591 в третьем цикле (с 1,48 ГБк/м^2, до 2,96 ГБк/м^2). Доцетаксел назначался в 3-м цикле (половина дозы Lu-J591 за 2-3 дня до доцетаксела и вторая половина

дозы через 2 недели после доцетаксела), а четвертый цикл доцетаксела проводился через 6-9 недель после третьего цикла.

Снижение ПСА более чем на 50 % после лечения ^{177}Lu-J591 наблюдалось у 11 пациентов (73,3 %). Полученные результаты позволяют предположить, что однократный фракционированный курс ^{177}Lu-J591 в комбинации с доцетакселом является приемлемым вариантом для пациентов с mCRPC [119].

^{177}Lu-J591 можно рассматривать как потенциальный вариант лечения, эффективность его применения в комбинации с доцетакселом все еще требует дополнительных исследований для установления его эффективности и безопасности.

1.4.5. **Применение [^{177}Lu] Ludotadipep при лечении рака предстательной железы**

[^{177}Lu] Ludotadipep – это новый ингибитор PSMA, меченный ^{177}Lu, который содержит 4-йодфенилбутановую группу, способную связываться с альбумином, продлевать время циркуляции и усиливать абсорбцию в опухолях. В исследовании, проведенном в Корее [120], оценивалась эффективность ^{177}Lu-Ludotadipep у пациентов с ^{18}F-PSMA-PET/CT-позитивным mCRPC. Пациенты были разделены на пять групп и получали возрастающую однократную дозу 1,9, 2,8, 3,7, 4,6 и 5,6 ГБк для каждой группы. В целом у 16 (66,7 %) из 24 участников наблюдалось снижение уровня ПСА, причем у девяти (37,5 %) из них снижение ПСА составило ≥50 %. На 12-й неделе после приема дозы ^{177}Lu Ludotadipep у пяти из 24 пациентов (20,8%) наблюдалось прогрессирование заболевания (повышение уровня ПСА на ≥25% по сравнению с исходным уровнем), что позволяет предположить, что ^{177}Lu Ludotadipep может быть перспективным новым методом лечения mCRPC [120].

1.4.6. **Применение ^{177}Lu при нейроэндокринных опухолях**

Нейроэндокринные опухоли - это редкие, гетерогенные опухоли, происходящие из клеток диффузной эндокринной системы [121]. Примерно две трети нейроэндокринных опухолей возникают в желудочно-кишечном тракте и поджелудочной железе, включая желудок, тонкий кишечник, толстую кишку, аппендикс, прямую кишку и поджелудочную железу. Наиболее распространенным подтипом нейроэндокринных опухолей является гастроинтестинальная панкреатическая нейроэндокринная опухоль (GEP-NET) [122].

Для терапии нейроэндокринных опухолей применяется запатентованный РФЛП на основе лютеция-177 «Lutathera» [123, 124, 125], основой которого является конъюгат ^{177}Lu-DOTATATE (рисунок 1.15).

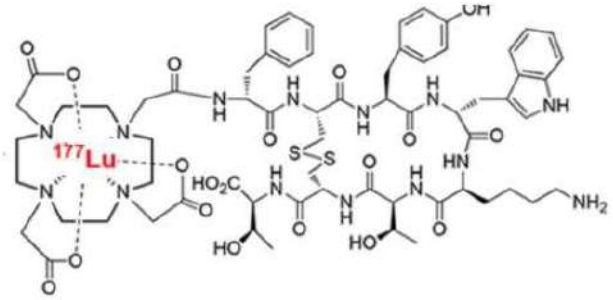


Рисунок 1.15 – Строение конъюгата ^{177}Lu-DOTATATE

1.4.7. **Применение ^{177}Lu-DOTA-TATE при нейроэндокринных опухолях**

^{177}Lu-DOTA-TATE (DOTA-octreotate) является меченым предшественником DOTA-модифицированного октреотида (1, 4, 7, 10-тетраазациклододекан-1, 4, 7, 10-тетрауксусная кислота кислота-D-фенилаланин, 1-тирозин, 3-треонин, 8-октреотид). Октреотид - аналог соматостатина, который используется для контроля прогрессирования нейроэндокринных опухолей [126]. FDA одобрило первый РФЛП для лечения в 2018 году.

В одном из исследований сравнивались PFS и OS у 177Lu-DOTA-TATE и пациентов с распространенными и нерезектабельными нейроэндокринными опухолями желудочно-кишечного тракта, получавших эверолимус и сунитиниб

[127]. По сравнению с эверолимусом, сунитинибом и лучшей поддерживающей терапией результаты первичного анализа показали, что ^{177}Lu-DOTA-TATE может быть более эффективным выбором терапии.

1.4.8. **Применение ^{177}Lu-DOTA-JR11 (^{177}Lu-OPS201) при нейроэндокринных опухолях**

^{177}Lu-OPS201 является новым антагонистом соматостатина с высоким сродством к SSTR2[128]). Испытания in situ на SSTR2-позитивной нейроэндокринной модели у мышей показали, что ^{177}Lu-OPS201 вызывает большее уменьшение живой опухолевой ткани, значительную задержку роста опухоли и повышенную токсичность по сравнению с ^{177}Lu-DOTATOC (агонист SSTR, который в первую очередь нацелен на SSTR2).

Согласно недавнему исследованию in vitro, ^{177}Lu-OPS201 обладает высокой аффинностью, и у ^{177}Lu-OPS201 по крайней мере в четыре раза больше мест связывания с рецепторами по сравнению с ^{177}Lu-DOTA-TATE. В итоге ^{177}Lu-OPS201 продемонстрировал более быстрое связывание, более медленную диссоциацию и более длительный период удержания в клетках по сравнению с ^{177}Lu-DOTA-TATE [129].

1.4.9. **Клиническое применение ^{177}Lu при других заболеваниях**

Lu-177 активно изучается в рамках клинических испытаний для разработки новых радиофармпрепаратов и расширения спектра его применения. Например, исследуются его возможности для лечения: опухолей головного мозга (глиомы) [143, 144], лимфом [145, 146] и редких видов рака, таких как медуллярный рак щитовидной железы [147, 148]. При радиационной синовэктомии используется Hydroxyapatite (HA) [149, 150], а при радиоиммунотерапии - моноклональные антитела (J591, cG250) [151, 152].

За последние 5 лет в клинические испытания новых мишеней для ^{177}Lu TRT были включены фибронектин ED-B, NY108, TLX591, LNC1004, 3PRGD2 и GD2 для лечения солидных опухолей, рака предстательной железы, щитовидной

железы, поджелудочной железы, молочной железы, глиобластомы, mCRPC, NSCLC, GEP-NET, MPC, нейроэндокринных опухолей [142].

1.4.9.1. Сверхэкспрессия активирующего белка фибробластов (FAP) при раке и ^{177}Lu-FAP-2286

FAP экспрессируется в ряде злокачественных опухолей. ^{177}Lu-FAP-2286 - это FAP-связывающий циклический пептид, состоящий из семи аминокислот, из которых два цистеиновых остатка проходят через ароматическое частичное кольцо, связанное с хелатирующим агентом DOTA [130].

FAP-2287 (мышиный заменитель FAP-2286) хорошо подходит для таргетной радионуклидной терапии ^{177}Lu, быстро накапливается в тканях и длительно сохраняется в опухолях [131].

Было проведено исследование, в котором 11 пациентов с распространенным раком поджелудочной железы, молочной железы, прямой кишки и яичников получали ^{177}Lu-FAP-2286. Результаты показали, что доза введения ^{177}Lu-FAP-2286 (5,8±2,0 ГБк; диапазон, 2,4-9,9 ГБк) хорошо переносится, и ни у одного пациента не было выявлено или зарегистрировано каких-либо побочных или клинически выявляемых фармакологических эффектов.

Эти результаты свидетельствуют о том, что ^{177}Lu-FAP-2286 имеет обнадеживающие клинические данные и заслуживает дальнейшего изучения.

1.4.9.2. Менингиома и ^{177}Lu-DOTA-TATE

В настоящее время не существует научно обоснованного системного лечения пациентов с прогрессирующей менингиомой, которые не могут получить хирургическое вмешательство или внешнюю лучевую терапию. Внешняя лучевая терапия была проведена 15 пациентам с менингиомой, все из которых получили лучевую терапию, 14 из которых были прооперированы, а затем получили ^{177}Lu-DOTA-TATE (7,5-29,6 ГБк). ^{177}Lu-DOTA-TATE вводился с

максимальной активностью 7,4 ГБк за цикл с максимальным количеством циклов 4. Полученные результаты свидетельствуют о том, что ^{177}Lu-DOTA-TATE может контролировать рост опухоли. [132]

1.4.9.3. **Метастатический рак слюнной железы и ^{177}Lu-PSMA-617**

PSMA экспрессируется на опухолевых клетках или в опухолевом неоваскулярите при карциноме слюнных желез, особенно при некоторых подтипах, таких как карциномы слюнных желез и слюнных протоков [133].

В исследовании Кляйна Нулента [134], шесть пациентов получили лечение с использованием ^{177}Lu-PSMA-617. В эту когорту входили четыре аденоидно-кистозных карциномы, одна аденокарцинома (не указано иное) и одна ацинозно-клеточная карцинома. В общей сложности четыре пациента сообщили о мгновенном уменьшении симптомов, связанных с опухолью; наиболее распространенным улучшением было уменьшение боли, за которым следовало уменьшение усталости. У двух пациентов был отмечен радиологический ответ, свидетельствующий либо о стабильном течение заболевания, либо о частичной ремиссии. Данное исследование продемонстрировало, что паллиативная терапия ^{177}Lu-PSMA-617 при раке слюнных желез безопасна и в целом хорошо переносится.

1.4.9.4. **Метастатический рак щитовидной железы и ^{177}Lu-DOTA-TATE/^{177}Lu-PSMA-617**

^{177}Lu-PSMA-617 может быть использован для лечения метастатического рака щитовидной железы. Ассади М. и Ахмадзадехфар Х. [135] провели лечение пациента (который был ранее лечен с помощью 25,9 ГБк 131I, сорафениб и ^{177}Lu-DOTA-TATE) с прогрессирующим раком щитовидной железы и метастазами в шее и легких с помощью 7,4 ГБк ^{177}Lu-PSMA. При использовании SPECT было отмечена лучшая визуализация при использовании ^{177}Lu-PSMA-617 по сравнению с ^{177}Lu-DOTA-TATE, что позволяет предположить, что лечение с

использованием ^{177}Lu-PSMA-617 потенциально более эффективно для лечения этого пациента. В другом исследовании два пациента получили терапию ^{177}Lu-PSMA-617 из-за карциномы щитовидной железы. У одного из пациентов через 1 месяц после обследования наблюдалось прогрессирование заболевания, у другого - частичный, временный ответ в виде метастазов в легких и печени [136].

1.4.9.5. **Прогрессирующий почечно-клеточный рак и ^{177}Lu-cG250**

^{177}Lu-гирентуксимаб (cG250) был использован для лечения рака желудка.

Диагностическая визуализация с использованием ^{111}In-cG250 подтвердила накопление cG250 у 23 пациентов с прогрессирующими метастазами рака [137][138]. Через 3 месяца лечения средний рост опухолей уменьшился с 40,4% до 5,5%.

Кроме того, в исследовании II фазы 14 пациентов с раком шейки матки получали ^{177}Lu-cG250, из них у восьми пациентов наблюдалась стабильность заболевания, а у одного - частичная регрессия [139].

1.4.9.6. **Метастатические опухоли костей и ^{177}Lu-EDTMP**

Lu-177 может быть использован для паллиативного лечения костных метастазов, которые часто возникают при раке предстательной железы, молочной железы и других видов рака. Препараты на основе Lu-177, такие как [^{177}Lu]-EDTMP или [^{177}Lu]-DOTMP, накапливаются в костной ткани, облучая метастазы и уменьшая болевой синдром [140].

Исследование [141], показало, что ^{177}Lu-этилендиаминтетраметил фосфоновая кислота (EDTMP) эффективно снимает боль, вызванную костными метастазами у пациентов с раком молочной или предстательной железы. Из 75 пациентов, получавших ^{177}Lu- EDTMP, 59 ответили положительно, а 16 - нет.

1.4.10. **Другие применения**

Хотя основное применение Lu-177 связано с медициной, его также применяют в научных исследованиях в качестве радиоактивной метки для изучения биохимических процессов, а также в промышленности в качестве источника излучения для калибровки оборудования, например, дозкалибраторов.

1.5. Выводы по главе 1

1. Проведенный анализ методов получения и применения лютеция-177 в ядерной медицине демонстрирует значительный прогресс в развитии радионуклидной терапии онкологических заболеваний. Уникальные ядерно-физические характеристики ^{177}Lu (период полураспада 6.7 суток, β-излучение с E_{max}=0.497 МэВ и сопутствующее γ-излучение 113/208 кэВ) делают его идеальным радионуклидом для тераностического подхода, сочетающего диагностику и лечение.

2. Совершенствование методов наработки и выделения ^{177}Lu, способствует разработке новых таргетных препаратов и открывает перспективы для создания эффективных персонализированных подходов в лечении онкологических заболеваний.

3. Хроматографические методы являются важным инструментом в технологии выделения радионуклида ^{177}Lu из облученных иттербиевых мишеней. Наиболее широкое применение находят два подхода: ионообменная хроматография на сильнокислотных катионитах (таких как Dowex 50WX8, КУ-2-8) с использованием a-HIBA в качестве элюента и экстракционная хроматография с использованием сорбентов на основе фосфорорганических экстрагентов (LN, LN2 resin). Оптимизация процесса, включающая использование градиентного элюирования и многоступенчатых схем с переключением колонок, позволяет достичь высоких выходов (до 70-98%) и степени очистки. Однако метод зачастую характеризуется значительной продолжительностью процесса (6-8 часов), необходимостью стадий упаривания и подкисления. Экстракционно-хроматографические методы, в свою очередь, демонстрируют более высокую селективность и эффективность. Использование сорбентов типа LN2 resin (на основе HEH[EHP]) и их комбинация с амидными сорбентами (DGA, TODGA) в двух- или трехколоночных схемах позволяют проводить разделение в среде соляной или азотной кислоты, минимизируя количество стадий. Данные методы обеспечивают сопоставимые выходы (73-

82%) при высокой степени очистки (коэффициент деления $>10^6$) и более коротком времени процесса (около 4 часов).

4. Выбор конкретной методики определяется требуемым объемом производства, доступным оборудованием, необходимой активностью и чистотой конечного продукта ^{177}Lu.

Таким образом, лютеций-177 имеет ключевую роль в современной ядерной медицине, а его потенциал продолжает расширяться благодаря развитию производственных технологий и клинических методов применения.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

В данной главе приведен перечень и характеристика веществ, материалов и основного оборудования, использованного при проведении исследований по получению лютеция-177 из облученных иттербиевых мишеней на ядерном реакторе ИРТ-Т.

2.1 Исследовательский реактор ИРТ-Т

Исследовательский реактор ИРТ-Т относится к установкам бассейнового типа с тепловой мощностью 6 МВт. В конструкции предусмотрены бериллиевый отражатель и деминерализованная вода в роли теплоносителя, а также замедлитель и верхняя биологическая защита Активная зона формируется из двенадцати восьмитрубных и восьми шеститрубных тепловыделяющих сборок (ТВС) типа ИРТ-3М, органов системы управления и защиты (СУЗ) [153, 154] и бериллиевых блоков отражателя (малого и большого типоразмеров). Система СУЗ включает девять органов регулирования: три компенсирующие группы (КС-1, КС-2, КС-3) по два стержня в каждой, два стержня аварийной защиты (АЗ-1, АЗ-2) и один стержень автоматического регулятора. Картограмма активной зоны реактора ИРТ-Т приведена на рис. 2.1, а фотография на рис.2.2). Реактор является экспериментальной базой для фундаментальных и прикладных исследований. Экспериментальный комплекс насчитывает 14 вертикальных (ВЭК), расположенных за бериллиевым отражателем, и 10 горизонтальных (ГЭК) каналов для вывода нейтронных пучков и облучения материалов. Штатный режим (стандартный) эксплуатации предполагает работу в циклическом формате (по 100 часов в неделю на протяжении кампании), хотя технически реализуем и непрерывный режим работы на весь период кампании.

Основные нейтронно-физические характеристики реактора ИРТ-Т представлены в таблице 2.1 .

Таблица 2.1 – Нейтронно-физические характеристики реактора ИРТ-Т

Наименование параметра	**Значение**
Мощность реактора, МВт	6
Количество вертикальных экспериментальных каналов	14
Количество горизонтальных экспериментальных каналов	10
Количество центральных экспериментальных каналов	4
Максимальная плотность потока тепловых нейтронов, $см^{-2}с^{-1}$	$2{,}1 \cdot 10^{14}$
Максимальная плотность потока тепловых нейтронов, $см^{-2}с^{-1}$	$2{,}0 \cdot 10^{13}$
Назначенный срок эксплуатации	до 2035 г

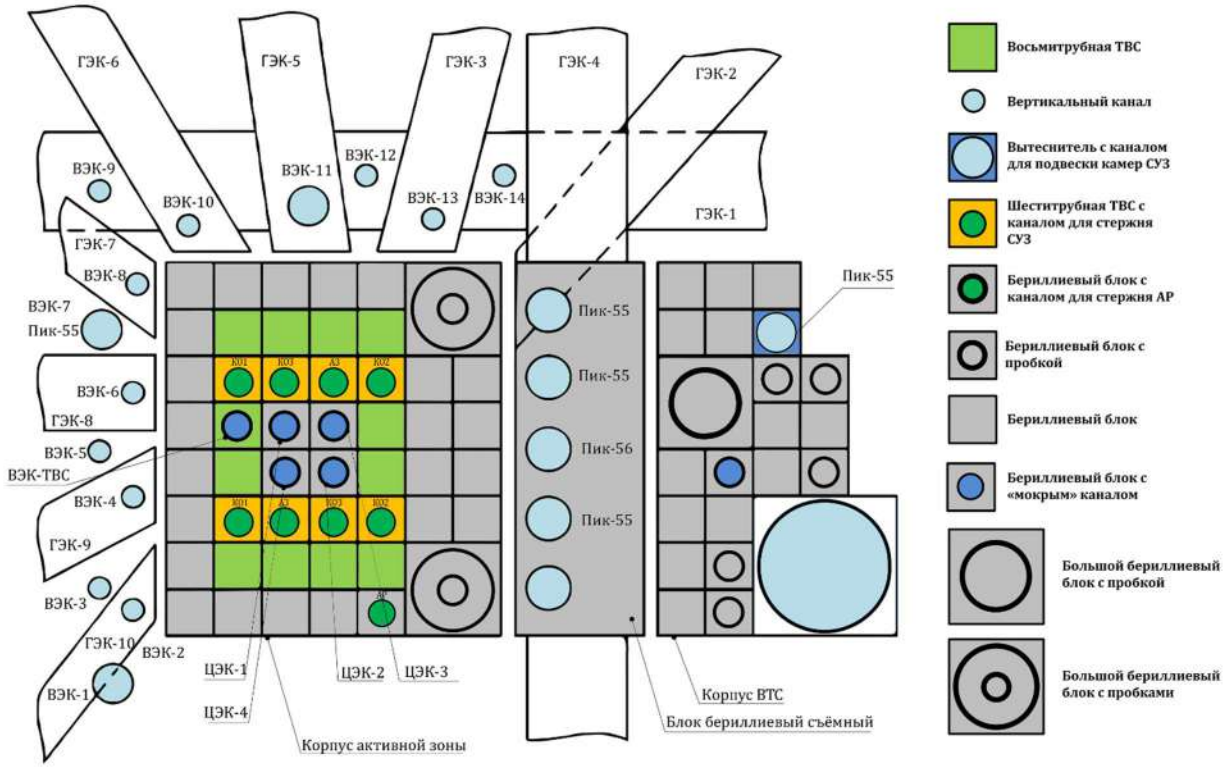


Рисунок 2.1 – Картограмма активной зоны реактора ИРТ-Т



Рисунок 2.2 – Вид на активную зону реактора ИРТ-Т

2.2 Характеристика используемых веществ, материалов и оборудования

В ходе исследования использовались различные материалы и реагенты, приведенные в таблице 2.2.

Таблица 2.2 – Характеристики используемых материалов и веществ

Наименование	**ГОСТ, ТУ, компания**	**Квалификация или сортность**
Медицинские фильтры из фторопласта-4	РФ	ТУ 95-328-85

Продолжение таблицы 2.2

Вода для инъекций	ФС 42-2620-97	
Катионообменная смола	Dowex 50WX8 с зернистостью, >17 м-экв/мл, США	200-400 меш
Гидрат аммиака	ГОСТ 24147-80	ос.ч. 23-5
Щавелевая кислота	ГОСТ 22180-76	ОСЧ
Соляная кислота	ГОСТ 14261-77	ОСЧ
Гидроксид натрия	ГОСТ 4328-77	ХЧ
Хлорид аммония	ГОСТ 3773-72	ХЧ
Нитрат серебра(I)	ГОСТ 1277-75	ХЧ
Ацетон	ГОСТ 2603-79	ОСЧ
α-HIBA	6-09-08-187-80	Содержание основного вещества 98,0%
Вода очищенная	ФС 42-2620-97	
Фторопластовая трубка	ГОСТ 17675-80/ Cole-Palmer	1/16 ID x 1/8 OD
Силиконовая трубка		1мм ID x 3мм OD
Ампула для облучения Yb_2O_3	Стекло кварцевое ТУ 21-23-238-88	
Пенал для облучения	Алюминий АД-1	
Оксид обогащенного иттербия	Комбинат «Электрохимприбор»	Состав: ^{176}Yb-99,6% ат, Химическая чистота 99,999% вес. Содержание Lu≤0.0001% вес.
Оксид природного иттербия	ЛАНХИТ	Содержание основного вещества 99,99%
Оксид природного лютеция	ЛАНХИТ	Содержание основного вещества 99,99%
Источники фотонного излучения радионуклидные спектрометрические закрытые ОСГИ-	Ритверц	Eu-152/Cs-137

Для определения состава и свойств получаемых продуктов на основе представленных реагентов и веществ использовались стандартные методики, приведенные в соответствующих статьях или же оригинальные методики, созданные при выполнении работы.

Получаемые продукты контролировались по следующим основным показателям качества: содержанию активных и неактивных химических примесей, pH, радиохимической чистоте, качественному и количественному составу используемых реагентов, стерильности и др. Список применяемого аналитического и метрологического оборудования, лабораторных установок и приборов приведен в таблице 2.3.

Таблица 2.3 – Радиометрическое и аналитическое оборудование

Наименование	**Страна, фирма**	**Примечание**
Гамма-спектрометр	США, «Canberra»	Тип GC2018
Радиометр активности радионуклидов (дозкалибратор) ISOMED 2010	«MED Nuklear Medizintechik Dresden GmbH» (Германия)	Камера: 640000-17, 11 бар
pH-метр/иономер SevenCompact S220 в комплекте с pH-электродом InLab Expert Pro-ISM	«Mettler-Toledo», Швейцария	Относительная погрешность pH ± 0,002.
Заварочный пост с кислородной горелкой и сварочным позиционером	РФ	
Микроскоп	Carl Zeiss	Primovert
Клапан пережимной электромагнитный	ASCO, Emerson	
Клапан селекторный	Runze	
Перистальтический насос	LongerPump	
Радиометр активности	MED	ISOMED 2010
Весы электронные	AND	GR-202
Хроматограф ВЭЖХ	Agilent	

Продолжение таблицы 2.3

Транспортный контейнер	РФ	Свинец/Вольфрам
Установка для вскрытия алюминиевых пеналов и кварцевых ампул	РФ	Нерж.Сталь, УВМ-00
Нагревательная плитка		Керамическая поверхность
Фракционный коллектор Р100	Чехословакия	
Термостат ВТ8-1	Termex, РФ	

2.3 Ядерно-физические характеристики материала мишени

В таблице 2.4 приведен химический состав мишени из оксида иттербия (без указания содержания кислорода), а в таблице 2.5 изотопное содержание иттербия в мишени. Природный изотопный состав в таблице основан на данных [155, 156], обогащенный состав мишени получен из паспорта на продукцию Комбината «Электрохимприбор». Химический состав указан на основании паспортов на Yb_2O_3 99,99% Ланхит и паспорта на продукцию Комбината «Электрохимприбор».

Таблица 2.4 – Химический состав мишени из оксида иттербия

Нуклид	**Природный состав, масс.%**	**Обогащенный состав, масс. %**
Lu	0.003	0.0001
Yb	87.99	87.9998
Pb	0.00008	0.0001
Tb	<0.00001	<0.0001
Eu	<0.00002	<0.0001
Dy	0.0003	<0.0001
Fe	0.00002	<0.005
Zn	0.00002	<0.0002
Cu	<0.00001	<0.0001
Co	-	<0.0001
Sc	<0.0001	<0.0002
Si	0.0005	<0.005
Na	0.0006	<0.002

Таблица 2.5 – Изотопное содержание мишени из оксида иттербия

Изотоп	**Природный состав со стандартной неопределенностью, ат.%**	**Обогащенный состав, ат.%**
^{176}Yb	12.76±0.41	99.59±0.04
^{174}Yb	31.83±0.92	0.29
^{173}Yb	16.13±0.27	0.05
^{172}Yb	21.83±0.67	0.04
^{171}Yb	14.28±0.57	0.02
^{170}Yb	3.04±0.15	0.01
^{168}Yb	0.13±0.01	<0.01

На рисунках 2.3 и 2.4 представлены распределение ядерных сечений взаимодействия Yb-176 и Lu-177 из библиотеки JEFF-3.3 (для поиска использовался JANIS ver. 4.0 [157]), а в таблице 2.6 приведены интегральные данные.

Таблица 2.6 – Микроскопические сечения взаимодействия

Реакция	**0.0253 эВ, барн**	**Среднее по спектру Максвелла, барн**	**g-фактор**	**Резонансный интеграл, барн**
Иттербий-176				
(n, total)	11.69	12.84	1.098	–
(n, elastic)	8.871	10.02	1.129	–
(n,γ)	2.823	2.824	1.000	6.976
Лютеций-177				
(n, total)	888.5	892.7	1.005	–
(n, elastic)	7.727	8.724	1.129	–
(n,γ)	880.4	880.9	1.001	1267

Можно отметить, что если учитывать только тепловую область спектра, то это приведет к существенным расхождениям с экспериментальными данными, так как имеется резонансная область иттербия (резонансный интеграл для ^{176}Yb составляет 6,98 барн, а сечение в тепловой области составляет около 2,82 барна. Также необходимо учитывать выгорание лютеция по всему спектру

(в тепловой области: 880,4 барн, резонансный интеграл: 1267 барн), как в тепловой области, так и в остальной части спектра нейтронов.

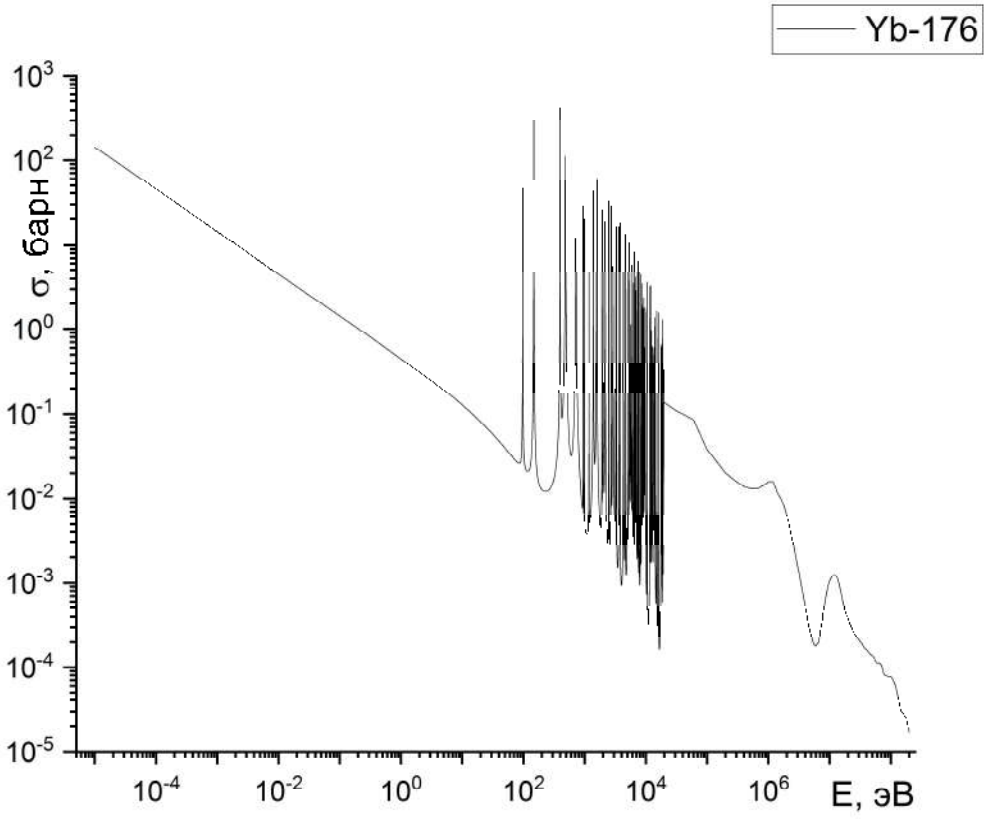


Рисунок 2.3 – Ядерное сечение взаимодействия Yb-176 с нейтронами

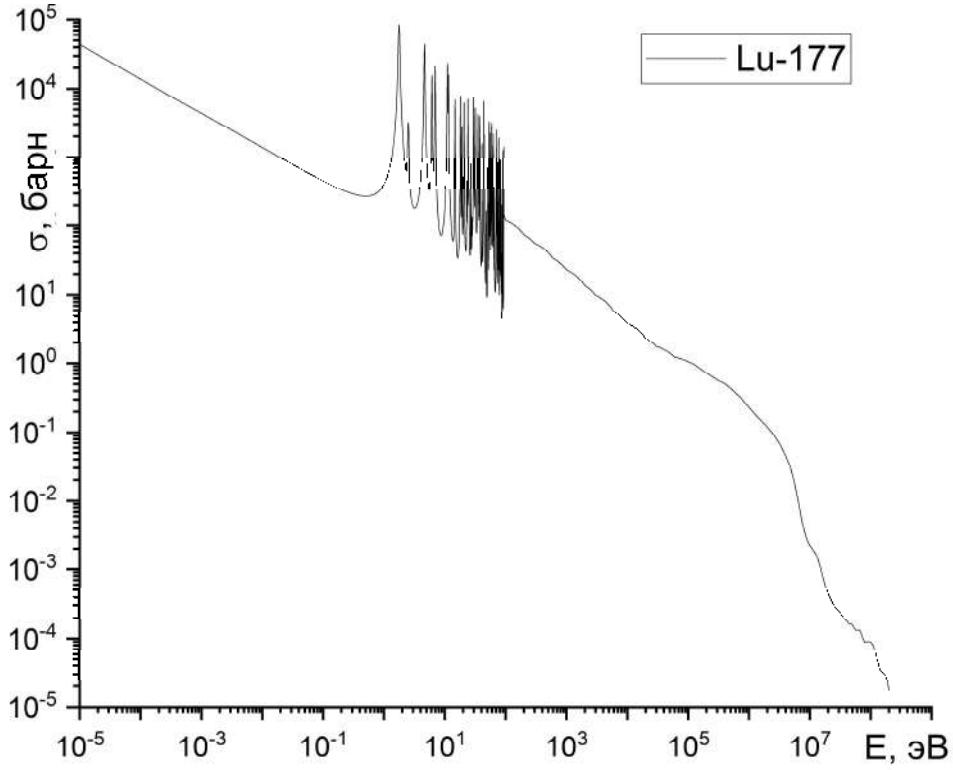
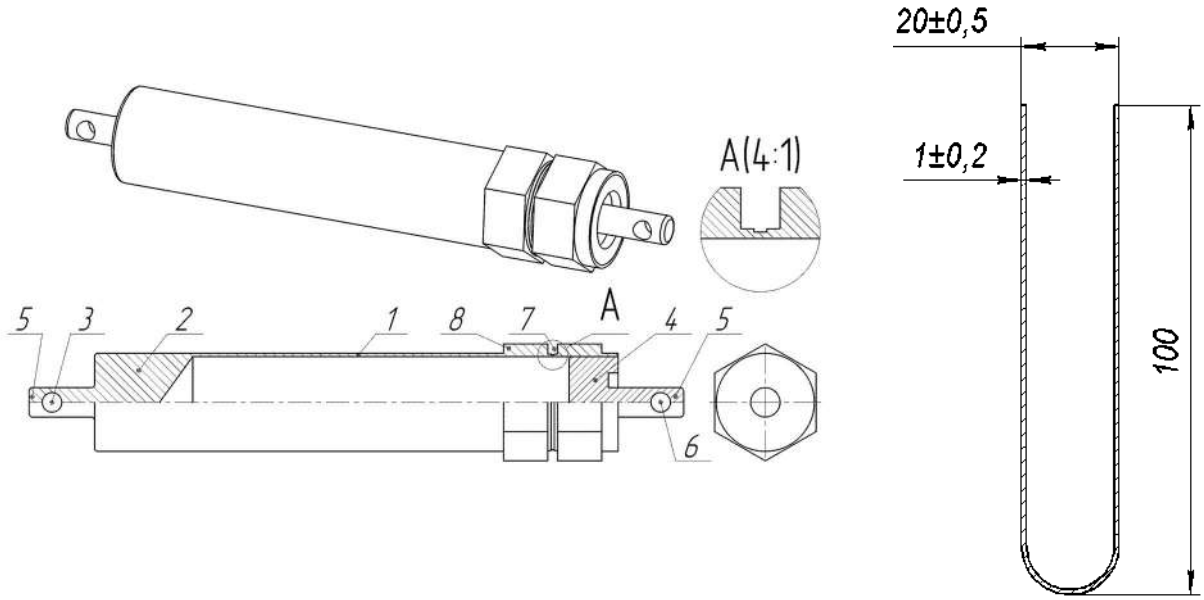


Рисунок 2.4 – Ядерное сечение взаимодействия Lu-177 с нейтронами

2.4 Методика изготовления мишенного устройства для облучения потоком нейтронов

Для нейтронного облучения оксида иттербия-176 в центральных каналах ядерного реактора ИРТ-Т (плотность потока нейтронов ~ $2.1 \cdot 10^{14}$ н/(см^2·с)) было разработано специализированное мишенное устройство (см. рис 2.50). Конструкция мишени представляет собой цилиндрический стакан из алюминиевого сплава АД-1, внутренняя поверхность основания которого имеет коническую или округлую форму. Внутри стакана размещается кварцевая ампула, содержащая целевой материал (оксид или нитрат ^{176}Yb). Герметичность конструкции достигается за счет цилиндрической заглушки, которая фиксируется в посадочном отверстии стакана при помощи кольцевого сварного шва, при этом диаметр заглушки меньше внутреннего диаметра стакана. Для центровки и позиционирования наружные поверхности основания и заглушки оснащены коаксиальными цилиндрическими хвостовиками с поперечными отверстиями. Для обеспечения возможности последующего вскрытия на наружной стенке стакана, под заглушкой, предусмотрена кольцевая канавка, глубина которой составляет половину толщины стенки. Монолитно с корпусом стакана, симметрично относительно проточки, расположены два выступа в форме правильной шестигранной призмы высотой ≥ 10 мм. Расстояние между параллельными гранями этих призм равно наружному диаметру стакана, что гарантирует надежную передачу крутящего момента при демонтаже.



а) б)

Рисунок 2.5 – а) Пенал для облучения; б) Ампула для облучения

Реализована схема двойного герметичного контура: целевой материал изолирован в запаянной кварцевой ампуле, размещенной внутри герметичного мишенного блока. Указанное конструктивное решение исключает вероятность проникновения продуктов ядерных реакций в теплоноситель реакторного контура и надежно предотвращает потери высокообогащенного мишенного материала. По окончании цикла облучения вскрытие мишенного блока производится с помощью специализированного электромеханического устройства. Мишень жестко фиксируется в вертикальном положении шестигранной обоймой, что обеспечивает точную передачу крутящего момента на специально выполненные технологические выступы корпуса. Прикладываемое усилие локализуется в зоне, ослабленной кольцевой проточкой, что гарантирует контролируемое разделение корпуса строго по заданному сечению. Важно, что нижняя часть цилиндрического стакана, содержащая кварцевую ампулу с облученным препаратом, полностью исключена из силовой схемы и не подвергается деформационным нагрузкам. Это гарантирует сохранение механической целостности ампулы как на этапе вскрытия корпуса мишени, так и при последующем извлечении ампулы с облученным веществом.

Целевой материал в виде оксида иттербия-176 с изотопным обогащением ~99,59% в количестве от 1 до 300 мг в пересчете на металл помещается в кварцевые ампулы. Герметизация кварцевых ампул осуществляется путем запаивания с формированием в верхней части тонкостенного участка (толщиной порядка 0,5 мм), выполняющего функцию контрольного окна. Проверка герметичности кварцевых ампул проводится путем погружения в сосуд с очищенной водой с последующим доведением ее до температуры кипения; критерием герметичности служит отсутствие выделения газовых пузырей в процессе кипячения.

После подтверждения герметичности кварцевая ампула помещается в алюминиевый пенал, закрывается алюминиевой крышкой и герметизируется аргонодуговой сваркой. Проверка герметичности собранного мишенного узла осуществляется аналогично проверке герметичности кварцевой ампулы. Появление пузырьков газа свидетельствует о негерметичности соединения, в таком случае мишень бракуется и подвергается вскрытию для сохранности материала мишени. Модификация конструкции мишенного устройства заключается в устранении цилиндрического наконечника на нижней цилиндрической заглушке. Кварцевая ампула и алюминиевый пенал показаны на рис.2.6 .



Рисунок 2.6 – Фотография пенала и ампулы для облучения

2.5 Методики контроля качества

2.5.1. Проверка активности радионуклида ^{177}Lu

Проверку активности ^{177}Lu проводят с использованием дозкалибратора типа Isomed 2010 на основе ионизационной камеры колодезного типа. Активность должна совпадать с погрешностью 10%.

2.5.2. Проверка внешнего вида

Раствор ^{177}Lu осматривается с применением дистанционных визуальных средств на предмет наличия механических включений и цвета раствора.

Раствор ^{177}Lu должен быть прозрачным и чистым от различных включений.

2.5.3. Проверка подлинности по радионуклиду ^{177}Lu

Проверку на подлинность (идентификацию) ^{177}Lu, в соответствии со статьей фармакопеи ОФС.1.11.0001.15, проводят гамма-спектрометрическим методом с использованием многоканального гамма-спектрометра типа CANBERRA с HPGe детектором. Для измерения используется аликвота разбавленного раствора ^{177}Lu. Идентификацию проводят по линиям ^{177}Lu 113кэВ и 208 кэВ. Также убеждаются в наличии 321,32 кэВ, 249,67 кэВ, 136,72 кэВ, 71,65 кэВ.

2.5.4. Определение радионуклидной чистоты (ТП 11.1)

Проверку радионуклидной чистоты раствора ^{177}Lu проводят в соответствии со статьей фармакопеи ОФС.1.11.0001.15, проводят гамма-спектрометрическим методом с использованием многоканального гамма-спектрометра типа CANBERRA с HPGe детектором. Для измерения

используется аликвота раствора ^{177}Lu. Калибровка детектора происходит на основании стандартных аттестованных источников, например Eu-Cs. Калибровка по эффективности в диапазоне энергий 100-450 кэВ показана на рисунке 2.7 .

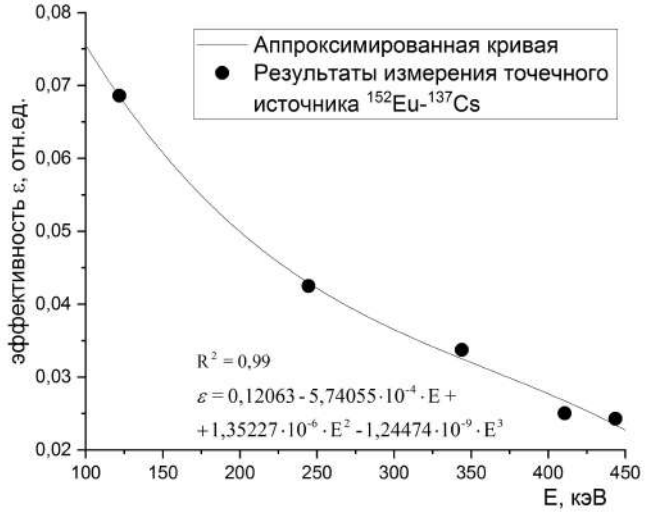


Рисунок 2.7 – Зависимость эффективности детектора от энергии гамма квантов для точечного источника

Геометрия источника должна совпадать с геометрией при измерении аликвоты. Активность лютеция определяется по линии 208 кэВ. Активность ^{177m}Lu определяемая по линии 413,7кэВ не должна превышать 0.07%, а активность ^{175}Yb определяемая по линии 396,3 кэВ не должна превышать 0.1%. Сумма активностей всех радионуклидных примесей (за исключением примесей ^{177m}Lu и ^{175}Yb) не должна превышать 0,01%

Активность рассчитывалась по уравнению:

$$A = \frac{I}{\eta \cdot \varepsilon \cdot t_m} \cdot \left[e^{-\lambda \cdot t_d} \right] \qquad (2.\ 3)$$

2.5.5. Проверка на идентификацию хлор – ионов

Для раствора ^{177}Lu проводят испытание на подлинность наличия хлор-ионов в соответствии со статьей фармакопеи ОФС.1.2.2.0001.15. Раствор ^{177}Lu должен содержать хлор-ионы.

2.5.6. Определение водородного показателя pH (pH-метрия)

Измерение pH в ^{177}Lu проводят с использованием pH полосок в диапазоне 0-2.5 с шагом 0,3, а также с использованием потенциометрического датчика (pH-метр) с микроэлектродом.

Водородный показатель pH должен входить в диапазон от 1 до 2.

2.5.7. Определение химической чистоты

Определение химических примесей присутствующих в растворе ^{177}Lu проводится в соответствии со статьей фармакопеи ОФС.1.11.0001.15. Берется аликвота раствора ^{177}Lu (не менее ~0,5% от общей активности) по ^{177}Lu и разбавляется в 2% HCl (HNO_3) до 1 мл. Готовят стандартные растворы для ^{175}Lu, ^{176}Yb, Fe, Cu, Zn, Pb. Проводят определение концентраций ^{175}Lu, ^{176}Yb, Fe, Cu, Zn, Pb по линиям: 261.542, 289.138, 238.204, 327.393, 213.855, 220.353 нм, при помощи атомно-эмиссионного спектрометра. Концентрацию мкг/мл переводят в мкг/ГБк путем деления концентрации на активность образца:

$$CI = \frac{C[мкг/мл]}{A[ГБк]} \quad (2.4)$$

Химические примеси ^{176}Yb, Fe, Cu, Zn, Pb, присутствующие в растворе ^{177}Lu, не должны превышать 0.1, 0.5, 1.0, 1.0, 0.5 мкг/ГБк. Сумма остальных химических примесей должна быть менее 0.5 мкг/ГБк.

2.5.8. Определение удельной активности

Проверка удельной активности раствора ^{177}Lu определяется точно так же, как и определение химической чистоты продукта. Удельная активность может быть вычислена из концентрации ^{175}Lu (природный изотопный состав: 97,416%). Вычисление происходит путем деления активности ^{177}Lu на сумму масс лютеция (^{175}Lu+^{177}Lu). Удельная активность раствора ^{177}Lu должна превышать 3000 ГБк/мг (максимально возможная удельная активность составляет 4110 ГБк/мг).

$$S = \frac{A[ГБк]}{m_{Lu} + m_{^{177}Lu}} \quad (2.5)$$

2.5.9. Определение радиохимической чистоты

Определение радиохимической чистоты и радиохимических примесей присутствующих в растворе ^{177}Lu проводится в соответствии со статьями фармакопеи ОФС.1.2.1.2.0003.15, ОФС.1.11.0001.15, ФС.3.5.0004. Берется аликвота раствора ^{177}Lu (испытуемый раствор), например, в количестве 100 МБк (не менее 0,5% от общей активности) по ^{177}Lu и наносится на пластинку для ТСХ. Пластину устанавливают в подвижную фазу, например, раствор хлорида натрия концентрацией 9мг/мл доведенной соляной кислотой до pH 2.3±0.05. После разделения хроматограмму высушивают, и положение зон радиоактивности определяют путем измерения радиоактивности по длине хроматограммы. R_f в выбранной системе для несвязанных ионов Lu^{3+} составляет 0.4-0.7 [158, 159, 160].

$$RCI = \frac{I_{примеси}}{I_{^{177}Lu}} \quad (2.6)$$

Количество радиохимических примесей, присутствующих в растворе ^{177}Lu не должно превышать 1%.

