



## ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

Научная статья

УДК 544.582.22, 544.582.3, 543.544.5.068.7

doi: 10.17308/sorpchrom.2025.25/13420

### Выделение иттрия-90 на твердофазных экстрагентах для синтеза терапевтических радиофармацевтических препаратов

**Ирина Андреевна Большакова, Антон Алексеевич Ларенков<sup>✉</sup>**

ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, Москва, Россия, alarenkov@fmbscfmba.ru<sup>✉</sup>

**Аннотация.** Иттрий-90 является одним из перспективных генераторных радионуклидов, используемых в терапевтических целях. В настоящее время важнейшим аспектом разработки препаратов на основе иттрия-90 является достижение высокой радионуклидной чистоты. Данное исследование посвящено разработке способа получения высокочистых растворов иттрия-90 из смеси с материнским радионуклидом стронцием-90 (генератор  $^{90}\text{Sr}/^{90}\text{Y}$ ) методом твердофазной экстракции. Для получения твердофазного экстрагента было проведено импрегнирование оригинальной полимерной матрицы OASIS-HLB ди(2-этилгексил)фосфорной кислотой. Изучены сорбционные характеристики HLB-HDEHP и коммерчески доступного твердофазного экстрагента TK221 в статических условиях – определены массовые коэффициенты распределения радионуклидов ( $D_g$ ) в солянокислых средах. Полученные данные подтвердили пригодность использования твердофазного экстрагента HLB-HDEHP для разделения пары  $^{90}\text{Sr}/^{90}\text{Y}$ . В статических условиях наблюдали высокую сорбцию иттрия-90 в слабокислых средах ( $<0.3$  М HCl), в то время как стронций-90 не сорбировался на смолу во всем диапазоне концентраций. Для TK221 была продемонстрирована эффективная сорбция иттрия-90 при концентрации соляной кислоты от 2 М и выше. Результаты показали возможность применения твердофазного экстрагента TK221 в качестве второй ступени разделения. При проведении экспериментов в динамическом режиме десорбция иттрия-90 раствором 5.0 М HCl с HLB-HDEHP составила  $94\pm4\%$ . При элюировании TK221 0.1 М HCl наибольший выход иттрия-90 составил  $91\pm4\%$ . Показано, что использование в качестве элюентов для TK221 1 М натрий-ацетатного буферного раствора (pH 4.5) и 1 М раствора ацетата аммония неэффективно для десорбции иттрия-90. На основании полученных результатов предложена технология последовательного разделения смеси  $^{90}\text{Sr}/^{90}\text{Y}$  на колонках с HLB-HDEHP и TK221. Выход целевого радионуклида при данном способе разделения достигает 91 %. Радионуклидную примесь стронция-90 в готовых растворах контролировали методом жидкостной сцинтилляционной спектрометрии, по результатам которой установлена допускаемая Фармакопеей примесь материнского радионуклида ( $<0.001\%$ ). Произведена оценка пригодности получаемых по разработанному способу растворов иттрия-90 для синтеза радиофармацевтических препаратов. На примере векторных молекул DOTA-TATE и PSMA-617 была показана высокая эффективность инкорпорирования радионуклида в структуру молекул – радиохимическая чистота препаратов составила более 98% по результатам высокоеффективной жидкостной хроматографии.

**Ключевые слова:** иттрий-90, разделение радионуклидов, твердофазная экстракция, радиофармацевтические препараты, ВЭЖХ

**Благодарности:** работа выполнена при финансовой поддержке ФМБА России, НИОКР 125022502879-3

**Для цитирования:** Большакова И.А., Ларенков А.А. Выделение иттрия-90 на твердофазных экстрагентах для синтеза терапевтических радиофармацевтических препаратов // Сорбционные и хроматографические процессы. 2025. Т. 25, № 5. С. 705-714. <https://doi.org/10.17308/sorpchrom.2025.25/13420>

Original article

### Isolation of yttrium-90 on solid-phase extractants for the synthesis of therapeutic radiopharmaceuticals

**Irina A. Bolshakova, Anton A. Larenkov<sup>✉</sup>**

Burnazyan Federal Medical Biophysical Centre, Federal Medical-Biological Agency of Russia, Moscow, Russian Federation, alarenkov@fmbscfmba.ru<sup>✉</sup>