Хроматографическую систему проверяют раствором сравнения, для этого к 1 мл испытуемого раствора (активностью не менее 50МБк) добавляется 0,4 мл ДТПА концентрацией 10 мг/мл, растворенного в растворе гидроксида натрия концентрацией 4 мг/мл. Отобранную аликвоту наносят на линию старта ТСХ пластинки и ее устанавливают в подвижную фазу (раствор хлорида натрия концентрацией 9мг/мл с pH 2.3±0.05. R_f в выбранной системе для несвязанных ионов Lu^{3+} составляет 0.4-0.7, для связанного лютеция с ДТПА R_f >0,9 [158, 159, 160]. Хроматографическая система считается пригодной при появлении двух разделенных зон адсорбции.

2.5.10. Определение радиохимического выхода мечения субстанции PSMA-617 лютецием-177

Аликвота раствора ^{177}Lu метится DOTA-производной, например, PSMA-617, в молярном соотношении 1:4 соответственно, с добавлением гентизиновой и аскорбиновой кислоты, для подавления радиолиза, в количествах> 400мкг/ГБк и >18мг/ГБк соответственно. Берется аликвота меченного раствора PSMA-617-^{177}Lu (не менее 0,5% от общей активности) по ^{177}Lu и наносится на пластинку ITLC-SG. Пластину устанавливают в 0,1М раствор лимонной кислоты. После разделения хроматограмму высушивают, и положение зон радиоактивности определяют путем измерения радиоактивности по длине хроматограммы. Данный тест показывает функциональность ^{177}Lu. Значение радиоактивного выхода должно быть более 99%.

$$RCY = \frac{I_{^{177}Lu}}{\sum I_{примеси}} \quad (2.7)$$

2.5.11. Определение содержания на бактериальные эндотоксины

Проверку на бактериальные эндотоксины, содержащиеся в растворе ^{177}Lu проводят в соответствии со статьей фармакопеи ОФС.1.2.4.0006.15, например, при помощи гель-тромб теста. Раствор ^{177}Lu должен содержать менее 20 ЕЭ/мл (МЕ/мл) эндотоксинов.

2.5.12. Определение стерильности

Проверка на стерильность данного препарата проводится в соответствии с ОФС.1.2.4.0003.15, однако из-за высокого уровня радиации в момент производства непосредственное тестирование представляет значительный риск для персонала. Поэтому для соблюдения радиационной безопасности проверка на стерильность тестового раствора проводится после ~12 недельного снижения радиоактивности. Обоснование возможности применения раствора ^{177}Lu до

проведения теста на стерильность заключается в комплексном подходе, который базируется на принципах надлежащей производственной практики (GMP) и требованиях фармакопеи.

Выпуск партии раствора ^{177}Lu до получения результатов теста на стерильность основан на доказанных и валидированных процессах. Стерильность считается гарантированной благодаря совокупности факторов: асептическим условиям производства (в необходимой части), валидированному процессу финальной стерилизации и прямому контролю с помощью стерилизационного индикатора в каждой партии. Последующий тест на стерильность служит дополнительным подтверждающим этапом контроля качества и валидности всей производственной системы.

Раствор, содержащий ^{177}Lu должен быть стерильным.

2.6 Методики определения влияния температуры, концентрации и pH на параметры хроматографического разделения лютеция и иттербия

Для изучения влияния температуры, концентрации, pH лиганда на ионообменное разделение лютеция и иттербия в изократическом режиме использовалась стеклянная колонка ИК1 (размеры: 170×15 мм), заполненная катионообменной смолой Dowex 50WX8 (200-400 меш (37-74 мкм); Sigma-Aldrich, США) в NH_4^+-форме (см. рис. 2.8). Колонка термостатировалась при помощи термостата ТЕРМЕКС ВТ8 (Термекс, Россия). Подготовка ионообменника включала последовательное превращение смолы в Na^+- и H^+-формы согласно методике [161] с последующим переводом смолы в NH_4^+-форму обработкой 2М раствором NH_4Cl. Остаточные хлорид-ионы удаляли промывкой бидистиллированной водой (бидистиллятор GFL 2304, Lauda GFL, Германия) до отрицательного теста с $AgNO_3$.

Раствор сорбата содержащий Lu^{3+}, Yb^{3+} в 0,04М HCl в массовом соотношении по металлам 1:1000 соответственно, готовился в кварцевой ампуле A1 (обозначение приведенное на рис. 2.8) растворением навески не радиоктивного Yb_2O_3 (99,9%, Ланхит, Россия) массой 5.6 мг и радиоактивных

меток $^{177}LuCl_3$ и $^{169}YbCl_3$ в 2 мл 6М HCl с последующим их выпариванием до сухого остатка и растворением в 2 мл 0.04 HCl.

В качестве элюента использовался 0,125 М раствор α-гидроксиизомасляной кислоты (α-HIBA, ХЧ, Вектон, Россия), доведенный добавлением NH_4OH (ОСЧ, Сигма Тек, Россия) до pH=4,3. Измерение pH проводилось на pH-метре Seven Compact S220 с электродом InLab Expert Pro (Mettler Toledo, Швейцария).

Хроматографическое разделение осуществлялось на модифицированной установке [162] при скоростях потока 0,26 мл/мин, регулируемых перистальтическим насосом H2 марки BT100-1F с головкой DG-4 (Longer Pump, Китай). Элюат фракционировался по 5мл с последующим γ-спектрометрическим анализом на спектрометре Canberra с ОЧГ детектором GC2018 (США)

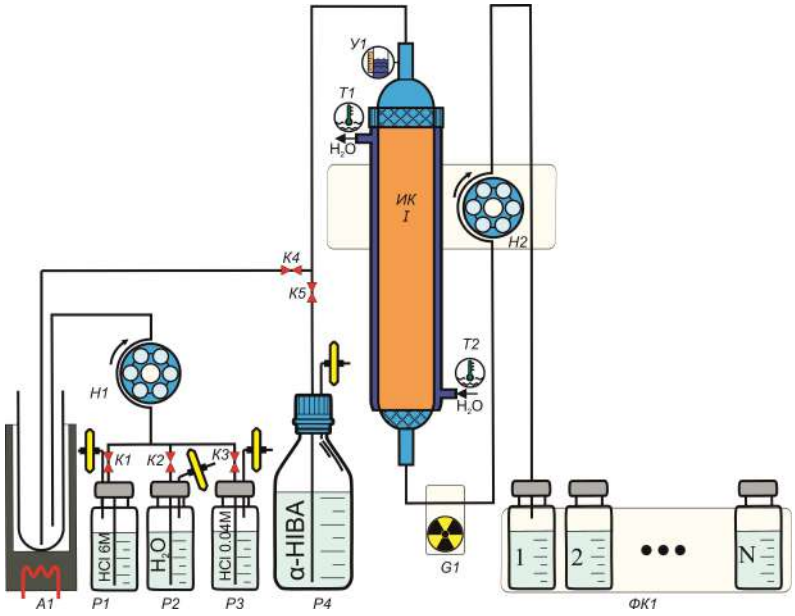


Рисунок 2.8 – Схема процесса изократического хроматографического разделения ^{177}Lu и Yb: G1 – датчик радиоактивности, Н – перистальтический насос, К – клапан, Р – резервуар, ИК1 – ионообменная колонка, А1 – кварцевая ампула с нагревательным элементом, ФК – фракционный коллектор, Т – датчик температуры, У – датчик уровня.

Подготовленный раствор сорбата из А1 (рис. 2.8) подавался на предварительно термостатированную колонку ИК1 после этого колонка промывалась 20 мл бидистиллированной воды из Р2 и элюировалась раствором α-HIBA из Р4. Датчиком радиоактивности Д1 контролировался проскок иттербия и лютеция, а также выход пиков.

Для изучения влияния pH лиганда на ионообменное разделение лютеция и иттербия в градиентном режиме применялась установка, аналогичная изократической, но включающая в себя устройство формирования градиентного профиля pH (рис. 2.9). Градиент pH формировали путем смешивания растворов, имеющих различные pH, с последующей их подачей на ионообменную колонку. Мониторинг pH осуществлялся при помощи микроэлектрода, встроенного в подающую элюент коммуникацию в колонку. Емкость P4, из которой подается раствор в емкость смесителя P5, будем называть резервуаром. В этой работе были рассмотрены различные отношения объемов смесителя и резервуара, составляющие:

1) $V_{смеситель}$ = 120 мл, $V_{резервуар}$= 120 мл; $V_{смеситель}$ / $V_{резервуар}$ = 1;

2) $V_{смеситель}$ = 60 мл, $V_{резервуар}$= 120 мл; $V_{смеситель}$ / $V_{резервуар}$ = 0,5;

3) $V_{смеситель}$ = 30 мл, $V_{резервуар}$= 100 мл; $V_{смеситель}$ / $V_{резервуар}$; Vm / Vr = 0,3;

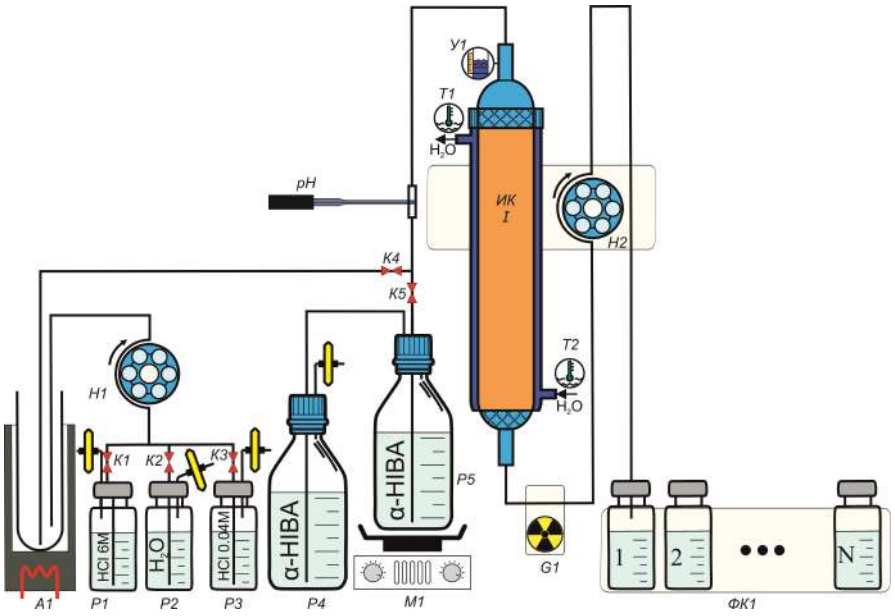


Рисунок 2.9 – Схема процесса градиентного хроматографического разделения ^{177}Lu и Yb: G1 – датчик радиоактивности, H – перистальтический насос, K – клапан, P – резервуар, ИК1 – ионообменная колонка, A1 – кварцевая ампула с нагревательным элементом, ФК – фракционный коллектор, T – датчик температуры, У – датчик уровня, M1 – магнитная мешалка, pH – датчик контроля pH.

После осуществления процесса разделения лютеция и иттербия в пробирках с элюатом измерялся водородный показатель pH с помощью анализатора Mettler-Toledo-pH. При этом использовались пробирки с

минимальной активностью, чтобы избежать сильного загрязнения электрода с последующей аппроксимацией данных.



Рисунок 2.10 – Фотография установки для градиентного хроматографического ^{177}Lu и Yb.

2.7 Обработка хроматограмм

Хроматографические профили лютеция аппроксимировались гауссовой функцией, тогда как для иттербия применялась бигауссова аппроксимация.

Количество теоретических тарелок N и высота эквивалентной теоретической тарелки (HETP) рассчитывались соответственно по формулам:

$$N = 41.7 \cdot \frac{\left(\frac{V_{\max}}{FWTM}\right)^2}{A_S + 1} \quad (2.8)$$

$$HETP = \frac{L}{N} \quad (2.9)$$

где L − высота колонки, N − число теоретических тарелок, $V_{\max}$ − объем удерживания пика, $FWTM$ − ширина пика на 0,1 от его высоты, A_S − асимметрия пика (для лютециевого пика принято равным 1).

Коэффициент асимметрии пика As для иттербия рассчитывался по формуле:

$$A_S = \frac{b_{0.1}}{a_{0.1}} \quad (2.10)$$

где $b_{0.1}$ − ширина правой половины пика, $a_{0.1}$ − ширина левой половины пика на 0,1 от высоты пика.

Разрешение между пиками рассчитывалось по формуле:

$$R_S = 2 \cdot \frac{V_{\max}^{Yb} - V_{\max}^{Lu}}{W_0^{Yb} + W_0^{Lu}} \quad (2.11)$$

где W_0^{Yb}, W_0^{Lu} − ширина пика Yb и Lu у его основания, $V_{\max}^{Yb}$, $V_{\max}^{Lu}$ − объем удерживания пика Yb и Lu соответственно.

Влияние температуры на хроматографическое удерживание описывается уравнением Вант Гоффа [163]:

$$\frac{d \ln\left(V_{\max}\right)}{dT} = \frac{\Delta H^0}{RT^2} \quad (2.12)$$

где $V_{\max}$ —объем удерживания, T — температура в °K, R — универсальная газовая постоянная, а ΔH^0 — энтальпия обмена. Если ΔH^0 не зависит от температуры (что обычно справедливо в небольшом диапазоне температур), а разделение осуществляется в изократических (постоянных) условиях, уравнение (1) можно представить в виде:

$$\ln\left(V_{\max}\right) = A - \frac{B}{T} \quad (2.13)$$

где A и B — константы для конкретного аналита. Согласно уравнению 2.13, график зависимости $\ln(V_{max})$ от обратной величины температуры будет линейным.

2.8 Методики приготовления исходных растворов

Все растворы, используемые при переработке мишени, готовятся на воде для инъекций (ФС.2.2.0019.15).

2.8.1. Раствор альфа-оксиизомасляной кислоты (α-HIBA).

Взвешивают навеску 13 г альфа-оксиизомасляной кислоты и количественно переносят ее в мерную колбу с притертой пробкой вместимостью 1000 мл. Объем конечного раствора может быть масштабирован на любой нужный объем. Добавляют ~500мл очищенной воды и перемешивают до полного растворения навески. Доводят объем до ~985 мл водой очищенной. Подгоняют pH раствора концентрированным раствором NH_4OH до 4,20 (~ 15 мл в зависимости от концентрации NH_4OH). Доводят объем до 1000мл метки водой очищенной, получают раствор (0.125 М α-HIBA). Тщательно перемешивают и проверяют pH раствора. При необходимости делают модельный эксперимент с меньшими объемами.

2.8.2. Раствор соляной кислоты (6 М).

Определяют плотность исходного раствора соляной кислоты и находят (табличные данные) ее концентрацию. При ρ=1,18 концентрация соляной кислоты составляет 11,73 моль/л. В мерную колбу вместимостью 1000 мл с притертой пробкой вводят рассчитанное количество концентрированной соляной кислоты (для $V_{HCl\ при\ \rho=1,18}$ = 512мл) и доводят объем до метки водой очищенной.

2.8.3. Подготовка ионообменной смолы:

Подготовка ионообменника включала последовательное превращение смолы в Na^+- и H^+-формы согласно методике [161] с последующим переводом смолы в NH_4^+-форму обработкой 2М раствором NH_4Cl. Остаточные хлорид-ионы

удаляли промывкой бидистиллированной водой (бидистиллятор GFL 2304, Lauda GFL, Германия) до отрицательного теста с $AgNO_3$.

ГЛАВА 3 ОБОСНОВАНИЕ ВОЗМОЖНОСТИ ПОЛУЧЕНИЯ ЛЮТЕЦИЯ-177 НА ЯДЕРНОМ РЕАКТОРЕ ИРТ-Т

3.1 Прецизионное моделирование процесса облучения в вертикальном экспериментальном канале ИРТ-Т

В современных исследованиях параметров пучков ионизирующего излучения широко применяются детерминистические и стохастические подходы к решению уравнения переноса излучения. Среди программных реализаций наиболее распространены методы дискретных ординат, вероятности первых столкновений и статистический метод Монте-Карло. Метод Монте-Карло находит применение при решении неоднородных уравнений переноса для нейтронов (в случае нейтронов возможно решение однородных уравнений), а также для моделирования переноса фотонов, электронов и позитронов в заданных пространственных областях с конкретными физическими характеристиками. Ключевое преимущество программных комплексов, основанных на методе Монте-Карло, заключается в их способности моделировать объекты произвольной геометрической формы. Данный функционал реализуется за счет комбинаторного метода, позволяющий моделировать сложные пространственные объекты в виде совокупности базовых геометрических приметивов [164].

В рамках численного решения уравнения переноса излучения методом Монте-Карло осуществляется прямое статистическое моделирование траекторий отдельных частиц. Данный подход основан на вероятностном определении пространственного распределения частиц путем детального отслеживания их "историй" – полных траекторий от момента образования до поглощения или выхода за границы расчетной области [165].

Каждая частица характеризуется начальными параметрами, включающими пространственные координаты, вектор направления движения и начальную энергию. В процессе моделирования последовательно учитываются все акты взаимодействия частицы с веществом, вероятность которых

определяется микроскопическими сечениями взаимодействия для конкретных материалов в данной точке пространства. Эти сечения, наряду с другими ядерно-физическими константами, содержатся в специализированных библиотеках оцененных данных, интегрированных в программный комплекс [166, 167]. Моделирование продолжается до тех пор, пока частица не будет поглощена или не покинет расчетную область.

Точность результатов, полученных методом Монте-Карло, напрямую зависит от количества смоделированных историй частиц. Однако данный подход обладает существенным недостатком, связанным с квадратичной зависимостью статистической погрешности от объема выборки: для двукратного уменьшения стандартного отклонения расчетных функционалов, требуется четырехкратное увеличение числа моделируемых траекторий, это приводит к значительным вычислительным затратам при достижении высокой точности результатов.

Программный комплекс MCU (Monte-Carlo Universal) [168] реализует высокоточное моделирование переноса нейтронов и гамма-излучения методами Монте-Карло, включая как аналоговые, так и весовые (неаналоговые) алгоритмы. Моделирование основано на оцененных ядерных данных и позволяет анализировать радиационные процессы в ядерных установках. Комплекс обеспечивает совместный расчет траекторий нейтронов и фотонов в трехмерной геометрии. Для проведения расчетных исследований была разработана трехмерная модель активной зоны и биологической защиты исследовательского ядерного реактора ИРТ-Т в ПС MCU-PTR, предназначенная для прецизионного моделирования процессов переноса излучения аналоговыми и весовыми (неаналоговыми) методами Монте-Карло. В качестве константного обеспечения MCU-PTR используется банк нейтронно-физических данных MDBPT50, содержащий микроскопические сечения взаимодействия и другие ядерные константы для нейтронов и гамма-квантов в различных энергетических диапазонах [169]. Модель подробно описывает реальную геометрию активной зоны, экспериментальных устройств реактора, включает в себя детальную проработку ТВС, бериллиевых блоков, стержней СУЗ, экспериментальных горизонтальных и вертикальных каналов.

Разработанная модель (рис. 3.1) аттестована экспертным советом по аттестации программных средств при Ростехнадзоре, получен аттестационный паспорт ПС №393 от 14.07.2016. Верификация основывалась на сравнении результатов расчета по программе MCU-PTR с эксплуатационными экспериментальными данными реактора ИРТ-Т [170, 171, 172].

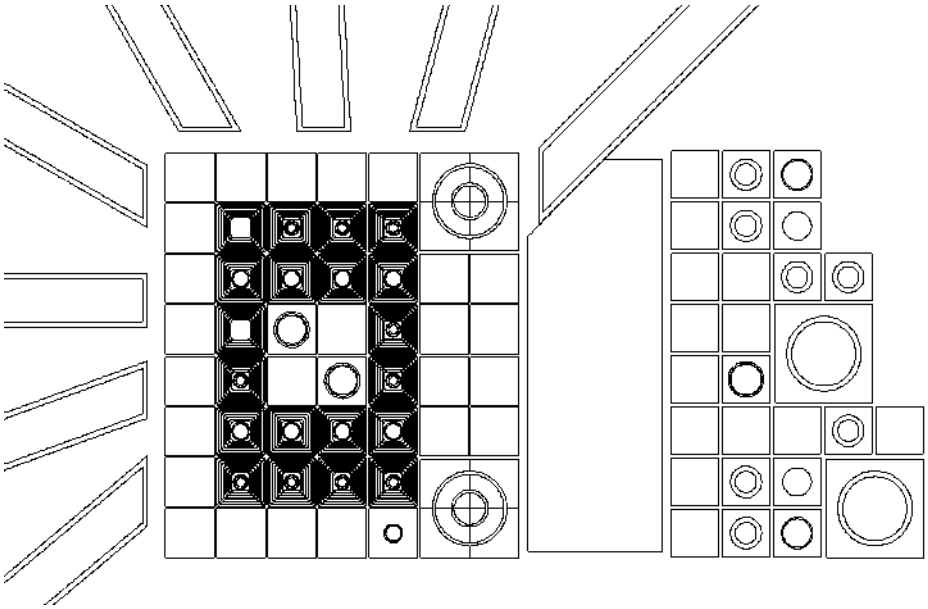


Рисунок 3.1 – Сечение модели активной зоны реактора ИРТ-Т

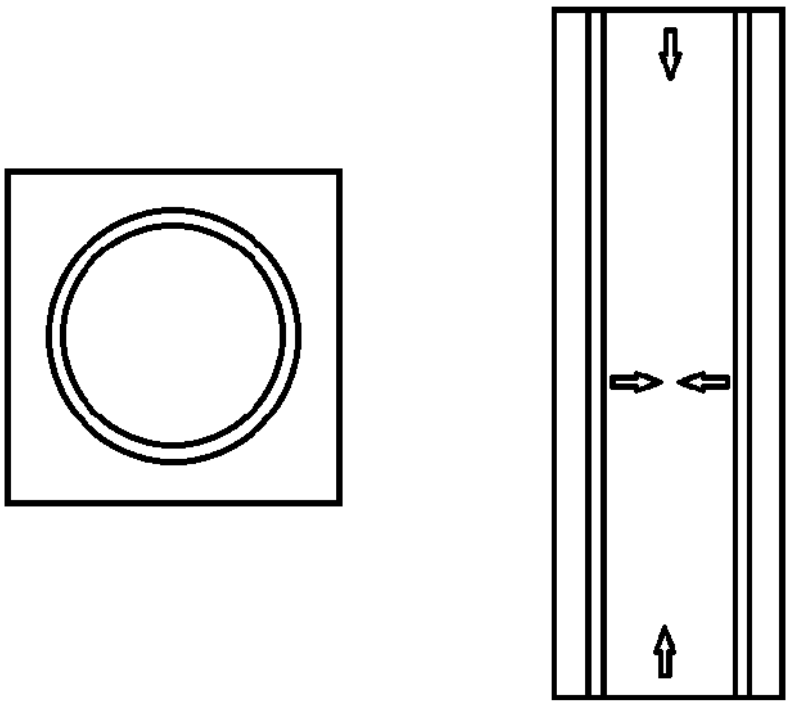
В процессе наработки изотопа ^{177}Lu по реакции 1.2 происходят побочные реакции, некоторые из которых приведены в таблице 3.1, как в исходном материале, так и в конечном продукте, вызванные в первую очередь «паразитным» поглощением нейтронов по (n, γ) реакции, что оказывает существенное влияние на выход целевого изотопа ^{177}Lu и обязательно учитывается в рамках моделирования. Однако, ряд библиотек ядерных реакций, входящих в состав MDBPT50 MCU, не содержат изотопы, требуемые для полноценной оценки эффективности наработки по реакции 1.1 и 1.2.

В качестве решения предлагается реализация бимодельного подхода, при котором пространственно-энергетические и угловые характеристики нейтронного и гамма- излучений, определяемые в ПС MCU-PTR, используются в ПС PHITS (Particle and Heavy Ion Transport code System) в качестве источника

излучения с заданными свойствами с учетом материального состава и геометрических особенностей рассматриваемой области. Аналогично ПС MCU-PTR ПС PHITS позволяет реализовать прецизионное моделирование процессов переноса излучения методами Монте-Карло с использованием библиотеки оцененных ядерных данных JENDL-4.0 [173, 174, 175].

PHITS применяется при проектировании ускорителей, исследованиях космического излучения, геомагнетизма и в радиационной медицине, но не поддерживает моделирование размножающих сред, что ограничивает его использование для реакторных расчетов.

В качестве исходного экспериментального устройства для определения спектра нейтронного излучения, угловых характеристик и дальнейшего облучения мишени был выбран центральный экспериментальный канал ЦК-1, расположенный в центральной бериллиевой ловушке активной зоны реактора ИРТ-Т, с плотностью потока тепловых нейтронов $2 \cdot 10^{14}$ $см^{-2} \cdot с^{-1}$. Расчет спектра нейтронного излучения проводился в многогрупповом приближении, включающем в себя 210 групп. Далее полученные характеристики излучения были перенесены во вторую расчетную модель, содержащую экспериментальный канал в бериллиевом блоке (рис. 3.2). Внутренний диаметр канала составляет 38 мм, диаметр алюминиевого пенала для облучения равен 32 мм.



а) б)

Рисунок 3.2 – Схематическое изображение бериллиевого блока с каналом и направления излучения, реализованные в дополнительной модели PHITS: а – вид сверху; б – вид сбоку

Сходимость моделей оценивалась путем проведения моделирования и сравнения полученных результатов в средах MCU-PTR и PHITS. Энергетические зависимости нейтронов, полученные по полномасштабной и дополнительной моделям, представлены на рис. 3.3. Средняя относительная погрешность между моделями не превышает 6%.

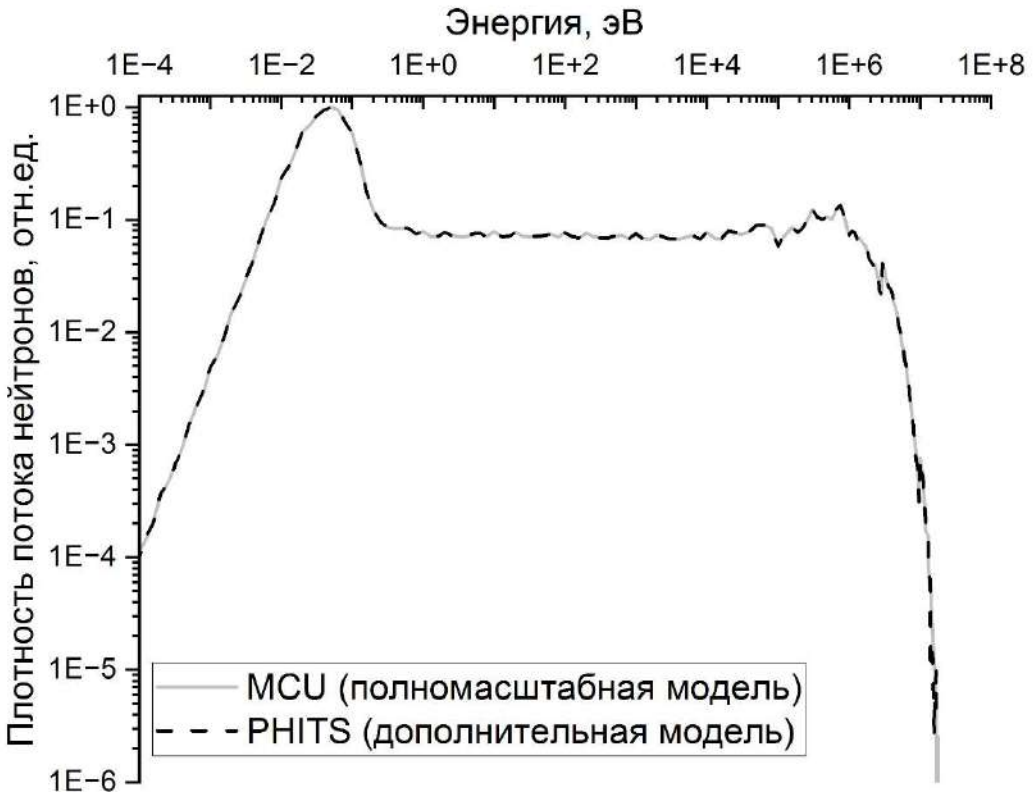


Рисунок 3.3 – Сравнение спектров нейтронного излучения полномасштабной модели MCU и дополнительной модели PHITS

Для перевода вычисленного функционала из отн.ед. в плотность потока нейтронов Φ использовалось следующее уравнение:

$$\Phi = \frac{F \cdot N \cdot \nu}{E_f \cdot V} \tag{3.1}$$

Где F - функционал нейтронного потока, N - тепловая мощность реактора, ν - среднее количество нейтронов, образующихся в одном акте деления, E_f - энергия, выделяющаяся при распаде одного ядра урана-235 с учетом распада осколков, V - объем зоны, в которой найден функционал F

Плотность потока нейтронов Φ, приведенная в единицах нейтр/см^2/сек, для расстояния от -5 до 0 относительно центра ТВС показана на рисунке 3.4. Для примера, на данном рисунке также приведена плотность потока нейтронов для расстояния от +20 до +25 относительно центра ТВС.

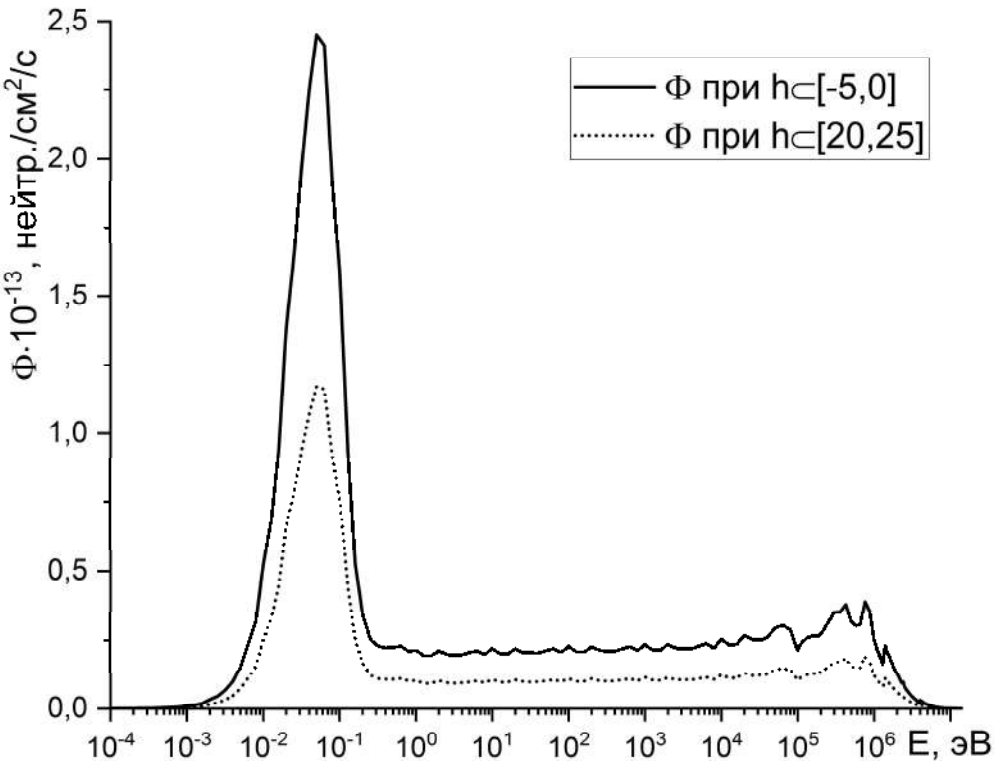


Рисунок 3.4 – Спектр плотности потока нейтронов от энергии, вычисленный по функционалу из уравнения 3.1

Распределение интегрального потока нейтронов по высоте центрального экспериментального канала ЦК-1 с шагом 5 см представлено на рис. 3.5. Отсчет высоты канала начинается от середины ТВС. Неравномерность потока по высоте канала составляет 2,2. Поток нейтронов примерно постоянен на расстоянии, от середины ТВС -10 см до +5 см и составляет по высоте 15 см.

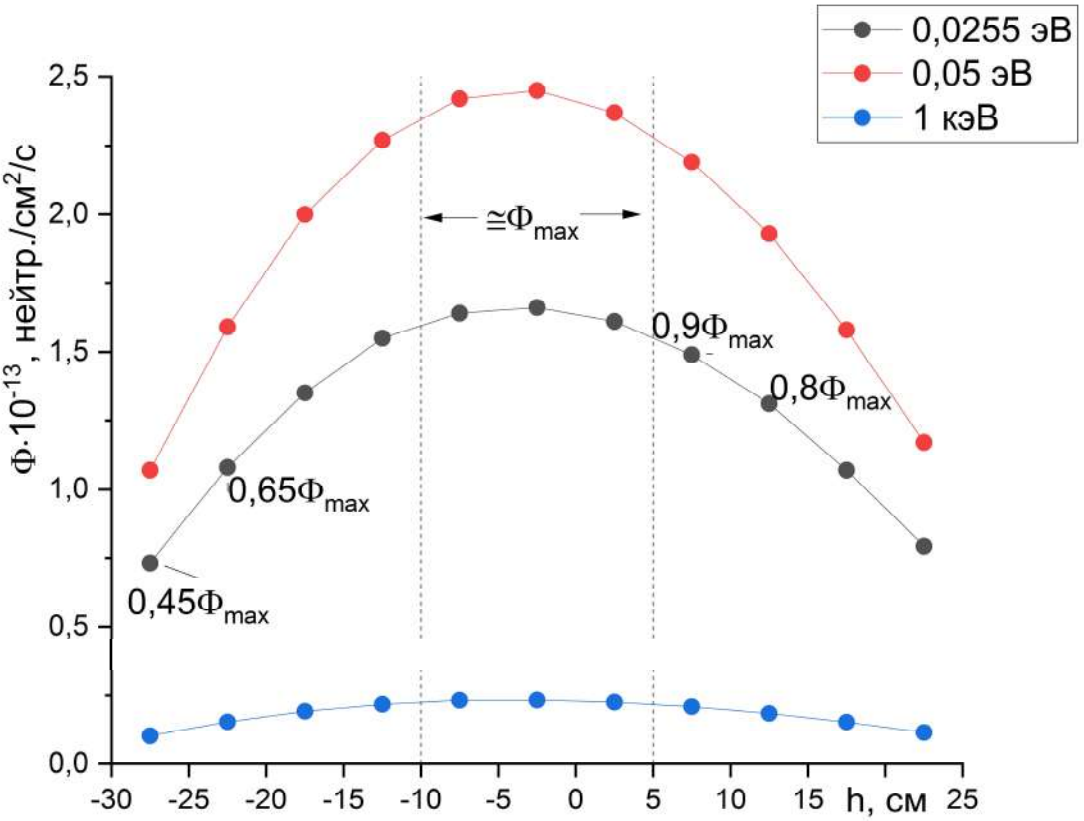


Рисунок 3.5 – Распределение плотности потока нейтронов в зависимости от центра ТВС для энергий 0,0255эВ, 0,05эВ и 1кэВ

Как можно заметить из приведенных рис. 3.6 и 3.7, резонансная область иттербия-177 расположена от 100 эВ до 10 кэВ, в то время как резонансная область лютеция-177 расположена от 1 эВ до 100 эВ.

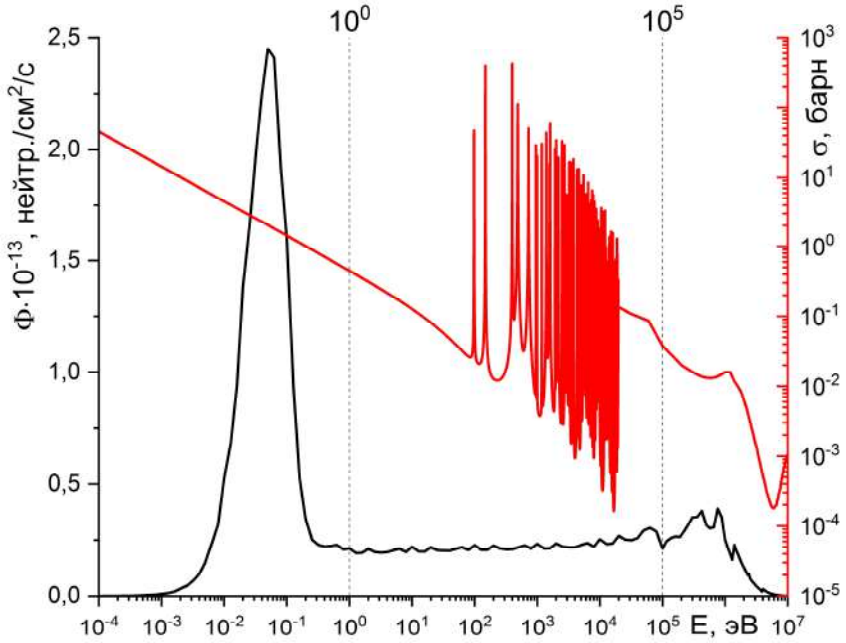


Рисунок 3.6 – Ядерное сечение Yb-176 с плотностью потока нейтронов в ЦК-1

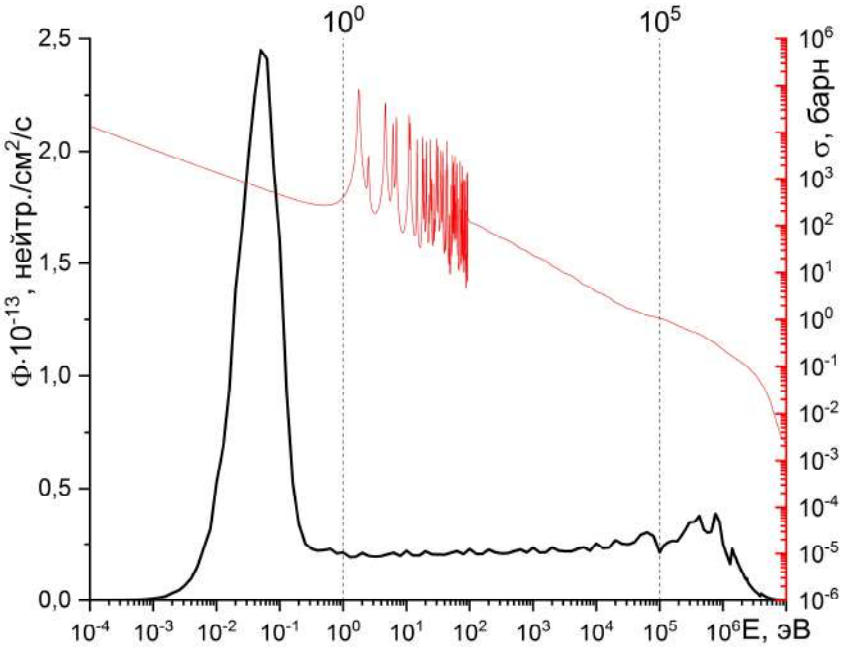


Рисунок 3.7 – Ядерное сечение Lu-177 с плотностью потока нейтронов в ЦК-1

3.2 Расчетно-экспериментальная оценка наработки ^{177}Lu

Для расчета накопления активности ^{177}Lu во время облучения необходимо решить систему уравнений Бейтмана, учитывающую цепочки последовательных распадов и независимые каналы образования. Для автоматизации данных расчетов, особенно при сложных временных профилях облучения и наличии множества ядер-предшественников, используется специализированное программное обеспечение для расчета активации, такое как D-CHAIN. При этом исходными данными для расчета является выходной файл PHITS, содержащий пространственно-энергетические распределения потоков частиц и скоростей реакций, служит входным данным для D-CHAIN. D-CHAIN, используя библиотеки ядерных данных (например, EAF, ENDF), выполняет численное интегрирование кинетических уравнений распада для всей изотопной сети, учитывая временной режим облучения, и выдает итоговую активность требуемых радионуклидов. Таким образом, совместное использование PHITS и D-CHAIN предоставляет количественную оценку выхода требуемых радионуклидов, необходимую для планирования технологического процесса и оценки радиохимической чистоты конечного продукта.

Для определения оптимального режима облучения исходной мишени ($^{176}Yb_2O_3$) с химическим составом, приведенным в табл. 2.4, и изотопным

составом, приведенным в табл. 2.5, проводились оценочные расчеты для различных длительностей облучения и времен выдержки мишени после облучения, результаты которых представлены на рис. 3.8.



Рисунок 3.8 – Удельная активность ^{177}Lu и мощность дозы от ^{177}Lu при различных режимах облучения и выдержки

На основании результатов расчетов были определены оптимальные условия, с учетом графика работы реактора при которых активность целевого нуклида максимальна, а дозовая нагрузка позволяет безопасное проведение радиохимических процедур. На рис. 3.8 также представлены данные по мощности дозы на расстоянии 1 м от ^{177}Lu для различных режимов облучения. После облучения необходимо «охлаждать» (выдерживать) мишень не менее 13 ч, что составляет примерно семь полупериодов распада ^{177}Yb ($T_{1/2}$ = 1.911 ч). Время выделения ^{177}Lu из иттербиевой мишени составляет ориентировочно 36 ч. При циклическом режиме облучении (рис. 3.8) в режиме 100 ч наработки и 68 ч охлаждения за первый цикл облучения удельная активность лютеция равняется 589 ГБк/г на грамм иттербия на конец облучения. На конец второго цикла облучения, удельная активность ^{177}Lu будет равна 865 ГБк/г, что больше на 47% предыдущего цикла. На конец третьего цикла удельная активность ^{177}Lu составит

990 ГБк/г, что больше на 14% предшествующего цикла. При непрерывной работе реактора в течение 200 ч удельная активность ^{177}Lu достигает 960 ГБк/г, при этом пять рабочих смен оперативного персонала выпадают на выходные дни. При увеличении наработки до 11 дней (264 ч) удельная активность ^{177}Lu составит 1120 ГБк/г при том же количестве смен в выходные дни. При облучении мишени в течение 18 дней (432 ч) в выходные дни будет десять смен, а удельная активность ^{177}Lu достигнет 1360 ГБк/г, что больше на 21%, чем его активность при облучении в течение 11 дней. Из рис. 3.8 следует, что наиболее оптимальным режимом наработки ^{177}Lu является непрерывное облучение мишени в течение 11 дней.

3.3 Определение радионуклидного состава и его активностей для облученного оксида иттербия

В таблице 3.1 приведены примеры ядерных реакций, протекающие при облучении иттербиевой мишени тепловыми нейтронами.