**Abstract.** Yttrium-90 is a promising radionuclide generator used for therapeutic purposes. At present, the most important aspect of the development of yttrium-90-based drugs is the achievement of a high radionuclidian purity. This study is aimed at developing a method for the production of high-purity yttrium-90 solutions from a mixture with the parent radionuclide, strontium-90 ( $^{90}\text{Sr}/^{90}\text{Y}$  generator) by solid-phase extraction. To obtain a solid-phase extractant, the original polymer matrix OASIS-HLB was impregnated with di(2-ethylhexyl)phosphoric acid. The sorption characteristics of HLB-HDEHP and commercially available solid-phase extractant TK221 were studied under static conditions: the mass distribution coefficients of radionuclides ( $D_g$ ) in hydrochloric acid media were determined. The obtained data confirmed that the HLB-HDEHP solid-phase extractant could be used for  $^{90}\text{Sr}/^{90}\text{Y}$  separation. Under static conditions, there was high sorption of yttrium-90 in weak acidic media ( $<0.3$  M HCl), while strontium-90 did not adsorb onto the resin over the entire concentration range. In the case of TK221, effective adsorption of yttrium-90 was achieved at the concentrations of hydrochloric acid of 2 M and above. According to the results of the study it is possible to use TK221 solid-phase extractant for the second stage of separation. When experiments were conducted in a dynamic mode, the desorption of yttrium-90 with a solution of 5.0 M HCl with HLB-HDEHP was  $94\pm4\%$ . During TK221 elution with 0.1 M HCl, the highest yield of yttrium-90 was  $91\pm4\%$ . It was shown that using 1 M sodium acetate buffer solution (pH 4.5) and 1 M ammonium acetate solution as eluents for TK221 is ineffective for the desorption of yttrium-90. The results of the experiment allowed us to propose a technology for sequential separation of a  $^{90}\text{Sr}/^{90}\text{Y}$  mixture in columns with HLB-HDEHP and TK221. The yield of the target radionuclide by this separation method reached 91%. The radionuclide impurity of strontium-90 in the prepared solutions was monitored by liquid scintillation counting, which allowed determining the allowable Pharmacopoeia impurity of the parent radionuclide ( $<0.001\%$ ). We assessed the suitability of yttrium-90 solutions obtained by the developed method for the synthesis of radiopharmaceuticals. Using the example of the DOTA-TATE and PSMA-617 vector molecules, it was shown that incorporating the radionuclide into the structure of molecules is highly effective: according to the results of high-performance liquid chromatography the radiochemical purity of the preparations was over 98%.

**Keywords:** yttrium-90, separation of radionuclides, solid-phase extraction, radiopharmaceuticals, HPLC

**Acknowledgments:** the work was carried out with the financial support of the FMBA of Russia, R&D Center 125022502879-3.

**For citation:** Bolshakova I.A., Larenkov A.A. Isolation of yttrium-90 on solid-phase extractants for the synthesis of therapeutic radiopharmaceuticals. *Sorbtionnye i khromatograficheskie protsessy. 2025. 25(5): 705-714. (In Russ.).* <https://doi.org/10.17308/sorpcrom.2025.25/13420>

## Введение

Направленная радионуклидная терапия – один из перспективных методов лечения злокачественных опухолей [1], который позволяет минимизировать радиационную нагрузку на весь организм по сравнению с использованием внешней лучевой терапии. Иттрий-90 является одним из ключевых терапевтических радионуклидов, используемых сегодня в мировой клинической практике [2]. Ядерно-физические характеристики радионуклида определяют его применение в терапии: иттрий-90 имеет короткий период полураспада равный 64.2 часам, испускает высокоэнергетическое  $\beta^-$  излучение с максимальной энергией – 2.28 МэВ.

Главной задачей для успешного и безопасного клинического применения препаратов, синтезируемых на основе иттрия-90, является необходимость дости-

жения высокой радионуклидной чистоты. В соответствии с фармакопейными стандартами примесь стронция-90 в растворах иттрия-90 для синтеза радиофармацевтических лекарственных препаратов (РФЛП) должна составлять не более 0.002% [3], поскольку стронций-90, являясь аналогом кальция, имеет свойство накапливаться в костной ткани и приводит к существенным дозовым нагрузкам на костный мозг. Поэтому особое внимание уделяется методам получения препаратов иттрия-90 высокой радиохимической и радионуклидной чистоты.

## Теоретическая часть

Для получения короткоживущих радионуклидов в медицинских и исследовательских учреждениях наиболее перспективными представляются методы, основанные на принципе работы радиоизо-



топных генераторов, позволяющие отделять короткоживущие радионуклиды от более долгоживущих материнских.

Особенно эффективными для разделения генераторной пары  $^{90}\text{Sr}/^{90}\text{Y}$  являются методы ионообменной и экстракционной хроматографии. Катионообменные смолы применяют как для загрузки генераторов, так и для последующей очистки элюатов. Так, в работе [4] представлена система разделения, состоящая из трех последовательно соединенных колонок со смолой Dowex 50 W X8 и колонки со смолой AG 50-WX12. Генераторы элюировали 6 mM раствором ЭДТА (pH 4.5), затем иттрий-90 переводили в 0.1 M HCl и проводили очистку на AG 50-WX12. На выходе получали раствор иттрия-90 в 0.01 M HCl с выходом более 95 % и примесью стронция-90 на уровне  $10^{-7}\%$ . Катионит AG 50-WX16 в качестве загрузочного сорбента в тандеме генератор-очистка при элюировании 0.5 M ацетатом натрия (pH 5.0) снизил примесь стронция-90 в продукте до  $10^{-5}\%$ , эффективность элюирования иттрия-90 составила более 90% [5].