Таблица 3.1 – Ядерные реакции, протекающие при облучении иттербиевой мишени

Нуклид	**Реакция**	**Сечение, барн**	**Дочерний продукт**	**$T_{1/2}$**	**Тип распада**	**Продукт распада**
^{176}Yb	(n,γ)	2.4±0.2	^{177}Yb	1.9ч	β^-	$^{177}\text{Lu} \rightarrow {}^{177}\text{Hf}$
^{174}Yb	(n,γ)	69.4±5	^{175}Yb	4.19 дн	β^-	^{175}Lu
^{168}Yb	(n,γ)	3470±100	^{169}Yb	32 дн	EC	^{169}Tm
^{168}Yb	(n,α)	<0.004	^{165}Er	10.4 ч	EC	^{165}Ho
^{172}Yb	(n,α)	<0.00003	^{169}Er	9.4 дн	β^-	^{169}Tm
^{174}Yb	(n,α)	<0.00002	^{171}Er	7.52 ч	β^-	^{171}Tm
^{176}Lu	(n,γ)	2.1±0.7	^{177m}Lu	161 дн	β^-	^{177}Hf
^{176}Lu	(n,γ)	2.1±0.7	^{177m}Lu	161 дн	IT	$^{177}\text{Lu} \rightarrow {}^{177}\text{Hf}$
^{175}Lu	(n,γ)	16.2+0.5	^{176m}Lu	3.68 ч	β^-	^{176}Hf
^{175}Lu	(n,α)	<0.00006	^{172}Tm	2.65 дн	β^-	^{172}Yb
^{176}Lu	(n,γ)	1778+75	^{177}Lu	6.71дн	β^-	^{177}Hf
^{176}Lu	(n,α)	<0.002	^{173}Tm	8.24 ч	β^-	^{173}Yb

3.4 Расчет дозовой нагрузки на персонал при работе с радиоактивной мишенью

Значимая дозовая нагрузка от мишени после облучения определяется радионуклидами ^{177}Yb, ^{177m}Yb, ^{177}Lu, ^{178}Lu и ^{175}Yb (рис. 3.9). Как видно из этого рисунка, на конец облучения наибольший вклад в суммарную мощность дозы вносят ^{177}Yb (44 мЗв/г) и ^{177}Lu (4.8 мЗв/г), ^{177m}Yb ($T_{1/2}$ = 6.4 с.). ^{177m}Yb является короткоживущим, и излучение от него несущественно при выдержке мишени. Расчеты показали, что мощностью дозы от ^{178}Lu (1.4 мЗв/г, $T_{1/2}$ = 28 мин) можно пренебречь при «охлаждении» мишени более двух часов. Для снижения дозы от ^{177}Yb до приемлемого уровня требуется не менее 12 ч. Выдерживание мишени в течение 13 ч выбрано из-за удобства начала работы на следующий день после извлечения мишени из позиции облучения.

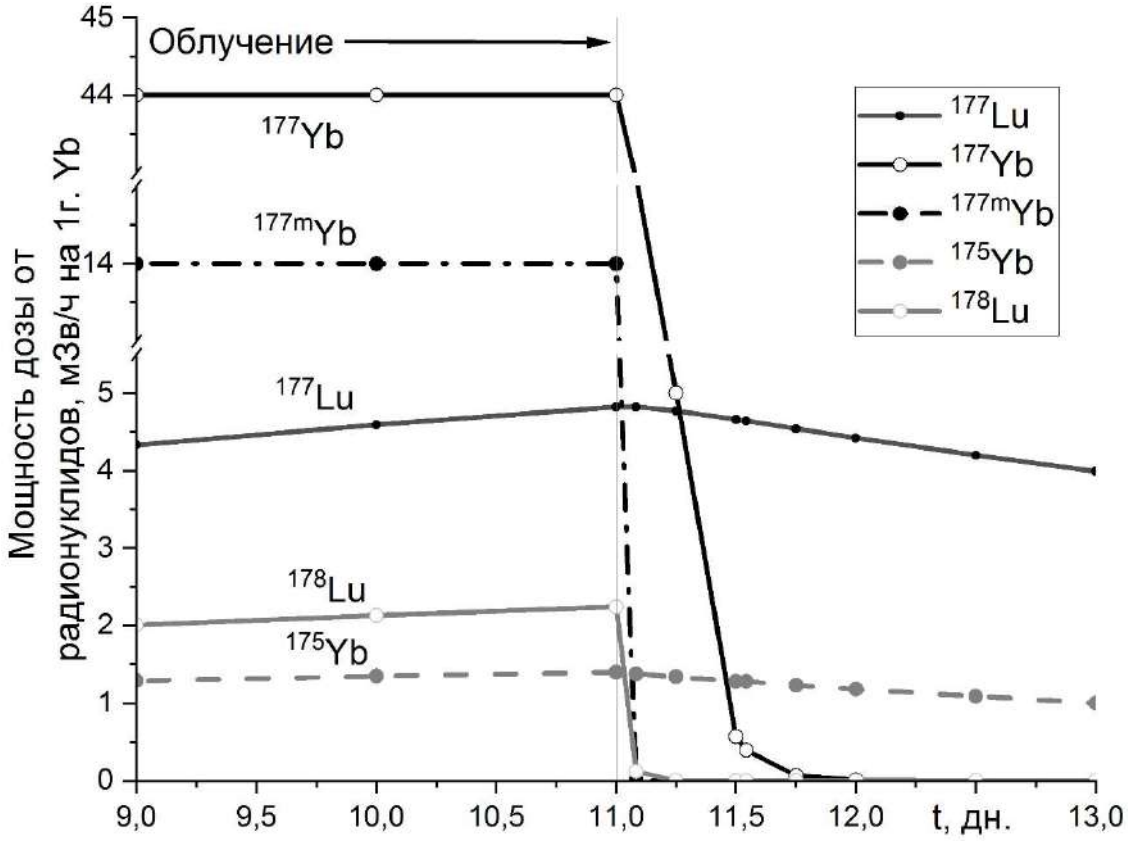


Рисунок 3.9 – Мощность дозы от радионуклидов мишени при облучение в течение 11 дней и выдержке в течение 96 ч после облучения

3.5 Основные радионуклиды, образующиеся при облучении иттербиевой мишени

Нуклид ^{177}Lu нарабатывается в активной зоне ядерного реактора путем облучения нейтронами иттербиевой мишени по реакции. В связи с наличием в облучаемой мишени примесей, например, ^{174}Yb, необходимо теоретически оценить возможные радионуклидные примеси.

Рассматривались следующие примеси Tb, Eu, Dy, Fe, Zn, Cu, Co, Sc, Si, Na, присутствующие в мишени. Содержание таких примесей выбрано как 1/3 от предела обнаружения в соответствии с паспортом на мишень (см. таблицу 2.4). Примеси Pb, Lu взяты в соответствии с паспортом на мишень равные 0,0001 вес.%. Рассчитанные активности радионуклидов, а также величина радионуклидной примеси отнесенной к ^{177}Lu на конец одиннадцатидневного облучения, 12 и 48 часовой выдержки приведены в таблице 3.2.

Таблица 3.2 – Активность радионуклидов А, ГБк и величина радионуклидной примеси, отнесенной к ^{177}Lu

	На конец 11 дн. облучения		**Через 12 часов после облучения**		**Через 48 часов после облучения**	
Нуклид	**А, ГБк**	**RI$_{177Lu}$, %**	**А, ГБк**	**RI$_{177Lu}$, %**	**А, ГБк**	**RI$_{177Lu}$, %**
^{24}Na	1.8E-02	0.016%	1.0E-02	0.009%	1.9E-03	0.002%
^{24m}Na	1.3E-02	0.012%	<1 МБк	<1 МБк	<1 МБк	<1 МБк
^{60m}Co	1.3E-03	0.001%	<1 МБк	<1 МБк	<1 МБк	<1 МБк
^{152m}Eu	6.4E-03	0.006%	2.6E-03	0.002%	<1 МБк	<1 МБк
^{165}Dy	1.1E-02	0.010%	<1 МБк	<1 МБк	<1 МБк	<1 МБк
^{165m}Dy	7.3E-03	0.007%	<1 МБк	<1 МБк	<1 МБк	<1 МБк
^{169}Yb	2.5E-02	0.023%	2.5E-02	0.023%	2.4E-02	0.026%
^{169m}Yb	8.3E-02	0.075%	<1 МБк	<1 МБк	<1 МБк	<1 МБк
^{175}Yb	9.6E+00	8.622%	8.8E+00	8.207%	6.9E+00	7.484%
^{176m}Yb	8.2E-02	0.074%	<1 МБк	<1 МБк	<1 МБк	<1 МБк
^{177}Yb	1.7E+02	157.219%	2.3E+00	2.094%	<1 МБк	<1 МБк
^{177m}Yb	8.7E+01	78.601%	<1 МБк	<1 МБк	<1 МБк	<1 МБк
^{176m}Lu	3.8E-02	0.034%	3.9E-03	0.004%	<1 МБк	<1 МБк
^{177}Lu	1.1E+02	100.000%	1.1E+02	100.000%	9.2E+01	100.000%

Продолжение таблицы 3.2

^{178}Lu	1.6E+01	14.216%	<1 МБк	<1 МБк	<1 МБк	<1 МБк
^{178m}Lu	2.4E-02	0.021%	<1 МБк	<1 МБк	<1 МБк	<1 МБк
^{178m}Hf	2.9E-02	0.026%	<1 МБк	<1 МБк	<1 МБк	<1 МБк
^{179m}Hf	2.6E-01	0.232%	<1 МБк	<1 МБк	<1 МБк	<1 МБк
$\Sigma(A_i)$ <1 МБк	2.6E-03	0.002%	1.6E-03	0.001%	1.2E-03	0.001%

3.6 Экспериментальное определение наработки лютеция-177 из иттербиевой мишени

Обогащенный иттербий облучался в центральном канале (ЦК-1) ядерного реактора ИРТ-Т (см. рис. 2.1). Центральный канал является «мокрым», т. е. заполненным водой. Перед облучением мишени с иттербием были запаяны в индивидуальных кварцевых ампулах. Кварцевая ампула облучалась в герметичном алюминиевом пенале. Образцы Yb_2O_3 массами 3,4 4,7 6,1, 13,2 570 мг, обогащенные ^{176}Yb до 99,59%, были облучены в разных условиях. Первый образец (4,7 мг) облучался при мощности 100 кВт в течение 60 минут. Принимая линейность между нейтронным потоком и мощностью реактора, в первом приближении можно считать, что облучение первого образца проводилось в течение 1 минуты при мощности реактора ИРТ-Т 6 МВт. Второй образец (3,4 мг) облучался в течение 20 часов при мощности 6 МВт. Образец массой 6,1 мг облучался в течение 55 часов, а массой 570 мг – в течение 100 часов.

После «охлаждения» (для распада короткоживущих радионуклидов мишени и оболочки) алюминиевые пеналы и кварцевые ампулы, находящиеся в них, были открыты, а облученные образцы растворялись в 6М HCl для перевода их в хлоридную форму. После кислоту выпаривали, а образец растворялся в 0,04М HCl. Отобранные из раствора аликвоты измеряли на детекторе Canberra GC2018. Предварительно детектор был откалиброван на эффективность с использовании точечного источника ^{137}Cs-^{152}Eu (см. рис. 2.7). Активности аликвот рассчитывали с использованием линий в гамма-спектрах 208,4 кэВ (^{177}Lu, интенсивность (I) составляет 11,7%, ε = 0,0485) и 396,3 кэВ (^{175}Yb, I = 6,55%, ε = 0,0281). Полученные результаты приведена в таблице 3.3.

Таблица 3.3 – Расчетные и экспериментальные данные, полученные при облучении обогащенной иттербиевой мишени в центральном экспериментальном канале (ЦК-1) исследовательского ядерного реактора ИРТ-Т

Нуклид	**Масса мишени (мг)**	**Теоретическая активность (МБк)**	**Экспериментальная активность (МБк)**
^{177}Lu	3.4	460,7	497,4
	4.7	0,861	0,805
	6,1	1661	1500
	13,2	6,8E3	6,35E3
	570	295,3E3	286,7E3
^{175}Yb	3.4	104,21	97,95
	4.7	0,126	0,155
	6,1	261	230
	13,2	1E3	1.2E3
	570	38,6E3	54,2E3

При сравнении данных, представленных в таблице 3.3, следует вывод о хорошем соответствии между теоретически рассчитанными и экспериментально измеренными значениями активности нуклидов ^{177}Lu и ^{175}Yb, полученных при облучении мишеней из обогащенного ^{176}Yb (99.59%) в центральном канале реактора ИРТ-Т. Для ^{177}Lu наблюдается совпадение результатов по всем массам мишеней, отклонениями, находящимися в диапазоне ~3-10%, что подтверждает адекватность использованной модели расчета и стабильность условий облучения. Несколько большее расхождение наблюдается для ^{175}Yb, особенно заметное для мишени массой 570 мг. Существенные отклонения, составившие от 6 до 41% для ^{175}Yb, растущие с увеличением массы мишени, свидетельствуют о влиянии эффекта самопоглощения гамма-излучения в объемном образце, что требует внесения соответствующих поправок в модель расчета для получения более точных данных. Также существенные отклонения могут быть связаны с эффектами при измерении активности образца с высокой загрузкой. В целом, результаты показывают эффективность примененной приведенной методики. Полученные данные верифицируют возможность наработки ^{177}Lu с

предсказуемыми выходами в условиях мокрого центрального канала реактора ИРТ-Т с использованием мишеней из высокообогащенного оксида иттербия.

3.7 Выводы по главе 3

1. Для моделирования процессов наработки радионуклида ^{177}Lu и оценки радиационной обстановки применен бимодальный подход, сочетающий использование аттестованной полномасштабной модели активной зоны реактора ИРТ-Т в программном комплексе MCU-PTR и последующий перенос рассчитанных пространственно-энергетических распределений нейтронного потока в модель мишени в программном комплексе PHITS. Данный подход позволил преодолеть ограничения библиотек констант MCU и использовать преимущества PHITS для расчета ядерных реакций.

2. Определены пространственно-энергетические характеристики нейтронного поля в центральном экспериментальном канале ЦК-1 реактора ИРТ-Т, являющегося одной из лучших позиций для облучения мишеней. Установлено, что максимальная плотность потока тепловых нейтронов составляет ~$2{,}1 \cdot 10^{14}$ $см^{-2} \cdot с^{-1}$. Профиль потока по высоте канала является неравномерным (коэффициент неравномерности 2,2), с областью постоянного значения ±7,5 см от центра ТВС.

3. Проведен анализ и оптимизация режимов облучения мишеней. Установлено, что наиболее оптимальным, с точки зрения производительности, удельной активности продукта и минимизации дозовой нагрузки на персонал является режим непрерывного облучения в течение 11 суток. Расчетная удельная активность ^{177}Lu при этом достигает 1120 ГБк/г, что близко к максимально возможному равновесному значению.

4. Выполнена оценка радионуклидного состава облученной мишени и динамики его изменения после окончания облучения. Показано, что значимую дозовую нагрузку в первые часы после извлечения мишени создают короткоживущие изотопы ^{177}Yb ($T_{1/2}$ = 1,9 ч) и ^{178}Lu ($T_{1/2}$ = 28 мин). Для безопасного проведения перегрузки мишени и дальнейших радиохимических операций с ней необходима выдержка («охлаждение») мишени более 13 часов.

5. Расчетный вклад радионуклидных примесей в суммарную активность препарата через 48 часов после облучения не превышает 8%, что

подтверждает возможность достижения требуемых фармакопейных показателей чистоты после радиохимического выделения.

6. Проведена верификация расчетной модели путем сравнения теоретически предсказанной активности ^{177}Lu и ^{175}Yb с экспериментальными данными, полученными при облучении мишеней различной массы (от 3,4 до 570 мг). Расхождение между расчетными и экспериментальными значениями не превышает 10%, что подтверждает адекватность и точность разработанной модели для прогнозирования выхода целевого продукта.

ГЛАВА 4. ИССЛЕДОВАНИЕ ХРОМАТОГРАФИЧЕСКОГО ВЫДЕЛЕНИЯ ЛЮТЕЦИЯ-177 ИЗ ИТТЕРБИЕВОЙ МИШЕНИ

Ввиду высокой степени сходства физико-химических свойств иттербия и лютеция эффективное разделение данных элементов методом ионообменной хроматографии невозможно осуществить в разумных временных пределах, основываясь исключительно на различии радиусов (величина ионных радиусов Yb^{3+}: 1.010 Å, Lu^{3+}: 0.995 Å [176], величина гидродинамического радиуса иона: Yb^{3+}: 1.564 Å, Lu^{3+}: 1.562 Å [177]) их гидратированных ионов, из-за близкого фактора разделения к единице.

Достижение разделения в таких случаях возможно путем введения реагента, селективно связывающего катионы иттербия и лютеция в комплексные соединения в растворе что, из-за различия в константах устойчивости комплексов, приводит к двум последствиям: изменению относительных концентраций ионов в растворе и дифференциации их сродства к сорбенту. Таким образом, процесс элюирования напрямую зависит от способности разделяемых ионов к комплексообразованию.

При введении разделяемого раствора лютеция и иттербия в колонку, заполненную катионообменной смолой, происходит адсорбция ионов в верхних слоях смолы в результате ионного обмена с катионами смолы, например, NH_4^+. Затем разделение лютеция и иттербия осуществляется путем элюирования с использованием комплексообразующего раствора. В качестве комплексообразователя выбрана α-гидроксиизомасляная кислота ($C_4H_8O_3$, α-HIBA, 2-гидрокси-2-метилпропановая кислота), а в качестве ионообменной смолы: Dowex50WX8 200-400 меш (37-74 мкм) в NH_4^+-форме, микрофотография которой представлена на рисунке 4.1. Параметры ионообменной смолы представлены в таблице 4.1, а основные параметры α-HIBA в таблице 4.2.

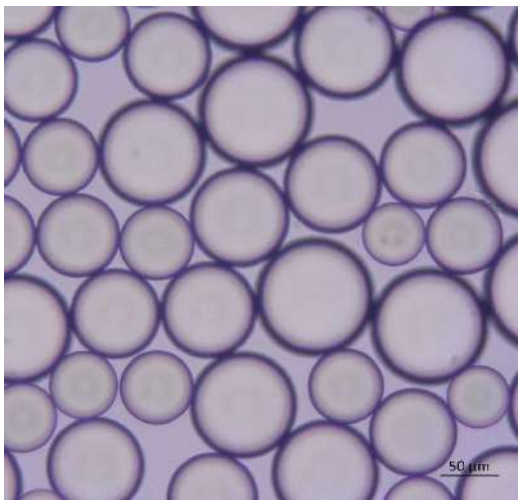


Рисунок 4.1 – Фотография ионообменной смолы Dowex50WX8 200-400 меш в H+ форме, полученная на микроскопе Carl Zeiss Primovert

Таблица 4.1 – Основные параметры ионообменной смолы Dowex50WX8 200-400

Параметр	**Спецификация**	**Результат анализа**
Цвет	Светло-бежевый	Светло-бежевый
Форма	H^+	H^+
Доля частиц с +100 меш, %	≤15	0
Доля частиц с -325 меш, %	≤15	2
Обменная емкость(смола в H^+-форме),мэкв/мл	≥1,7	2,0
Удержание воды (смола в H^+-форме),%	50-58	53
Бренд	Amberchrome	

Таблица 4.2 – Характеристики α-HIBA

Параметр	**Величина**
Молекулярный вес	104,10 г/моль
Кипение при 1.5 мм Hg	84 °C
Кипение	212 °C
Точка плавления	76-80 °C
Функциональная группа	Гидроксильная Карбоксильная

4.1 Определение равновесных форм комплексов α-гидроксиизомасляной кислоты с иттербием и лютецием

α-HIBA диссоцирует в растворе по следующей схеме:

$$H\left(HIBA\right)(aq.) \leftrightarrows H^{+} + \left(HIBA\right)^{-} \qquad K = \frac{\left[H\left(HIBA\right)(aq.)\right]}{\left[H^{+}\right]\left[\left(HIBA\right)^{-}\right]} \tag{4.1}$$

Степень диссоциации зависит от концентрации ионов H^+. pH полученной кислоты подгоняют при помощи раствора аммиака (NH_4OH), при этом аммиак взаимодействует со слабой кислотой α-HIBA по следующему уравнению:

$$H\left(HIBA\right)(aq.) + NH_3 \leftrightarrows NH_4^{+} + \left(HIBA\right)^{-} \tag{4.2}$$

При этом равновесие смещено в сторону образования продуктов (К≥1).

Образование комплексного соединения типа MA_n из центрального иона и лиганда выражается уравнением:

$$M^{x+} + n \cdot L^{y-} \leftrightarrows \left[ML_n\right]^{x-n\cdot y} \tag{4.3}$$

Где M – катион комплексообразующего элемента, L – анион комплексообразователя.

Константа устойчивости (образования) комплексного иона является основной термодинамической характеристикой комплексного соединения.

Реакции, происходящие в растворе между альфа-гидроксиизобутират-ионом ($HIBA^-$) и ионами лютеция и иттербия, можно записать в виде:

ML: $$Yb^{3+} + \left(HIBA\right)^{-} \leftrightarrows Yb\left(HIBA\right)^{2+} \qquad \beta_1 = \frac{\left[Yb\left(HIBA\right)^{2+}\right]}{\left[Yb^{3+}\right]\left[\left(HIBA\right)^{-}\right]} \tag{4.4}$$

ML2: $$Yb^{3+} + 2\cdot\left(HIBA\right)^{-} \leftrightarrows Yb\left(HIBA\right)_2^{+} \qquad \beta_2 = \frac{\left[Yb\left(HIBA\right)_2^{+}\right]}{\left[Yb^{3+}\right]\left[\left(HIBA\right)^{-}\right]^2} \tag{4.5}$$

ML3: $$Yb^{3+} + 3\cdot\left(HIBA\right)^{-} \leftrightarrows Yb\left(HIBA\right)_3(aq.) \qquad \beta_3 = \frac{\left[Yb\left(HIBA\right)_3\right]}{\left[Yb^{3+}\right]\left[\left(HIBA\right)^{-}\right]^3} \tag{4.6}$$

ML4: $$Yb^{3+} + 4\cdot\left(HIBA\right)^{-} \leftrightarrows Yb\left(HIBA\right)_4^{-} \qquad \beta_4 = \frac{\left[Yb\left(HIBA\right)_4^{-}\right]}{\left[Yb^{3+}\right]\left[\left(HIBA\right)^{-}\right]^4} \tag{4.7}$$

ML: $Lu^{3+} + (HIBA)^{-} \leftrightarrows Lu(HIBA)^{2+}$ $\beta_1 = \frac{\left[Lu(HIBA)^{2+}\right]}{\left[Lu^{3+}\right]\left[(HIBA)^{-}\right]}$ (4.8)

ML2: $Lu^{3+} + 2\cdot(HIBA)^{-} \leftrightarrows Lu(HIBA)_2^{+}$ $\beta_2 = \frac{\left[Lu(HIBA)_2^{+}\right]}{\left[Lu^{3+}\right]\left[(HIBA)^{-}\right]^2}$ (4.9)

ML3: $Lu^{3+} + 3\cdot(HIBA)^{-} \leftrightarrows Lu(HIBA)_3\,(aq.)$ $\beta_3 = \frac{\left[Lu(HIBA)_3\right]}{\left[Lu^{3+}\right]\left[(HIBA)^{-}\right]^3}$ (4.10)

ML4: $Lu^{3+} + 4\cdot(HIBA)^{-} \leftrightarrows Lu(HIBA)_4^{-}$ $\beta_4 = \frac{\left[Lu(HIBA)_4^{-}\right]}{\left[Lu^{3+}\right]\left[(HIBA)^{-}\right]^4}$ (4.11)

При рассмотрении нейтральных и отрицательных комплексов, которые не сорбируются при любых скоростях на катионообменнике (в случае низкой концентрации раствора <~2M [178]), можно предположить, что Lu или Yb проникают в смолу исключительно в виде простых катионов Lu^{3+}, Yb^{3+}, в результате чего, смола избирательно поглощает Lu, Yb, не сорбируя соответствующие их комплексы. Если в растворе присутствует в постоянной концентрации другой положительно заряженный ион, например, NH_4^+, то можно считать, что распределение Lu^{3+} или Yb^{3+} между сорбированной NH_4^+смолой и раствором соли NH_4^+ является постоянной величиной.

Коэффициент распределения K_d для иона лютеция (иттербия) в растворе, содержащем катионообменную смолу, в отсутствие комплексообразующего агента определяется по следующему уравнению:

$$K_{d_0} = \frac{концентрация\ Lu^{3+}\ в\ смоле}{концентрация\ незакомплексованного\ Lu^{3+}\ в\ растворе} \quad (4.12)$$

Положительно заряженные комплексы могут присутствовать в смоле, однако можно допустить, что вследствие более низкого значения заряда по сравнению с лютецием или иттербием смола имеет по отношению к ним более слабое сродство, чем к свободным катионам, и что их концентрация в смоле остается низкой. При образовании положительно заряженного комплекса, он может сорбироваться на смоле вместе со свободным ионом металла. При наличии в растворе α-HIBA распределение между Lu^{3+} или Yb^{3+} и NH_4^+

изменится, при этом Lu^{3+}, Yb^{3+} будут выводиться из смолы и общий коэффициент распределения будет уменьшаться с ростом концентрации лиганда (2-гидроксиизобутирата). Константа распределения K_d может быть определена для иона металла в растворе, содержащем катионит, в присутствии комплексообразующего агента следующим образом:

$$K_d = \frac{\textit{концентрация } Lu^{3+} \textit{ в смоле}}{\textit{общая концентрация } Lu^{3+} \textit{ в растворе в свободном виде и в виде комплекса}}$$

Таким образом, в колонке, заполненной катионообменной смолой, в NH_4^+ - форме протекают следующие равновесные реакции:

$$Lu^{3+} + 3 \cdot NH_4R \leftrightarrows LuR_3 + 3 \cdot NH_4^+ \qquad K_{R_1}^{Lu} = K_{d_0}^{Lu} = \frac{\left[LuR_3\right]\left[NH_4^+\right]^3}{\left[Lu^{3+}\right]\left[NH_4R\right]^3} \qquad (4.13)$$

$$Yb^{3+} + 3 \cdot NH_4R \leftrightarrows YbR_3 + 3 \cdot NH_4^+ \qquad K_{R_1}^{Yb} = K_{d_0}^{Yb} = \frac{\left[YbR_3\right]\left[NH_4^+\right]^3}{\left[Yb^{3+}\right]\left[NH_4R\right]^3} \qquad (4.14)$$

$$Yb\left(HIBA\right)^{2+} + 2 \cdot NH_4R \leftrightarrows Yb\left(HIBA\right)R_2 + 2 \cdot NH_4^+ \qquad K_{R_2}^{Yb} = \frac{\left[Yb\left(HIBA\right)R_2\right]\left[NH_4^+\right]^2}{\left[Yb\left(HIBA\right)^{2+}\right]\left[NH_4R\right]^2} \qquad (4.15)$$

$$Lu\left(HIBA\right)^{2+} + 2 \cdot NH_4R \leftrightarrows Lu\left(HIBA\right)R_2 + 2 \cdot NH_4^+ \qquad K_{R_2}^{Lu} = \frac{\left[Lu\left(HIBA\right)R_2\right]\left[NH_4^+\right]^2}{\left[Lu\left(HIBA\right)^{2+}\right]\left[NH_4R\right]^2} \qquad (4.16)$$

$$Yb\left(HIBA\right)_2^+ + NH_4R \leftrightarrows Yb\left(HIBA\right)_2R + NH_4^+ \qquad K_{R_3}^{Yb} = \frac{\left[Yb\left(HIBA\right)_2R\right]\left[NH_4^+\right]}{\left[Yb\left(HIBA\right)_2^+\right]\left[NH_4R\right]} \qquad (4.17)$$

$$Lu\left(HIBA\right)_2^+ + NH_4R \leftrightarrows Lu\left(HIBA\right)_2R + NH_4^+ \qquad K_{R_3}^{Lu} = \frac{\left[Lu\left(HIBA\right)_2R\right]\left[NH_4^+\right]}{\left[Lu\left(HIBA\right)_2^+\right]\left[NH_4R\right]} \qquad (4.18)$$

$$Lu^{3+}\left(\left(HIBA\right)_4^-\right)_3 \leftrightarrows Lu^{3+} + \left(HIBA\right)_4^- \qquad \beta_4 = \frac{\left[Lu\left(HIBA\right)_4^-\right]}{\left[Lu^{3+}\right]\left[\left(HIBA\right)^-\right]^4} \qquad (4.19)$$

$$Lu^{3+}\left(\left(HIBA\right)_3\right)_3 \leftrightarrows Lu^{3+} + \left(HIBA\right)_3 \qquad \beta_3 = \frac{\left[Lu\left(HIBA\right)_3\right]}{\left[Lu^{3+}\right]\left[\left(HIBA\right)^-\right]^3} \qquad (4.20)$$

$$Yb^{3+}\left(\left(HIBA\right)_4^-\right)_3 \leftrightarrows Yb^{3+} + \left(HIBA\right)_4^- \qquad \beta_4 = \frac{\left[Yb\left(HIBA\right)_4^-\right]}{\left[Yb^{3+}\right]\left[\left(HIBA\right)^-\right]^4} \qquad (4.21)$$

$$Yb^{3+}\left(\left(HIBA\right)_3\right)_3 \leftrightarrows Yb^{3+} + \left(HIBA\right)_3 \qquad \beta_3 = \frac{\left[Yb\left(HIBA\right)_3\right]}{\left[Yb^{3+}\right]\left[\left(HIBA\right)^-\right]^3} \tag{4.22}$$

Тогда K_d можно определить следующим образом:

$$K_d = \frac{\left[LuR_3\right] + \left[Lu\left(HIBA\right)R_2\right] + \left(Lu\left(HIBA\right)_2 R\right)}{\left(Lu^{3+}\right) + \left(Lu\left(HIBA\right)^{2+}\right) + \left(Lu\left(HIBA\right)_2^+\right) + \left(Lu\left(HIBA\right)_3\right) + \left(Lu\left(HIBA\right)_4^-\right)} \tag{4.23}$$

Или перейдя к концентрации лиганда, мы получим:

$$K_d = \frac{K_{d_0}^{Lu} \cdot \left(\frac{\left[NH_4R\right]^3}{\left[NH_4^+\right]^3}\right) + K_{R_2}^{Lu} \cdot \beta_1 \cdot \left[\left(HIBA\right)^-\right] \cdot \left(\frac{\left[NH_4R\right]^2}{\left[NH_4^+\right]^2}\right) + K_{R_3}^{Lu} \cdot \beta_2 \cdot \left[\left(HIBA\right)^-\right] \cdot \left(\frac{\left[NH_4R\right]}{\left[NH_4^+\right]}\right)}{1 + \beta_1 \cdot \left[\left(HIBA\right)^-\right] + \beta_2 \cdot \left[\left(HIBA\right)^-\right]^2 + \beta_3 \cdot \left[\left(HIBA\right)^-\right]^3 + \beta_4 \cdot \left[\left(HIBA\right)^-\right]^4} \tag{4.24}$$

Уравнение материального баланса для выражения общей концентрации лютеция в растворе C_{Lu} и катионите $C_{LuResin}$:

$$C_{Lu} = \left[Lu^{3+}\right] + \left[Lu(HIBA)^{2+}\right] + \left[Lu(HIBA)_2^+\right] + \left[Lu(HIBA)_3\right] + \left[Lu(HIBA)_4^-\right] \tag{4.25}$$

$$C_{Lu}^{resin} = \left[R_3Lu\right] + \left[R_2(Lu(HIBA))\right] + \left[R_3(Lu(HIBA)_2)\right] \tag{4.26}$$

Уравнение материального баланса для выражения общей концентрации иттербия в растворе C_{Yb} и катионите $C_{YbResin}$:

$$C_{Yb} = \left[Yb^{3+}\right] + \left[Yb(HIBA)^{2+}\right] + \left[Yb(HIBA)_2^+\right] + \left[Yb(HIBA)_3\right] + \left[Yb(HIBA)_4^-\right] \tag{4.27}$$

$$C_{Yb}^{resin} = \left[R_3Yb\right] + \left[R_2(Yb(HIBA))\right] + \left[R_3(Yb(HIBA)_2)\right] \tag{4.28}$$

Относительная устойчивость комплексов такова, что в одном растворе могут существовать одновременно несколько комплексов в зависимости от концентрации лиганда. Переписав суммарную концентрацию лютеция в фазе раствора, используя выражение общих констант комплексообразования, получим:

$$\begin{aligned} C_{Lu} = {} & \left[Lu^{3+}\right] + \beta_1 \cdot \left[Lu^{3+}\right]\left[\left(HIBA\right)^-\right] + \beta_2 \cdot \left[Lu^{3+}\right]\left[\left(HIBA\right)^-\right]^2 + \\ & + \beta_3 \cdot \left[Lu^{3+}\right]\left[\left(HIBA\right)^-\right]^3 + \beta_4 \cdot \left[Lu^{3+}\right]\left[\left(HIBA\right)^-\right]^4 \end{aligned} \tag{4.29}$$

$$C_{Yb} = \left[Yb^{3+}\right] + \beta_1 \cdot \left[Yb^{3+}\right]\left[\left(HIBA\right)^-\right] + \beta_2 \cdot \left[Yb^{3+}\right]\left[\left(HIBA\right)^-\right]^2 + \\ + \beta_3 \cdot \left[Yb^{3+}\right]\left[\left(HIBA\right)^-\right]^3 + \beta_4 \cdot \left[Yb^{3+}\right]\left[\left(HIBA\right)^-\right]^4 \quad (4.30)$$

Теперь концентрацию каждого комплекса обозначим как долю от суммарной концентрации лютеция в фазе раствора и упростим:

$$\alpha_{Lu^{3+}} = \frac{\left[Lu^{3+}\right]}{C_{Lu}} = \\ = \frac{1}{1 + \beta_1 \cdot \left[\left(HIBA\right)^-\right] + \beta_2 \cdot \left[\left(HIBA\right)^-\right]^2 + \beta_3 \cdot \left[\left(HIBA\right)^-\right]^3 + \beta_4 \cdot \left[\left(HIBA\right)^-\right]^4} \quad (4.31)$$

$$\alpha_{Lu(HIBA)^{2+}} = \frac{\beta_1 \cdot \left[\left(HIBA\right)^-\right]}{C_{Lu}} = \\ = \frac{\beta_1 \cdot \left[\left(HIBA\right)^-\right]}{1 + \beta_1 \cdot \left[\left(HIBA\right)^-\right] + \beta_2 \cdot \left[\left(HIBA\right)^-\right]^2 + \beta_3 \cdot \left[\left(HIBA\right)^-\right]^3 + \beta_4 \cdot \left[\left(HIBA\right)^-\right]^4} \quad (4.32)$$

$$\alpha_{Lu(HIBA)_2^+} = \frac{\beta_2 \cdot \left[\left(HIBA\right)^-\right]^2}{C_{Lu}} = \\ = \frac{\beta_2 \cdot \left[\left(HIBA\right)^-\right]^2}{1 + \beta_1 \cdot \left[\left(HIBA\right)^-\right] + \beta_2 \cdot \left[\left(HIBA\right)^-\right]^2 + \beta_3 \cdot \left[\left(HIBA\right)^-\right]^3 + \beta_4 \cdot \left[\left(HIBA\right)^-\right]^4} \quad (4.33)$$

$$\alpha_{Lu(HIBA)_3} = \frac{\beta_3 \cdot \left[\left(HIBA\right)^-\right]^3}{C_{Lu}} = \\ = \frac{\beta_3 \cdot \left[\left(HIBA\right)^-\right]^3}{1 + \beta_1 \cdot \left[\left(HIBA\right)^-\right] + \beta_2 \cdot \left[\left(HIBA\right)^-\right]^2 + \beta_3 \cdot \left[\left(HIBA\right)^-\right]^3 + \beta_4 \cdot \left[\left(HIBA\right)^-\right]^4} \quad (4.34)$$

$$\alpha_{Lu(HIBA)_4^-} = \frac{\beta_4 \cdot \left[\left(HIBA\right)^-\right]^4}{C_{Lu}} = \\ = \frac{\beta_4 \cdot \left[\left(HIBA\right)^-\right]^4}{1 + \beta_1 \cdot \left[\left(HIBA\right)^-\right] + \beta_2 \cdot \left[\left(HIBA\right)^-\right]^2 + \beta_3 \cdot \left[\left(HIBA\right)^-\right]^3 + \beta_4 \cdot \left[\left(HIBA\right)^-\right]^4} \quad (4.35)$$

Аналогично для иттербия можно определить доли:

$$\alpha_{Yb^{3+}} = \frac{\left[Yb^{3+}\right]}{C_{Yb}} = \\ = \frac{1}{1 + \beta_1 \cdot \left[\left(HIBA\right)^-\right] + \beta_2 \cdot \left[\left(HIBA\right)^-\right]^2 + \beta_3 \cdot \left[\left(HIBA\right)^-\right]^3 + \beta_4 \cdot \left[\left(HIBA\right)^-\right]^4} \quad (4.36)$$

$$\alpha_{Yb(HIBA)^{2+}} = \frac{\beta_1 \cdot \left[(HIBA)^-\right]}{C_{Yb}} = \\ = \frac{\beta_1 \cdot \left[(HIBA)^-\right]}{1 + \beta_1 \cdot \left[(HIBA)^-\right] + \beta_2 \cdot \left[(HIBA)^-\right]^2 + \beta_3 \cdot \left[(HIBA)^-\right]^3 + \beta_4 \cdot \left[(HIBA)^-\right]^4} \quad (4.37)$$

$$\alpha_{Yb(HIBA)_2^+} = \frac{\beta_2 \cdot \left[(HIBA)^-\right]^2}{C_{Yb}} = \\ = \frac{\beta_2 \cdot \left[(HIBA)^-\right]^2}{1 + \beta_1 \cdot \left[(HIBA)^-\right] + \beta_2 \cdot \left[(HIBA)^-\right]^2 + \beta_3 \cdot \left[(HIBA)^-\right]^3 + \beta_4 \cdot \left[(HIBA)^-\right]^4} \quad (4.38)$$

$$\alpha_{Yb(HIBA)_3} = \frac{\beta_3 \cdot \left[(HIBA)^-\right]^3}{C_{Yb}} = \\ = \frac{\beta_3 \cdot \left[(HIBA)^-\right]^3}{1 + \beta_1 \cdot \left[(HIBA)^-\right] + \beta_2 \cdot \left[(HIBA)^-\right]^2 + \beta_3 \cdot \left[(HIBA)^-\right]^3 + \beta_4 \cdot \left[(HIBA)^-\right]^4} \quad (4.39)$$

$$\alpha_{Yb(HIBA)_4^-} = \frac{\beta_4 \cdot \left[(HIBA)^-\right]^4}{C_{Yb}} = \\ = \frac{\beta_4 \cdot \left[(HIBA)^-\right]^4}{1 + \beta_1 \cdot \left[(HIBA)^-\right] + \beta_2 \cdot \left[(HIBA)^-\right]^2 + \beta_3 \cdot \left[(HIBA)^-\right]^3 + \beta_4 \cdot \left[(HIBA)^-\right]^4} \quad (4.40)$$

Для определения доли диссоциации альфа-гидроксиизомасляной кислоты и долей комплексов иттербия и лютеция в равновесных условиях воспользуемся программой CHEAQS Next [179, 180]. CHEAQS Next - компьютерная программа для расчета химического равновесия в водных системах. Так как в базе данных [181], поставляемой с CHEAQS Next лиганд, α-HIBA отсутствует, то введем преобразованные литературные данные к требуемым БД условиям. Литературные данные приведены в таблице 4.3, а преобразованные данные для ввода в БД в таблице 4.4. Несколько исследователей сообщили, что HIBA, скорее всего, образует отрицательно заряженные растворные комплексы с лантаноидами общей формулы $Ln(HIBA)_4^-$ [182, 183, 184, 185, 186], поэтому будем использовать их в расчетах.

Таблица 4.3 – Литературные данные по константам устойчивости

	β	ΔH	ΔS	Условия	Литература
$H\left(HIBA\right)(aq.) \leftrightarrows H^{+} + \left(HIBA\right)^{-}$					
	3,79	-	68,2	0,1M/25°C	189
	4,03	-1,3	72,8	0M/25°C	189
	3,78	-	-	0,1M/25°C	190
	4,0	-	-	0M/25°C	187, 188
	3.776	-	-		190
Комплексы Иттербия с α-HIBA					
ML	3.36	-2.9	54.4	0,1M/25°C	189
ML2	6.14	-9.6	85.4	0,1M/25°C	189
ML3	8.2	-		0,1M/25°C	189
ML3	8.1	-20.9	83.7	2M/25°C	189
ML	3,13	-	-	0,2M/25°C	186
ML2	5,87	-	-	0,2M/25°C	186
ML3	7,94	-	-	0,2M/25°C	186
ML4	9,72	-	-	0,2M/25°C	186, 191
Комплексы Лютеция с α-HIBA					
ML	3.41	-	-	0,1M/25°C	189
ML2	6.24	-	-	0,1M/25°C	189
ML3	8.4	-	-	0,1M/25°C	189
ML	3,18	-	-	0,2M/25°C	186
ML2	6,05	-	-	0,2M/25°C	186
ML3	8,07	-	-	0,2M/25°C	186
ML4	9,99	-	-	0,2M/25°C	186, 191

В базе данных данные о равновесных константах и ΔH действительны для температуры 25 °C и ионной силы I = 0 M, если не указано иное. Если имелись данные с ионной силой, отличной от 0, эти данные экстраполировались к I = 0 M с использованием уравнения Дэвиса:

$$\log(f) = -A \cdot z^2 \cdot \left(\frac{\sqrt{I}}{1+\sqrt{I}} - 0.3 \cdot I \right) \quad (4.41)$$

$$z^2 = \sum (\textit{заряды продуктов})^2 - \sum (\textit{заряды реагентов})^2 \quad (4.42)$$

где A – константа, зависящая от температуры (для воды при 25°C $A = 0.5079$), f –коэффициент активности, I – ионная сила.

Ионная сила определяется с использованием формулы:

$$I = \frac{1}{2} \cdot \sum \left(-c \cdot z^2 \right) \quad (4.43)$$

где c – концентрация ионов, z – заряд ионов.

Таблица 4.4 – Константы устойчивости внесенные в Cheaqs по уравнению

Тип	**β**	**ΔH**	**z^2**	**условия**	**Литература**	**Cheaqs, I=0M/25°C данные приведенные по уравнению 4.41**
α-HIBA						
HL	4.03	-1.3	-2	I=0M/25°C	189	4.03
Комплексы Иттербия с α-HIBA						
YbL	3.36	-2.9	-6	0,1M/25°C	189	4.000725
YbL2	6.14	-9.6	-10	0,1M/25°C	189	7.207875
YbL3	8.1	-20.9 (I=2)	-12	0,1M/25°C	189	9.48145
YbL4	9.72		-12	0,2M/25°C	191	11.23771
Комплексы Лютеция с α-HIBA						
LuL	3.41	-	-6	0,1M/25°C	189	4.050725
LuL2	6.24	-	-10	0,1M/25°C	189	7.307875
LuL3	8.4	-	-12	0,1M/25°C	189	9.68145
LuL4	9.99	-	-12	0,2M/25°C	191	11.50771

Корректировка температуры необходима, поскольку константы равновесия, внесенные в БД, действительны только для стандартных условий, т.е. при температуре 25°C и I=0 (разбавленный раствор). Можно адаптировать константы равновесия к нестандартным температурам, но для этого необходимо знать данные о теплоемкости каждого равновесного состояния [181]. Для тех равновесий, для которых удалось найти данные ΔH, были добавлены в базу

данных CHEAQS. Программа может преобразовывать константы от 25°C до других температур с использованием уравнения Вант-Хоффа [193]:

$$\ln\left(\frac{K_2}{K_1}\right) = \frac{-\Delta H}{R} \cdot \left(\frac{1}{T_2} - \frac{1}{T_1}\right) \tag{4.44}$$

На основании проведенных расчетов при помощи CHEAQS Next было получено распределение равновесных форм альфа-гидроксиизомасляной кислоты в водных растворах α-HIBA и NH_4OH от pH, приведенное на рис. 4.2. При помощи NH_4OH регулировалась величина pH. Формульная концентрация альфа-гидроксиизомасляной кислоты составила 0,125М.

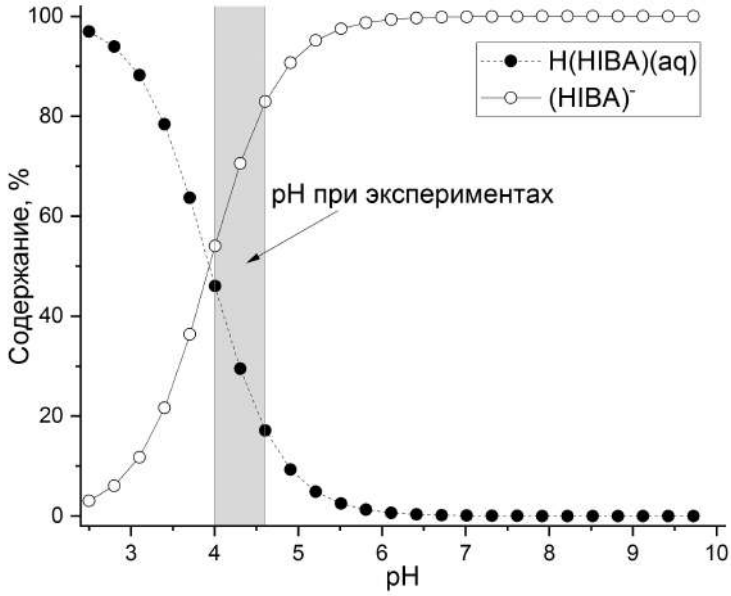


Рисунок 4.2 – Распределение равновесных форм альфа-гидроксиизомасляной кислоты в водных растворах α-HIBA и NH_4OH при $C_{\alpha\text{-HIBA}}$ =0.125 М от pH, согласно расчетам.

Для оценки влияния температуры на изменение распределения равновесных форм альфа-гидроксиизомасляной кислоты введем параметры относительно температуры 25°C:

$$k_{25}^{t} = \frac{\alpha_{(HIBA)^-}^{t}}{\alpha_{(HIBA)^-}^{25}} \tag{4.45}$$

где $\alpha_{(HIBA)^-}^{t}$ – равновесная доля $(HIBA)^-$ при температуре t, $\alpha_{(HIBA)^-}^{25}$ – равновесная доля $(HIBA)^-$ при температуре 25°C

$$I_{25}^{t} = \frac{I^{t}}{I^{25}} \tag{4.46}$$

где I^{t} – ионная сила при температуре t, I^{25} – ионная сила при температуре 25°C.

Согласно расчетам, распределение параметра, полученного исходя из уравнения 4.45, представляющего собой отношение равновесной доли (HIBA)- при температуре t к равновесной доле $(HIBA)^{-}$ при 25°C в водных растворах α-HIBA и NH_4OH при $C_{\alpha\text{-HIBA}}$ =0.125 M от pH, приведено на рисунке 4.3. Распределение параметра, полученного исходя из уравнения 4.46, представляющего собой отношение равновесной доли (HIBA)- при температуре t к равновесной доле (HIBA)- при 25°C в водных растворах α-HIBA и NH_4OH при $C_{\alpha\text{-HIBA}}$ =0.125 M от pH, приведено на рисунке 4.4.

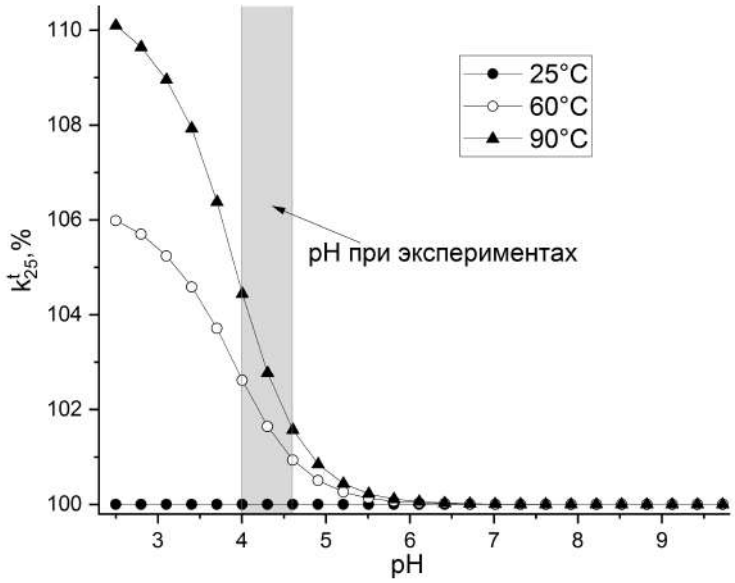


Рисунок 4.3 – Распределение отношения равновесных долей $(HIBA)^{-}$ при различных температурах к равновесной доле $(HIBA)^{-}$ при 25°C в водных растворах α-HIBA и NH_4OH при $C_{\alpha\text{-HIBA}}$ =0.125 M от pH, согласно расчетам.

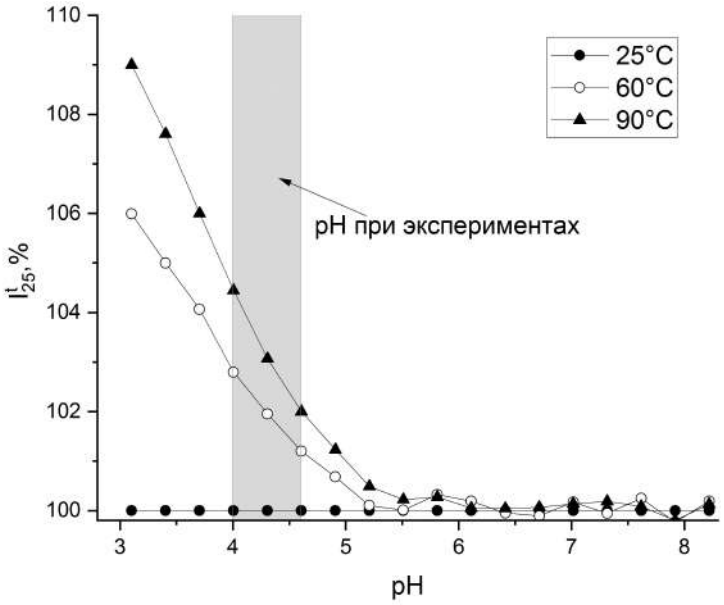


Рисунок 4.4 – Распределение отношения ионной силы при различных температурах к ионной силе при 25°C в водных растворах α-HIBA и NH_4OH при $C_{α\text{-HIBA}}$ =0.125 М от pH, согласно расчетам.

Анализируя графики 4.3 и 4.4 можно заключить, что с ростом pH раствора доля $(HIBA)^-$ возрастает при росте ионной силы. С ростом температуры относительная доля $(HIBA)^-$ возрастает в области проведения экспериментальных исследований, как и увеличение ионной силы раствора, при этом тенденция к снижению доли $(HIBA)^-$ от увеличения pH остается.

Распределение равновесных форм альфа-гидроксиизомасляной кислоты в водных растворах α-HIBA и NH_4OH при $C_{α\text{-HIBA}}$ =0.075 М от pH показано на рисунке 4.5, а распределение ионной силы при различных концентрациях α-HIBA – на рисунке 4.6

Для оценки влияния концентрации на изменение распределения равновесных форм альфа-гидроксиизомасляной кислоты введем параметр относительно концентрации 0,075М α-HIBA, распределение которой представлено на рисунке 4.7:

$$k^C_{0.075} = \frac{\alpha^C_{(HIBA)^-}}{\alpha^{0.075}_{(HIBA)^-}} \qquad (4.\ 47)$$

где $\alpha^C_{(HIBA)^-}$ – равновесная доля $(HIBA)^-$ при концентрации α-HIBA равной С, $\alpha^{0.075}_{(HIBA)^-}$ – равновесная доля $(HIBA)^-$ при концентрации α-HIBA равной 0,075М.

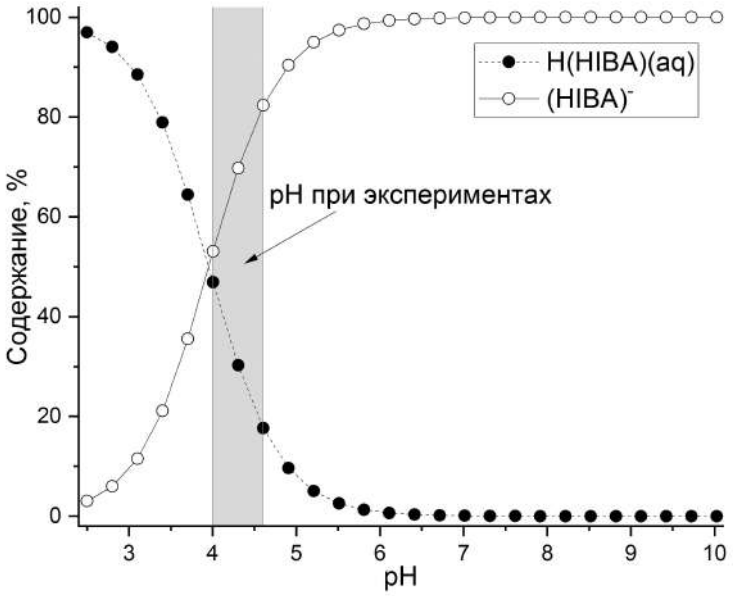


Рисунок 4.5 – Распределение равновесных форм альфа-гидроксиизомасляной кислоты в водных растворах α-HIBA и NH_4OH при $C_{α\text{-HIBA}}$ =0.075 М от pH, согласно расчетам.

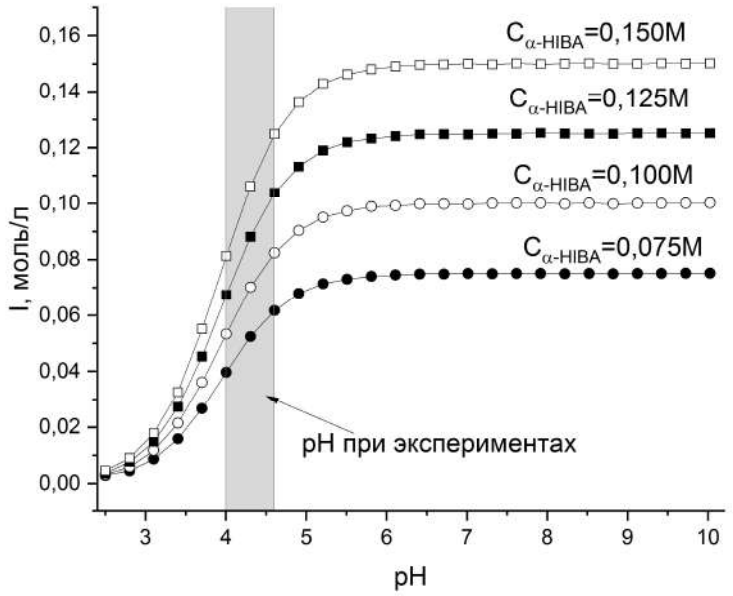


Рисунок 4.6 – Распределение ионной силы при различных концентрациях к α-HIBA при 25°C в водных растворах α-HIBA и NH_4OH от pH, согласно расчетам.

Из рисунка 4.6 видно, что с ростом концентрации от 0,075М до 0,150М увеличивается ионная сила раствора, с 0,040 М до 0,081 М при pH 4,0, с 0,052 М до 0,106 М при pH 4,3 и при pH 4.6 с 0,062 до 0,125М.

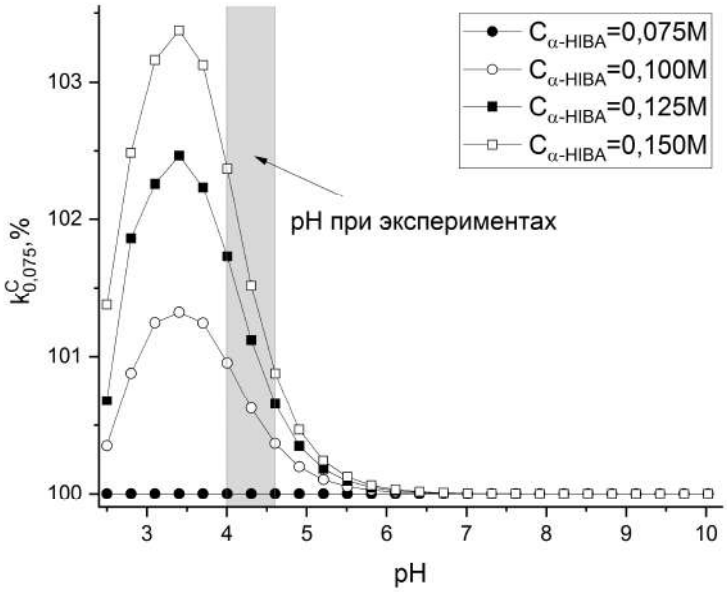
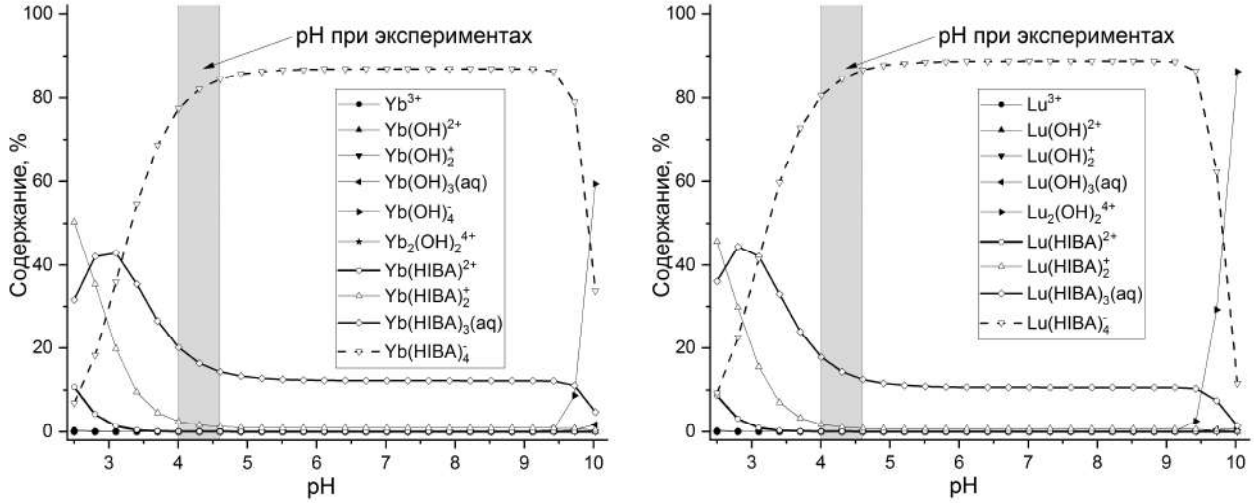


Рисунок 4.7 – Распределение отношения равновесных долей $(HIBA)^-$ при различных концентрациях к равновесной доле $(HIBA)^-$ при $C_{\alpha\text{-HIBA}}$ = 0,075M, t=25°C в водных растворах α-HIBA и NH_4OH от pH, согласно расчетам.

С ростом концентрации, как показано на рисунке 4.7, увеличивается доля $(HIBA)^-$ в диапазоне pH 4 до 4,6, при этом наблюдается тенденция к снижению доли $(HIBA)^-$ от увеличения pH.

Доли диссоциации комплексов иттербия и лютеция в равновесных условиях в зависимости от pH раствора показаны на рисунке 4.8 при ионной силе, приведенной на рисунке 4.9.



а) б)

Рисунок 4.8 – Распределение равновесных форм иттербия (а) и лютеция (б) в водных растворах Yb, Lu, α-HIBA и NH_4OH при $C_{\alpha\text{-HIBA}}$ =0.125 M, C_{Lu} = 86,7 нМ, C_{Yb} = 28,9 мкМ, t=25°C от pH, согласно расчетам.

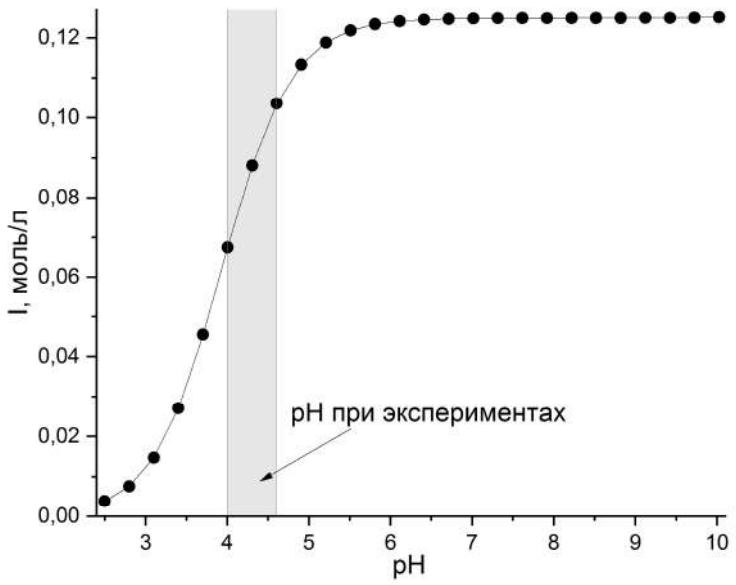


Рисунок 4.9 – Распределение ионной силы водного раствора Yb, Lu, α-HIBA и NH_4OH при $C_{\alpha\text{-HIBA}}$ =0.125 М, C_{Lu} = 86,7 нМ, C_{Yb} = 28,9 мкМ, t=25°C от pH, согласно расчетам.

Влияние температуры на изменение распределения равновесных форм комплексов иттербия с оксиизобутират ионом показано на рисунке 4.10. По оси ординат отложен параметр относительно температуры 25°C:

$$k_{25}^{t} = \frac{\alpha_{ML_i^n}^{t}}{\alpha_{ML_i^n}^{25}} \tag{4.48}$$

где $\alpha_{ML_i^n}^{t}$ – равновесная доля комплекса вида ML_i^n при температуре t, n – заряд комплекса, i – индекс, $\alpha_{ML_i^n}^{25}$ – равновесная доля комплекса вида ML_i^n при температуре 25°C.

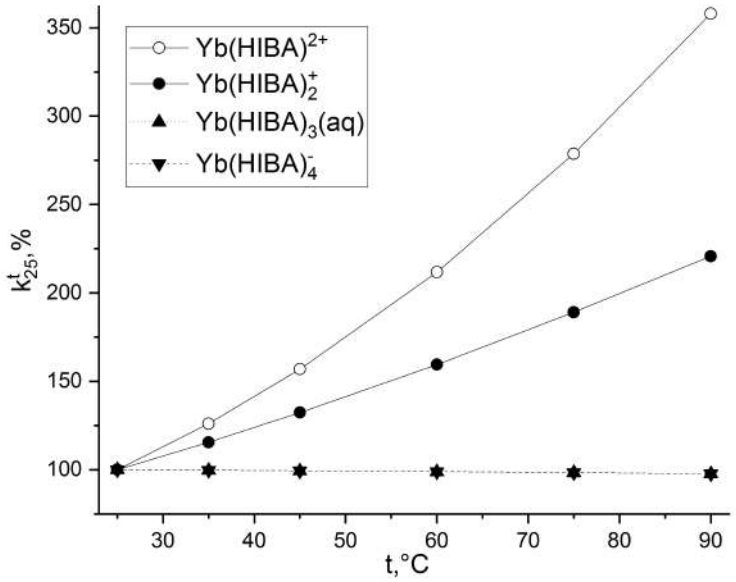
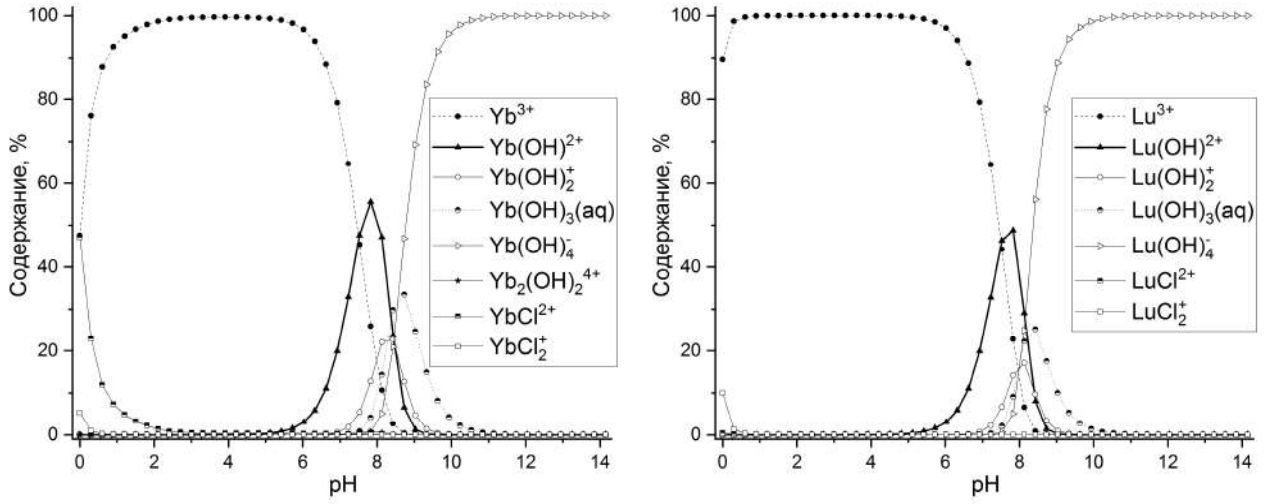


Рисунок 4.10 – Распределение отношения равновесных долей комплексов иттербия с оксиизобутират ионом при различных температурах к равновесной доле комплексов иттербия с оксиизобутират ионом в водных растворах Yb, α-HIBA и NH_4OH при $C_{\alpha\text{-HIBA}}$ =0.125 М, C_{Yb} = 28,9 мкМ, t=25°C от температуры, согласно расчетам.

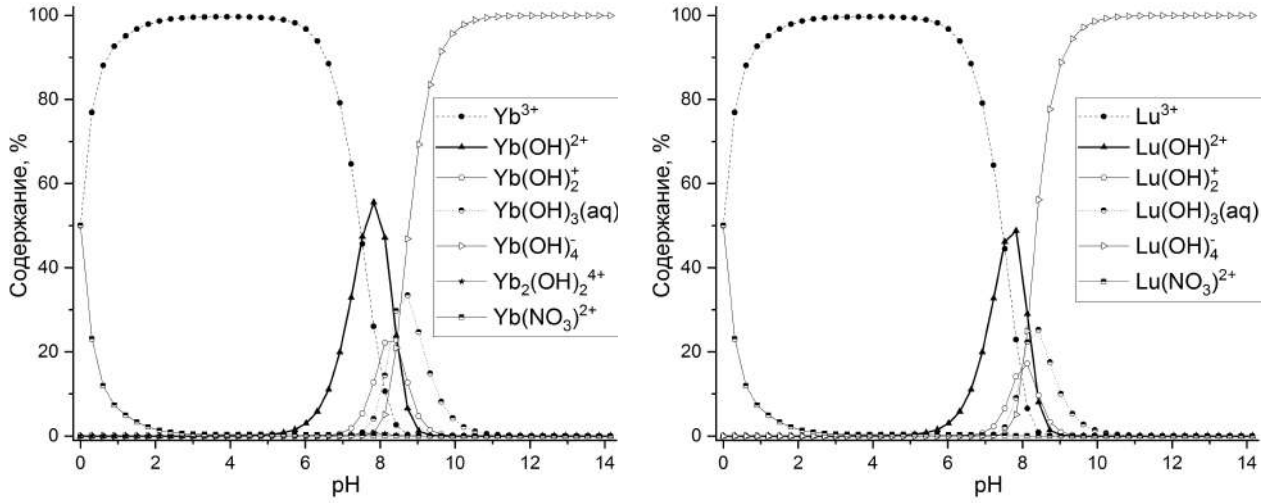
Как видно из рисунка 4.10, при увеличении температуры наблюдается увеличение доли положительно заряженных комплексов иттербия. Это дополнительно вносит вклад в увеличение времени выхода пика иттербия при его ионообменном разделении на сильнокислотной катионообменной смоле.

На рис. 4.11 и 4.12 представлены распределения равновесных форм иттербия и лютеция в водных растворах в зависимости от pH: на рис. 4.11 – для системы, содержащей Yb, Lu, HCl и NaOH, а на рис. 4.12 – для системы с Yb, Lu, HNO_3 и NaOH, соответствующей составу раствора, подаваемого в колонку для сорбции Lu и Yb. Концентрация лютеция бралась для расчетов равная 86,7 нМ, а иттербия – 28,9 мкМ.



а) б)

Рисунок 4.11 – Распределение равновесных форм иттербия (а) и лютеция (б) в водных растворах Yb, Lu, HCl и NaOH при C_{Lu} = 86,7 нМ, C_{Yb} = 28,9 мкМ, t=25°C от pH, согласно расчетам.



а) б)

Рисунок 4.12 – Распределение равновесных форм иттербия (а) и лютеция (б) в водных растворах Yb, Lu, HNO_3 и NaOH при C_{Lu} = 86,7 нМ, C_{Yb} = 28,9 мкМ, t=25°C от pH, согласно расчетам.

В обоих системах (см. рис. 4.11 и 4.12) для обоих элементов (Lu и Yb) наблюдается сходная картина гидролиза, которая является доминирующим процессом, определяющим химическое поведение при pH > 2. При pH < 6 основными формами являются свободные ионы Lu^{3+} и Yb^{3+}. В области pH 6 – 9

происходит последовательное замещение молекул воды в гидратной оболочке на гидроксильные группы, что приводит к образованию смеси положительно заряженных гидроксокомплексов: $Lu(OH)^{2+}$, $Lu(OH)_2^{+}$, $Yb(OH)^{2+}$, $Yb(OH)_2^{+}$, с максимумом концентрации нейтрального гидроксида в интервале pH 8.5-9.5. При дальнейшем увеличении щелочности (pH > 10) происходит полная депротонация и переход в отрицательно заряженные анионные комплексы $Lu(OH)_4^-$ и $Yb(OH)_4^-$, которые становятся практически единственными формами при pH > 12. Различие между системами проявляется в сильнокислой области (pH < 2), где влияние аниона кислоты максимально. В системе с HNO_3 нитратный комплекс $[Lu(NO_3)]^{2+}$ является доминирующей формой лютеция, и его концентрация примерно в 5 раз превышает суммарную концентрацию хлоридных комплексов в системе с HCl. Для иттербия в сильнокислой среде сродство к Cl^- и NO_3^- оказывается примерно одинаковым, о чем говорят близкие концентрации их комплексов. При этом для обоих металлов с ростом pH (уже с 0 до 2) концентрации всех анионных комплексов резко падают

Область потенциального выпадения осадка гидроксидов соответствует зоне существования нейтральных форм $Lu(OH)_3$ и $Yb(OH)_3$, то есть pH ~ 8-10, где риск коллоидообразования максимален. Однако, высокая удельная активность радионуклидов приводит к радиолизу воды и интенсивному образованию радиолитических продуктов, включая активные окислители и восстановители. В нейтральной среде это может способствовать образованию коллоидных форм, что крайне нежелательно для технологических процессов. Поэтому для предотвращения осаждения нуклидов рекомендуется проводить сорбцию в более кислых условиях с pH ~1-4, где элементы стабильно существуют в виде катионных форм (Lu^{3+}, Yb^{3+}), а также их хлоридных или нитратных комплексов), а радиолиз воды протекает менее интенсивно, за счет подавления гидролиза высокой концентрацией ионов H^+.

4.2 Определение характеристик разделения пары Lu-Yb в зависимости от температуры ионообменной колонки

Для исследования влияния температуры на разделение пары Lu-Yb, методика которого была описана в главе 2.6, был проведен ряд опытов при температурах элюирования 20-90°C на экспериментальной установке, схема которой представлена на рис. 2.8 . Полученные хроматографические профили представлены на рис. 4.13.

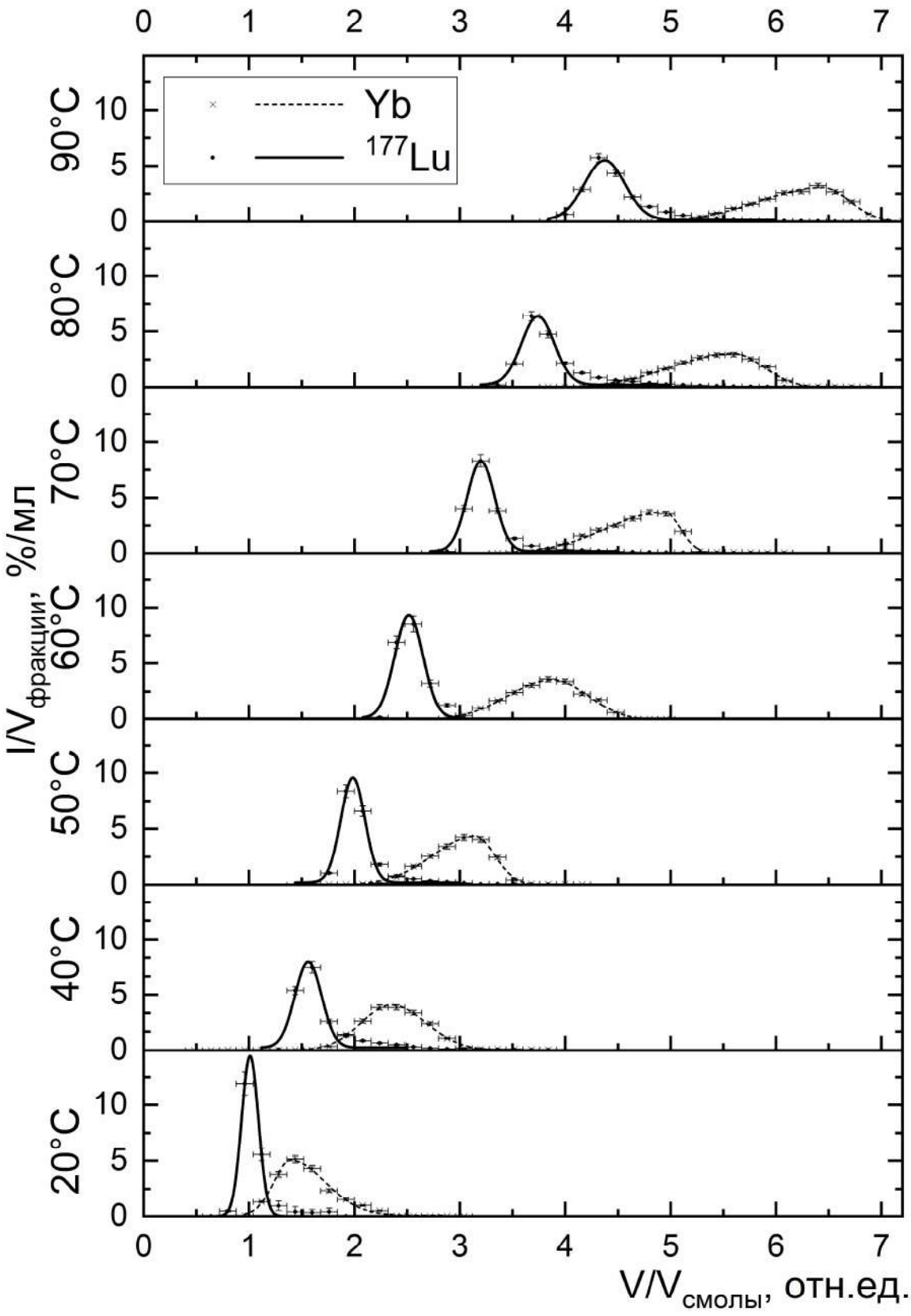


Рисунок 4.13 – Экспериментальные профили элюирования лютеция и иттербия с использованием термостатированной колонки: 1,5 см ID × 17 см. Условие: смола Dowex50WX8 (200−400 меш) с α-HIBA (C=0.125M, pH = 4,30).

Хроматографические профили лютеция аппроксимировались гауссовой функцией с коэффициентом детерминации R^2 более 0,96, тогда как для пиков иттербия применялась бигауссова аппроксимация с R^2 более 0,99.

Сравнение количеств теоретических тарелок, полученных по различным формулам, например $N = 8 \cdot \ln(2) \cdot \left(\frac{V_{max}}{W_{0.5}} \right)^2$ [39], показало расхождение менее 1% для лютеция и 46% для иттербия, что объясняется учетом асимметрии пика в формуле 2.8. Распределение высоты эквивалентной теоретической тарелки от температуры показано на рисунке 4.14

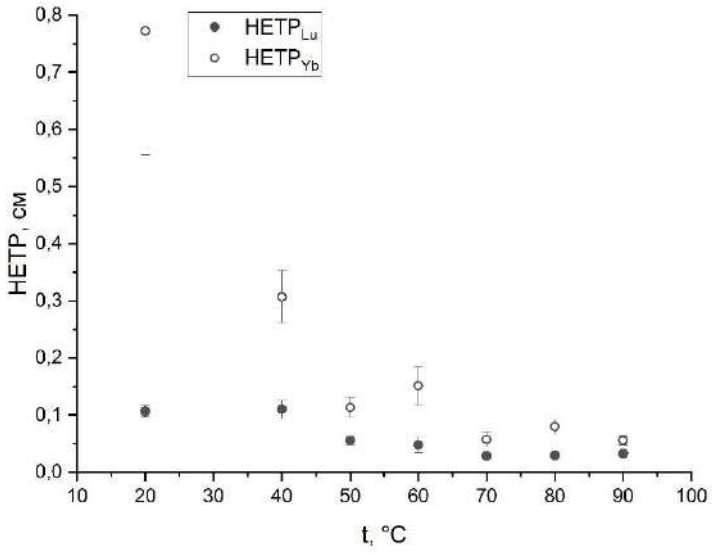


Рисунок 4.14 – Зависимость высоты эквивалентной теоретической тарелки от температуры для иттербия и лютеция

Коэффициент асимметрии для иттербия, показанный на рисунке 4.15, характеризующий форму хроматографического пика, дополнительно оказывает влияние на количество теоретических тарелок.

Разрешение между пиками, рассчитанное по уравнению 2.11, представлено на рисунке 4.15.

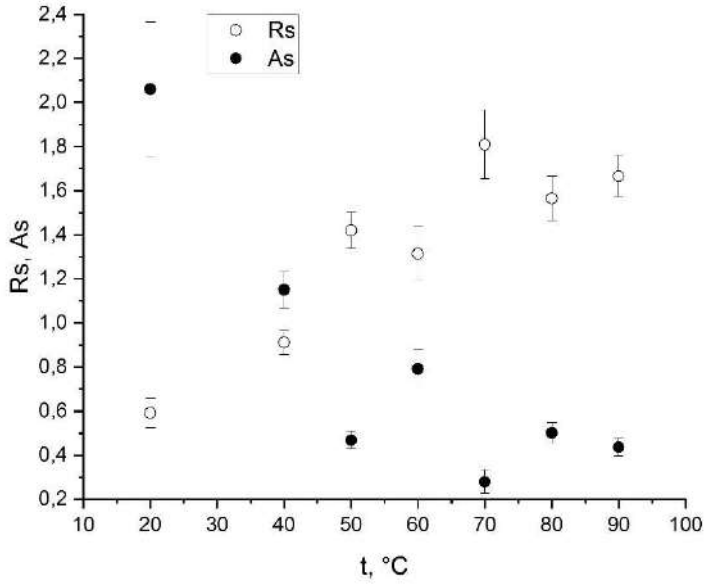


Рисунок 4.15 – Зависимость асимметрии иттербиевого пика и разрешения между лютецием и иттербием от температуры

Зависимость объема удерживания лютециевого и иттербиевого пиков, а также разница между максимумами разделяемых пиков от температуры представлена на рис. 4.16.

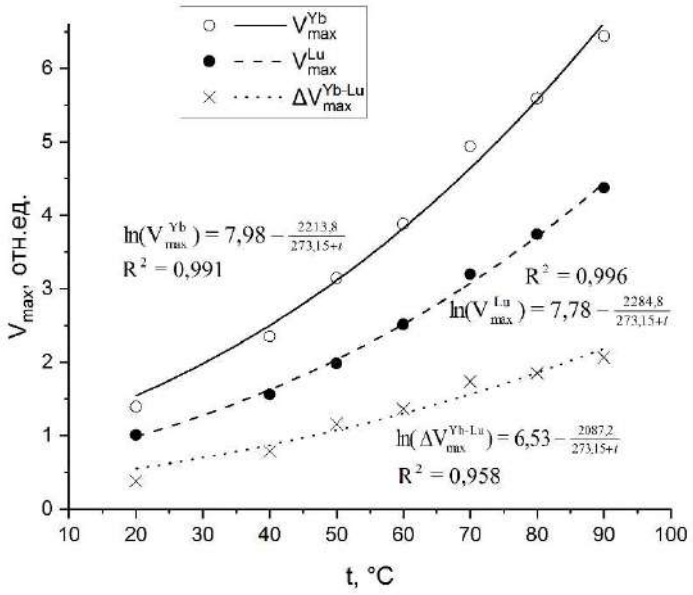


Рисунок 4.16 – Зависимость объема удержания лютециевого и иттербиевого пиков, разница между максимумами разделяемых пиков от температуры

Проводя аппроксимацию объемов удерживания пиков лютеция и иттербия в зависимости от температуры (см. рис. 4.16) при помощи уравнения Вант-Гоффа, можно получить следующие уравнения:

$$\ln\left(V_{\max}^{Yb}\right) = 7.98 - \frac{2213.8}{T} \qquad R^2 = 0.991 \qquad (4.49)$$

$$\ln\left(V_{\max}^{Lu}\right) = 7.78 - \frac{2284.8}{T} \qquad R^2 = 0.996 \qquad (4.50)$$

где $V_{\max}^{Lu}, V_{\max}^{Yb}$ —объем удерживания Lu и Yb соответственно, T — температура в °K.

Линейный характер графиков подтверждает применимость модели Вант-Гоффа в исследуемом диапазоне температур, что свидетельствует о том, что механизм удерживания ионов на сульфокатионитной смоле Dowex 50WX8 с α-гидроксиизомасляной кислотой (α-HIBA) в качестве элюента контролируется энтальпийным фактором.

Сравнение наклонов уравнений Вант-Гоффа (Yb^{3+}: -2313,7; Lu^{3+}: -2284,8) указывает на более отрицательное значение ΔH^0 сорбции для Yb^{3+}, что количественно подтверждает его более сильное связывание с ионообменной смолой по сравнению с Lu^{3+} в данной хроматографической системе.

Это объясняет наблюдаемое большее время удерживания Yb^{3+} по сравнению с Lu^{3+}, что согласуется с известным увеличением устойчивости комплексов лантаноидов с α-HIBA по мере уменьшения ионного радиуса по ряду Lu^{3+} к Yb^{3+}, приводящему к менее эффективной конкуренции элюента за ион Yb^{3+} и его более сильному удерживанию на катионите. Таким образом, полученные данные количественно подтверждают возможность эффективного температурного контроля для управления селективностью разделения Yb и Lu.

Изменение ширины пика на 0,1 от его высоты (FWTM) в зависимости от температуры приведено на рис.4.17:

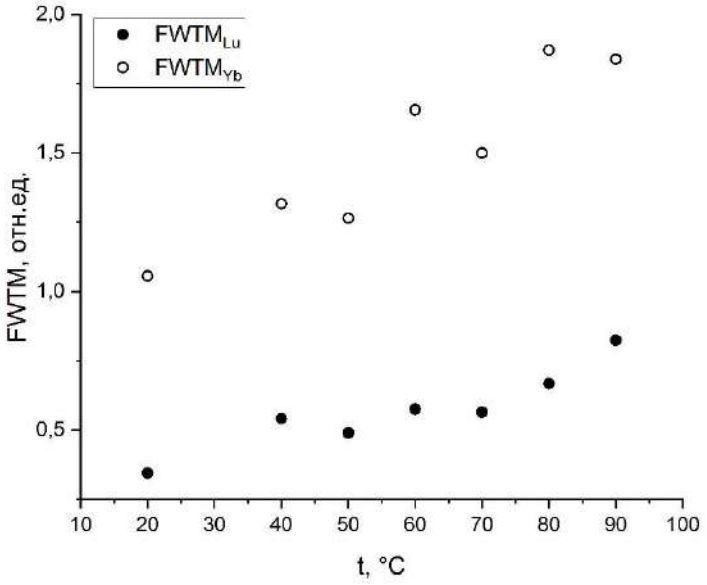


Рисунок 4.17 – Зависимость ширины лютециевого и иттербиевого пика на 0,1 от их высоты от температуры

Максимальный выход лютеция и иттербия во фракции в [%/мл] в зависимости от температуры приведен на рис. 4.18.

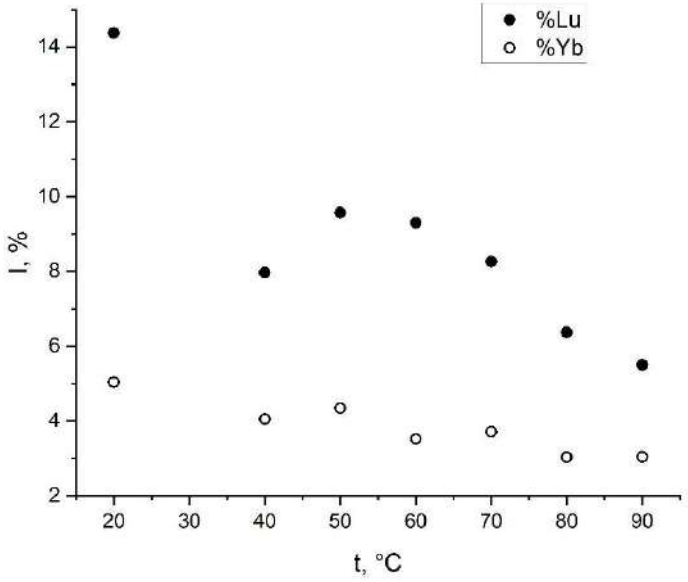


Рисунок 4.18 – Зависимость максимального выхода лютеция и иттербия во фракции от температуры

Повышение температуры ускоряет диффузию ионов, уменьшает константу устойчивости комплексов Lu и Yb с α-HIBA, следовательно, с ростом температуры эффективность разделения колонки должна улучшаться, высота, эквивалентной теоретической тарелки (HETP) уменьшается как видно из рис. 4.14, с 7,7 мм до 0,6 мм для иттербия и с 1,1 мм до 0,3 мм для лютеция, т.е.

$НЕТР_{Yb}$ уменьшается в 4 раза быстрее $НЕТР_{Lu}$, что может быть объяснено тем, что константа устойчивости комплекса Yb с α-HIBA уменьшается быстрее чем Lu-α-HIBA.

Из рисунка 4.16 следует, что при повышении температуры колонки с 20°C до 90°C происходит увеличение расстояния между максимумами пиков с 0,39 до 2,07 [$V_{max}/V_{смолы}$] соответственно, при этом наблюдается уширение пиков с 1,06 до 1,84 для иттербия и с 0,34 до 0,82 для лютеция (см. рис. 4.17), т.е. объем элюата в пике возрастает в 1,8 раз для иттербия, в 2,4 раз – для лютеция. Разрешение увеличивается с 0,6 до 1,7, при Rs>=1,5 [192], соответственно, можно говорить о полном (6σ) разделении лютеция и иттербия. С ростом температуры наблюдается изменение асимметрии иттербиевого пика с 2,1 для 20°C до 0,4 при 90°C, что свидетельствует о увеличении растянутости фронта пика Yb.

Зависимость объема удержания лютециевого и иттербиевого пиков от температуры хорошо описывается уравнением Вант Гоффа (см. уравнение 4.49, 4.50) с коэффициентом детерминации $R^2 = 0.99$.

С увеличением температуры максимальный выход лютеция и иттербия (см. рис. 4.18) во фракции уменьшается с 5 до 3% для иттербия и с 14,4 до 5,5% для лютеция в связи с последовательным уширением пика и увеличением объема удерживания.

4.3 Определение характеристик разделения Lu-Yb в зависимости от концентрации α-HIBA

Для исследования влияния концентрации лиганда на разделение пары Lu-Yb, методика которого была описана в главе 2.6, был проведен ряд опытов при концентрации α-HIBA 0.100-0.150M на экспериментальной установке, схема которой представлена на рис. 2.8 . Полученные хроматографические профили представлены на рис. 4.19.