Классическим экстрагентом для разделения пары  $^{90}\text{Sr}/^{90}\text{Y}$  является 0.3 M ди(2-этилгексил)fosфорная кислота (Д2ЭГФК, HDEHP) в додекане. Д2ЭГФК используют как в методе жидкостной экстракции, так и в методе твердофазной экстракции для импрегнирования полимеров. Жидкостная экстракция – эффективный способ разделения  $^{90}\text{Sr}/^{90}\text{Y}$ , при котором выход иттрия-90 составляет более 90 %, а радионуклидная примесь стронция – не более 0.002% [6]. Однако широкое применение жидкостной экстракции ограничивается сложной многоступенчатой процедурой и образованием большого количества жидких отходов. При этом методика твердофазной экстракции сочетает в себе сразу несколько преимуществ жидкостной экстракции и ионного обмена, такие как высокие скорости масопереноса целевых ионов, высокие ко-

эффициенты распределения и селективности, а также простота операций колончной хроматографии. Авторы [7] сравнивали смолы, импрегнированные 0.3 M Д2ЭГФК в додекане и 1 M n-октил(фенил)-N,N-дизобутилкарбамоил-метилфосфиноксидом (СМРО) в три-n-бутилфосфате (ТБФ), с коммерчески доступными твердофазными экстрагентами (ТФЭ) – Sr-resin и RE-resin на основе 4,4'(5')-ди-трет-бутилциклогексано-18-краун-6 в октаноле и 1 M СМРО в ТБФ, соответственно. Результаты последовательного выделения иттрия-90 на колонках с Д2ЭГФК/додеканом и СМРО/ТБФ показали более низкий выход иттрия-90 ( $>75\%$ ) по сравнению с аналогичной схемой разделения на колонках с Sr-resin и RE-resin ( $>83\%$ ), тем не менее содержание примеси стронция-90 было приемлемым для приготовления РФЛП. В некоторых случаях при разделении  $^{90}\text{Sr}/^{90}\text{Y}$  с помощью ТФЭ на основе Д2ЭГФК прибегают к дополнительной очистке растворов иттрия-90 с помощью комбинации колонок с твердофазными экстрагентами и ионообменными смолами. Так, в работе [8] выход иттрия-90 при таком способе получения достигал до 72%, а доля активности стронция-90 в продукте составляла  $1.08 \times 10^{-8}$ .

Стоит отметить, что одним из достоинств использования ТФЭ на основе Д2ЭГФК является доступность полимерной матрицы и экстрагента, в отличие от дорогостоящей смолы Sr-resin, а также простая методика импрегнирования.

В настоящей работе предложен способ получения высокочистых растворов иттрия-90 методом твердофазной экстракции на основе фосфороганических экстрагентов. Для выделения иттрия-90 из смеси  $^{90}\text{Sr}/^{90}\text{Y}$  было решено исследовать пригодность оригинальной смолы HLB (OASIS Waters, США), представляющей собой макропористый сополимер липофильного дивинилбензола и гидрофильного N-винилпирролидона. Этот сорбент



обладает уникальной способностью сохранять смачиваемость водой и удерживать широкий спектр неполярных органических экстрагентов. Смола HLB, импрегнированная Д2ЭГФК, ранее показала высокую эффективность для выделения лютеция-177 для синтеза радиофармпрепарата [9].

В работе также был исследован коммерчески доступный твердофазный экстрагент TK221 (TrisKem International, Франция). Он представляет собой инертный полимер, импрегнированный смесью дигликольамида и фосфиноксида. По данным производителя, иттрий-90 эффективно извлекается TK221 из концентрированной солянокислой среды ( $\geq 2$  М HCl) [10], что позволяет применять данную смолу для его получения.

В рамках разработки технологии разделения смеси  $^{90}\text{Sr}/^{90}\text{Y}$  было изучено сорбционное поведение радионуклидов на ТФЭ. Определена примесь стронция-90 в готовом продукте иттрия-90. Исследована пригодность получаемых растворов иттрия-90 для синтеза РФЛП.

### Экспериментальная часть

В работе применяли реагенты класса особо чистых производства SigmaAldrich (США), Panreac (Испания), а также деионизованную воду 18.2 МОм $\times$ см. Использовали раствор стронция-90 в 0.05 М HCl активностью 1 ГБк/см $^3$  производства АО В/О «Изотоп». Импрегнирование матрицы OASIS-HLB проводили путем упаривания навески смолы с Д2ЭГФК в среде метанола по методике, описанной в работе [9].

Измерение объемной активности проводили с использованием дозкалибратора ISOMED 2010 (PTW, Германия). Выход иттрия-90 и коэффициенты распределения измеряли по тормозному излучению с помощью автоматического  $\gamma$ -счетчика Wizard 2480 (PerkinElmer, США). Измерение примеси стронция-90 в готовом растворе иттрия-90 было выполнено с помощью спектрометрического радиометра альфа/бета излучения Quantulus 1220

(PerkinElmer Life Sciences/Wallac Oy, Финляндия) методом жидкостной сцинтилляционной спектрометрии (ЖСС). Для радиометрического детектирования хроматографических полосок использовали сканер для тонкослойной радиохроматографии miniGita Star (Raytest Isotopenmeßgeräte GmbH, Германия).

Первичное выделение иттрия-90 было произведено методом жидкостной экстракции из раствора  $^{90}\text{Sr}/^{90}\text{Y}$  в 0.55 М HNO<sub>3</sub>. В качестве экстрагента использовали Д2ЭГФК в н-додекане, в качестве реэкстрагента – 5 М HCl. Концентрацию экстрагента и величину соотношения фаз выбирали на основе методики авторов работы [6]. Дополнительно реэкстракт очищали на силикагеле для удаления остатков органической фазы. По завершению процесса получали 1 мл раствора иттрия-90 в 0.05 М HCl.

Сорбционное поведение стронция-90 и иттрия-90 на ТФЭ было изучено путем определения коэффициентов распределения ( $D_g$ ) в статических условиях. Сорбцию радионуклидов осуществляли из растворов соляной кислоты. Массовые коэффициенты распределения определяли по формуле:

$$D_g = \frac{A_0 - A_s}{A_s} \cdot \frac{V}{m} \quad (1)$$

где  $A_0$  – активность сорбционного раствора;  $A_s$  – активность жидкой фазы после сорбции;  $V$  – объем жидкой фазы;  $m$  – масса сорбента.

Разделение пары  $^{90}\text{Sr}/^{90}\text{Y}$  в динамических условиях проводили с использованием хроматографических колонок PEEK 50 мм  $\times$  Ø2.1 мм (VICI Jour, Швейцария). Одну колонку загружали смолой HLB-HDEHP (73-75 мг на колонку), другую – смолой TK221 (64-66 мг на колонку). Заполненные колонки закрывали полиэтиленовыми фриттами в PEEK-оболочке и переходниками 1/4–28 (Luer PEEK). Объем сорбционных растворов и элюентов на всех этапах разделения составлял 1 см $^3$ .

Полученные по разработанному методу растворы иттрия-90 в 0.01 М HCl были



использованы для приготовления радиофармпрепараторов. Для мечения были выбраны векторные молекулы DOTA-TATE и PSMA-617 (ABX, Германия), а также новый лиганд FAP-2286 (Jenguro, Россия). Синтез проводили в пробирках типа Эппendorф (TermoFisher, США) объемом 1.5 см<sup>3</sup> на термостатируемом шейкере (Bioer MB-102, Китай) при температуре 95°C в течение 30 минут. pH реакционных смесей доводили 1 М натрий-ацетатным буфером до значения 4.5.

Связывание иттрия-90 в комплекс с векторными молекулами оценивали методом тонкослойной хроматографии (TCX) и высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ). За радиохимическую чистоту (РХЧ) препаратов принимали разницу между 100 % и содержанием радиохимических примесей. При определении радиохимической чистоты препаратов ([<sup>90</sup>Y]Y-DOTATATE, [<sup>90</sup>Y]Y-PSMA-617, [<sup>90</sup>Y]Y-FAP-2286) методом TCX в качестве неподвижной фазы использовали полоски из стекловолокна, импрегнированного силикагелем (iTLC-SG, Aglient Technologies, Inc., США). Для анализа применяли две хроматографические системы: 50 мМ раствор лимонной кислоты (фактор удерживания (*R*<sub>f</sub>) <0.1 для меченого комплекса, 0.67<*R*<sub>f</sub><1 – для свободного радионуклида) и 1 М раствор ацетата аммония, растворенный в равных объемах метанола и воды (*R*<sub>f</sub> >0.73 для меченого комплекса, *R*<sub>f</sub><0.1 – для свободного радионуклида).

Для ВЭЖХ комплексов иттрия-90 с DOTA-TATE и PSMA-617 использовался разработанный ранее метод анализа для DOTA-конъюгированных молекул в градиентном режиме [11]. Анализ проводили с помощью хроматографа LicArt-62 (ООО «Лабконцепт», Россия), оснащенного спектрофотометрическим диодно-матричным детектором и проточным детектором радиоактивности GABI Nova basic (Elysia-raytest, Germany). Хроматографическое разделение проводили на колонке Phenomenex® Luna 150×ø3 мм,

5 мкм, 100 Å при 30°C, скорость потока 1 см<sup>3</sup>/мин, программа градиентного элюирования 0-5-15-20 мин = 17-25-25-17% В, где А – водный раствор трифторуксусной кислоты (ТФУ) 0.1 об.%; В – раствор ТФУ в ацетонитриле 0.1 об.%. Для комплекса [<sup>90</sup>Y]Y-FAP-2286 использовали программу градиентного элюирования с использованием цитратного буферного раствора: 0-3-15-25-28 мин=5-5-30-30-5% В, где А – 50 мМ цитратный буферный раствор (pH 5.6); В – ацетонитрил. Разделение проводили на колонке Phenomenex® Luna 150×ø4 мм, 5 мкм, 100 Å при 30°C, скорость потока 1 см<sup>3</sup>/мин. Экспериментальные данные в работе были получены путем проведения не менее трех параллельных измерений.

## Обсуждение результатов

С целью оценки возможности разделения пары <sup>90</sup>Sr/<sup>90</sup>Y на ТФЭ было изучено сорбционное поведение данных радионуклидов. Для этого было произведено первичное выделение иттрия-90 из равновесной смеси <sup>90</sup>Sr/<sup>90</sup>Y методом жидкостной экстракции 0.25 М Д2ЭГФК в н-додекане.