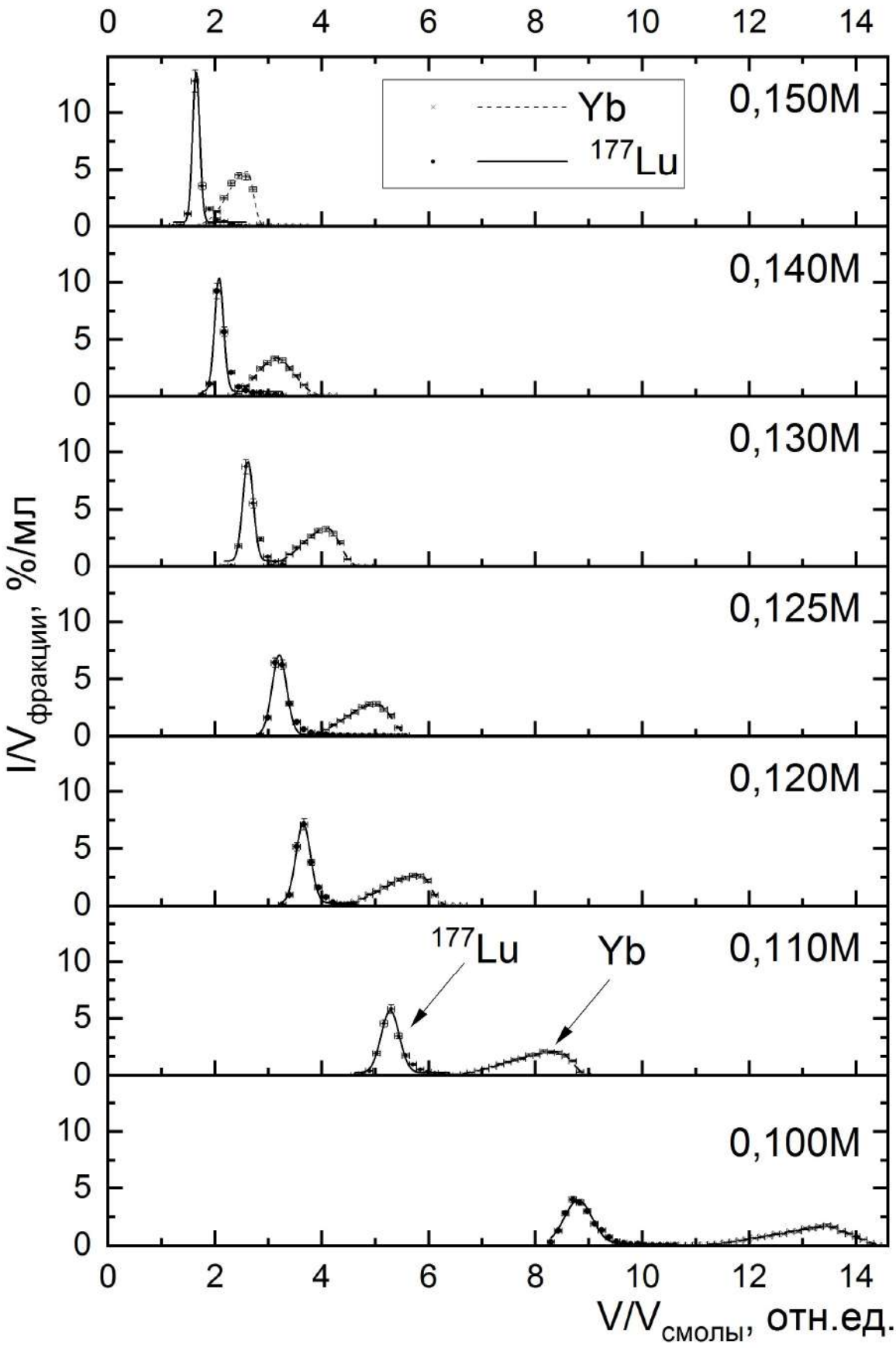


Рисунок 4.19 – Экспериментальные профили элюирования лютеция и иттербия с использованием термостатированной колонки: 1,5 см ID × 20 см. Условие: сорбент Dowex50WX8 (200−400 меш), α-HIBA (T=60°C, pH = 4,20).

Распределение высоты эквивалентной теоретической тарелки от температуры показано на рисунке 4.20.

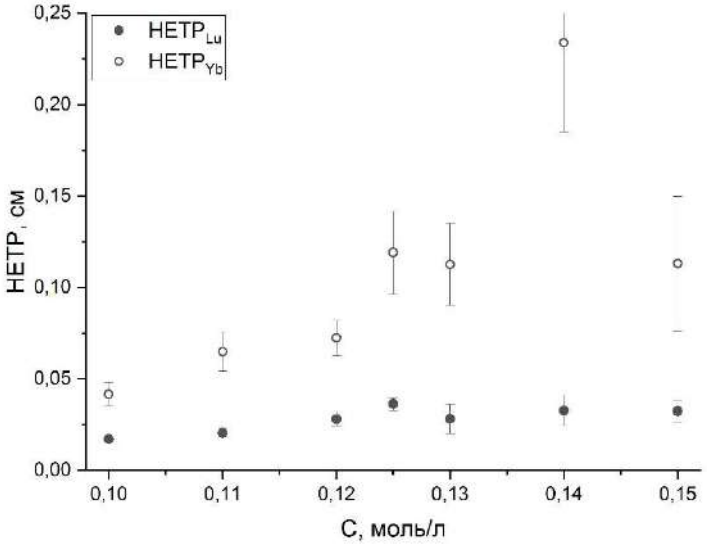


Рисунок 4.20 – Зависимость высоты эквивалентной теоретической тарелки от концентрации лиганда для иттербия и лютеция.

Коэффициент асимметрии, рассчитанный по уравнению 2.10, и разрешение между пиками, рассчитанное по уравнению 2.11, показано на рисунке 4.21.

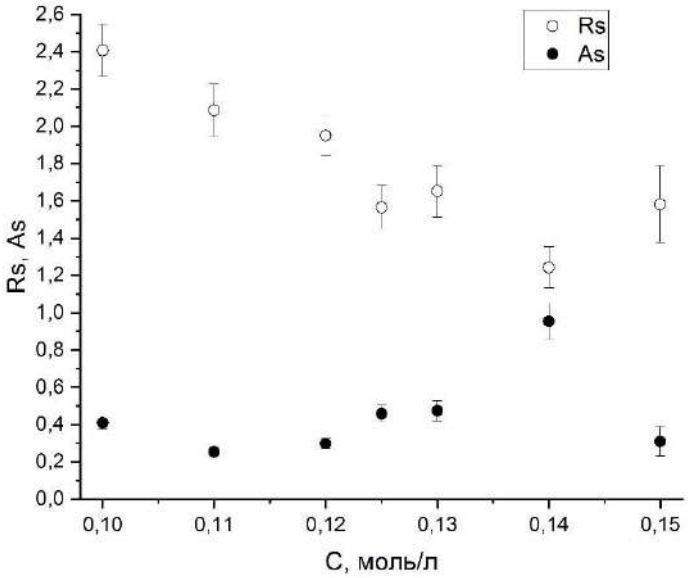


Рисунок 4.21 – Зависимость асимметрии иттербиевого пика и разрешения между лютецием и иттербием от концентрации лиганда

Зависимость объема удерживания лютециевого и иттербиевого пиков, а также разница между максимумами разделяемых пиков от концентрации лиганда представлена на рис. 4.22, а ширина соответствующих пиков (на 0,1 от его высоты) показана на рисунке 4.23.

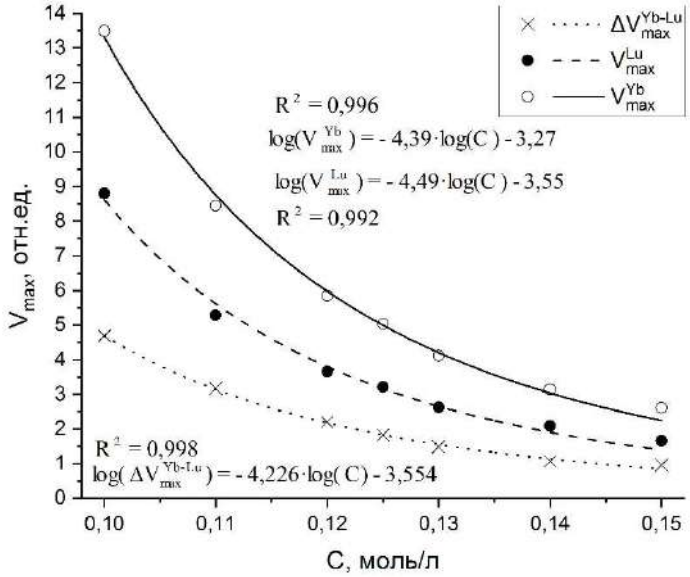


Рисунок 4.22 – Зависимость объема удержания лютециевого и иттербиевого пиков, разница между максимумами разделяемых пиков от концентрации лиганда

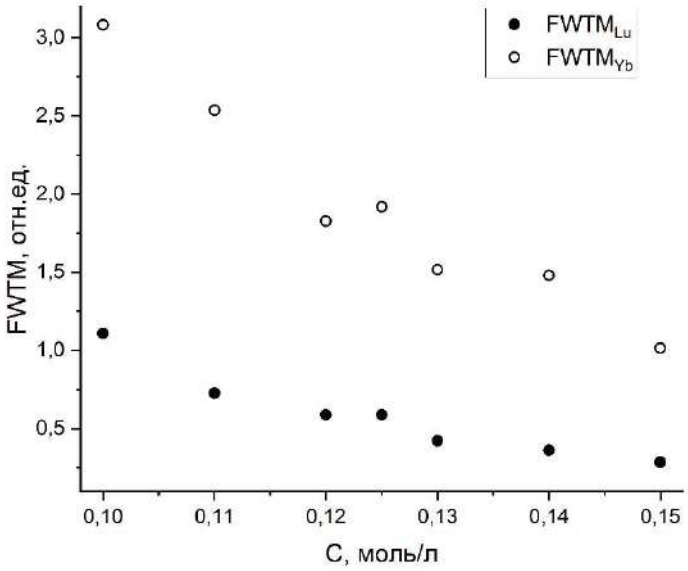


Рисунок 4.23 – Зависимость ширины лютециевого и иттербиевого пиков на 0,1 от их высоты от концентрации лиганда

Максимальный выход лютеция и иттербия во фракции в [%/мл] в зависимости от концентрации лиганда приведен на рис. 4.24.

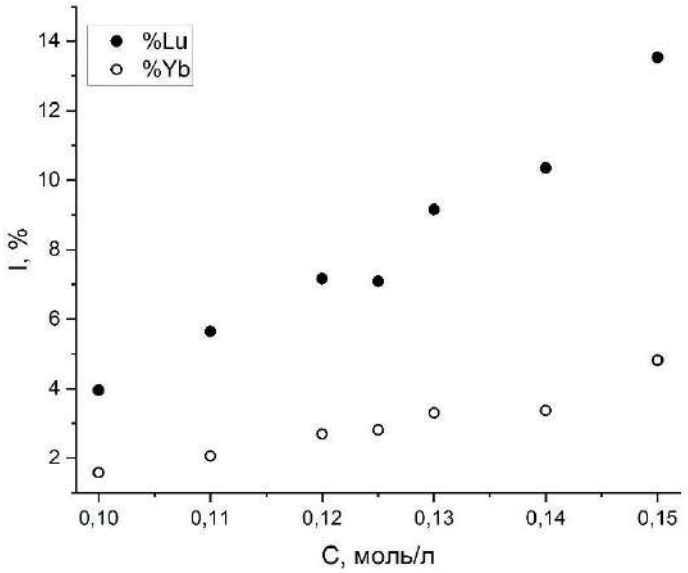


Рисунок 4.24 – Зависимость максимального выхода лютеция и иттербия во фракции от концентрации лиганда

Повышение концентрации альфа-гидроксиизомасляной кислоты увеличивает ионную силу раствора и смещает равновесие реакции в область образования гидроксиизобутират иона, и как следствие этого увеличиваются доли комплексов с иттербием и лютецием, позволяя уменьшить коэффициент удерживания, что согласуется с экспериментальными данными, приведенными на рисунке 4.22. При этом с ростом концентрации увеличивается максимальный выход фракций (рис. 4.24) для лютеция на 9,5%, а для иттербия – на 3%, что обусловлено уменьшением ширины пика лютеция в 3,1 раза, пика иттербия – в 4,8 раз (см. рис. 4.23). Высота эквивалентной теоретической тарелки (HETP) увеличивается, как видно из рис. 4.20 с 0,5мм до 2,3мм для иттербия и с 0,2мм до 0,3мм для лютеция, т.е. $HETP_{Yb}$ увеличивается в 1,7 раз быстрее $HETP_{Lu}$, что может быть объяснено тем, что константа устойчивости комплекса Yb с α-HIBA уменьшается быстрее, чем Lu-α-HIBA.

Показано, что при увеличении концентрации лиганда с 0,100 М до 0,150 М происходит уменьшение расстояния между максимумами пиков (рис. 4.22) с 4,64 до 0,98 [$V_{max}/V_{смолы}$] соответственно, при снижении разрешения (см. рис. 4.21) с 2,44 до 1,46 при Rs>=1.5 [192] можно говорить о полном (6σ) разделении лютеция и иттербия. С увеличением концентрации лиганда наблюдается незначительное изменение асимметрии пика иттербия,

характеризующееся резким увеличением значения при концентрации 0,140 М, что обусловлено выравниванием нисходящего фронта пика относительно восходящего.

Зависимость объема удержания лютециевого и иттербиевого пиков от концентрации, приведенного на рис. 4.22 имеет квадратичную зависимость и хорошо ею аппроксимируется с коэффициентом детерминации $R^2 = 0.99$.

4.4 Определение характеристик разделения в зависимости от pH α-HIBA

Для исследования влияния pH лиганда на разделение пары Lu-Yb, , методика которого была описана в главе 2.6, был проведен ряд опытов в диапазоне pH раствора α-HIBA подогнанным NH_4OH до 4.0-4.6, на экспериментальной установке, схема которой представлена на рис. 2.8 . Полученные хроматографические профили представлены на рис. 4.25.

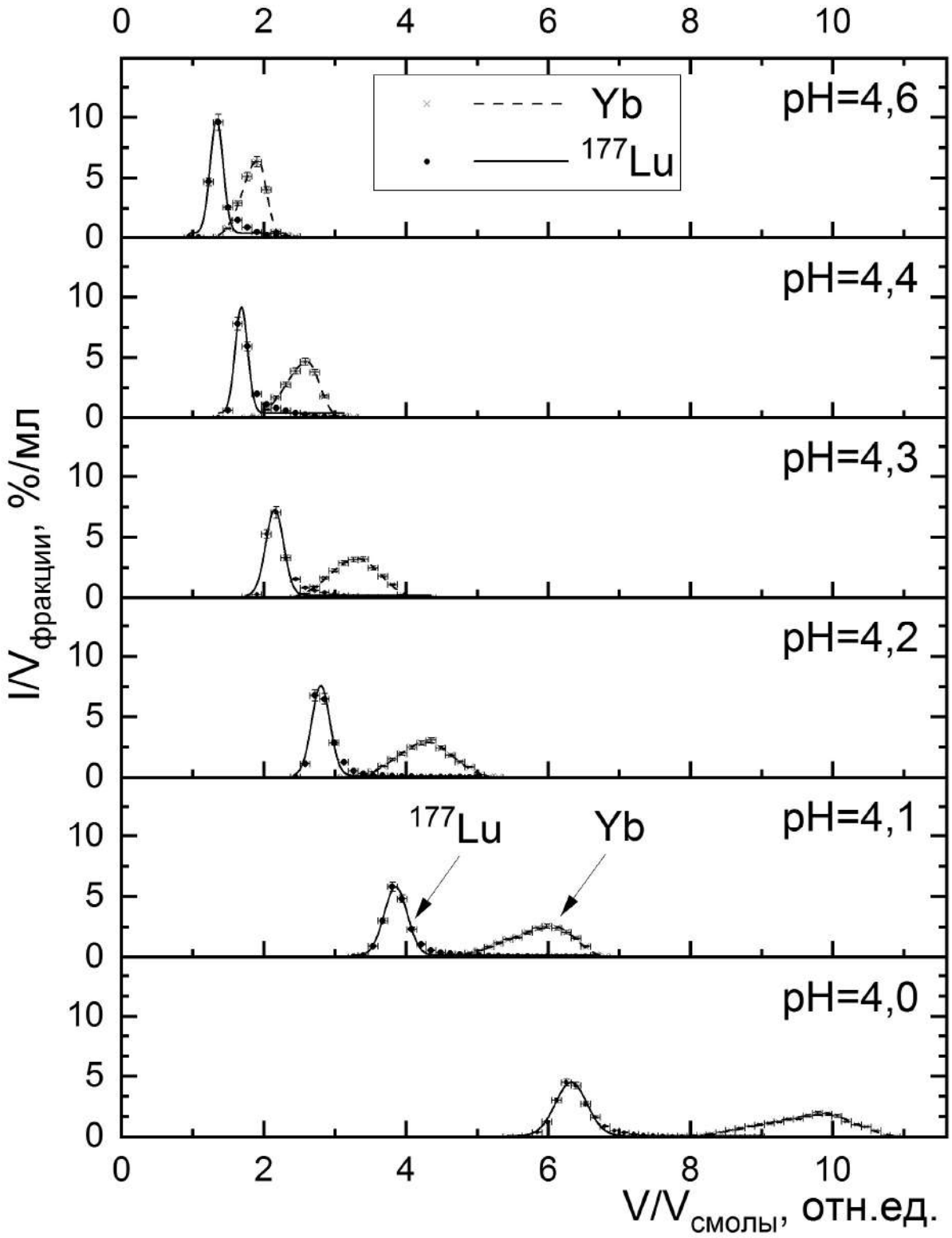


Рисунок 4.25 – Экспериментальные профили элюирования лютеция и иттербия с использованием термостатированной колонки: 1,5 см ID × 17 см. Условие: смола Dowex50WX8 (200−400 меш) с α-HIBA (C=60°C, C = 0,125M).

Распределение высоты эквивалентной теоретической тарелки от температуры показано на рисунке 4.26.

Коэффициент асимметрии, рассчитанный по уравнению 2.10, и разрешение между пиками, рассчитанное по уравнению 2.11, показано на рисунке 4.27.

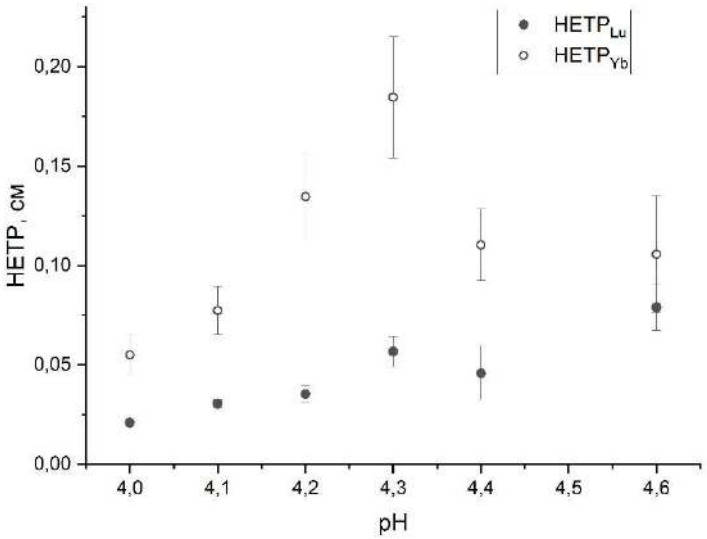


Рисунок 4.26 – Зависимость высоты эквивалентной теоретической тарелки от pH лиганда для иттербия и лютеция.

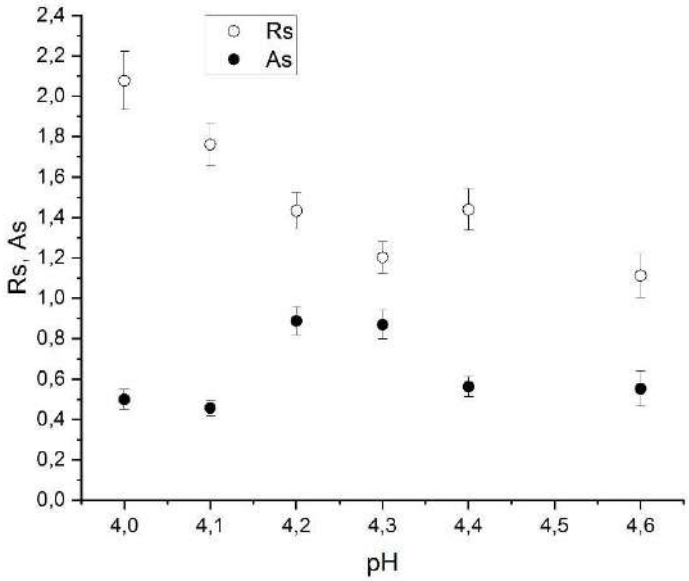


Рисунок 4.27 – Зависимость асимметрии иттербиевого пика и разрешения между лютецием и иттербием от pH лиганда

Зависимость объема удерживания лютециевого и иттербиевого пиков, а также разница между максимумами разделяемых пиков от pH лиганда

представлены на рис. 4.28, а ширина соответствующих пиков (на 0,1 от его высоты) показана на рисунке 4.29.

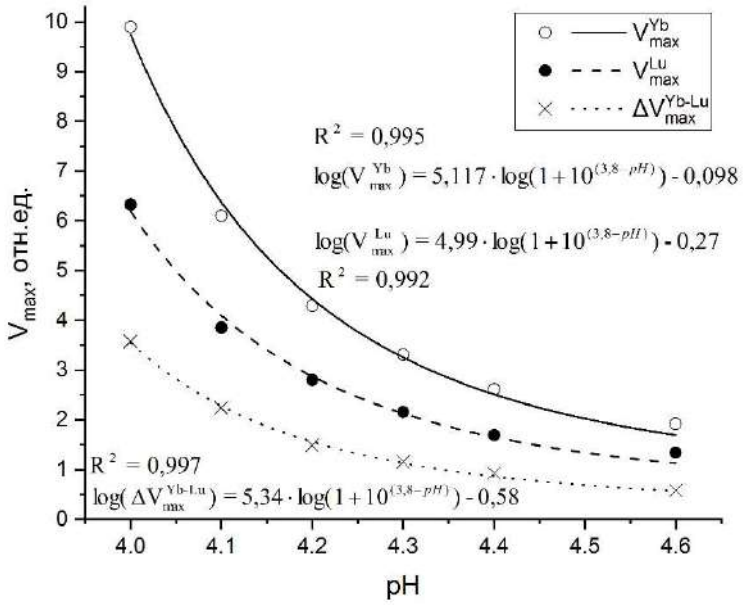


Рисунок 4.28 – Зависимость объема удержания лютециевого и иттербиевого пиков, разница между максимумами разделяемых пиков от pH лиганда

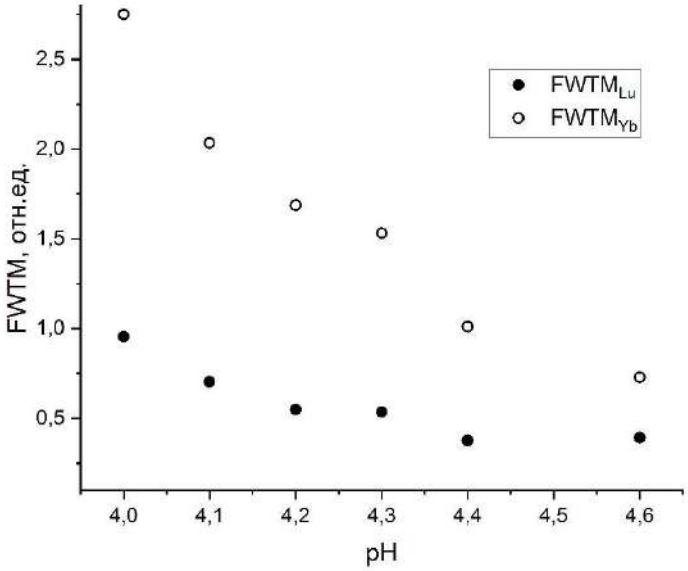


Рисунок 4.29 – Зависимость ширины лютециевого и иттербиевого пиков на 0,1 от их высоты от pH лиганда

Максимальный выход лютеция и иттербия во фракции в [%/мл] в зависимости от pH лиганда приведен на рис.4.30.

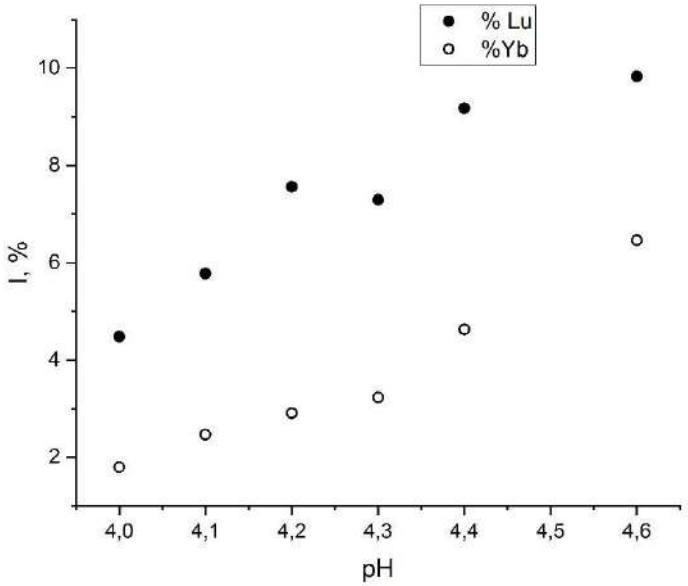


Рисунок 4.30 – Зависимость максимального выхода лютеция и иттербия во фракции от pH лиганда

Повышение pH элюента увеличивает степень диссоциации α-HIBA, соответственно, увеличивается доля альфа-гидроксиизобутират-иона $(HIBA)^-$, который сдвигает равновесие комплексообразования иттербия и лютеция в сторону образования комплексов. В конечном счете, изменение pH с 4,0 до 4,6 приводит к уменьшению коэффициентов удержания лютеция в 4,4 раза, иттербия в 4,1 раз, что можно увидеть на рисунке 4.28. С ростом pH эффективность колонки по отношению к лютецию падает, а по отношению к иттербию имеет максимальное ухудшение в районе pH=4.3, высота эквивалентной теоретической тарелки (HETP) увеличивается, что видно из рис. 4.26 с 0,5мм до 1,1 с максимумом в 1,8мм при pH=4.3 для иттербия и с 0,20мм до 0,75мм для лютеция, т.е. $HETP_{Yb}$ увеличивается в 1,5 раза быстрее $HETP_{Lu}$ (pH=4.3), что может быть объяснено тем, что константа устойчивости комплекса Yb с α-HIBA уменьшается быстрее, чем Lu-α-HIBA.

Показано, что при повышении pH элюента с 4,0 до 4,6 происходит уменьшение расстояния между максимумами пиков (рис. 4.28) с 3,42 до 0,66 [$V_{max}/V_{смолы}$] соответственно, и при этом наблюдается сужение пиков с 2,49 до 0,54 для иттербия и с 0,83 до 0,29 для лютеция (см. рис. 4.29), т.е. объем элюата в пике падает в 4,6 раз для иттербия, 2,9 раз для лютеция. Разрешение уменьшается с 2,1 до 1,1 (см. рис. 4.27), при Rs>=1.5 [192], т.е. можно говорить

о полном (6σ) разделении лютеция и иттербия. В диапазоне pH элюента с 4,2-4,3 (см. рис. 4.27) наблюдается практически симметричные пики иттербия с коэффициентом асимметрии с 0,88.

С увеличением pH элюента максимальный выход лютеция и иттербия, приведенный на рис. 4.30, во фракции возрастает с 1.5 до 6.1% для иттербия и с 4.5 до 9.9% для лютеция в связи с последовательным уменьшением объема удерживания и сужением пика.

Зависимость объема удержания лютециевого и иттербиевого пиков от pH элюента имеет квадратичную зависимость и хорошо ею аппроксимируется с коэффициентом детерминации $R^2 = 0.99$.

4.5 Определение характеристик разделения Lu-Yb при градиенте pH раствора α-HIBA

Для исследования влияния градиента pH элюента на разделение пары Lu-Yb, методика которого была описана в главе 2.6, был проведен ряд опытов с различными скоростями нарастания pH регулируемыми при помощи изменения объемов резервуара и смесителя. Отношение объемов смесителя и резервуаров было выбрано в диапазоне 0,3-1. Полученные хроматографические профили представлены на рис. 4.31.

Распределение высоты эквивалентной теоретической тарелки от температуры показано на рисунке 4.32.

Коэффициент асимметрии, рассчитанный по уравнению 2.10, и разрешение между пиками, рассчитанное по уравнению 2.11, показано на рисунке 4.33.

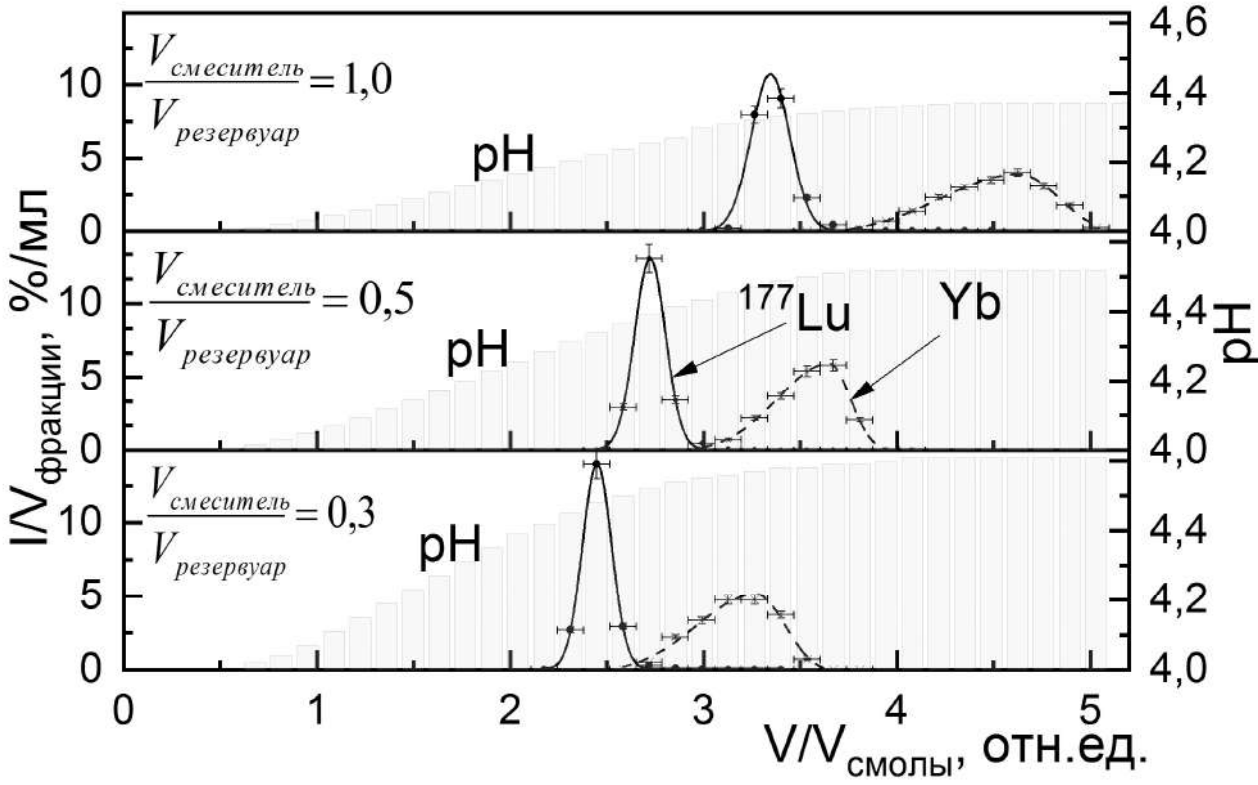


Рисунок 4.31 – Экспериментальные профили элюирования лютеция и иттербия с использованием термостатированной колонки: 1,5 см ID × 20 см. Условие: смола Dowex50WX8 (200−400 меш) с α-HIBA (C = 0,125M). pH элюата показано в виде гистограммы

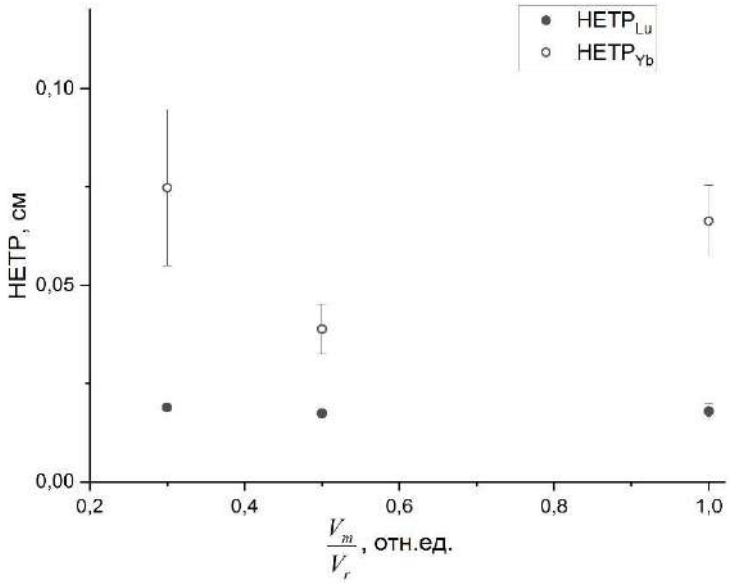


Рисунок 4.32 – Зависимость высоты эквивалентной теоретической тарелки от соотношения объемов смесителя и резервуара для иттербия и лютеция

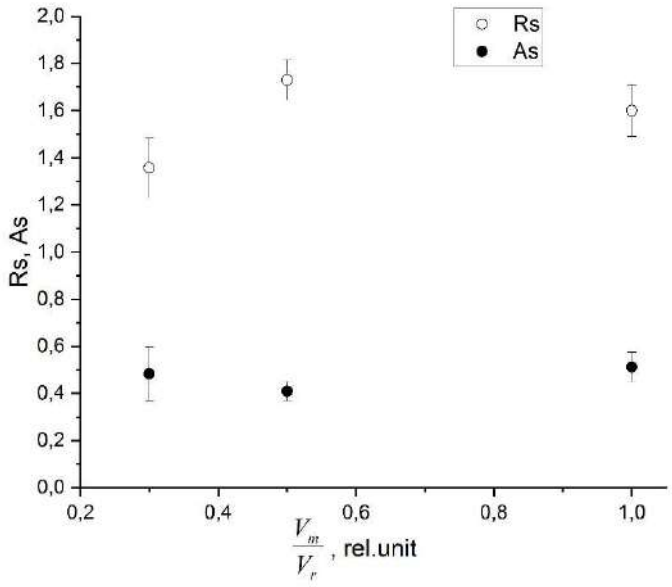


Рисунок 4.33 – Зависимость асимметрии иттербиевого пика и разрешения между лютецием и иттербием от соотношения объемов смесителя и резервуара

Зависимость объема удерживания лютециевого и иттербиевого пиков, а также разница между максимумами разделяемых пиков от соотношения объемов смесителя и резервуара представлена на рис. 4.34, а ширина соответствующих пиков (на 0,1 от его высоты) показана на рисунке 4.35.

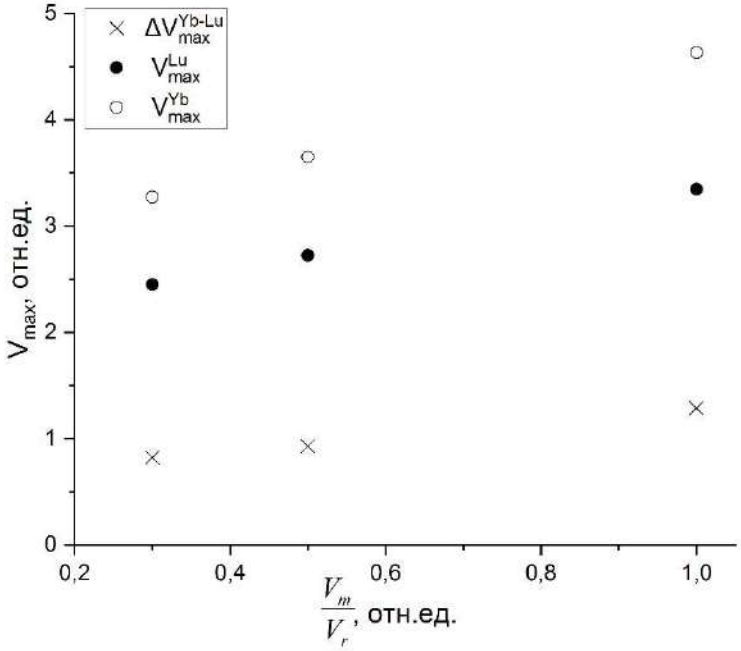


Рисунок 4.34 – Зависимость объема удержания лютециевого и иттербиевого пиков, разница между максимумами разделяемых пиков от соотношения объемов смесителя и резервуара

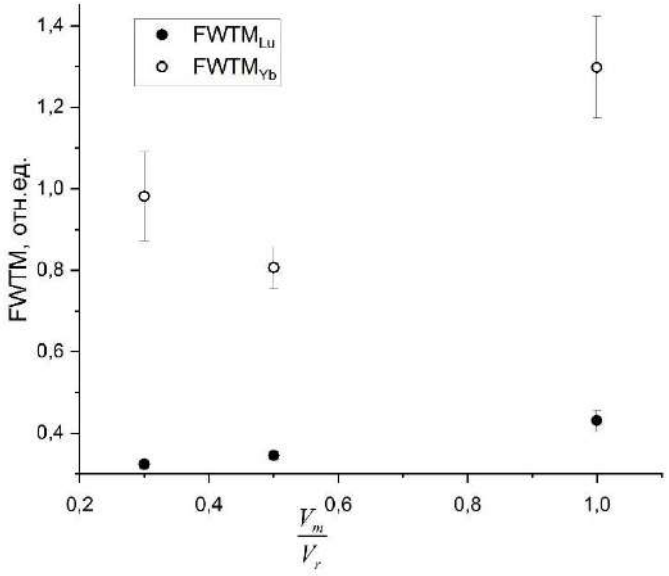


Рисунок 4.35 – Зависимость ширины лютециевого и иттербиевого пиков на 0,1 от их высоты от соотношения объемов смесителя и резервуара

Максимальный выход лютеция и иттербия во фракции в [%/мл] в зависимости от соотношения объемов смесителя и резервуара приведен на рис. 4.36.

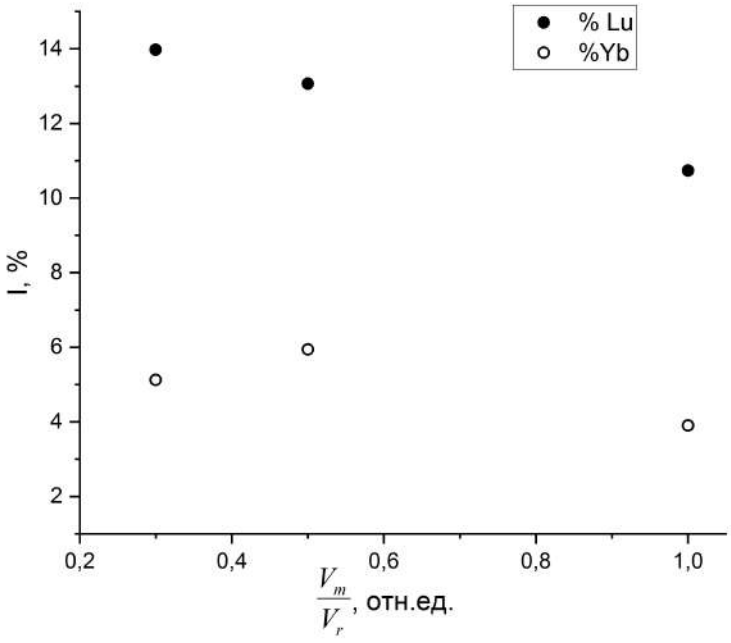


Рисунок 4.36 – Зависимость максимального выхода лютеция и иттербия во фракции от соотношения объемов смесителя и резервуара

При положительном градиенте pH элюента наблюдается улучшение разделения за меньшее время по сравнению с изократическим режимом. При

использовании градиентного элюирования по pH высота, эквивалентная теоретической тарелке (HETP), составляет ~0,4–1,0 мм для иттербия и ~0,16 мм для лютеция (рис. 4.32). Полученные значения $HETP_{Yb}$ и $HETP_{Lu}$ сопоставимы с таковыми в изократическом режиме при pH=4,0 (рис. 4.26), однако объемы удержания для лютеция и иттербия снижаются в 1,8–2,4 и 2,0–2,9 раза соответственно. Ширина пиков при выбранных параметрах градиентного режимов сопоставима с шириной пиков в изократическом режиме с pH>4.4.

Показано, что при увеличении ($V_{смесителя}/V_{резервуар}$) с 0,3 до 1, происходит увеличение расстояния между максимумами пиков (рис. 4.34) с 0,81 до 1,28 [$V_{max}/V_{смолы}$] соответственно. При сравнении с изократическим режимом такие расстояния достигаются для диапазона pH 4,37-4,26 (см. рис. 4.28).

Наибольшее разрешение (см. рис. 4.33) достигается при $V_{смесителя}/V_{резервуар}$ = 0,5, и составляет 1,7, что >1.5 [192], т.е. можно говорить о полном (6σ) разделении лютеция и иттербия. Такое разрешение достигается в изократическом режиме с pH<4.1 (см. рис. 4.27) при объеме удержания лютеция в 1,6 раз большем, чем при градиентном режиме.

С увеличением ($V_{смесителя}/V_{резервуар}$) с 0,3 до 1 максимальный выход (см. рис. 4.36) во фракции падает с 14 до 10,8% для лютеция, а для иттербия измениется с 5 до 4% с максимумом в 6% при отношении ($V_{смесителя}/V_{резервуар}$) составляющем 0,5. Выход при изученном градиентном режиме сопоставим выходам при изократическом режиме при pH>4.4 (см. рис. 4.30) для иттербия и pH>4,6 для лютеция.

4.6 Выводы по главе 4

1. Методом математического моделирования в программном комплексе CHEAQS Next определено распределение равновесных форм α-HIBA, а также ее комплексов с ионами Lu^{3+} и Yb^{3+} в зависимости от pH, температуры и концентрации лиганда. Установлено, что в диапазоне pH проведения экспериментов 4,0–4,6 доминирующей формой лиганда является анион $HIBA^-$, доля которого возрастает с увеличением pH и температуры. Показано, что с ростом температуры увеличивается доля положительно заряженных комплексов Yb, что дополнительно влияет на его хроматографическое поведение.

2. Экспериментально исследовано влияние трех параметров на эффективность хроматографического разделения:

- Температура (20–90 °C): Повышение температуры приводит к значительному улучшению кинетики процесса: высота эквивалентной теоретической тарелки (HETP) уменьшается для Yb в 12.8 раз (с 7.7 до 0.6 мм), а для Lu – в 3.7 раза (с 1.1 до 0.3 мм). Разрешение (Rs) увеличивается с 0.6 до 1.7, что соответствует полному базовому разделению (6σ) при 90 °C. Зависимость удерживания от температуры удовлетворительно описывается уравнением Вант-Гоффа;
- Концентрация α-HIBA (0,100–0,150 M): Увеличение концентрации лиганда снижает объемы удерживания обоих ионов вследствие усиления комплексообразования. Однако при этом снижается разрешение (с 2.44 до 1.46) из-за быстрого уменьшения расстояния между пиками (с 4.64 до 0.98 $V_{max}/V_{смолы}$) по сравнению с их сужением;
- pH элюента (4,0–4,6): Повышение pH увеличивает степень диссоциации α-HIBA и долю аниона $HIBA^-$, что повышает комплексообразование и сокращает время элюирования. При этом разрешение падает с 2.1 до 1.1, но достигаются существенное сужение пиков и увеличение максимального выхода продукта во фракции.

3. Апробирован градиентный режим элюирования с повышением pH. Показано, что данный подход позволяет достичь полного разделения (Rs = 1.7) при значительно меньших объемах элюента и времени разделения по сравнению

с изократическим режимом. Оптимальное соотношение объемов смесителя и резервуара (V_c/V_p) для формирования градиента составляет 0,5 из рассмотренных вариантов.

4. Установлены параметры для эффективного и быстрого разделения микроколичеств Lu от макроколичеств Yb: температура 60–90 °C, концентрация α-HIBA 0,120-0,130 M, pH ~4,1–4,3 в изократическом режиме или градиент pH от 4,0 при $V_c/V_p = 0,5$. В этих условиях обеспечиваются приемлемое разрешение (Rs > 1.5), время разделения и максимальный выход целевого продукта во фракции.