Значения коэффициентов распределения иттрия-90 и стронция-90 на HLB-HDEHP были получены в диапазоне концентраций HCl от 0.02 до 6.0 моль/дм<sup>3</sup>, на TK221 – от 0.01 до 5.0 моль/дм<sup>3</sup>.

Результаты исследования коэффициентов распределения в статических условиях показывают высокую сорбцию иттрия-90 на смоле HLB-HDEHP до 0.2 М HCl (таблица 1). Максимального значения *D*<sub>g</sub>(<sup>90</sup>Y) достигает в 0.05 М HCl и составляет  $(15.0 \pm 1.0) \times 10^4$  см<sup>3</sup>/г. С повышением концентрации соляной кислоты сорбция иттрия-90 стремительно уменьшается, в растворах с концентрацией 0.5 М и выше сорбция практически отсутствует. При этом стронций-90 практически не сорбируется на смолу во всем диапазоне концентраций (*D*<sub>g</sub>(<sup>90</sup>Sr)<20 см<sup>3</sup>/г). Это свидетельствует о пригодности использования твердофазного экстрагента



Таблица 1. Значения массовых коэффициентов распределения иттрия-90 и стронция-90 на твердофазном экстрагенте HLB-HDEHP в солянокислой среде

Table 1. Values of mass distribution coefficients of yttrium-90 and strontium-90 on the HLB-HDEHP solid-phase extractant in a hydrochloric acid medium

Концентрация HCl в об-разце, моль/дм <sup>3</sup>	D <sub>g</sub> ( <sup>90</sup> Y), см <sup>3</sup> /г	D <sub>g</sub> ( <sup>90</sup> Sr), см <sup>3</sup> /г
0.02	(1.3±0.2)×10 <sup>4</sup>	6.2±2.8
0.05	(15.0±1.0)×10 <sup>4</sup>	9.3±5.1
0.1	(3.5±1.1)×10 <sup>4</sup>	5.5±2.1
0.2	(3.72±0.02)×10 <sup>3</sup>	9.3±5.3
0.3	682±66	9.2±4.7
0.4	312±47	15.3±7.1
0.5	157±30	12.8±6.8
0.6	161±21	10.0±6.1
0.7	101±32	16.6±7.3
0.8	91±10	8.9±4.0
0.9	56±14	7.1±2.6
1.0	63±17	8.2±3.4
2.0	23.6±6.8	9.2±4.9
3.0	9.6±4.3	10.3±5.5
4.0	19.3±5.9	5.4±1.7
5.0	27.3±4.7	6.6±2.9
6.0	27.2±4.8	9.8±4.5

HLB-HDEHP для разделения пары <sup>90</sup>Sr/<sup>90</sup>Y.

Изучено сорбционное поведение иттрия-90 на экстрагенте TK221. Полученные коэффициенты распределения (таблица 2) коррелируют с данными производителя [10] и показывают высокую сорбцию иттрия-90 на смоле в сильнокислых средах ( $\geq 2$  М HCl). В 5.0 М соляной кислоте D<sub>g</sub>(<sup>90</sup>Y) достигает значения (39.0±7.0)×10<sup>4</sup> см<sup>3</sup>/г. Результаты экспериментов в статических условиях показывают возможность применения твердофазного экстрагента TK221 в качестве второй ступени разделения для очистки растворов иттрия-90 от следовых количеств стронция-90. Кроме того, данная смола позволяет проводить конверсию растворов иттрия-90 в слабокислую среду без разбавления, что необходимо для дальнейшего мечения.

Исходя из результатов исследования коэффициентов распределения были проведены эксперименты в динамическом режиме. Для колонки с HLB-HDEHP

наблюдали высокую сорбцию и десорбцию иттрия-90. При элюировании 5.0 М HCl выход иттрия-90 с данной смолы составил 94±4%. Для элюирования иттрия-90 со смолы TK221 была выбрана 0.05 М HCl, выход иттрия-90 при этом составил 86±5%. В поисках более оптимальных условий десорбции также была оценена пригодность натрий-ацетатного буфера (pH 4.5), так как ранее данный элюент показал высокую эффективность десорбции для скандия-44 с TK221 [12]. В случае с иттрием-90 был выбран 1 М натрий-ацетатный буфер (pH 4.5) (таблица 3). При повторе эксперимента в динамических условиях полученный элюат (1 см<sup>3</sup> <sup>90</sup>Y в 1 М натрий-ацетатном буфере) обладал очень низкой объемной активностью (7% от активности на колонке). Такие же результаты получены при элюировании TK221 раствором 1 М ацетата аммония. Поэтому было решено остановить поиски элюента на подборе оптимальной концентрации соляной кислоты.