Таким образом, проведенные исследования позволили установить количественные зависимости между параметрами элюирования (T, C, pH) и хроматографическими характеристиками (удерживание, эффективность, разрешение) для системы Lu/Yb – Dowex 50WX8 – α-HIBA. Полученные результаты являются фундаментальной основой для разработки высокопроизводительной методики препаративного выделения ^{177}Lu из облученных иттербиевых мишеней.

ГЛАВА 5 РАЗРАБОТКА ТЕХНОЛОГИИ ХРОМАТОГРАФИЧЕСКОГО ВЫДЕЛЕНИЯ LU-177 БЕЗ НОСИТЕЛЯ ИЗ ИТТЕРБИЕВОЙ МИШЕНИ

Технологическая линия хроматографического выделения лютеция-177 из иттербиевой мишени рассчитана на получение из одной мишени до 7 доз и может быть масштабирована при замене узла разделения лютеция и иттербия (ИК-1, ИК-4). Технологическую схему производства лютеция-177 условно разделяют на следующие узлы:

– изготовление мишени из обогащенного оксида иттербия-176 и облучение ее в реакторе;

– вскрытие облученной мишени и ее растворение;

– выделение следовых количеств лютеция-177 из мишени и приготовление раствора хлорида лютеция;

– фасование раствора лютеция-177 по флаконам и их стерилизация;

– комплектация транспортного упаковочного комплекта, маркировка, упаковка и отправка готовой продукции.

Технологическая схема включает в себя также стадии регенерации обогащенной иттербиевой мишени.

В последующих разделах приведенные технологические, аппаратурные, химические схемы получения целевого радионуклида ^{177}Lu получены в соответствии со стандартными требованиями на ОСТ 64-02-003.

5.1 Технологическая схема получения $^{177}LuCl_3$ в растворе 0,04М HCl

Технологическая схема получения $^{177}LuCl_3$ в растворе 0,04М HCl приведена на рисунке 5.2. В схеме используются условные обозначения, указанные на рисунке 5.1, и следующие сокращения:

ВР - стадии вспомогательных работ;

ТП - стадии основного технологического процесса;

ПО - стадии обезвреживания и переработки отходов;

УМО – стадии упаковки и маркировки.

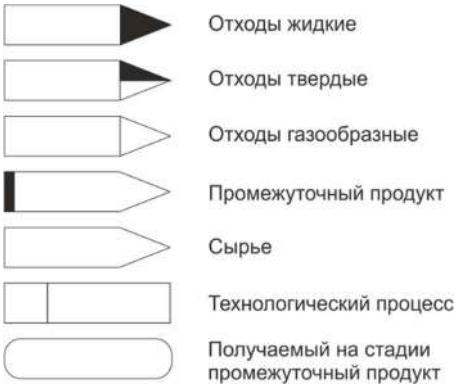


Рисунок 5.1 – Условные обозначения на технологических схемах

Каждая из стадий имеет свою схему, например, стадия ТП 11 по контролю качества показана на рисунке 5.3.

В соответствии с общей технологической схемой, приведенной на рис. 5.2, для проведения дистанционного разделения лютеция-177 и иттербия была предложена аппаратурная схема производства, представленная на рисунке 5.4 и включающая в себя все стадии технологической схемы. Спецификация используемого оборудования приведена в таблице 5.1. Схема последовательности химических реакций и условий, необходимых для превращения исходных веществ в целевой продукт, и также регенерации мишенного материала показана на рисунке 5.5.

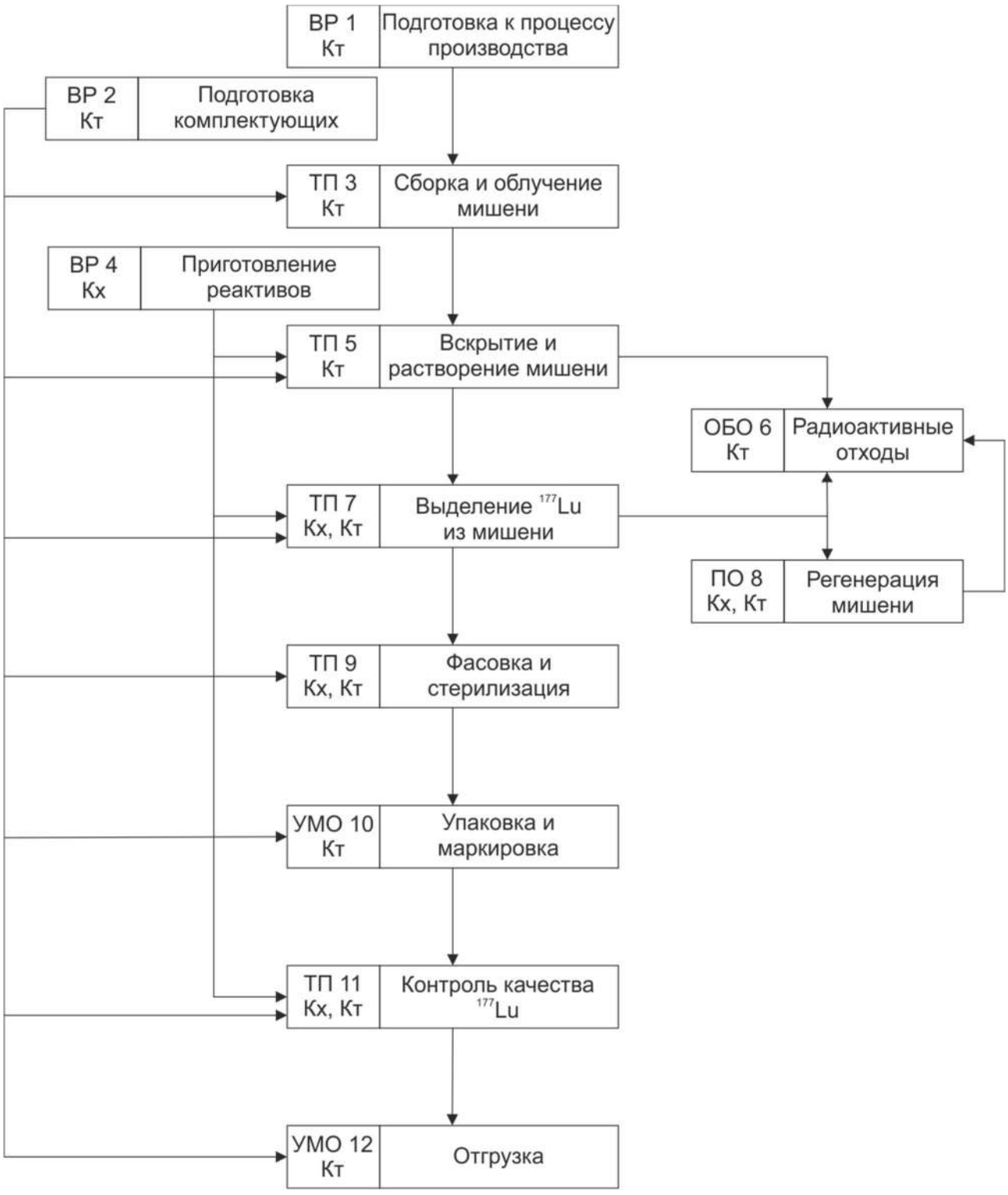


Рисунок 5.2 – Технологическая схема получения $^{177}LuCl_3$ в растворе 0,04М HCl

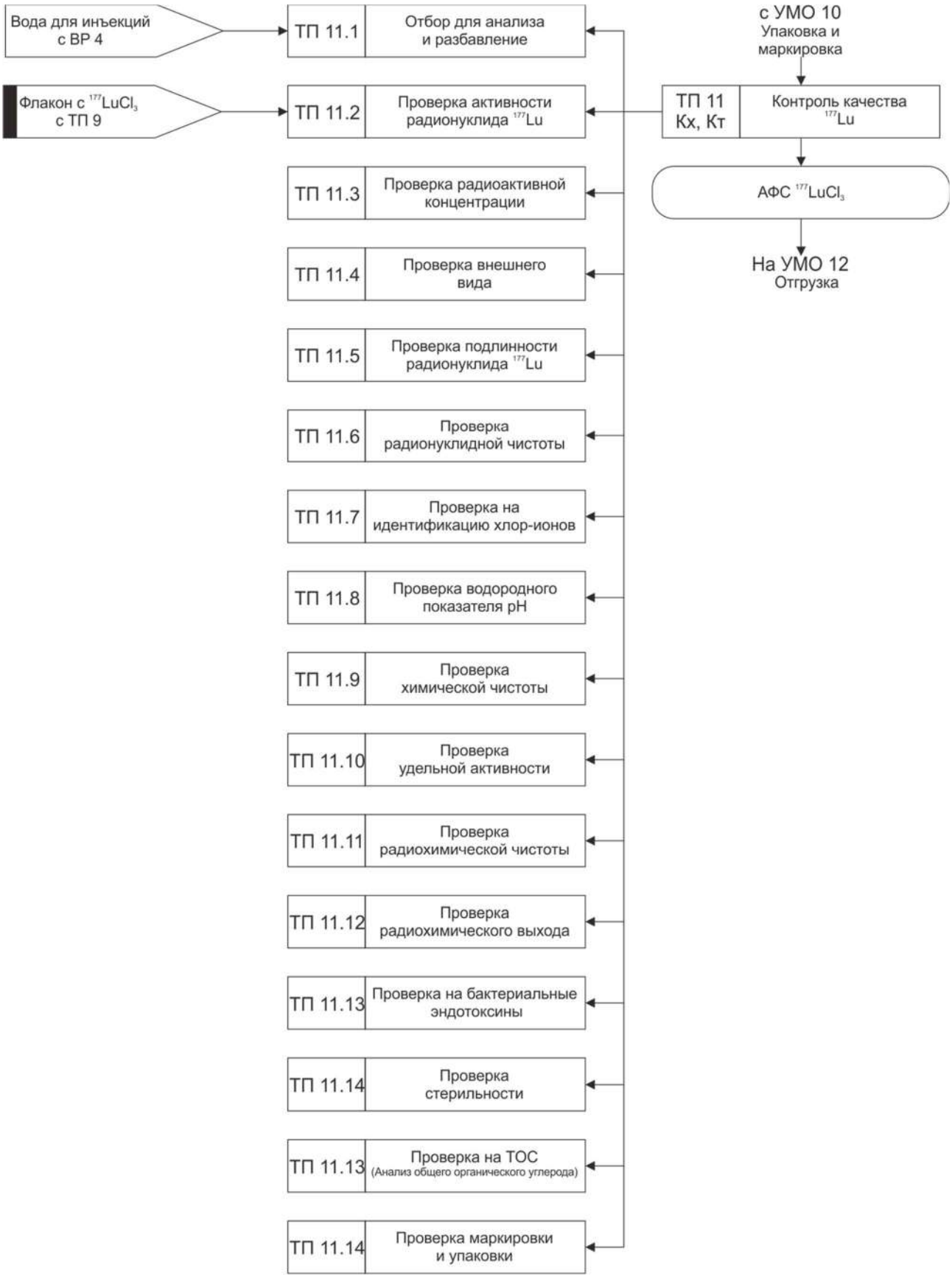


Рисунок 5.3 – Технологическая схема контроля качества ^{177}Lu

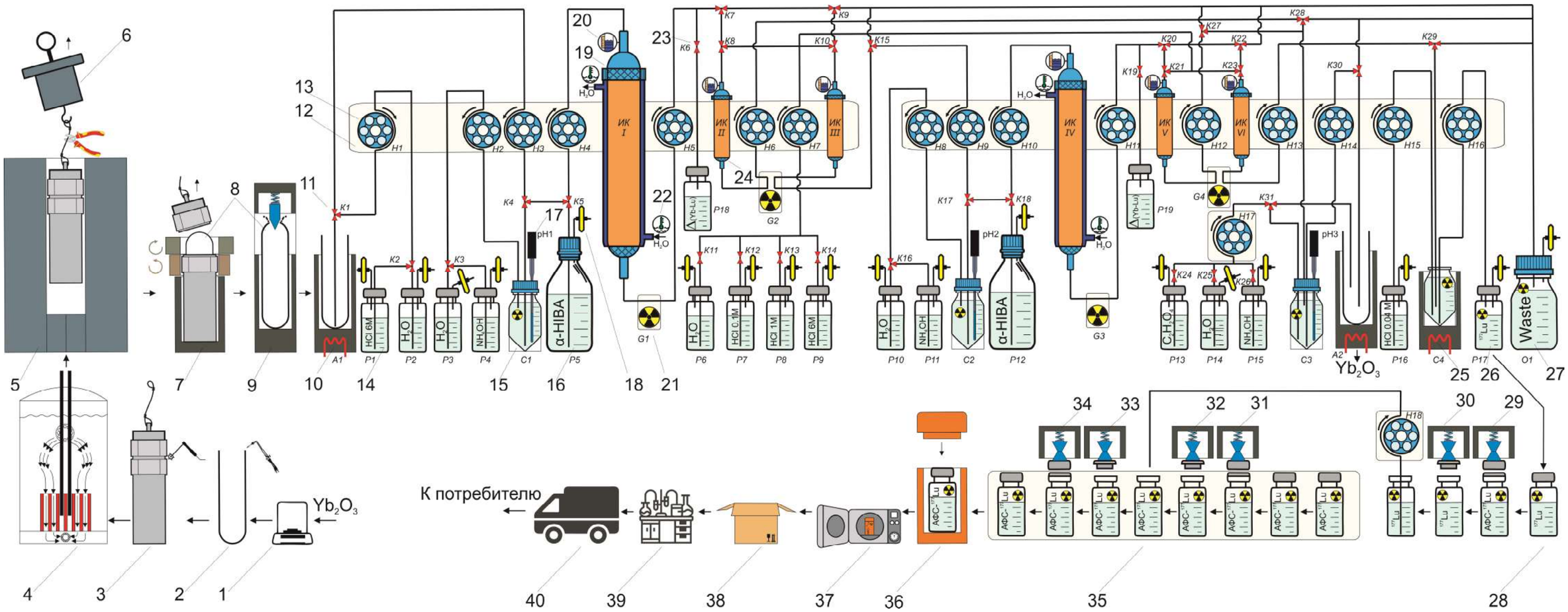


Рисунок 5.4 – Аппаратурная схема производства и спецификация оборудования

Таблица 5.1 – Спецификация оборудования

№	Название	№	Название	№	Название	№	Название
1	Весы	11	Клапан (трехходовой)	21	Устройство измерения радиоактивности	31	Декримпер колпачка
2	Кварцевая ампула (Запайка)	12	Крепежная планка колонок и клапанов	22	Датчик температуры	32	Извлекатель (Холдер) пробки
3	Алюминиевый пенал (Заварка)	13	Перистальтический насос	23	Клапан (двухходовой)	33	Установщик (Холдер) пробки
4	Ядерный реактор	14	Емкость для элюирования, промывки, растворения	24	Ионообменная концентрационная колонка	34	Кримпер колпачка
5	Транспортный контейнер	15	Емкость для смешивания, подгонки pH	25	Емкость для выпаривания и растворения	35	Устройство для фасования раствора
6	Крышка транспортного контейнера	16	Емкость для элюирования	26	Промежуточный раствор ^{177}Lu	36	Свинцовый контейнер
7	Устройство вскрытия пенала	17	pH-индикатор	27	Емкость для жидких отходов	37	Стерилизация
8	Ампула с облученным образцом	18	Фильтр	28	Промежуточный раствор ^{177}Lu	38	УКТ
9	Пробойник ампулы	19	Ионообменная разделительная колонка	29	Декримпер колпачка	39	Контроль качества продукции
10	Нагревательная плитка	20	Устройство измерения уровня	30	Извлекатель пробки	40	Отправка к потребителю

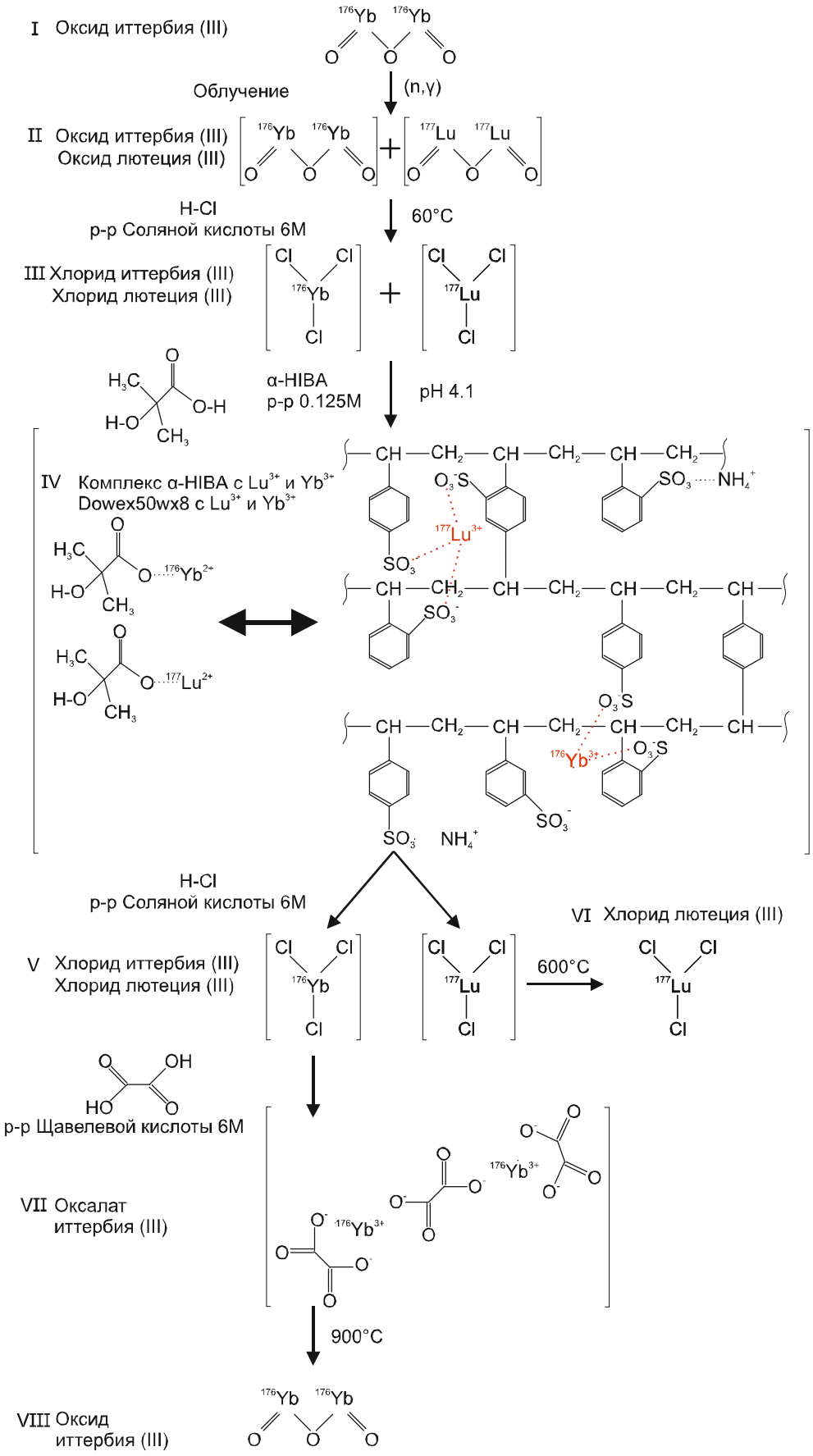


Рисунок 5.5 – Химическая схема получения $^{177}LuCl_3$ в растворе 0,04M HCl

5.2 Автоматизация технологии хроматографического выделения Lu-177

Система автоматизации технологического процесса радиохроматографии лютеция-177 была разработана на базе отечественного оборудования и программного обеспечения и выполнена на основе SCADA-системы Simple-Scada 2 при взаимодействии с реляционной базой данных, управляемой СУБД MySQL. SCADA-система получает информацию от технологических узлов при помощи протокола RTU Modbus через OPC сервер “Owen OPC Server”. Оборудование, имеющее протоколы, отличные от Modbus, соединяется посредством микроконтроллера, преобразующего нестандартные протоколы связи в протокол Modbus RTU. Структура системы автоматизации приведена на рисунке 5.6.

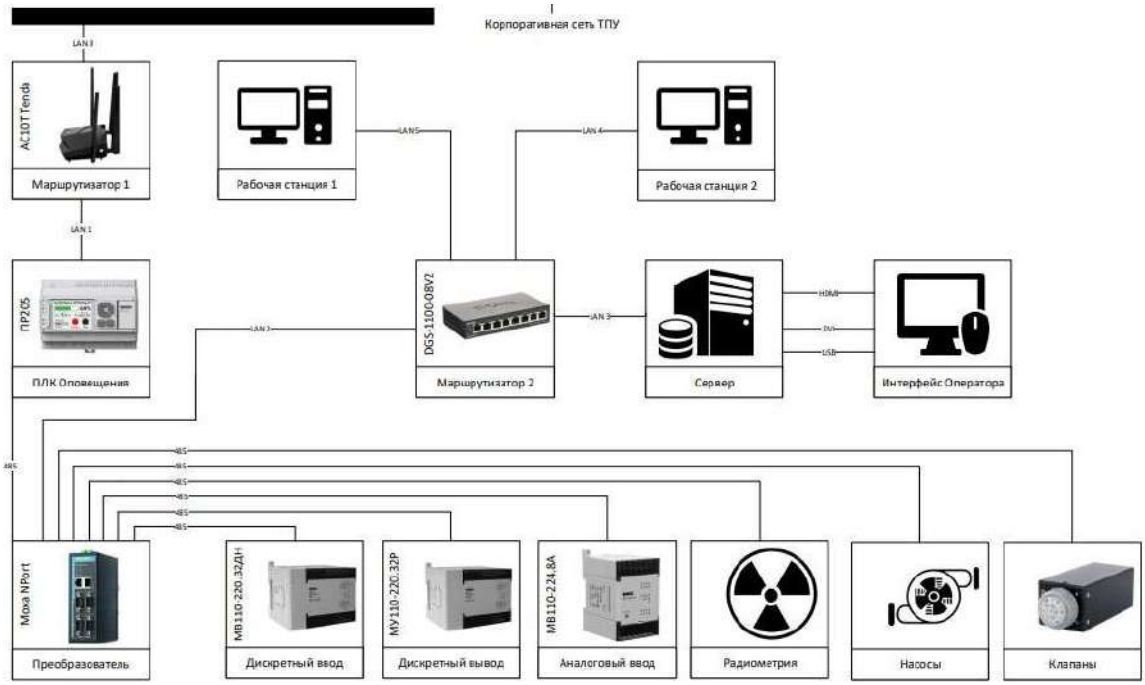


Рисунок 5.6 – Структура системы автоматизации

Модульная структура и высокая надежность компонентов обеспечивают устойчивость системы к одиночным отказам и обеспечивает возможность быстрой замены и гибкой настройки. Автоматизированная система выполняет функции автоматического и ручного управления процессом. Использована облачная автоматизация OwenCloud для осуществления удаленного доступа к мониторингу параметров. За обмен данными между системой и облачным сервисом отвечает

отдельный контроллер, не имеющий физической возможности воздействовать на технологический процесс, что обеспечивает недоступность системы для кибератак и несанкционированного доступа.

Основными задачами автоматизированной системы являются обеспечение бесперебойной работы технологического процесса, снижение дозовой нагрузки на оператора, повышение стабильности параметров конечного продукта. Возможность контроля над технологическим процессом и управление исполнительными механизмами предусмотрена из трех помещений: операторской горячей камеры, пультовой управления, расположенной в помещении постоянного пребывания и лаборатории в здании ядерного реактора. Удаленный мониторинг параметров без управления реализован при помощи облачной автоматизации OwenCloud и может осуществляться из любого места. Дистанционный контроль может осуществляться из любого места, имеющего доступ к сети интернет. Данный набор функций не только снижает дозовую нагрузку на персонал, но позволяет сократить время реакции оператора на запросы системы, корректируя работу компонентов при необходимости. Система может работать в режиме дистанционного управления или в режиме местного управления. Переключение между режимами управления осуществляется при помощи переключателя на панели горячей камеры. Местное управление может производиться в ручном режиме при помощи управления кнопками, соответствующими тем или иным клапанам, насосным агрегатам, нагревателям. Дистанционное управление может производиться в трех режимах: ручной, автоматизированный, автоматический. Для управления технологическим процессом и контроля параметров в операторской установлены 2 монитора, один из которых является сенсорным и отображает информацию о текущем технологическом этапе (рис 5.7).

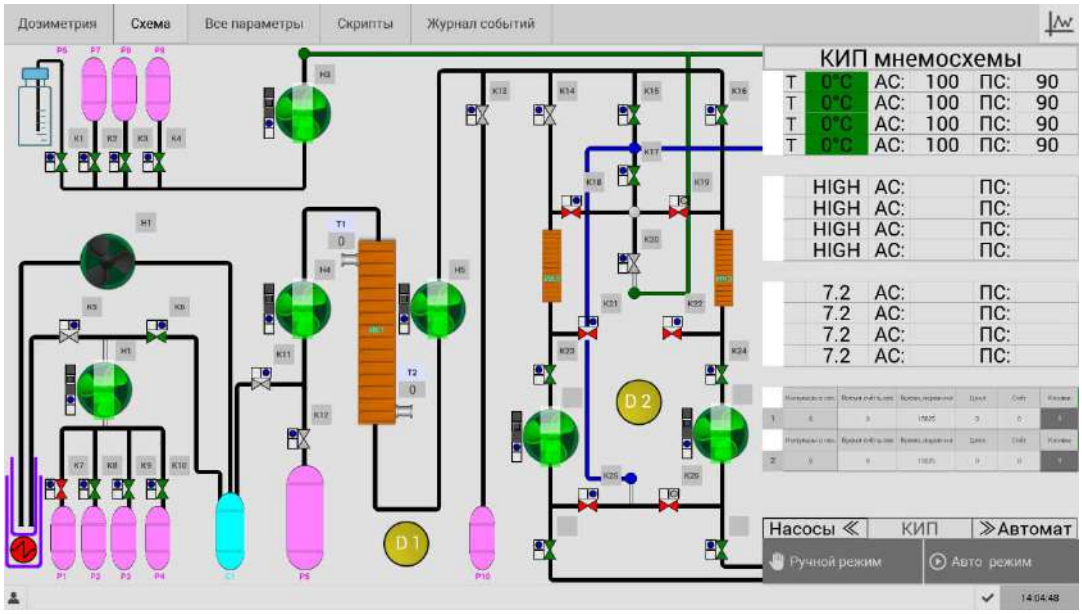


Рисунок 5.7 – Интерфейс автоматизированной системы процесса радиохимического выделения изотопа лютеция-177

Визуализация мнемосхемы процесса, параметров установки доступна на каждой из рабочих станций. Реализован контроль доступа, учетные записи операторов защищены паролем. Установлена защита от несанкционированного доступа к местному управлению. Интерфейс автоматизированной системы позволяет получить доступ через закладки к различной информации. Во вкладке «Дозиметрия» находится информация о дозиметрической обстановке в операторской, ремонтной зоне и в горячей камере. Вкладка «Все параметры» содержит агрегированные данные со всех датчиков технологического контроля, а также информацию о состоянии исполнительных механизмов (клапанов, насосов) и калибровочные коэффициенты для преобразования измерений в размерные единицы. Во вкладке «Скрипты» заданы уставки для автоматических режимов. В журнале событий записываются все действия с системой, которые проводятся в автоматическом или ручном режимах, а также информационные сообщения, например, о превышении дозиметрической обстановки в операторской.

Ручной режим предполагает управление технологическим процессом радиохроматографии лютеция-177 из помещения операторской посредствам нажимных кнопок на панелях бокса. Кнопки управления дублированы в интерфейсе пользователя на рабочих станциях оператора. Управление

осуществляется каждым исполнительным механизмом в отдельности в обход контроллеров управления автоматического режима. Автоматизированный режим работы предполагает выполнение заданных последовательных команд и комбинаций состояний технологического оборудования. Данный режим позволяет привести систему в требуемое состояние, используя предустановленные скрипты. В скриптах Simple-Scada используется компилятор Object Pascal, который позволяет создавать скрипты любой сложности для управления объектами проекта. Режим доступен для работы посредством интерфейса пользователя рабочих станций оператора. Автоматический режим работы предполагает автоматическое управление автоматизированным режимом работы по заранее предопределенному алгоритму без участия оператора.

Автоматизированная система построена по трехуровневому принципу. Верхний уровень включает в себя систему диспетчеризации на базе отечественной системы Simple Scada2, а также облачную автоматизацию OwenCloud для осуществления дистанционного контроля технологических параметров. Для оповещения удаленного пользователя о состоянии системы используется корпоративная сеть ТПУ. Средний уровень представляет собой ПЛК (Программируемый логический контроллер), контрольные подсистемы, осуществляющие сбор данных приборов и датчиков, управление исполнительными механизмами. Сбор информации и передачу управляющих команд осуществляют модули ввода, модули вывода, радиационный монитор. Полевой уровень представлен датчиками температуры, уровня, радиационными датчиками, клапанами и насосными агрегатами, нагревательными элементами, элементами управления, такими как кнопки или концевые выключатели. Верхний и средний уровни автоматизации сегментированы в целях обеспечения информационной безопасности. Контроллер дистанционного оповещения подключен к системе с использованием отдельного последовательного порта. Логика контроллера предполагает мониторинг параметров и оповещение без возможности дистанционного воздействия. Связь системы диспетчеризации с устройствами среднего и нижнего уровней осуществляется посредством преобразователя

интерфейсов и специализированного программного обеспечения - OPC серверов производства компаний ОВЕН и ИнСАТ. OPC серверы принимают сигналы устройств с использованием протоколов Modbus TCP, Modbus RTU, а также собственных протоколов обмена данными по промышленной сети.

За контроль параметров установки отвечают модули дискретного МВ110-24.32ДН и аналогового МВ110-224.8А ввода. Управление клапанами и мощным оборудованием реализовано с применением модулей дискретного вывода МУ110-220.32Р. Модульная структура позволяет масштабировать систему в будущем, обеспечивает возможность быстрой замены блоков на резервные. Контроль выхода разделяемых системой продуктов осуществляется, в том числе при помощи гамма-датчиков радиационного монитора. Датчики позволяют выделить пики выхода лютеция и иттербия. Кроме того, радиационный мониторинг позволяет оценить радиационную обстановку в операторской горячей камеры и ремонтной зоне дистанционно. Датчики температуры контролируют значение параметра в семи точках, включая нагревательные элементы, температуры резервуаров и ионообменных колонок. Используются датчики ДТС214-РТ100. Для контроля уровня жидкостей в резервуарах используются оптические датчики-усилители, что обеспечивает надежное определение наличия жидкостей на заданных уровнях. Simple-scada передает данные с датчиков, тренды, события с журнала, аварийные сообщения и действия оператора в базу данных посредством СУБД MySQL, которая управляет записью и чтением информации. СУБД MySQL ведет архивирование базы данных с предустанавливаемой периодичностью. Информацию с базы данных, например, изменения параметров можно получать в виде трендов за любой промежуток времени проводимой архивации.

Бесперебойная работа системы обеспечивается резервированием электропитания ключевых компонентов. При кратковременном отключении основного электропитания ИБП (источники бесперебойного электропитания) обеспечивают работу системы. При длительном отключении электроснабжения процесс будет безопасно завершен до возобновления электроснабжения комплекса.

Оборудование системы локализовано в помещении ремонтной зоны горячей камеры и распределено по щитам управления сообразно технологической необходимости и своему функционалу. Управляющие модули, контроллеры и сервер системы диспетчеризации вынесены за пределы горячей камеры в целях минимизации радиационного воздействия и простоты доступа обслуживающего персонала к ним.

5.3 Хроматографическое выделение лютеция-177

Для подтверждения теоретических расчетов разделения ^{177}Lu было осуществлена процедура выделения лютеция-177 из иттербиевой мишени. Для минимизации дозовой нагрузки на персонал выделение ^{177}Lu было проведено из мишени массой 13.2 мг. Схема процесса хроматографического выделения ^{177}Lu представлена на рис. 5.4.

Хроматографическое выделение ^{177}Lu из иттербиевой мишени осуществлялось на термостатируемой ионообменной колонке ИКI, заполненной катионообменной смолой Dowex50WX8 200–400 меш (76-37 мкм) в NH^{4+}-форме, процедура приготовления аналогична информации изложенной в разделах 2.6 и 2.8. Облученную мишень $^{176}Yb_2O_3$ в кварцевой ампуле растворяли 2 мл 6М HCl из флакона Р1, затем доводили содержимое до 10мл бидистиллированной водой из флакона Р2 и 0,5-2 pH в емкости Р4 путем введения NH_4OH, из емкости Р4. Гамма-спектр аликвоты раствора хлорида иттербия (до стадии сорбции на ионообменной колонке ИКI) приведен на рисунке 5.8 . На гамма спектре наблюдаются как пики лютеция-177, так и пики иттербия-169, 175.

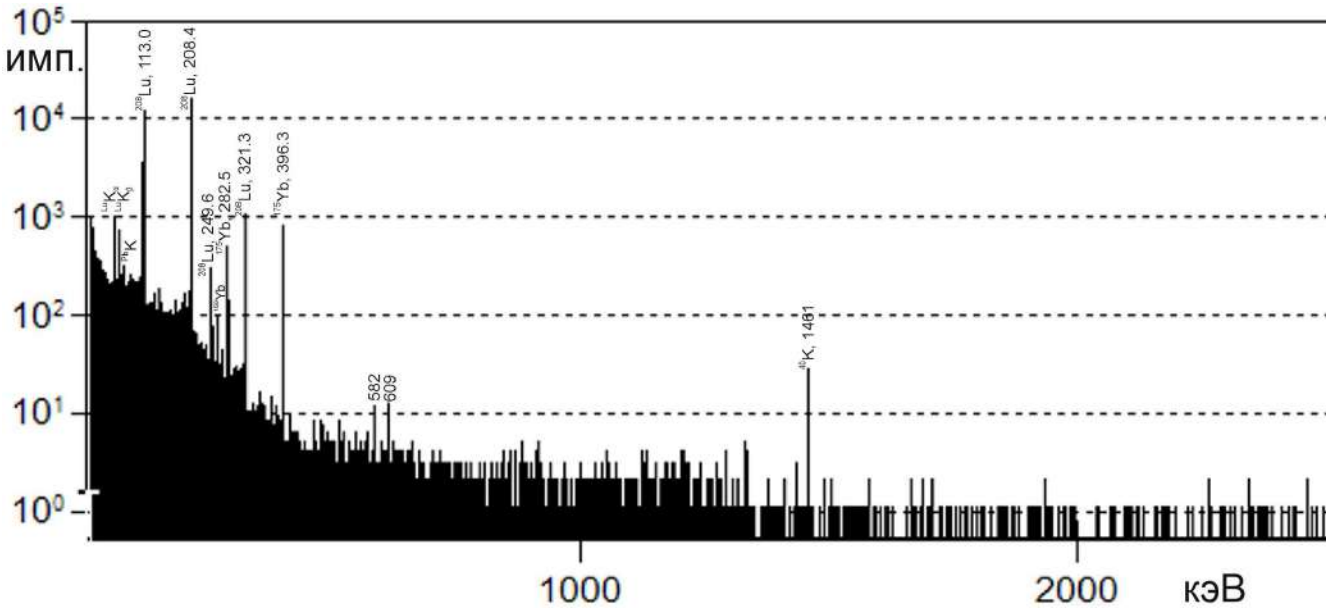


Рисунок 5.8 – Гамма-спектр мишени до проведения процедуры разделения элементов

Полученный раствор прокачивали многоканальным перистальтическим насосом Н4 через ионообменную колонку ИКI, на которой происходила сорбция ионов лютеция и иттербия. Последующее элюирование элементов с ионообменной колонки осуществляли пропусканием через нее раствора 0,125М альфа-гидроксиизомасляной кислоты (α-HIBA) из флакона Р5 перистальтическим насосом Н4. Получаемый элюат, путем отслеживания уровня его радиоактивности датчиком G1, переключая клапаны К6-К10 разделяли на четыре части: жидкие радиоактивные отходы (ЖРО), фракция лютеция, промежуточная фракция и фракция иттербия. Для проверки разделения периодически отбирались пробы, которые измеряли на гамма-спектрометре для определения содержания в них радионуклидов ^{177}Lu и ^{175}Yb.

Кривая элюирования после колонки ИКI представлена на рис. 5.9. Время полного выхода пика лютеция составило 9.5 ч, а иттербия — 12.2 ч. Пик лютеция симметричен и аппроксимирован гауссовой функцией, пик иттербия имеет небольшую асимметрию ($A_{0.5}$ = 1.52) и аппроксимирован бигауссовой функцией. Пики имеют незначительное перекрытие, разрешение между пиками составляет 1.66, что свидетельствует о полном выделении ^{177}Lu из иттербиевой мишени.

Фракция лютеция подавалась через клапаны К9-10, а фракция иттербия подавалась через клапаны К7-8 в индивидуальные ионообменные колонки ИКII и

ИКIII, заполненные катионообменной смолой Dowex 50WX8 200-400 меш в H^+-форме для повторной сорбции. Затем ионообменные колонки ИКII и ИКIII последовательно промывали бидистиллированной водой, а после 0,1М и 1М растворами HCl из флаконов Р6-Р8. Элюирование ^{177}Lu из колонки ИКII осуществляли раствором 6М HCl из флакона Р9. Аналогично проводили элюирование иттербия из колонки. Это позволило перевести радионуклиды в хлоридные формы и сконцентрировать. Контроль за выходом лютеция и иттербия осуществлялся измерением радиоактивности элюатов датчиком G2. Выход ^{177}Lu составил 96% без учета радиоактивного распада.

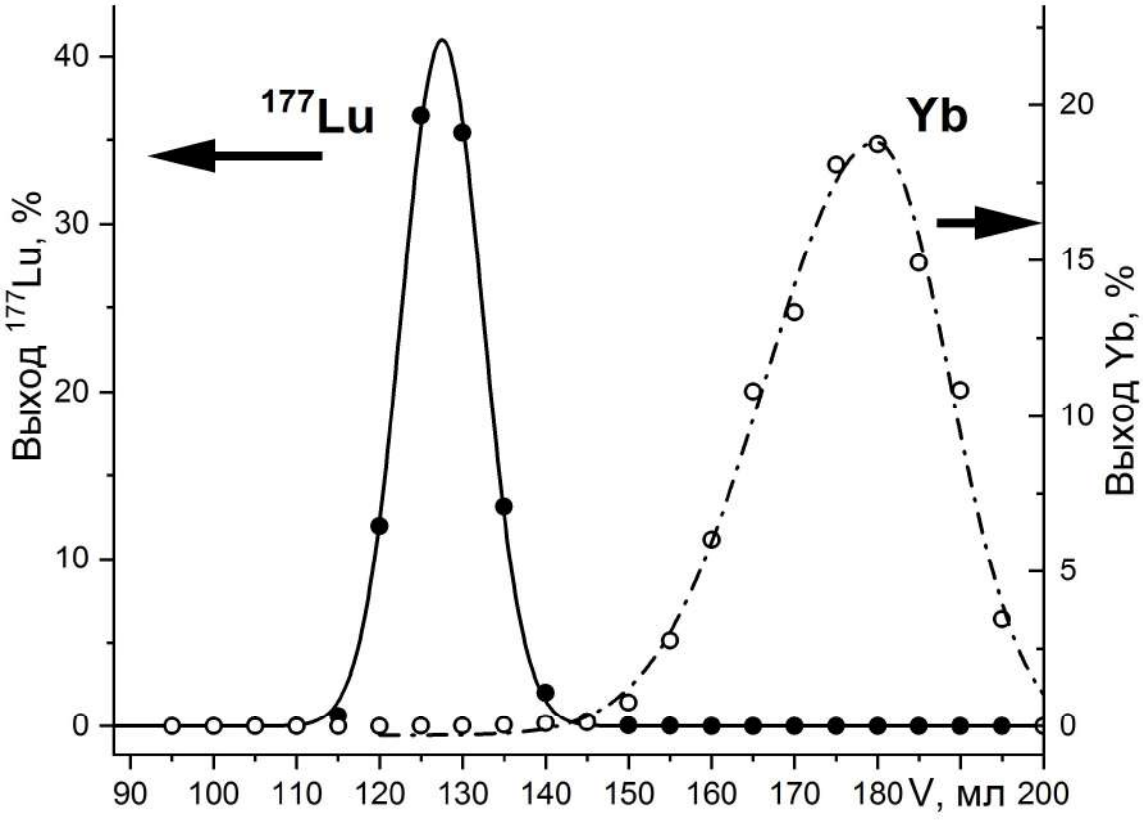


Рисунок 5.9 – Кривая элюирования из колонки ИКI

Дополнительно проводили гамма-спектрометрию кварцевой ампулы (после распада короткоживущих радионуклидов), представленную на рисунке 5.10, в которой облучался оксид иттербия. На гамма спектре наблюдаются пики суммирования SP, пики ^{46}Sc, ^{60}Co, ^{152}Eu, ^{124}Sb, ^{134}Cs, ^{154}Eu, обусловленные микропримесями кварцевого стекла.

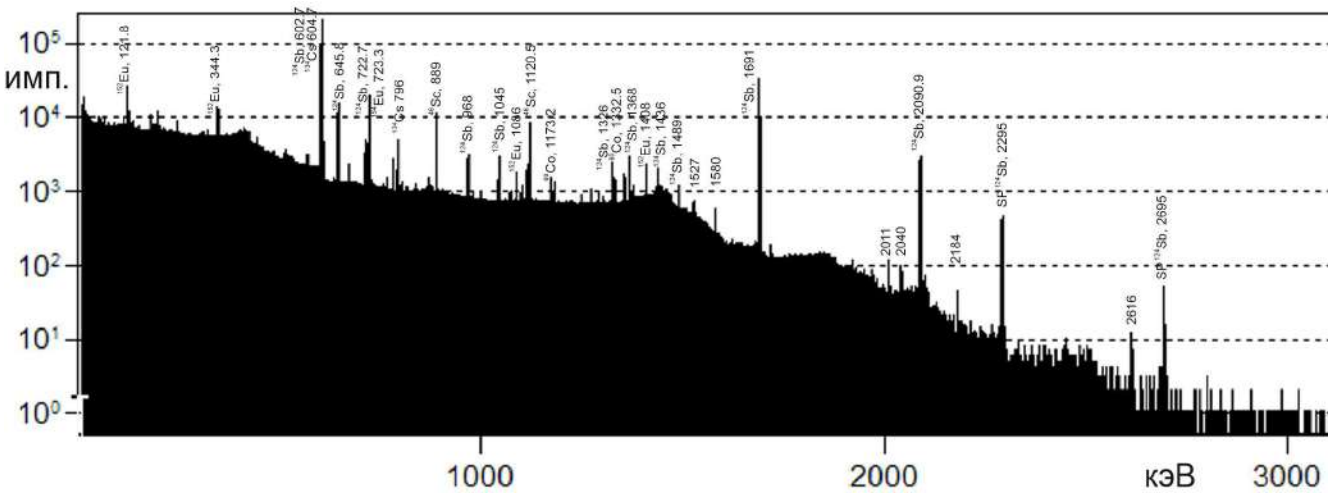


Рисунок 5.10 – Гамма-спектр кварцевой ампулы

Гамма-спектр ионообменной смолы после разделения (после распада короткоживущих радионуклидов) представлен на рисунке 5.11. На гамма спектре наблюдаются пики суммирования SP, пики ^{60}Co, ^{152}Eu, ^{154}Eu, обусловленных микропримесями исходной иттербиевой мишени. Необходимо дополнительно элюировать указанные радионуклиды в сборник ЖРО перед регенерацией ионообменной смолы.

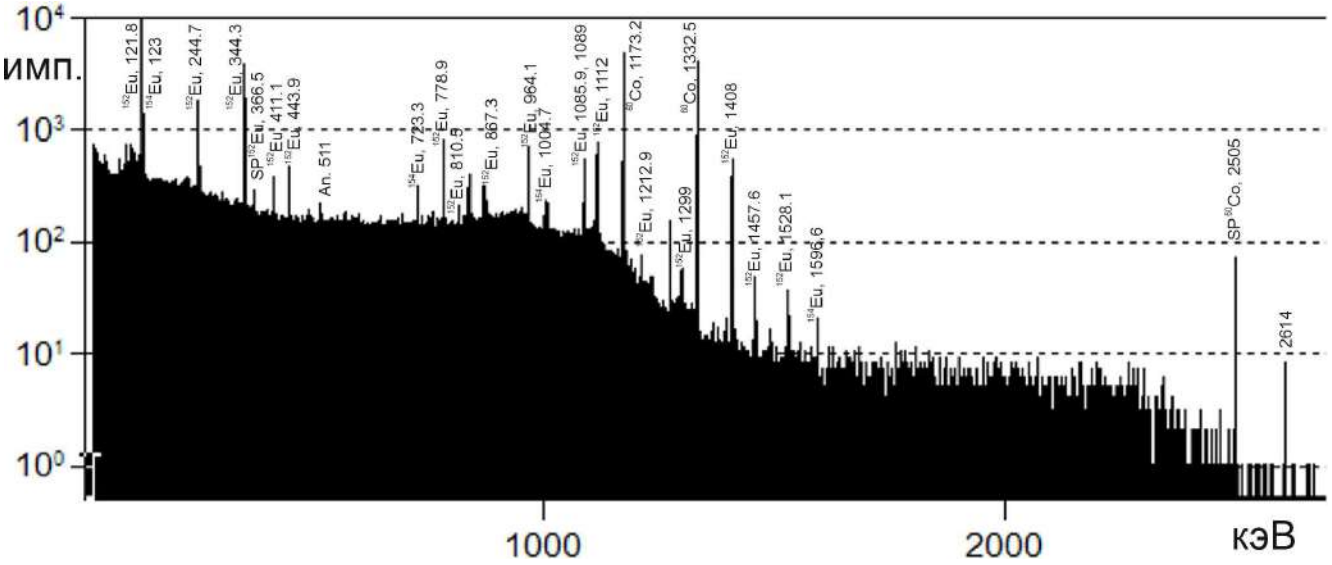


Рисунок 5.11 – Гамма-спектр ионообменной смолы после разделения лютеция и иттербия

5.4 Проведение контроля качества, полученного Lu-177

Проведение контроля качества полученного лютеция-177 из подраздела 5.3 осуществлялось на основании методик контроля качества, приведенного в разделе

2.5. Химические примеси определялись в соответствии с разделом 2.5.7 на атомно-эмиссионном спектрометре ICPE-9000 фирмы Shimadzu. Результаты определения химических примесей приведены в таблице 5.2.

Таблица 5.2 – Химические примеси в ^{177}Lu, выделенном из иттербиевой мишени, определенные на АЭС: ICPE-9000, Shimadzu

Элемент	**Химические примеси, мкг/ГБк**	**Химические примеси по ФС.3.5.0004**
Fe	0,06	<0,5
Pb	<П.О.	<0,5
Cu	0,04	<1,0
Zn	<П.О.	<1,0
Mn	0,01	-
Cr	0,01	-
Ni	0,11	-
Ho	<П.О.	-
Sm	<П.О.	-
Eu	<П.О.	-
Yb	<П.О.	-
Sc	<П.О.	-
La	<П.О.	-
Al	<П.О.	-
Σ	0,23	<3

Радионуклидные примеси определяли в соответствии с методикой приведенной в разделе 2.5.7 на гамма спектрометре фирмы CANBERRA с HPGe детектором GC2018. Гамма спектр полученного лютеция-177 представлен на рисунке 5.1. Содержание ^{175}Yb в измеренном образце ниже регистрируемого фона (подложки) в области 396,3 кэВ. Линия 1461 кэВ представлена природным ^{40}K, присутствующем в фоне. Также на спектре наблюдаются пики суммирования SP и K линии рентгеновского излучения Lu и материала защиты спектрометра (Pb). Радионуклидная чистота полученного лютеция-177 составила более 99,9%.

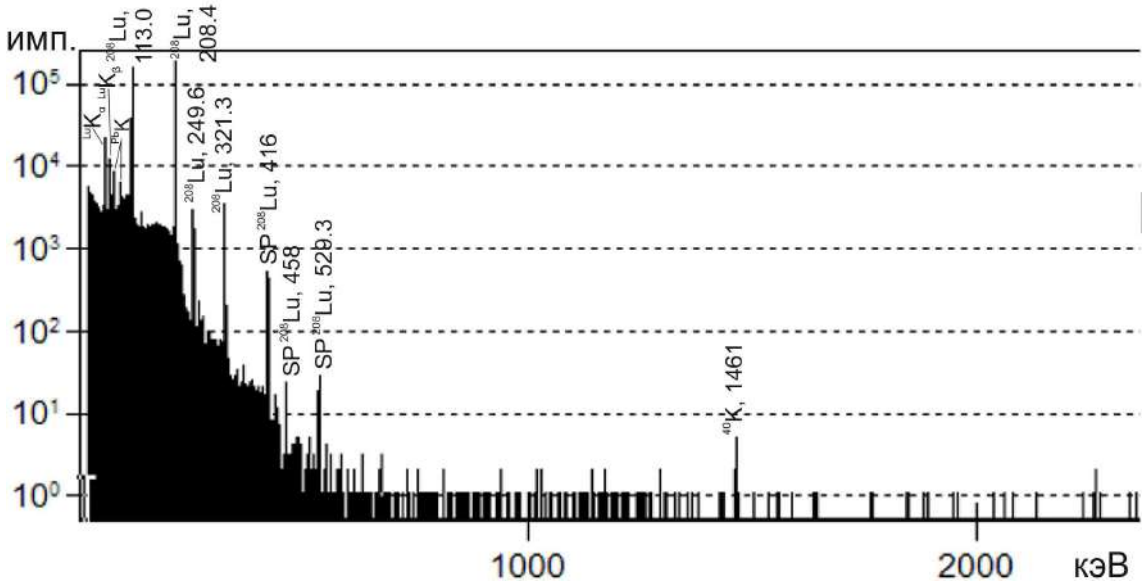
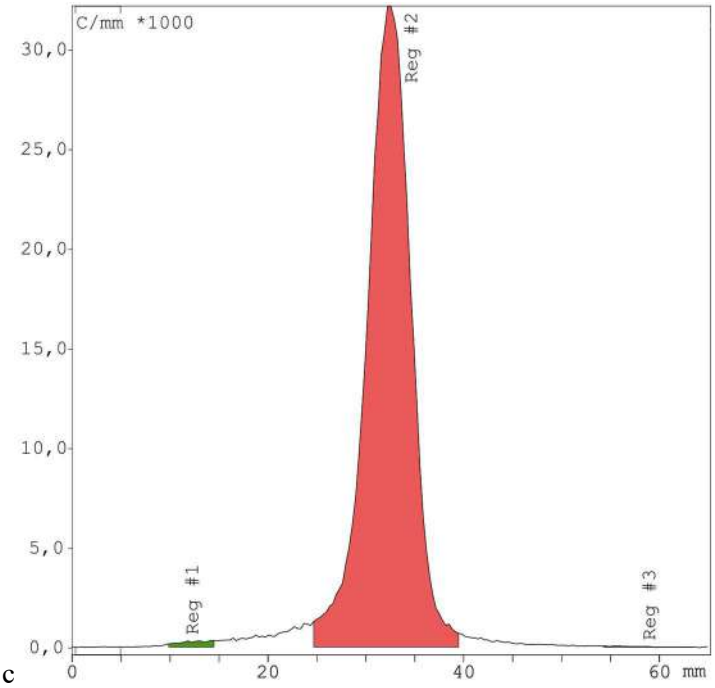


Рисунок 5.12 – Гамма-спектр готового лютеция-177

Радиохимические примеси в готовом растворе ^{177}Lu определяли в соответствии с методикой, приведенной в разделе 2.5.9, на сканирующем устройстве miniGITA Single фирмы Elysia-Raytest при измерении ТСХ пластины ITLC-SG. Спектрограмма определения РХЧ с элюентом 0,9% NaCl с pH=2,3 приведена на рисунке 5.13. РХЧ в полученной хроматограмме более 100%, так как отсутствуют зарегистрированные примеси вне области R_f Lu^{3+} (R_f = 0,4-0,7). Дополнительно была рассмотрена хроматографическая система с 0.2 М лимонной кислотой в качестве элюента, поднимающая ионы Lu^3 вместе с фронтом. Полученная спектрограмма показана на рисунке 5.14 с РХЧ близкой к 99.9%, так как отсутствуют зарегистрированные примеси вне области R_f Lu^{3+} (R_f = 0,9), что свидетельствует о приемлемом качестве полученного $^{177}LuCl_3$. По ФС.3.5.0004 радиохимическая чистота должна быть больше 99,0 %.



с

Рисунок 5.13 – Распределение активности по высоте тонкослойной хроматограммы (ITLC-SG) с нанесенным $^{177}LuCl_3$. Элюент: 0.9% NaCl с pH=2,3

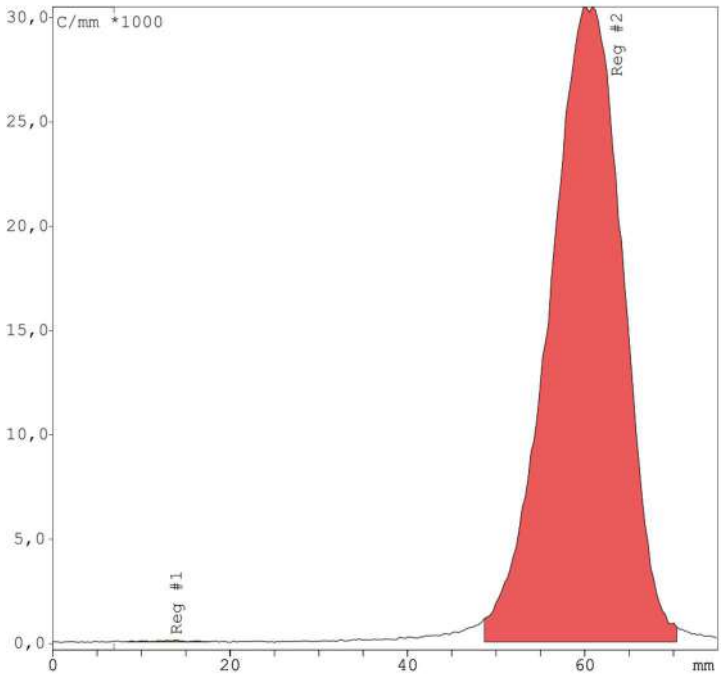


Рисунок 5.14 – Распределение активности по высоте тонкослойной хроматограммы с нанесенным $^{177}LuCl_3$. Элюент: лимонная кислота 0,2М

Для контроля ТСХ метода было проведено ВЭЖХ-определения радиохимических примесей полученного $^{177}LuCl_3$ на хроматографе Agilent Technologies 1200 с колонкой ZORBAX CB-C18 5um 4.6x150mm и подвижной

фазой: ацетонитрил-вода в градиентном режиме. Пики регистрировались при помощи радиомодуля GABI Star фирмы Raytest с линией объемом 5 мкл. Объем измеряемой аликвоты составлял 5мкл. ВЭЖХ-спектр $^{177}LuCl_3$с радиометрического датчика приведен на рисунке 5.15. Время удержания Lu^{3+} составило 3 мин 5 сек. По результатам ВЭЖХ определения радиохимическая чистота соответствует ФС.3.5.0004.

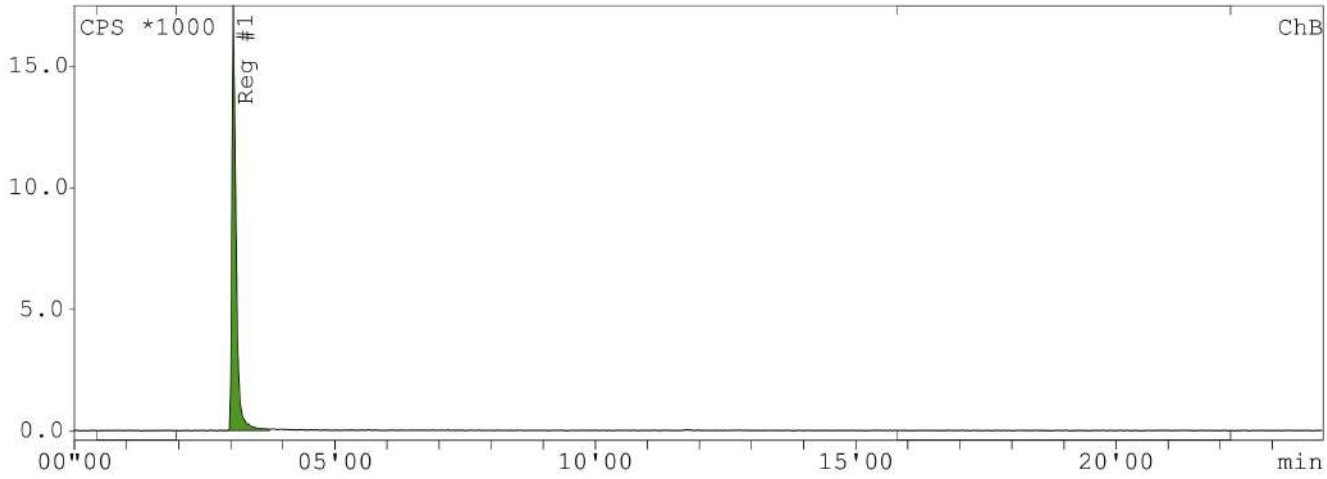


Рисунок 5.15 – ВЭЖХ-спектр $^{177}LuCl_3$с радиометрического датчика

Радиохимический выход определялся в соответствии с разделом 2.5.9 на сканирующем устройстве miniGITA Single фирмы Elysia-Raytest при измерении ТСХ пластины ITLC-SG. Субстанцию PSMA-617 фирмы ФАРМСИНТЕЗ метили радиоактивным нуклидом лютеций-177, полученным из подраздела 5.3, в молярном соотношении 4:1. РХЧ меченной субстанции определяли в системе с 0,2 М лимонной кислотой, поднимающей несвязанные ионы Lu^{3+} вместе с фронтом элюента (R_f~ 0,9), а для ^{177}Lu-PSMA-617 R_f = ~0.05. Спектрограмма ТСХ-пластины представлена на рисунке 5.16. РХЧ меченной субстанции в полученной хроматограмме составляет 99,97%.

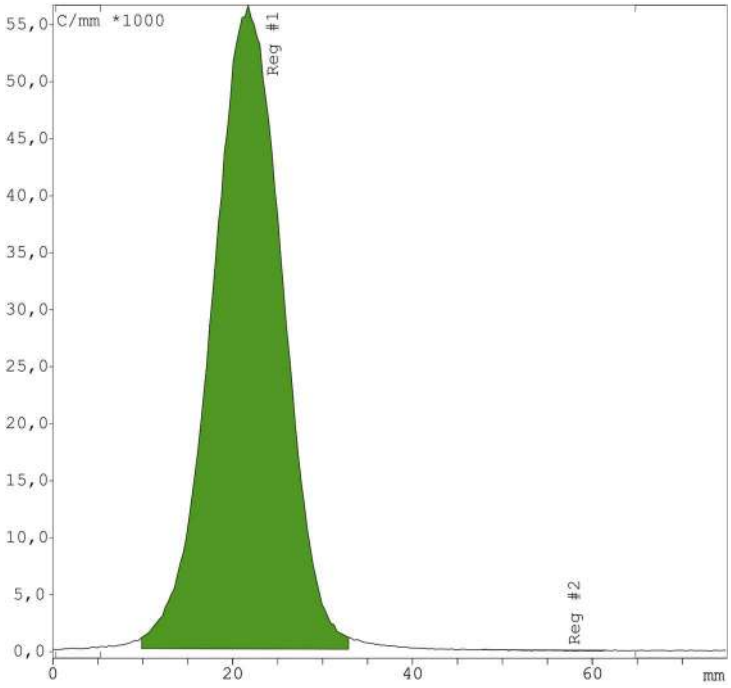


Рисунок 5.16 – Распределение активности по высоте тонкослойной хроматограммы с нанесенным раствором ^{177}Lu-PSMA-617. Элюент: лимонная кислота 0,2М

Для валидации метода тонкослойной хроматографии (ТСХ) радиохимическую чистоту меченной субстанции ^{177}Lu-PSMA-617 определяли методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ). Анализ выполняли на хроматографической системе Agilent Technologies 1200 с колонкой ZORBAX SB-C18 (5 мкм, 4.6 × 150 мм) в режиме градиентного элюирования (подвижная фаза: ацетонитрил/вода). Детектирование осуществляли с использованием УФ-детектора (длина волны 210.4 нм) и радиодетектора GABI Star (Raytest). Объем вводимой пробы составлял 5 мкл. На рисунке 5.17 представлена хроматограмма ^{177}Lu-PSMA-617, полученная с УФ-детектора, а на рисунке 5.18 — с радиодетектора. Время удерживания ионов Lu^{3+} составляло 3 мин 3 сек (радионуклидная примесь: 0,24%), а для комплекса ^{177}Lu-PSMA-617 — 11 мин 44 сек (радионуклидная чистота: 99,66%). Примесь в области 10 мин. 26сек (радионуклидная примесь: 0,1%) обусловлена процессами радиолиза [194].

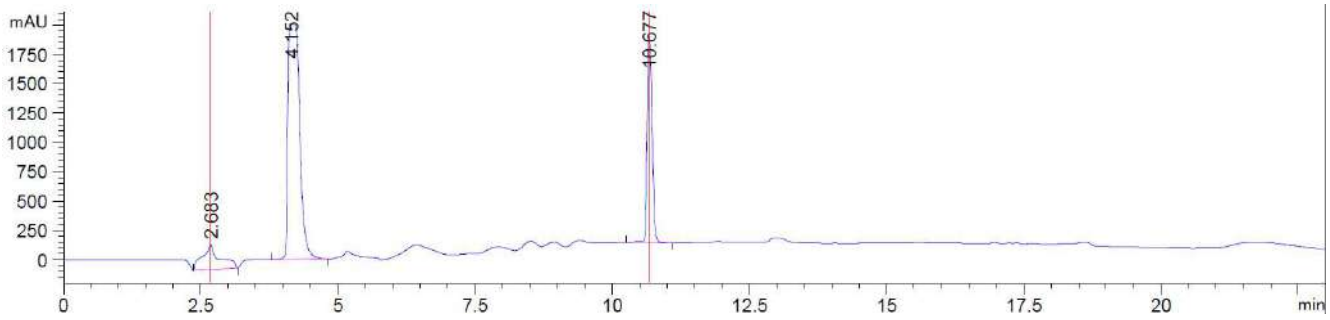


Рисунок 5.17 – ВЭЖХ-спектр ^{177}Lu-PSMA-617 со спектрометрического датчика

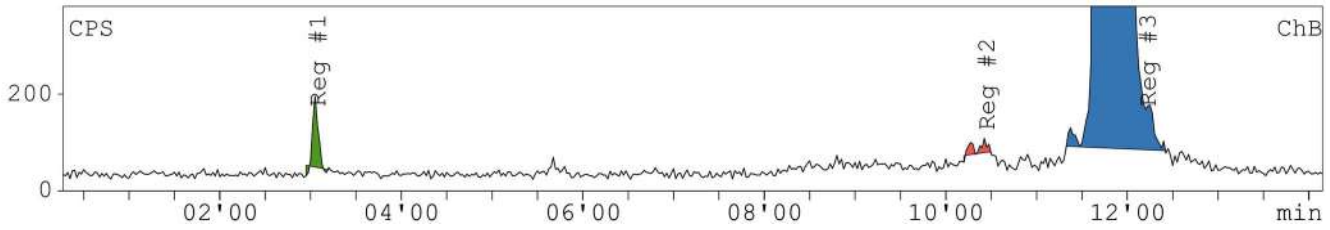


Рисунок 5.18 – ВЭЖХ-спектр ^{177}Lu-PSMA-617 с радиометрического датчика

Результаты контроля качества из раздела 2.5 представлены в таблице 5.3.

Таблица 5.3 – Результаты контроля качества

Параметр	**Регламент**	**Результат**	**по ФС.3.5.0004**
Активность, ГБк	4,2	4,0	±10% от заявленной
Внешний вид	Прозрачный без видимых включений	Прозрачный без видимых включений	Прозрачная бесцветная жидкость
Подлинность по радионуклиду ^{177}Lu	Подлинный	Подлинный	Подлинный
pH	1,398	1,40	1-2
Подлинность наличия хлор-ионов	Подлинный	Подлинный	-
Удельная активность, ГБк/мг	Более 3000	3563	-
Химические примеси, мкг/ГБк	Cu: <1,0 Fe: <0,5 Zn: <1,0 Pb: <0,5	Cu: 0,04 Fe: 0,06 Zn: <П.О. Pb: <П.О.	Cu: <1,0 Fe: <0,5 Zn: <1,0 Pb: <0,5
Радионуклидная чистота, %	> 99,9	> 99,9	> 99,9

Продолжение таблицы 5.3

Радиохимическая чистота, %	> 99,9	> 99,9	> 99,9
Радиохимический выход с PSMA-617, %	>99%	99,66	-
Бактериальные эндотоксины, ЕЭ/мл	<20 ЕЭ/мл	<0,03 ЕЭ/мл	<175/V МЕ/мл*
Стерильность	Стерильный	Стерильный	Стерильный

* - Одна международная единица (МЕ) эндотоксина соответствует одной единице эндотоксина (ЕЭ) в соответствии с ОФС.1.2.4.0006.15.

5.5 Регенерация обогащенной иттербиевой мишени

В выделенным из колонки растворе нейтрализуют избыток кислоты и выдерживают его для распада ^{175}Yb и ^{169}Yb. После в хлорид иттербия добавляется щавелевая кислота для получения оксалата иттербия. Центрифугированием отделяется осадок (оксалат иттербия), промывается щавелевой кислотой от хлор ионов, который потом просушивается при постепенном нагреве до 100 °C. Затем для получения оксида иттербия и удаления всех органических примесей температуру повышают до 900±45°C в течение 3,5 – 4,5 часов.

Гамма-спектр регенерированного иттербия приведен на рисунке 5.19. На гамма спектре наблюдаются пики ^{169}Yb, так и ^{175}Yb. 1461 кэВ относится к природному ^{40}K, присутствующем в фоне. Также на спектре наблюдаются пики К линии рентгеновского излучения Yb и материала защиты спектрометра (Pb). Химические примеси определялись в $YbCl_3$, полученном путем растворения мишени в 6М HCl выпаренном и разбавленном в 0,04М HCl, на атомно-эмиссионном спектрометре ICPE-9000 фирмы Shimadzu. Результаты определения химических примесей в растворенной мишени приведены в таблице 5.4. Гамма-спектрометрический и атомно-эмиссионный (АЭС-ИСП) контроль качества регенерированного материала подтвердил отсутствие нежелательных радионуклидных и химических примесей. Это доказывает пригодность

восстановленной мишени для многократного (до 3-х циклов) использования без снижения эффективности выделения 177Lu.

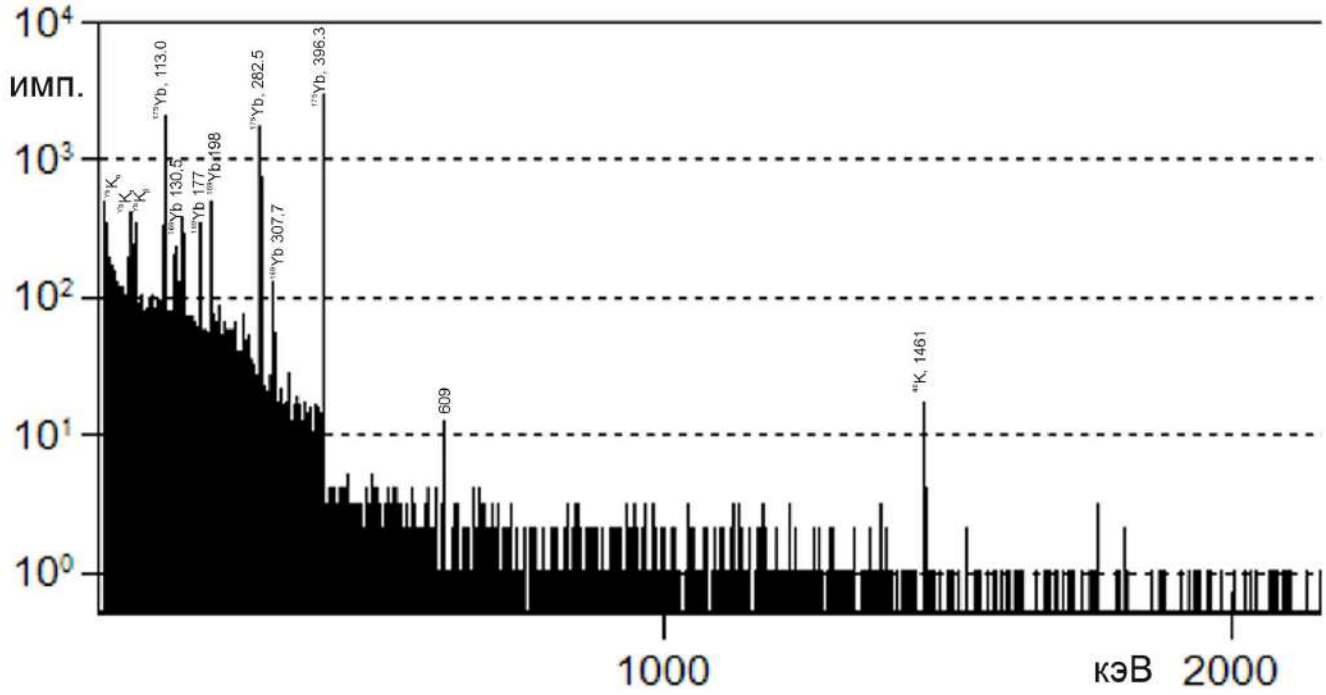


Рисунок 5.19 – Гамма-спектр регенерированного иттербия

Таблица 5.4 – Химические примеси регенерированной иттербиевой мишени, полученные с АЭС: ICPE-9000, Shimadzu

Элемент	**мкг/мг Yb**
Lu	0,02
Al	0,05
Ba	0,04
Cu	0,03
Fe	0,02
Mn	0,01
Si	0,03
Ho	<П.О.
Sm	<П.О.
Eu	<П.О.
Sc	<П.О.
La	<П.О.
Σ	0,28

5.6 Выводы по главе 5

1. Разработана и описана комплексная технологическая схема производства препарата $^{177}LuCl_3$, включающая все стадии процесса: от изготовления и облучения мишени до регенерации обогащенного иттербия и фасовки готового продукта. Схема формализована в соответствии с отраслевыми стандартами (ОСТ 64-02-003) и включает технологические, аппаратурные и химические схемы, что обеспечивает четкость и воспроизводимость процесса.

2. Проведена успешная апробация технологии на облученной обогащенной мишени массой 13.2 мг. Экспериментально подтверждена эффективность разработанного хроматографического метода разделения на колонке с катионитом Dowex 50WX8 и элюентом 0.125 М α-HIBA. Достигнуто полное хроматографическое разделение (разрешение пиков Rs = 1.66) ^{177}Lu и Yb. Выход ^{177}Lu на стадии хроматографии составил 96% без учета поправки на распад, что подтверждает высокую эффективность методики.

3. Комплексный контроль качества полученного препарата $^{177}LuCl_3$ подтвердил его соответствие требованиям фармакопейных статей.

4. Осуществлена методика регенерации обогащенного иттербия из отходов процесса. Используемый метод, включающий осаждение иттербия в виде оксалата с последующим прокаливанием до оксида, позволяет вернуть обогащенную мишень в цикл наработки. Гамма-спектрометрический и ИСП-АЭС анализ регенерированного продукта показал приемлемый уровень чистоты (суммарные примеси ~0.28 мкг/мг Yb) и отсутствие долгоживущих радиоактивных загрязнений, что делает его пригодным для повторного использования.

Таким образом, разработанная технология, оснащенная системой автоматизации и снабженная комплексом методик контроля, является завершенной, воспроизводимой и готова к внедрению для регулярного производства высокочистого препарата $^{177}LuCl_3$ медицинского назначения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Итоги выполненного исследования, рекомендации и перспективы дальнейшей разработки темы:

1. Разработана и верифицирована нейтронно-физическая модель процесса наработки ^{177}Lu в активной зоне исследовательского реактора ИРТ-Т. Применение бимодального подхода с использованием программных комплексов MCU-PTR и PHITS позволило рассчитать пространственно-энергетические распределения плотности потока нейтронов в экспериментальном канале ЦК-1 и прогнозировать выход целевого продукта. Установлено, что оптимальным режимом облучения является непрерывное воздействие в течение 11 суток, обеспечивающее удельную активность до 1120 ГБк/г;
2. Теоретически и экспериментально исследован процесс хроматографического разделения близких по свойствам элементов Lu и Yb. Методом математического моделирования в CHEAQS Next определены равновесные формы комплексов ионов с α-гидроксиизомасляной кислотой (α-HIBA). Экспериментально на колонке с катионитом Dowex 50WX8 установлен количественный вклад ключевых параметров (температура, концентрация лиганда, pH) на хроматографические характеристики (удерживание, эффективность, разрешение). Определены оптимальные условия, обеспечивающие полное базовое разделение ($R_s > 1,5$): температура 60–90 °C, концентрация α-HIBA 0,120-0,130 М, pH ~4,1–4,3. Показана высокая эффективность градиентного режима элюирования по pH;
3. Разработана, автоматизирована и апробирована полная технологическая схема производства препарата $^{177}LuCl_3$. Создана аппаратурная схема, обеспечивающая дистанционное проведение всех операций, включая вскрытие мишени, растворение, двухстадийную хроматографию, концентрирование и фасовку. Развернута трехуровневая система автоматизации на базе SCADA-системы Simple-Scada 2, обеспечивающая

управление, мониторинг и архивирование данных, что минимизирует участие оператора и гарантирует воспроизводимость процесса;

4. Экспериментально подтверждена эффективность разработанной технологии. Выход ^{177}Lu на стадии хроматографического разделения составил 96%. Комплексный контроль качества готового продукта подтвердил его соответствие требованиям фармакопейных статей;
5. Подтверждена методика регенерации обогащенного иттербия из вторичного сырья для его возврата в цикл наработки, что является ключевым фактором экономической целесообразности производства;
6. Внедрение созданной в процессе выполнения диссертации технологии получения на реакторе препарата $^{177}LuCl_3$ из обогащенного ^{176}Yb и методик его выделения с целью получения на его основе РФЛП для использования в практической медицине будет способствовать созданию подобных производств на имеющихся в России Исследовательских реакторах, располагающих соответствующими техническими характеристиками для производства этого радионуклида.

СПИСОК ИСПОЛЬЗУЕМЫХ СОКРАЩЕНИЙ И АББРЕВИАТУР

MCU	–	Monte-Carlo Universal
MCU-PTR	–	Monte Carlo Universal Pool-Type Reactor
MPI	–	Message passing Interface
PHITS	–	Particle and Heavy Ion Transport Code System
БД	–	База данных
СУБД	–	Система управления БД
ТТ	–	Теоретическая тарелка
ИРТ-Т	–	Исследовательский реактор типовой Томский
ВТС	–	Внутренняя тепловая сборка
ГЭК	–	Горизонтальный экспериментальный канал
ИРТ-Т	–	Исследовательский реактор типовой Томский
АЭС	–	Атомно-эмиссионный спектрометр
ПС	–	Программное средство
СУЗ	–	Система управления и защиты
ТВС	–	Тепловыделяющая сборка
mCRPC	–	Кастрационно-резистентный рак предстательной железы с метастазами
NSCLC	–	Немелкоклеточный рак легкого
GEP-NET	–	Гастроинтестинальная панкреатическая нейроэндокринная опухоль
MPC	–	Митохондриального транспортера пирувата
IARC	–	Международное агентство по изучению рака
TRT	–	Таргетная радионуклидная терапия
РФЛП	–	Радиофармацевтические лекарственные препараты
ЖКТ	–	Желудочно-кишечный тракт
Д2ЭГФК	–	Ди-(2-этилгексил)фосфорная кислота
РЗЭ	–	Редкоземельные элементы

ЭДТА	–	Этилендиаминтетрауксусная кислота
α -HIBA	–	α-оксиизомасляная кислота
ВЭЖХ	–	Высокоэффективная жидкостная хроматография
PET/CT	–	Позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с рентгеновской компьютерной томографией
FDA	–	Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов
PFS	–	Выживаемость без прогрессирования
OS	–	Общая выживаемость
SSTR2	–	Рецептор соматостатина типа 2
FAP	–	Белок активации фибробластов
EDTMP	–	Этилендиаминтетраметилфосфоновая кислота
ТСХ	–	Тонкослойная хроматография

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. CA Cancer J Clin. 2011 Mar-Apr;61(2):69-90. doi: 10.3322/caac.20107. Epub 2011 Feb 4. Erratum in: CA Cancer J Clin. 2011 Mar-Apr;61(2):134. PMID: 21296855

2. World Cancer Report: Cancer research for cancer prevention. Wild CP, Weiderpass E, Stewart BW, editors. Lyon (FR): International Agency for Research on Cancer; 2020.

3. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A and Bray F: global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA Cancer J Clin. 71:209–249. 2021.PubMed/NCBI View Article : Google Scholar

4. Al-Toubah T, Strosberg J, Hallanger-Johnson J and El-Haddad G: Targeted radionuclide therapy in endocrine-related cancers: Advances in the last decade. Front Endocrinol (Lausanne). 14(1187870)2023.PubMed/NCBI View Article : Google Scholar

5. Salih S, Alkatheeri A, Alomaim W and Elliyanti A: Radiopharmaceutical treatments for cancer therapy, radionuclides characteristics, applications, and challenges. Molecules. 27(5231)2022.PubMed/NCBI View Article : Google Scholar

6. Van de Voorde M, Van Hecke K, Cardinaels T, Binnemans K. Radiochemical processing of nuclear-reactor-produced radiolanthanides for medical applications. Coordination Chemistry Reviews. 2019 Mar 1;382:103-125. doi: 10.1016/j.ccr.2018.11.007

7. Pillai AM, Knapp FF Jr. Evolving Important Role of Lutetium-177 for Therapeutic Nuclear Medicine. Curr Radiopharm. 2015;8(2):78-85. doi: 10.2174/1874471008666150312155959. PMID: 25771380.

8. Banerjee S., Pillai M. R. A., Knapp F. F. Lutetium-177 Therapeutic Radiopharmaceuticals: Linking Chemistry, Radiochemistry, and Practical Applications// Chemical Reviews 2015 115 (8), 2934-2974 DOI: 10.1021/cr500171e.

9. J. Anderson, F. T. Farmer, J. W. Haggith, M. Hill, The Treatment of Myelomatosis with Lutecium 177, British Journal of Radiology, Volume 33, Issue 390, 1 June 1960, Pages 374–378, https://doi.org/10.1259/0007-1285-33-390-374.

10. Кузнецов Ю.А., Марков М.А., Кравченко И.Н., Красиков А.В., Быкова А.Д. Технологические аспекты синтеза керамических покрытий проточным способом микродугового оксидирования. Новые огнеупоры. 2021;1(7):45-49. https://doi.org/10.17073/1683-4518-2021-7-45-49

11. Kirienko, S., 2011. Role of Russian Federation in providing constant delivery of isotope production to the world market, In: Proceedings of the 7th International Conference on Isotopes. September 4–8, 2011, Moscow, Rosatom.

12. A. Dash, M. R. A. Pillai, and F. F. Knapp, “Production of 177Lu for Targeted Radionuclide Therapy: Available Options,” Nuclear Medicine and Molecular Imaging, vol. 49, no. 2, p. 85, Jun. 2015, doi: 10.1007/S13139-014-0315-Z.

13. Казаков А.Г. Новые способы получения 149,152,155Tb, 89Zr и 177Lu для ядерной медицины // Дис. К.х.н. Москва. 2019, 126стр.

14. Van de Voorde M. et al. Radiochemical processing of nuclear-reactor-produced radiolanthanides for medical applications // Coord. Chem. Rev. 2019. Vol. 382. P. 103–125.

15. Makoveeva, K.A., Artyukhov, A.A., Egorova, B.V. et al. On an Efficient Method for Obtaining the Medical Radionuclide 177Lu and Therapeutic Compounds Based on It. Nanotechnol Russia 18, 610–616 (2023). https://doi.org/10.1134/S2635167623600207

16. Dvorakova Z. et al. Production of 177Lu at the new research reactor FRM-II: irradiation yield of 176Lu(n,γ)177Lu // Appl. Radiat. Isot. 2008. Vol. 66, № 2. P. 147–151.

17. Chakraborty S., Vimalnath K. V., Lohar Sh. P. et al. On the practical aspects of large-scale production of 177Lu for peptide receptor radionuclide therapy using direct neutron activation of 176Lu in a medium flux research reactor: the Indian experience // J. Radioanal. Nucl. Chem. 2014. Vol. 302, № 1. P. 233–243.

18. Zhernosekov K.P. et al. Target burn-up corrected specific activity of 177Lu produced via Lu(n,γ)177Lu nuclear reactions // Appl. Radiat. Isot. 2008. Vol. 66, № 9. P. 1218–1220.

19. Dvorakova Z. Production and chemical processing of 177Lu for nuclear medicine at the Munich research reactor FRM-II: Dissertation. Inst. of Radiochemistry, Technical Univ. of Munich, 2007. 85 p.

20. Tarasov VA, Andreev OI, Romanov EG, Kuznetsov RA, Kupriyanov VV, Tselishchev IV. Production of No-Carrier Added Lutetium-177 by Irradiation of Enriched Ytterbium-176. Curr Radiopharm. 2015;8(2):95-106. doi: 10.2174/1874471008666150312160855. PMID: 25771378.

21. Manual for Reactor Produced Radioisotopes: IAEATECDOC-1340. 2003.

22. Chakraborty S., Vimalnath K. V., Lohar Sh. P. et al. On the practical aspects of large-scale production of177Lu for peptide receptor radionuclide therapy using direct neutron activation of176Lu in a medium flux research reactor: The Indian experience // J. Radioanal. Nucl. Chem. 2014. Vol. 302, N 1. P. 233–243.

23. F. F. Knapp, S. Mirzadeh, A. L. Beets, M. Du, J. A. Klein, and M. Garland. Direct production of lutetium-177 (Lu-177) from enriched Lu-176 in a high flux reactor - the only practical route to provide high multi curie levels of high specific activity Lu-177 required for routine clinical use. In C. Chemaly, B. J. Allen, and H. Bonet, editors, Proceedings of the 5th International Conference on Isotopes (5ICI), 25-29 April 2005, Brussels, Belgium, 2005.

24. Duodu G. O., Akaho E. H. K., Serfor-Aman Y., Nyarko B. J. B. Predicting the yield of 177Lu radionuclide produced by the cyclic irradiation technique// Applied Radiation and Isotopes 2011. Volume 69, Issue 3. P. 588–593

25. Das T., Chakraborty S., Banerjee S., Venkatesh M. On the preparation of a therapeutic dose of 177Lu-labeled DOTA–TATE using indigenously produced 177Lu in medium flux reactor// Applied Radiation and Isotopes 2007. Volume 65, Issue 3. P. 301–308. https://doi.org/10.1016/j.apradiso.2006.09.011

26. Firestone, R. B., Shirley, V. S., Baglin, C. M., Chu, S. Y. F., & Zipkin, J. (1997). The 8th edition of the Table of Isotopes. Springer.

27. Pillai MR, Chakraborty S, Das T, Venkatesh M, Ramamoorthy N. Production logistics of 177Lu for radionuclide therapy. Appl Radiat Isot. 2003 Aug-Sep;59(2-3):109-18. doi: 10.1016/s0969-8043(03)00158-1. PMID: 12941498.

28. Vimalnath K. V. et al. Aspects of yield and specific activity of (n,γ) produced 177Lu used in targeted radionuclide therapy // J. Radioanal. Nucl. Chem. 2014. Vol. 302, № 2. P. 809–812.

29. Nethaway D.R., Mendoza B. The half-life and formation cross-section of 177mLu // J. Inorg. Nucl. Chem. 1967. Vol. 29, № 4. P. 865–867.

30. Odame Duodu G. et al. Predicting the yield of 177Lu radionuclide produced by the cyclic irradiation technique // Appl. Radiat. Isot. 2011. Vol. 69, № 3. P. 588–593.

31. Тарасов В. А., Романов Е. Г., Кузнецов Р. А. Сравнительный анализ схем реакторной наработки лютеция-177 // Известия Самарского научного центра Российской академии наук, т. 15, №4(5), 2013 С. 1084–1090.

32. 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

33. “SAFARI-1 - NTP.” https://www.ntp.co.za/safari-1/ (accessed Jun. 03, 2022).

34. S. Maage and O. Knoesen, “Radiation aspects related to high and low specific activity 177Lu and its significance to peptide receptor radiation therapy,” Physica Medica, vol. 31, p. S16, Sep. 2015, doi: 10.1016/J.EJMP.2015.07.066.

35. Pawlak, D., Parus, J. L., Sasinowska, I. & Mikolajczak, R. Determination of elemental and radionuclidic impurities in 177Lu used for labeling of radiopharmaceuticals. J Radioanal Nucl Chem 261, 469-472, doi:10.1023/B:JRNC.0000034887.23530.f6 (2004)

36. Hashimoto K., Matsuoka H., Uchida S. Production of no-carrier-added 177Lu via the 176Yb(n,γ)177Yb→177Lu process // J. Radioanal. Nucl. Chem. 2003. Vol. 255, № 3. P. 575–579

37. Cieszykowska I., Żółtowska M., Mielcarski M. Separation of ytterbium from 177Lu/Yb mixture by electrolytic reduction and amalgamation // SOP Trans. Appl. Chem. 2014. Vol. 1, № 2. P. 6–13.

38. Chakravarty R. et al. An electro-amalgamation approach to isolate no-carrier-added 177Lu from neutron irradiated Yb for biomedical applications // Nucl. Med. Biol. 2010. Vol. 37, № 7. P. 811–820.

39. Bilewicz A., Żuchowska K., Bartoś B. Separation of Yb as YbSO4 from the 176Yb target for production of 177Lu via the 176Yb(n, γ)177Yb→177Lu process // J. Radioanal. Nucl. Chem. 2009. Vol. 280, № 1. P. 167–169.

40. Le Van So and Morcos N. Alternative chromatographic processes for no-carrier added 177Lu radioisotope separation // J. Radioanal. Nucl. Chem. 2008. Vol. 277, № 3. P. 663–673.

41. Park U.J.J. et al. Lu-177 preparation for radiotherapy application // Appl. Radiat. Isot. 2016. Vol. 115. P. 8–12

42. Horwitz E.P., McAlister D. R., Bond A. H. et al. A process for the separation of 177Lu from neutron irradiated 176Yb targets // Appl. Radiat. Isot. 2005. Vol. 63, № 1. P. 23–36.

43. N. A. Lebedev, A. F. Novgorodov, R. Misiak, J. Brockmann, and F. Rösch, “Radiochemical separation of no-carrier-added 177Lu as produced via the 176Yb(n,gamma)177Yb-->177Lu process,” Appl Radiat Isot, vol. 53, no. 3, pp. 421–425, Sep. 2000, doi: 10.1016/S0969-8043(99)00284-5.

44. Serra Crespo, P., Bhardwaj, R., Wolterbeek, B., & Denkova, A. (2018). Production of lutetium-177 via a solvent extraction based ^{177m}Lu/^{177}Lu radionuclide generator (T. 16, no.2, pp. 115–116)

45. S.M. Qaim, Forschungszentrum Jülich GmbH, and Jülich, “Comparison of reactor and cyclotron production of medically important radioisotopes, with special reference to ^{99}Mo/^{99m}Tc, ^{64,67}Cu AND ^{103}Pd,” IAEA TRS no 455. https://www-pub.iaea.org/MTCD/publications/PDF/TRS455_web.pdf (accessed Apr. 02, 2022).

46. Atsushi Toyoshima. First Demonstration of Domestic Large-Scale Production of 177Lu for Advanced Cancer Therapy//JPSJ News and Comments 19, 08 (2022) https://doi.org/10.7566/JPSJNC.19.08

47. Charged-particle cross section database for medical radioisotope production, https://www-nds.iaea.org/medical/yb6d7yb4.html, https://nds.iaea.org/medical/yb6d7lu4.html

48. Manenti S. et al. Excitation function for deuteron induced nuclear reactions on natural ytterbium for production of high specific activity 177gLu in no-carrier-added form for metabolic radiotherapy // Appl. Radiat. Isot. 2011. Vol. 69, № 1. P. 37–45.