Таблица 2. Значения массовых коэффициентов распределения иттрия-90 на твердофазном экстрагенте TK221 в солянокислой среде

Table 2. Values of mass distribution coefficients of yttrium-90 on the TK221 solid-phase extractant in a hydrochloric acid medium

Концентрация HCl в образце, моль/дм <sup>3</sup>	D <sub>g</sub> ( <sup>90</sup> Y), см <sup>3</sup> /г
0.01	8.2±2.7
0.05	11.8±1.8
0.1	9.3±1.1
0.5	2.8±3.9
1.0	19.7±3.2
2.0	920.8±9.8
3.0	(1.0±0.1)×10 <sup>4</sup>
4.0	(13±4)×10 <sup>4</sup>
5.0	(39±7)×10 <sup>4</sup>

Таблица 3. Значения массовых коэффициентов распределения иттрия-90 на твердофазном экстрагенте TK221 в среде натрий-ацетатного буфера

Table 3. Values of mass distribution coefficients of yttrium-90 on the TK221 solid-phase extractant in a sodium acetate buffer medium

Концентрация натрий-ацетатного буфера, моль/дм <sup>3</sup>	D <sub>g</sub> ( <sup>90</sup> Y), см <sup>3</sup> /г
0.1	126.3±2.7
0.3	47.1±2.9
0.5	27.8±2.1
0.7	21.4±1.9
1.0	19.3±1.7

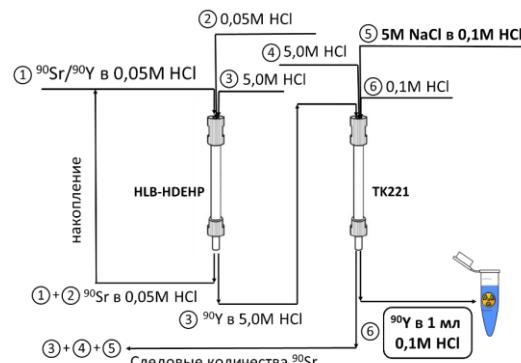


Рис.1. Схема разделения генераторной пары <sup>90</sup>Sr/<sup>90</sup>Y на твердофазных экстрагентах HLB-HDEHP и TK221

Fig. 1. Separation scheme of the <sup>90</sup>Sr/<sup>90</sup>Y generator pair on the HLB-HDEHP and TK221 solid-phase extractants

С подобной проблемой сталкивались авторы работы [12] при десорбции скандия-44 с TK221. Высокий выход для скандия-44 (90%) показало элюирование 0.1 М HCl с предварительной промывкой колонки раствором 5 М NaCl в 0.1 М HCl. Поэтому в дальнейших экспериментах для десорбции иттрия-90 с TK221 использовали 0.1 М HCl, для которой характерен низкий коэффициент распределения радионуклида. В таких условиях

средний выход иттрия-90 с TK221 в 1 мл 0.1 М HCl составил 91% (таблица 4).

На основании данных экспериментов в статических и динамических условиях была предложена схема последовательного выделения иттрия-90 из смеси <sup>90</sup>Sr/<sup>90</sup>Y в 0.05 М HCl на твердофазных экстрагентах (рис. 1). Технология предусматривает разделение смеси <sup>90</sup>Sr/<sup>90</sup>Y на первой колонке с HLB-HDEHP и очистку раствора иттрия-90 на колонке с TK221.

Таблица 4. Результаты выделения иттрия-90 на твердофазных экстрагентах  
Table 4. Results of yttrium-90 isolation on solid-phase extractants

№ серии	Активность исходного раствора $^{90}\text{Sr}/^{90}\text{Y}$ , МБк	Выход $^{90}\text{Y}$ с колонки HLB-HDEHP, %	Выход $^{90}\text{Y}$ с колонки TK221, %	Общий выход $^{90}\text{Y}$ , %	Примесь $^{90}\text{Sr}$ в конечном растворе $^{90}\text{Y}$ , %
1	13.51	99.8	83.3	83.1	$<1 \times 10^{-3}$
2	9.11	98.9	89.0	87.9	
3	94.96	89.8	92.2	82.8	
4	15.86	95.5	95.3	91.0	
5	67.61	91.4	92.1	84.2	
6	9.3	91.2	93.5	85.3	

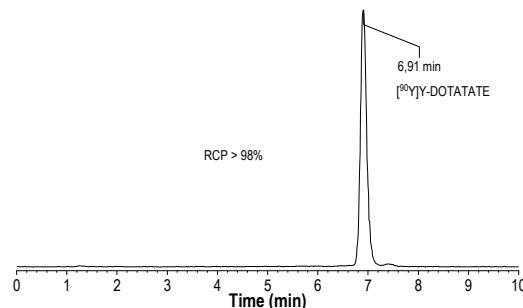


Рис. 2. Хроматограмма препарата  $[^{90}\text{Y}]Y\text{-DOTA-TATE}$   
Fig. 2. Chromatogram of the  $[^{90}\text{Y}]Y\text{-DOTA-TATE}$  preparation

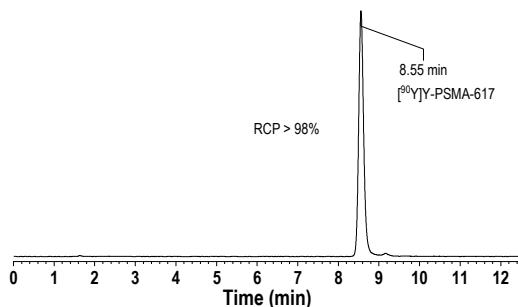


Рис. 3. Хроматограмма препарата  $[^{90}\text{Y}]Y\text{-PSMA-617}$   
Fig. 3. Chromatogram of the  $[^{90}\text{Y}]Y\text{-PSMA-617}$  preparation

Для каждой колонки после сорбции радионуклида предусмотрен этап промывки для удаления радионуклидной примеси стронция-90. Дополнительная промывка колонки с TK221 раствором 5 М NaCl в 0.1 М HCl позволяет избавиться от остаточной кислотности в колонке без потери целевого изотопа и закисления финального раствора иттрия-90, что благоприятно сказывается на дальнейшем процессе мечения.

Особое внимание было уделено измерению радионуклидной примеси материнского стронция-90 в растворах иттрия-90. Методом ЖСС было установлено, что в растворе иттрия-90 в 5.0 М HCl, полученным после разделения на HLB-HDEHP,

примесь стронция-90 составляет менее 0.04%. После очистки на TK221 содержание примеси в готовом растворе иттрия-90 в 0.1 М HCl находится на уровне менее 0.001%. Данные результаты удовлетворяют фармакопейным требованиям, поэтому получаемые растворы иттрия-90 в дальнейшем были применены для синтеза РФЛП.

Эксперименты по мечению проводили на примере DOTA-конъюгированных лигандов DOTA-TATE, PSMA-617 и FAP-2286. РХЧ препаратов  $[^{90}\text{Y}]Y\text{-DOTA-TATE}$  (14 нмоль/см<sup>3</sup>) и  $[^{90}\text{Y}]Y\text{-PSMA-617}$  (19.2 нмоль/см<sup>3</sup>) составляла более 98 % по результатам ВЭЖХ-анализа (рис. 2-3). На

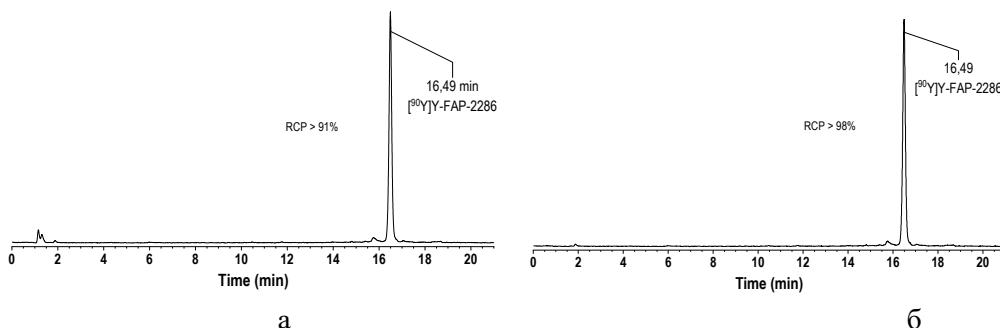


Рис. 4. а – исходный препарат  $[^{90}\text{Y}]$ Y-FAP-2286; б – препарат  $[^{90}\text{Y}]$ Y-FAP-2286 после очистки

Fig. 4. a – initial  $[^{90}\text{Y}]$ Y-FAP-2286 preparation; b –  $[^{90}\text{Y}]$ Y-FAP-2286 preparation after purification

хроматограмме комплекса  $[^{90}\text{Y}]$ Y-FAP-2286 (13.5 нмоль/см<sup>3</sup>) наблюдали примеси в области до двух минут (рис. 4 а), обусловленные наличием примесей в прекурсоре. После очистки на обращенно-фазовом сорбенте C18 (Chromafix C18, Macherey-Nagel) конечное РХЧ составило  $>98\%$  (рис. 4 б). Для молекулы DOTA-TATE синтез также был проведен при концентрациях DOTA-TATE 3.5 и 7 нмоль/см<sup>3</sup>. Во всех случаях реакция комплексообразования завершилась с выходом  $[^{90}\text{Y}]$ Y-DOTA-TATE более 98%. Высокий показатель РХЧ даже при низких концентрациях прекурсора свидетельствует об отсутствии примесных катионов в растворах иттрия-90 и, как следствие, их пригодности для синтеза РФЛП.

### Заключение

В настоящем исследовании разработана технология разделения генераторной пары  $^{90}\text{Sr}/^{90}\text{Y}$  на твердофазных экстрагентах HLB-HDEHP и TK221. В рамках данной работы подтверждена пригодность оригинальной смолы OASIS-HLB, импрегнированной Д2ЭГФК, для выделения иттрия-90. Полученные экспериментальные данные о сорбционном поведении радионуклидов на твердофазных экстрагентах позволили определить оптимальные условия процесса разделения. Общий выход иттрия-90 в процессе раз-

деления составляет  $86\pm3\%$  и характеризуется высокой стабильностью, а примесь стронция-90 в готовых растворах ниже регламентируемого Фармакопеей (менее 0.001%).