49. Manenti S. et al. Physical optimization of production by deuteron irradiation of high specific activity 177gLu suitable for radioimmunotherapy // Nucl. Med. Biol. 2014. Vol. 41, № 5. P. 407–409.

50. Hermanne A. et al. Deuteron-induced reactions on Yb: measured cross sections and rationale for production pathways of carrier-free, medically relevant radionuclides // Nucl. Instruments Methods Phys. Res. Sect. B. 2006. Vol. 247, № 2. P. 223–231.

51. Király B. et al. Excitation functions of alpha-particle induced nuclear reactions on natural ytterbium // Nucl. Instruments Methods Phys. Res. Sect. B. 2008. Vol. 266, № 18. P. 3919–3926.

52. Proton capture by 176Yb in the giant dipole resonance region Author links open overlay panelB. Pålsson, J. Krumlinde, I. Bergqvist, L. Nilsson, A. Lindholm, D.C. Santry, E.D. Earl

53. Shahid M. et al. Measurement of cross-sections for produced radionuclide in proton induced reactions on natHf up to 45 MeV // Nucl. Instruments Methods Phys. Res. Sect. B. 2014. Vol. 322. P. 13–22.

54. Siiskonen T. et al. Excitation functions for proton-induced reactions on natural hafnium: production of 177Lu for medical use // Nucl. Instruments Methods Phys. Res. Sect. B. 2009. Vol. 267, № 21–22. P. 3500–3504.

55. I. Kambali, “Production of Lu-177 Radionuclide using Deuteron Beams: Comparison between (d,n) and (d,p) Nuclear Reactions,” Journal of Physics: Conference Series, vol. 1120, no. 1, p. 012011, Nov. 2018, doi: 10.1088/1742-6596/1120/1/012011.

56. Danagulyan A.S. et al. Formation of medical radioisotopes 111In, 117mSn, 124Sb, and 177Lu in photonuclear reactions // Phys. At. Nucl. 2015. Vol. 78, № 4. P. 483–488.

57. Kazakov A.G. et al. Production of 177Lu by hafnium irradiation using 55-MeV bremsstrahlung photons // J. Radioanal. Nucl. Chem. 2018. Vol. 317, № 3. P. 1469–1476.

58. Jing Y., Chen J., Chen L., Su W. Liu Y., Li D. Extraction Behaviors of Heavy Rare Earths with Organophosphoric Extractants: The Contribution of Extractant Dimer Dissociation, Acid Ionization and Complexation.

59. Quinn, J. E.; Soldenhoff, K. H.; Stevens, G. W.; Lengkeek, N. A. Solvent Extraction of Rare Earth Elements Using Phosphonic/Phosphinic Acid Mixtures. Hydrometallurgy 2015, 157, 298– 305, DOI: 10.1016/j.hydromet.2015.09.005.

60. Li K., Freiser H. Extraction of lanthanide metals with b.ts (2. 4, 4-trimethylpentyl) phosphinic acid// Solvent Extraction and Ion Exchange. 1986. Vol. 4, Issue 4. P. 739-755. https://doi.org/10.1080/07366298608917890

61. Wang J., Xie M., Wang H., Xu Sh. Solvent extraction and separation of heavy rare earths from chloride media using nonsymmetric (2,3-dimethylbutyl)(2,4,4′-trimethylpentyl)phosphinic acid // Hydrometallurgy 2017. Vol. 167. P. 39-47. https://doi.org/10.1016/j.hydromet.2016.10.020

62. Khaironie M.T., Masturah M., Meor Y.M.S. Solvent Extraction of Light Rare Earths from Acidic Medium by Di-(2-ethylhexyl) Phosphoric Acid in Kerosene //Jurnal Kejuruteraan 2015. Vol. 27. P. 57-62. DOI:10.17576/jkukm-2015-27-08

63. Lahiri S. et al. Separation of carrier free lutetium produced in proton activated ytterbium with HDEHP // Appl. Radiat. Isot. 1998. Vol. 49, № 8. P. 911–913.

64. Никольский Б.П. и др. Справочник Химика// Химия 1965 том 4, 920 стр.

65. Амбул Е.В., Голецкий Н.Д., Наумов А.А., Пузиков Е.А., Мамчич М.В., Бизин А.В., Медведева А.И. Математическая модель полупротивоточного процесса экстракционного разделения лютеция и иттербия и ее верификация на модельных растворах Радиохимия, Том 65, № 3 (2023)

66. Balasubramanian P.S. Separation of carrier-free lutetium-177 from neutron irradiated natural ytterbium target // J. Radioanal. Nucl. Chem. Artic. 1994. Vol. 185, № 2. P. 305–310.

67. Marx S., Harfensteller M., Zhernosekov K., Nikula T. Method of Manufacturing Non-carrier-added high-purity 177Lu Compounds as well as Non-carrier-added 177Lu Compounds US Patent Appl. 20140294700. October 2, 2014.

68. Болдырев П. П., Верещагин Ю. И., Загрядский В. А. и др. Способ получения радиоизотопа лютеций-177 // Патент RU 2542733.

69. Болдырев П. П., Курочкин А. В., Нуртдаинов Р. Ф. и др. Электрохимический способ получения радионуклида Lu-177 высокой удельной активности // Вестник Московского Университета. Химия 2016, том 57, № 3. С. 184–190

70. Болдырев П. П., Курочкин А. В., Прошин М. А. и др. Модифицированный электрохимический способ получения радионуклида 177Lu //Радиохимия. 2016. Т. 58, N 5. С. 430–436.

71. Boldyrev, P.P., Zagryadskii, V.A., Erak, D.Y. et al. Possibility of Obtaining High-Activity ^{177}Lu in the IR-8 Research Reactor. At Energy 121, 208–213 (2017). https://doi.org/10.1007/s10512-017-0185-4.

72. Экстракционная хроматография / Под ред. Т. Брауна,Г. Герсини. М.: Мир, 1978. 627 с.

73. Рябчиков Д. И., Рябухин В. А. Аналитическая химия редкоземельных элементов и иттрия. М.: Наука, 1966

74. Triskem International. 2018. URL: http://www.triskem-international.com/ru/

75. Mirzadeh S., Du M., Beets A. L., Knapp F. F. Method for preparing high specific activity 177Lu Patent US 6716353. April 6, 2004

76. Knapp F.F. et al. Production of therapeutic radioisotopes in the ORNL High Flux Isotope Reactor (HFIR) for applications in nuclear medicine, oncology and interventional cardiology // J. Radioanal. Nucl. Chem. 2005. Vol. 263, № 2. P. 503–509.

77. Le Van So and Morcos N. New SPE column packing material: Retention assessment method and its application for the radionuclide chromatographic separation // J. Radioanal. Nucl. Chem. 2008. Vol. 277, N 3. P. 651–661

78. Le Van So and Morcos N. Alternative chromatographic processes for no-carrier added 177Lu radioisotope separation. II. The conventional column chromatographic separation combined with HPLC for high purity // J. Radioanal. Nucl. Chem. 2008. Vol. 277, N 3. P. 675–683

79. Молчанова Т.В.,Пеганов В.А.,Косынкин В.Д. и др. Способ ионообменного хроматографического разделения лютеция и иттербия RU 2574921

80. S. Watanabe et al., “Production of highly purified no-carrier-added 177Lu for radioimmunotherapy,” Journal of Radioanalytical and Nuclear Chemistry, vol. 303, no. 1, pp. 935–940, Jan. 2015, doi: 10.1007/S10967-014-3534-Y.

81. W. F. GOECKELER, D. E. TROUTNER, W. A. VOLKERT, B. EDWARDS, J. SIMON, D. WILSON, Nucl. Med. Biol., 13 (1986)479.

82. N. Salek et al., “Production, quality control, and determination of human absorbed dose of no carrier added 177Lu-risedronate for bone pain palliation therapy,” Journal of Labelled Compounds and Radiopharmaceuticals, vol. 60, no. 1, pp. 20–29, Jan. 2017, doi: 10.1002/JLCR.3466.

83. Barkhausen, C., 2011. Production of non-carrier added (nca) 177Lu for radiopharmaceutical applications (Doctoral dissertation, Technische Universität München)

84. Методы разделения редкоземельных металлов / Под ред. В.Е. Плющева, Л.Н. Комиссаровой -М.: Иностранная литература, 1961.-361 с.

85. Жерин И.И. Основы радиохимии, методы выделения и разделения радиоактивных элементов: учебное пособие / И.И. Жерин, Г.Н., Амелина; Томский политехнический университет. – Томск: Изд-во Томского политехнического университета, 2009. – 196 с.

86. Marsh J. K. Rare earth metal amalgams // J. Chem. Soc. 1942 Part 1. P. 398–401. https://doi.org/10.1039/JR9420000398

87. Marsh J. K. Rare earth metal amalgams // J. Chem. Soc. 1943 Part 3. P. 8–10. https://doi.org/10.1039/JR9430000008

88. Lawless, F.R., Wahlgren, M.A. A rapid carrier-free separation method for divalent rare earths. J. Radioanal. Chem. 5, 11–20 (1970). https://doi.org/10.1007/BF02513695

89. P. P. Boldyrev, A. v Kurochkin, R. F. Nurtdinov, M. A. Proshin, D. Yu Chuvilin, and Y. A. Yashin, “Electrochemical Method for Producing Radionuclide Lu-177 with High Specific Activity,” vol. 71, no. 3, pp. 184–190, 2016, doi: 10.3103/S0027131416030032.

90. S. Nafise, S. Mojtaba, G. M. Mohammad, S. A. Simindokht, and Ali Bahrami Samani, “Comparative studies of extraction chromatography and electro-amalgamation separation to produce no-carrier added 177Lu by Tehran research reactor,” Iranian Journal of Nuclear Medicibe, 2017, Accessed: Apr. 21, 2022. [Online]. Available: https://irjnm.tums.ac.ir/article_23084.html

91. Кротов С.А. Термические методы выделения медицинских радионуклидов из облученных мишеней // Дис.к.х.н. СПб., 2020. 153 с.

92. Мосеев П., Клачков А., Тертычный Р. и др. Патент на изобретение № RU2831334C1 Разделение редкоземельных элементов методами физической химии

93. А. Б. Дьячков, А. А. Горкунов, А. В. Лабозин, С. М. Миронов, В. Я. Панченко,В. А. Фирсов, Г. О. Цветков, Экспериментальное исследование степени извлечения целевого изотопа в процессе лазерного фотоионизационного разделения изотопов лютеция, Квантовая электроника, 2018, том 48, номер 11, 1043–1047

94. Балыш А.Я., Горкунов А.А., Дьячков А.Б., Лабозин А.В., Миронов С.М.,Панченко В.Я., Семенов А.Н., Фирсов В.А., Цветков Г.О., Шаталова Г.Г. Современные задачи для лазерного разделения изотопов в атомном паре.// Вестник РФФИ, № 4 (84) октябрь-декабрь 2014 г стр. 60-66

95. Banerjee, S., Pillai, M.R.A. and Knapp, F.F., 2015. Lutetium-177 therapeutic radiopharmaceuticals: linking chemistry, radiochemistry, and practical applications. Chemical reviews, 115(8), pp.2934-2974

96. Turner J.H. Recent advances in theranostics and challenges for the future // Br. J. Radiol. 2018. Vol. 91, № 1091. P. 2017–2035

97. Muller C. et al. A unique matched quadruplet of terbium radioisotopes for PET and SPECT and for radionuclide therapy: an in vivo proof-of-concept study with a new receptor-targeted folate derivative // J. Nucl. Med. 2012. Vol. 53, № 12. P. 1951–1959

98. Abbas Rizvi S.M. et al. In vitro testing of the leukemia monoclonal antibody WM-53 labeled with alpha and beta emitting radioisotopes // Leuk. Res. 2002. Vol. 26, № 1. P. 37–43.

99. Müller C. et al. Direct in vitro and in vivo comparison of 161Tb and 177Lu using a tumour-targeting folate conjugate // Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging. 2014. Vol. 41, № 3. P. 476–485

100. Grünberg J. et al. Anti-L1CAM radioimmunotherapy is more effective with the radiolanthanide terbium-161 compared to lutetium-177 in an ovarian cancer model // Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging. 2014. Vol. 41, № 10. P. 1907–1915.

101. Xu Q. et al. Radiolabeling, quality control, biodistribution, and imaging studies of 177Lu-ibandronate // J. Label. Compd. Radiopharm. 2019. Vol. 62, № 1. P. 43–51

102. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A and Bray F: global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA Cancer J Clin. 71:209–249. 2021.PubMed/NCBI View Article : Google Scholar

103. Weineisen M, Schottelius M, Simecek J, Baum RP, Yildiz A, Beykan S, Kulkarni HR, Lassmann M, Klette I, Eiber M, et al: 68Ga- and 177Lu-labeled PSMA I&T: Optimization of a PSMA-targeted theranostic concept and first proof-of-concept human studies. J Nucl Med. 56:1169–1176. 2015.PubMed/NCBI View Article : Google Scholar

104. Barna S, Haug AR, Hartenbach M, Rasul S, Grubmüller B, Kramer G and Blaickner M: Dose calculations and dose-effect relationships in 177Lu-PSMA I&T

radionuclide therapy for metastatic castration-resistant prostate cancer. Clin Nucl Med. 45:661–667. 2020.PubMed/NCBI View Article : Google Scholar

105. Hartrampf PE, Weinzierl FX, Serfling SE, Pomper MG, Rowe SP, Higuchi T, Seitz AK, Kübler H, Buck AK and Werner RA: Hematotoxicity and nephrotoxicity in prostate cancer patients undergoing radioligand therapy with [177Lu]Lu-PSMA I&T. Cancers (Basel). 14(647)2022.PubMed/NCBI View Article : Google Scholar

106. Golan S, Frumer M, Zohar Y, Rosenbaum E, Yakimov M, Kedar D, Margel D, Baniel J, Steinmetz AP, Groshar D, et al: Neoadjuvant 177Lu-PSMA-I&T radionuclide treatment in patients with high-risk prostate cancer before radical prostatectomy: A single-arm phase 1 trial. Eur Urol Oncol. 6:151–159. 2023.PubMed/NCBI View Article : Google Scholar

107. Bu T, Zhang L, Yu F, Yao X, Wu W, Zhang P, Shi L, Zang S, Meng Q, Ni Y, et al: 177Lu-PSMA-I&T radioligand therapy for treating metastatic castration-resistant prostate cancer: A single-centre study in East Asians. Front Oncol. 12(835956)2022.PubMed/NCBI View Article : Google Scholar

108. Emmett L, John N, Pathmanandavel S, Counter W, Ayers M, Sharma S, Agrawal S, Poole A, Hovey E, Pranavan G, et al: Patient outcomes following a response biomarker-guided approach to treatment using 177Lu-PSMA-I&T in men with metastatic castrate-resistant prostate cancer (Re-SPECT). Ther Adv Med Oncol. 15(17588359231156392)2023.PubMed/NCBI View Article : Google Scholar

109. Karimzadeh A, Heck M, Tauber R, Knorr K, Haller B, D'Alessandria C, Weber WA, Eiber M and Rauscher I: ^{177}Lu-PSMA-I&T for treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer: Prognostic value of scintigraphic and clinical biomarkers. J Nucl Med. 64:402–409. 2023.PubMed/NCBI View Article : Google Scholar

110. Stasiuk GJ and Long NJ: The ubiquitous DOTA and its derivatives: The impact of 1,4,7,10-tetraazacyclododecane-1,4,7,10-tetraacetic acid on biomedical imaging. Chem Commun (Camb). 49:2732–2746. 2013.PubMed/NCBI View Article : Google Scholar][Keam SJ: Lutetium Lu 177 vipivotide tetraxetan: First approval. Mol Diagn Ther. 26:467–475. 2022.PubMed/NCBI View Article : Google Scholar

111. Liu X, Fang GC, Lu H, Shi ZD, Chen ZS and Han CH: Lutetium Lu 177 vipivotide tetraxetan for prostate cancer. Drugs Today (Barc). 59:37–49. 2023.PubMed/NCBI View Article : Google Scholar

112. PLUVICTO® (lutetium Lu 177 vipivotide tetraxetan) injection, for intravenous use Initial U.S. Approval: 2022. https://www.novartis.com/us-en/sites/novartis_us/files/pluvicto.pdf

113. Kim YJ and Kim YI: Therapeutic responses and survival effects of 177Lu-PSMA-617 radioligand therapy in metastatic castrate-resistant prostate cancer: A meta-analysis. Clin Nucl Med. 43:728–734. 2018.PubMed/NCBI View Article : Google Scholar

114. Violet J, Sandhu S, Iravani A, Ferdinandus J, Thang SP, Kong G, Kumar AR, Akhurst T, Pattison DA, Beaulieu A, et al: Long-term follow-up and outcomes of retreatment in an expanded 50-patient single-center phase II prospective trial of ^{177}Lu-PSMA-617 theranostics in metastatic castration-resistant prostate cancer. J Nucl Med. 61:857–865. 2020.PubMed/NCBI View Article : Google Scholar

115. Hofman MS, Violet J, Hicks RJ and Sandhu S: [^{177}Lu]-PSMA-617 radionuclide therapy in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer-Author's reply. Lancet Oncol. 19(e373)2018.PubMed/NCBI View Article : Google Scholar

116. Hartrampf PE, Weinzierl FX, Buck AK, Rowe SP, Higuchi T, Seitz AK, Kübler H, Schirbel A, Essler M, Bundschuh RA and Werner RA: Matched-pair analysis of [^{177}Lu]Lu-PSMA I&T and [^{177}Lu]Lu-PSMA-617 in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 49:3269–3276. 2022.PubMed/NCBI View Article : Google Scholar

117. Niaz MO, Sun M, Ramirez-Fort MK and Niaz MJ: Review of lutetium-177-labeled anti-prostate-specific membrane antigen monoclonal antibody j591 for the treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer. Cureus. 12(e7107)2020.PubMed/NCBI View Article : Google Scholar

118. Liu H, Rajasekaran AK, Moy P, Xia Y, Kim S, Navarro V, Rahmati R and Bander NH: Constitutive and antibody-induced internalization of prostate-specific membrane antigen. Cancer Res. 58:4055–4060. 1998.PubMed/NCBI

119. Batra JS, Niaz MJ, Whang YE, Sheikh A, Thomas C, Christos P, Vallabhajosula S, Jhanwar YS, Molina AM, Nanus DM, et al: Phase I trial of docetaxel plus lutetium-177-labeled anti-prostate-specific membrane antigen monoclonal antibody J591 (^{177}Lu-J591) for metastatic castration-resistant prostate cancer. Urol Oncol. 38:848.e9–848.e16. 2020.PubMed/NCBI View Article : Google Scholar

120. Shin D, Ha S, O JH, Rhew SA, Yoon CE, Kwon HJ, Moon HW, Park YH, Park SY, Park C, et al: A single dose of novel PSMA-targeting radiopharmaceutical agent [^{177}Lu]ludotadipep for patients with metastatic castration-resistant prostate cancer: Phase i clinical trial. Cancers (Basel). 14(6225)2022.PubMed/NCBI View Article : Google Scholar

121. Jacoba IM and Weber HC: Biomarkers in gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms. Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes. 30:175–180. 2023.PubMed/NCBI View Article : Google Scholar

122. Fernandes CJ, Leung G, Eads JR and Katona BW: Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. Gastroenterol Clin North Am. 51:625–647. 2022.PubMed/NCBI View Article : Google Scholar

123. LUTATHERA® (lutetium Lu 177 dotatate) injection, for intravenous use Initial U.S. Approval: 2018. https://www.novartis.com/us-en/sites/novartis_us/files/lutathera.pdf

124. Ballinger J.R. Theranostic radiopharmaceuticals: established agents in current use // Br. J. Radiol. 2018. Vol. 91, № 1091. P. 2017–2023

125. Liu F. et al. 68Ga/177Lu-labeled DOTA-TATE shows similar imaging and biodistribution in neuroendocrine tumor model // Tumor Biol. 2017. Vol. 39, № 6.

126. Pokuri VK, Fong MK and Iyer R: Octreotide and lanreotide in gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. Curr Oncol Rep. 18(7)2016.PubMed/NCBI View Article : Google Scholar

127. Khan MS, Stamp E, Sammon C, Brabander T, de Herder WW and Pavel ME: Matching-adjusted indirect treatment comparison of [^{177}Lu]Lu-DOTA-TATE, everolimus and sunitinib in advanced, unresectable gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours: Relative effectiveness of [^{177}Lu]Lu-DOTA-TATE in gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours. EJC Suppl. 16:5–13. 2021.PubMed/NCBI View Article : Google Scholar

128. Albrecht J, Exner S, Grötzinger C, Prasad S, Konietschke F, Beindorff N, Kühl AA, Prasad V, Brenner W and Koziolek EJ: Multimodal imaging of 2-cycle PRRT with ^{177}Lu-DOTA-JR11 and ^{177}Lu-DOTATOC in an orthotopic neuroendocrine xenograft tumor mouse model. J Nucl Med. 62:393–398. 2021.PubMed/NCBI View Article : Google Scholar

129. Mansi R, Plas P, Vauquelin G and Fani M: Distinct in vitro binding profile of the somatostatin receptor subtype 2 antagonist [^{177}Lu]Lu-OPS201 compared to the agonist [^{177}Lu]Lu-DOTA-TATE. Pharmaceuticals (Basel). 14(1265)2021.PubMed/NCBI View Article : Google Scholar

130. Zboralski D, Hoehne A, Bredenbeck A, Schumann A, Nguyen M, Schneider E, Ungewiss J, Paschke M, Haase C, von Hacht JL, et al: Preclinical evaluation of FAP-2286 for fibroblast activation protein targeted radionuclide imaging and therapy. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 49:3651–3667. 2022.PubMed/NCBI View Article : Google Scholar

131. Zboralski D, Osterkamp F, Christensen E, Bredenbeck A, Schumann A, Hoehne A, Schneider E, Paschke M, Ungewiss J, Haase C, et al: Fibroblast activation protein targeted radiotherapy induces an immunogenic tumor microenvironment and enhances the efficacy of PD-1 immune checkpoint inhibition. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 50:2621–2635. 2023.PubMed/NCBI View Article : Google Scholar

132. Minczeles NS, Bos EM, de Leeuw RC, Kros JM, Konijnenberg MW, Bromberg JEC, de Herder WW, Dirven CMF, Hofland J and Brabander T: Efficacy and safety of peptide receptor radionuclide therapy with [^{177}Lu]Lu-DOTA-TATE in 15 patients with progressive treatment-refractory meningioma. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 50:1195–1204. 2023.PubMed/NCBI View Article : Google Scholar

133. Nishida H, Kondo Y, Kusaba T, Kadowaki H and Daa T: Immunohistochemical reactivity of prostate-specific membrane antigen in salivary gland tumors. Head Neck Pathol. 16:427–433. 2022.PubMed/NCBI View Article : Google Scholar][van Boxtel W, Uijen MJM, Verhaegh GW, Willems SM and Jonker MA: PALGA Group. Schalken JA, van Engen-van Grunsven ICH and van Herpen CML: Prognostic value of PSMA, c-MET and E-cadherin in salivary duct carcinoma. Oral Oncol. 110(105018)2020.PubMed/NCBI View Article : Google Scholar

134. Klein Nulent TJW, van Es RJJ, Willems SM, Braat AJAT, Devriese LA, de Bree R and de Keizer B: First experiences with ^{177}Lu-PSMA-617 therapy for recurrent or metastatic salivary gland cancer. EJNMMI Res. 11(126)2021.PubMed/NCBI View Article : Google Scholar

135. Assadi M and Ahmadzadehfar H: ^{177}Lu-DOTATATE and ^{177}Lu-prostate-specific membrane antigen therapy in a patient with advanced metastatic radioiodine-refractory differentiated thyroid cancer after failure of tyrosine kinase inhibitors treatment. World J Nucl Med. 18:406–408. 2019.PubMed/NCBI View Article : Google Scholar

136. de Vries LH, Lodewijk L, Braat AJAT, Krijger GC, Valk GD, Lam MGEH, Borel Rinkes IHM, Vriens MR and de Keizer B: ^{68}Ga-PSMA PET/CT in radioactive iodine-refractory differentiated thyroid cancer and first treatment results with $_{177}$Lu-PSMA-617. EJNMMI Res. 10(18)2020.PubMed/NCBI View Article : Google Scholar

137. Pastoreková S, Parkkila S, Parkkila AK, Opavský R, Zelník V, Saarnio J and Pastorek J: Carbonic anhydrase IX, MN/CA IX: Analysis of stomach complementary DNA sequence and expression in human and rat alimentary tracts. Gastroenterology. 112:398–408. 1997.PubMed/NCBI View Article : Google Scholar

138. Steffens MG, Oosterwijk-Wakka JC, Zegwaart-Hagemeier NE, Boerman OC, Debruyne FM, Corstens FH and Oosterwijk E: Immunohistochemical analysis of tumor antigen saturation following injection of monoclonal antibody G250. Anticancer Res. 19:1197–1200. 1999.PubMed/NCBI

139. Muselaers CH, Boers-Sonderen MJ, van Oostenbrugge TJ, Boerman OC, Desar IM, Stillebroer AB, Mulder SF, van Herpen CM, Langenhuijsen JF, Oosterwijk E,

et al: Phase 2 study of lutetium 177-labeled anti-carbonic anhydrase IX monoclonal antibody girentuximab in patients with advanced renal cell carcinoma. Eur Urol. 69:767–770. 2016.PubMed/NCBI View Article : Google Scholar

140. Shinto AS, Shibu D, Kamaleshwaran KK, Das T, Chakraborty S, Banerjee S, Thirumalaisamy P, Das P, Veersekar G. ^{177}Lu-EDTMP for treatment of bone pain in patients with disseminated skeletal metastases. J Nucl Med Technol. 2014 Mar;42(1):55-61. doi: 10.2967/jnmt.113.132266. Epub 2014 Feb 6. PMID: 24503346.

141. Elboga U, Kilbas B, Sahin E, Cayırlı YB, Eryilmaz K, Begec T, Bakar HE, Mercanoglu G and Celen YZ: An automated synthesis of 177Lu-EDTMP as an efficient bone-seeking therapeutic radiopharmaceutical. Eur Rev Med Pharmacol Sci. 25:4829–4834. 2021.PubMed/NCBI View Article : Google Scholar

142. Niu, T., Fan, M., Lin, B., Gao, F., Tan, B., Du, X."Current clinical application of lutetium-177 in solid tumors (Review)". Experimental and Therapeutic Medicine 27, no. 5 (2024): 225. https://doi.org/10.3892/etm.2024.12514

143. Georgiou CJ, Brown MK, Cai Z, Alshafai L, Gao A, Rutka JT, Winnik MA, Reilly RM. Convection-enhanced delivery of [^{177} Lu]Lu-labeled gold nanoparticles combined with anti-PD1 checkpoint immunotherapy improves the survival of immunocompetent C57BL/6J mice with orthotopic GL261 murine glioma tumors. Nucl Med Biol. 2025 Jan-Feb;140-141:108970. doi: 10.1016/j.nucmedbio.2024.108970. Epub 2024 Nov 9. PMID: 39571483

144. Kunikowska J, Charzyńska I, Kuliński R, Pawlak D, Maurin M, Królicki L. Tumor uptake in glioblastoma multiforme after IV injection of [^{177} Lu]Lu-PSMA-617. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2020 Jun;47(6):1605-1606. doi: 10.1007/s00259-020-04715-z. Epub 2020 Feb 10. PMID: 32040612; PMCID: PMC7188710.

145. Pichard A, Marcatili S, Karam J, Constanzo J, Ladjohounlou R, Courteau A, Jarlier M, Bonnefoy N, Patzke S, Stenberg V, Coopman P, Cartron G, Navarro-Teulon I, Repetto-Llamazares A, Heyerdahl H, Dahle J, Bardiès M, Pouget JP. The therapeutic effectiveness of 177 Lu-lilotomab in B-cell non-Hodgkin lymphoma involves modulation of G2/M cell cycle arrest. Leukemia. 2020 May;34(5):1315-1328. doi: 10.1038/s41375-019-0677-4. Epub 2019 Dec 13. PMID: 31836849; PMCID: PMC7192854

146. Shim K, Longtine MS, Abou DS, Hoegger MJ, Laforest RS, Thorek DLJ, Wahl RL. Cure of Disseminated Human Lymphoma with [177Lu]Lu-Ofatumumab in a Preclinical Model. J Nucl Med. 2023 Apr;64(4):542-548. doi: 10.2967/jnumed.122.264816. Epub 2022 Nov 10. PMID: 36357179; PMCID: PMC10071784

147. Makis W, McCann K, McEwan AJ. Medullary thyroid carcinoma (MTC) treated with 177Lu-DOTATATE PRRT: a report of two cases. Clin Nucl Med. 2015 May;40(5):408-12. doi: 10.1097/RLU.0000000000000706. PMID: 25674858

148. Ballal S, Yadav MP, Moon ES, Rösch F, ArunRaj ST, Agarwal S, Tripathi M, Sahoo RK, Bal C. First-in-Human Experience With 177Lu-DOTAGA.(SA.FAPi)2 Therapy in an Uncommon Case of Aggressive Medullary Thyroid Carcinoma Clinically Mimicking as Anaplastic Thyroid Cancer. Clin Nucl Med. 2022 Jun 1;47(6):e444-e445. doi: 10.1097/RLU.0000000000004164. Epub 2022 Apr 4. PMID: 35507435

149. Abbasi, I.A., 2011. Studies on 177Lu-labeled methylene diphosphonate as potential bone-seeking radiopharmaceutical for bone pain palliation. Nuclear medicine and biology, 38(3), pp.417-425.

150. Tanvi Sarwal, Rajesh Kumar, Sameer Taywade, Maya Gopalakrishnan, Abhay Elhence, Siyaram Didel, Ravi Gaur. Lutetium-177 hydroxyapatite radiosynovectomy in refractory chronic inflammatory arthritis of the knee joint medRxiv 2024.10.06.24314955; doi: https://doi.org/10.1101/2024.10.06.24314955

151. Alexander B. Stillebroer, Otto C. Boerman, Ingrid M.E. Desar, Marije J. Boers-Sonderen, Carla M.L. van Herpen, Johannes F. Langenhuijsen, Peter M. Smith-Jones, Egbert Oosterwijk, Wim J.G. Oyen, Peter F.A. Mulders, Phase 1 Radioimmunotherapy Study with Lutetium 177–labeled Anti-Carbonic Anhydrase IX Monoclonal Antibody Girentuximab in Patients with Advanced Renal Cell Carcinoma, European Urology, Volume 64, Issue 3, 2013, Pages 478-485, ISSN 0302-2838, https://doi.org/10.1016/j.eururo.2012.08.024.

152. Tagawa ST, Milowsky MI, Morris M, Vallabhajosula S, Christos P, Akhtar NH, Osborne J, Goldsmith SJ, Larson S, Taskar NP, Scher HI, Bander NH, Nanus DM. Phase II study of Lutetium-177-labeled anti-prostate-specific membrane antigen

monoclonal antibody J591 for metastatic castration-resistant prostate cancer. Clin Cancer Res. 2013 Sep 15;19(18):5182-91. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-13-0231. Epub 2013 May 28. PMID: 23714732; PMCID: PMC3778101.

153. Glukhov G. G. and Didenko A. N. The IRT-T reactor at the Tomsk Polytechnical Institute and the Nuclear Physics Research Institute: Research and applications. Atomic Energy. 1988. Vol. 64, No. 5. Pp. 423–426

154. Naymushin A., Anikin M., Lebedev I., Busygin A., Dmitriev S., and Zolotykh D. Features of fuel burnup calculations for IRT-T Reactor using MCU-PTR code. J. Ind. Pollut. Control. 2016. Vol. 32, No. 2. Pp. 449–452

155. Rumble J. R. CRC Handbook of Chemistry and Physics . Taylor & Francis Inc , 2017 P. 2560

156. Rosman K. J. R. and Taylor P. D. P. Isotopic compositions of the elements. 1997. PureAppl. Chem. Vol. 70. Isuue 1. Pp. 217–235

157. JANIS 4.0 User's Guide, 2013. Retrieved from OECD-NEA

158. ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ ФС.3.5.0004. Государственная фармакопея Российской Федерации. XV издание. Том III

159. International Atomic Energy Agency, Radioisotope Products and Radiation Technology Section, Vienna (Austria). (2018). Quality Control in the Production of Radiopharmaceuticals.

160. European Pharmacopoeia. (2022). Lutetium (177 Lu) solution for radiolabelling. In European Pharmacopoeia (11th ed., 11.1, pp. 1286). Council of Europe.

161. Мархол М. Ионообменники в аналитической химии. Ч.1. М.: Мир, 1985. 264 с

162. Ushakov, I.A., Zukau, V.V., Nesterov, E.A. et al. J Eng Phys Thermophy. 2024. V. 97. P.1478–1487. https://doi.org/10.1007/s10891-024-03021-x

163. P. Hatsis, C.A. Lucy. // J. Chromatogr. A Vol. 2001. V.920 P.3-11. https://doi.org/10.1016/S0021-9673(00)01226-7

164. Соболь И.М. Метод Монте-Карло: лекции по математике / И.М. Соболь. — М.: Наука, 1968. — 64 с

165. E.A. Gomin, L.V. Maiorov, Yudkevich M.S. Some Aspects of Monte Carlo Method Application to Nuclear Reactor Analysis. Prog, in Nucl. Ener., v. 24, p. 211, 1990

166. Chadwick M. B. et al. ENDF/B-VII. 1 nuclear data for science and technology: cross sections, covariances, fission product yields and decay data //Nuclear data sheets. – 2011. – Т. 112. – №. 12. – С. 2887-2996

167. Brown D. A. et al. ENDF/B-VIII. 0: the 8th major release of the nuclear reaction data library with CIELO-project cross sections, new standards and thermal scattering data //Nuclear Data Sheets. – 2018. – Т. 148. – С. 1-142

168. Описание применения и инструкция для пользователей программ, собранных из модулей пакета MCU-5 [Электронный ресурс]. — Режим доступа: http://mcu.vver.kiae.ru/rinfo.html. Дата обращения: 03.03.2012

169. Gomin E.A., Maiorov L.V. The MCU-RFFI Monte Carlo code for Reactor Desagn Application. Proceedings of International Conference on Mathematics and Computation, Reactor Physics, and Environmental Analyses, April 30 — May 4, vol. 2, Portland, Or., USA, 1995, pp.1136-1141

170. Shchurovskaya M. V., Alferov V. P., Geraskin N. I., Radaev A. I., Naymushin A. G., Chertkov Y. B., Anikin M. N., and Lebedev I. I. Control rod calibration simulation using Monte Carlo code for the IRT-type research reactor. Annals Nucl/ Energy. 2016. Vol. 96. Pp. 332–343.

171. Shchurovskaya M. V., Alferov V. P., Geraskin N. I., Radaev A. I., Naymushin A. G., Chertkov Y. B., Anikin M. N., and Lebedev I. I. Validation of the MCU-PTR computational model of beryllium poisoning using selected experiments at the IRT-T research reactor. Annals Nucl. Energy. 2018. Vol. 113. Pp. 436–445.

172. Naymushin A., Chertkov Yu., Lebedev I., and Anikin M. Thermal analysis of IRT-T reactor fuel elements. IOP Conf. Ser.: Mater. Sci. Eng. 2015. Vol. 93. Article ID 012002.

173. Sato T., Iwamoto Y., Hashimoto S., Ogawa T., Furuta T., Abe S., Kai T., Matsuya Y., Matsuda N., Hirata Y., Sekikawa T., Yao L., Tsai P.E., Hunter H.N., Iwase H., Sakaki Y., Sugihara K., Shigyo N., Sihver L., and Niita K. Recent improvements of

the particle and heavy ion transport code system — PHITS version 3.33. J. Nucl. Sci. Technol. 2024. Vol. 61. Pp. 127–135.

174. Iwamoto Y., Hashimoto S., Sato T., Matsuda N., Kunieda S., Celik Y., Furutachi N., and Niita K. Benchmark study of particle and heavy-ion transport code system using shielding integral benchmark archive and database for accelerator-shielding experiments. J. Nucl. Sci. Technol. 2022. Vol. 59. Pp. 665–675.

175. Shibata K. et al. JENDL-4.0: a new library for nuclear science and engineering //Journal of Nuclear Science and Technology. – 2011. – Т. 48. – №. 1. – С. 1-30

176. Paola D'Angelo Revised Ionic Radii of Lanthanoid(III) Ions in Aqueous Solution,dx.doi.org/10.1021/ic200260r | Inorg. Chem. 2011, 50, 4572–4579

177. Kadhim, Muhammed & Gamaj, Maher. (2020). Hydration Thermodynamics and Hydrodynamic (Stokes) Radius of the Lanthanide Ions. Iraqi Journal of Physics (IJP). 18. 20-28. 10.30723/ijp.v18i46.563

178. Тремийон Б. Разделение на ионообменных смолах. М.: Мир, 1967. 432с

179. W. Verweij & J.-P. Simonin, Implementing the Mean Spherical Approximation Model in the Speciation Code CHEAQS Next at High Salt Concentrations, J. Solution Chem, (2020) 49:1319–1327, https://doi.org/10.1007/s10953-020-01008-9

180. Verweij W. // CHEAQS Next Ver. 0.2.1.10. https://www.cheaqs.eu/

181. Equilibria and equilibrium constants in CHEAQS NEXT (64 bit), v 0.3, May 2025. https://www.cheaqs.eu/document64.pdf

182. Xiao-Yan Chen, George S. Goff, William C. Ewing, Brian L. Scott, and Wolfgang Runde. Solid-State and Solution-State Coordination Chemistry of Lanthanide (III) Complexes with α-Hydroxyisobutyric Acid. Inorg. Chem. 2012, 51, 24, 13254–13263

183. ARPITA DATTA "HIGH PERFORMANCE SEPARATION STUDIES ON LANTHANIDES AND SOME ACTINIDES 2012. PHD

184. Holm, L. W.; Choppin, G. R.; Moy, D. J. Inorg. Nucl. Chem. 1961, 19, 251.

185. Stagg, W. R.; Powell, J. E. Inorg. Chem. 1964, 3, 242.

186. Deelstra, H.; Verbeek, F. Anal. Chim. Acta 1964, 31, 251

187. Deelstra H. and Verbeek F., Bull. Soc. Chim. Belg. 72, 612 (1963)

188. H. Hoiland and E. Vikingstad. J. Chem. Soc., Faraday I71, 2007 (1975)

189. Donald R. Burgess (2004), NIST SRD 46. Critically Selected Stability Constants of Metal Complexes: Version 8.0 for Windows, National Institute of Standards and Technology, https://doi.org/10.18434/M32154

190. Clark M. E. and Bear J. L., J. Inorg. Nucl. Chem. 32, 3569 (1970)

191. Portanova R., Lajunen L. H. J., Tolazzi M. and Piispanen J. Critical evaluation of stability constants for alpha-hydroxycarboxylic acid complexes with protons and metal ions and the accompanying enthalpy changes. Part II. Aliphatic 2-hydroxycarboxylic acids (IUPAC Technical Report)Pure Appl. Chem., 2003, Vol. 75, No. 4, pp. 495-540. http://dx.doi.org/10.1351/pac200375040495

192. Di Song, Juan Wang. J. Pharm. Biomed. Anal. 2003. V.32(6). P. 1105-1112. https://doi.org/10.1016/S0731-7085(03)00026-8

193. Van't Hoff, J.H.: Etudes De Dynamique Chimique. Frederik Muller & Co, Amsterdam

194. Larenkov A.A., Mitrofanov Yu.A., Rakhimov M.G. Features and Practical Aspects of Radiochemical Purity Determination of Receptor-Specific Lu-177 Radiopharmaceuticals as Exemplified by [^{177}Lu]Lu–PSMA-617. Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products. Regulatory Research and Medicine Evaluation. 2022;12(4):455-467. (In Russ.) https://doi.org/10.30895/1991-2919-2022-12-4-455-467

ПРИЛОЖЕНИЕ. Акты внедрения результатов диссертационной работы

УТВЕРЖДАЮ
Заместитель директора по научной и инновационной работе НИИ онкологии Томского НИМЦ, д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН

_____ В.И. Чернов
«4» сентября 2025 г.

АКТ

внедрения результатов диссертационной работы Ушакова Ивана Алексеевича на тему «Разработка технологии хроматографического получения радионуклида лютеция-177 без носителя для ядерной медицины на среднепоточном исследовательском ядерном реакторе ИРТ-Т», представленную на соискание ученой степени по специальности кандидата технических наук по специальности 2.6.8 Технология редких, рассеянных и радиоактивных элементов (технические науки).

Настоящий акт составлен комиссией:

Председатель комиссии:

Ведущий научный сотрудник отделения радионуклидной терапии и диагностики НИИ онкологии Томского НИМЦ, д.м.н. Роман Владимирович Зельчан.

Члены комиссии:

Старший научный сотрудник отделения радионуклидной терапии и диагностики НИИ онкологии Томского НИМЦ, д.м.н. Анна Александровна Медведева;

Врач-радиолог отделения радионуклидной терапии и диагностики НИИ онкологии Томского НИМЦ, к.м.н. Анастасия Николаевна Рыбина.

В ходе диссертационного исследования, выполненного И.А. Ушаковым, были получены и исследованы опытные партии лютеция-177 без носителя в форме трихлорида. Опытные партии ^{177}Lu были использованы в НИИ онкологии Томского НИМЦ для мечения векторных молекул в рамках доклинических исследований радиофармацевтических препаратов, предназначенных для терапии онкологических заболеваний. Эффективность синтеза и стабильность полученных радиофармпрепаратов подтвердили соответствие исходного ^{177}Lu необходимым стандартам качества. Результаты испытаний, включая данные по специфическому накоплению в органах-мишенях, продемонстрировали функциональную пригодность исследуемых соединений и успешно внедрены в доклиническую практику, а при организации масштабного производства трихлорида лютеция-177 на среднепоточных реакторах по методике автора могут быть успешно внедрены и в клиническую практику онкологических учреждений.

Председатель комиссии _____ Р.В. Зельчан
(подпись)

Члены комиссии

_____ А.А.Медведева
(подпись)

_____ А.Н. Рыбина
(подпись)

TOMSK POLYTECHNIC UNIVERSITY ТОМСКИЙ ПОЛИТЕХНИЧЕСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ

Министерство науки и высшего образования Российской Федерации
федеральное государственное автономное
образовательное учреждение высшего образования
«Национальный исследовательский Томский политехнический университет» (ТПУ)

УТВЕРЖДАЮ
Директор инженерной школы ядерных технологий Томского политехнического университета
_____ О. Ю. Долматов
«15» апреля 2025 г.

Акт
внедрения результатов диссертационной работы
Ушакова Ивана Алексеевича

Комиссия в составе:
Председатель:
Заместитель директора-начальник УНЦ ИЯР ТПУ, к.ф.-м.н. Наймушин А.Г.,
Члены комиссии:
Главный инженер реактора ИРТ-Т УНЦ ИЯР ТПУ Худолеев П.Н.; начальник службы ядерной безопасности УНЦ ИЯР ТПУ, к.т.н. Аникин М.Н.; старший научный сотрудник лаборатории №31 УНЦ ИЯР ТПУ к.т.н. Стасюк Е.С. инженер лаборатории №31 УНЦ ИЯР ТПУ Зукау В.В.
Составили настоящий акт о том, что результаты диссертационной работы Ушакова Ивана Алексеевича «Разработка технологии хроматографического получения радионуклида лютеция-177 без носителя для ядерной медицины на среднепоточном исследовательском ядерном реакторе ИРТ-Т», представленной на соискание учёной степени кандидата технических наук по специальности 2.6.8 «технология редких, рассеянных и радиоактивных элементов», используются для наработки радионуклида лютеция-177 без носителя, используемого в качестве материальной базы для проведения научных исследований в учебно-научном центре «Исследовательский ядерный реактор» инженерной школы ядерных технологий Национального исследовательского Томского политехнического университета.

Председатель комиссии А.Г. Наймушин
Члены комиссии П.Н. Худолеев
М.Н. Аникин
Е.С. Стасюк
В.В. Зукау