Преимуществом данной технологии можно отметить возможность получения высокочистых растворов иттрия-90 всего за две стадии разделения и очистки. Кроме того, в системе нет постоянного контакта твердофазного экстрагента с активностью, что значительно уменьшает радиационную нагрузку на твердую фазу.

В работе продемонстрирована высокая эффективность инкорпорирования иттрия-90 из получаемых растворов в структуру DOTA-конъюгированных лигандов. Для препаратов  $[^{90}\text{Y}]$ Y-DOTA-TATE,  $[^{90}\text{Y}]$ Y-PSMA-617 и  $[^{90}\text{Y}]$ Y-FAP-2286 радиохимическая чистота составила более 98%.

Таким образом, получаемые по разработанному способу растворы иттрия-90 обладают высокой радионуклидной и радиохимической чистотой и пригодны для синтеза РФЛП надлежащего качества.

### Конфликт интересов

Авторы заявляют, что у них нет известных финансовых конфликтов интересов или личных отношений, которые могли бы повлиять на работу, представленную в этой статье.



## Список литературы/References

1. Zyryanov S.K., Zatolochina K.E. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika*, 2018; 2:51-57. <https://doi.org/10.24411/2588-0519-2018-10044> (In Russ.)
2. Vlasova O.P., Nerozin N.A., Shapovalov V.V., Khamyanov S.V. Preclinical studies of a radiopharmaceutical with <sup>90</sup>Y for intraarterial radioembolization of inoperable patients with primary and metastatic liver tumors. Obninsk, SRC-IPPE, 2017.
3. Council of Europe Yttrium (<sup>90</sup>Y) chloride solution for radiolabelling, European Pharmacopoeia 10 Edition. 2020.
4. Leyva Montaña R., Hernández González I., Alberti Ramirez A., Garaboldi L., Chinol M. *Current Radiopharmaceuticals*, 2012; 5(3): 253-263.
5. Du J., Chinol M., Savonen A., Hiltunen J. *Radiochimica Acta*, 2005; 93(2): 111-113. <https://doi.org/10.1524/ract.93.2.111.59414>.
6. Šrank J., Melichar F., Filyanin A.T., Tome M., Beran M., *Applied Radiation and Isotopes*, 2010; 68(12): 2163-2168. <https://doi.org/10.1016/j.apradiso.2010.07.012>
7. Injarean U., Pichestapong P., Sriwiang W., *Chiang Mai Journal of Science*, 2018; 45(1): 556-564.
8. Shapovalov V.V., Mel'nicenko N.A., Nerozin N.A., Tkachev S.V., Togaeva N.R., Kham'yanov S.V., *Radiochemistry*, 2012; 54(4): 388-390. <https://doi.org/10.1134/s1066362212040133>.
9. Le Van So, Morcos N. *Journal of Radioanalytical and Nuclear Chemistry*, 2008; 277(3): 651-661. <https://doi.org/10.1007/s10967-007-7131-1>.
10. Khappel Sh. *Triskem Infos*. 2020; 19: 1-4.
11. Larenkov A.A., Mitrofanov Yu.A., Rakhimov M.G. *Regulatory Research and Medicine Evaluation*, 2022; 12(4): 455-467. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2022-12-4-455-467>.
12. Larenkov A.A., Makichyan A.G., Iatsenko V.N. *Molecules*, 2021; 26(21): 6371. <https://doi.org/10.3390/molecules26216371>.

## Информация об авторах / Information about the authors

**И.А. Большакова** – младший научный сотрудник лаборатории технологии и методов контроля радиофармпрепаратов ФГБУ ГНЦ ФМБЦ имени А.И. Бурназяна ФМБА России. Москва, Россия, ORCID: 0000-0001-6024-4478, e-mail: [iren\\_bolshakova2000@mail.ru](mailto:iren_bolshakova2000@mail.ru)

**А.А. Ларенков** – к.х.н., зав. отделом радиационных технологий медицинского назначения, ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России. Москва, Россия, ORCID: 0000-0003-4810-4346, mail: [alarenkov@fmfcfmba.ru](mailto:alarenkov@fmfcfmba.ru)

**I.A. Bolshakova** – junior researcher of the Laboratory of Radiopharmaceuticals Technology and Control Methods State Research Center–Burnasyan Federal Medical Biophysical Center of Federal Medical Biological Agency, Moscow, Russia ORCID: 0000-0001-6024-4478, e-mail: [iren\\_bolshakova2000@mail.ru](mailto:iren_bolshakova2000@mail.ru)

**A.A. Larenkov** – Ph.D (chemistry), Head of the Department of Radiation Technologies for Medical Use, State Research Center–Burnasyan Federal Medical Biophysical Center of Federal Medical Biological Agency, Moscow, Russia, ORCID: 0000-0003-4810-4346, mail: [alarenkov@fmfcfmba.ru](mailto:alarenkov@fmfcfmba.ru)

Статья поступила в редакцию 23.05.2025; одобрена после рецензирования 25.07.2025; принята к публикации 27.07.2025.

The article was submitted 23.05.2025; approved after reviewing 25.07.2025; accepted for publication 27.07.2025.