

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[✉]

ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, Москва, Россия, alarenkov@fmbcfmba.ru[✉]

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 ($<0.3 \text{ M HCl}$), 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 $94 \pm 4\%$. При элюировании TK221 0.1 М HCl наибольший выход иттрия-90 составил $91 \pm 4\%$. 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 допустимая 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 высокоэффективной жидкостной хроматографии.

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

Благодарности: работа выполнена при финансовой поддержке ФМБА России, НИОКТР 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[✉]

Burnazyan Federal Medical Biophysical Centre, Federal Medical-Biological Agency of Russia, Moscow, Russian Federation, alarenkov@fmbcfmba.ru[✉]

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 radionuclidic 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. *Sorbtsionnye i khromatograficheskie protsessy*. 2025. 25(5): 705-714. (In Russ.). <https://doi.org/10.17308/sorpchrom.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 β^- 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 мМ раствором ЭДТА (pH 4.5), затем иттрий-90 переводили в 0.1 М HCl и проводили очистку на AG 50-WX12. На выходе получали раствор иттрия-90 в 0.01 М 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 М 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 М ди(2-этилгексил)фосфорная 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 массопереноса целевых ионов, высокие ко-

эффициенты распределения и селективности, а также простота операций колоночной хроматографии. Авторы [7] сравнивали смолы, импрегнированные 0.3 М Д2ЭГФК в додекане и 1 М n-октил(фенил)-N,N-диизобутилкарбамоил-метилфосфиноксидом (СМРО) в три-н-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 октанолe и 1 М 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 1.08×10^{-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 фосфорорганических 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 радиофармпрепаратов [9].

В работе также был исследован коммерчески доступный твердофазный экстрагент ТК221 (TrisKem International, Франция). Он представляет собой инертный полимер, импрегнированный смесью дигликольамида и фосфиноксида. По данным производителя, иттрий-90 эффективно извлекается ТК221 из концентрированной солянокислой среды (≥ 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 реактивы 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/см³ 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 γ -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 HNO₃. 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 РЕЕК 50 мм \times \varnothing 2.1 мм (VICI Jour, Швейцария). Одну колонку загружали смолой HLB-HDENP (73-75 мг на колонку), другую – смолой ТК221 (64-66 мг на колонку). Заполненные колонки закрывали полиэтиленовыми фриттами в РЕЕК-оболочке и переходниками 1/4–28 (Luer РЕЕК). Объем сорбционных растворов и элюентов на всех этапах разделения составлял 1 см³.

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

использованы для приготовления радиофармпрепаратов. 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 Эппендорф (TermoFisher, США) объемом 1.5 см³ 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 (ТСХ) и высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ). За радиохимическую чистоту (РХЧ) препаратов принимали разницу между 100 % и содержанием радиохимических примесей. При определении радиохимической чистоты препаратов (⁹⁰Y]Y-DOTATATE, [⁹⁰Y]Y-PSMA-617, [⁹⁰Y]Y-FAP-2286) методом ТСХ 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 (Rf) <0.1 для меченного комплекса, 0.67 < Rf < 1 – для свободного радионуклида) и 1 М раствор ацетата аммония, растворенный в равных объемах метанола и воды (Rf >0.73 для меченного комплекса, Rf <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 см³/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 [⁹⁰Y]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 см³/мин. Экспериментальные данные в работе были получены путем проведения не менее трех параллельных измерений.

Обсуждение результатов

С целью оценки возможности разделения пары ⁹⁰Sr/⁹⁰Y на ТФЭ было изучено сорбционное поведение данных радионуклидов. Для этого было произведено первичное выделение иттрия-90 из равновесной смеси ⁹⁰Sr/⁹⁰Y 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/дм³, на TK221 – от 0.01 до 5.0 моль/дм³.

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_g(⁹⁰Y) достигает в 0.05 М HCl и составляет (15.0±1.0)×10⁴ см³/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_g(⁹⁰Sr) < 20 см³/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 образце, моль/дм ³	$D_g(^{90}\text{Y})$, см ³ /г	$D_g(^{90}\text{Sr})$, см ³ /г
0.02	$(1.3 \pm 0.2) \times 10^4$	6.2 ± 2.8
0.05	$(15.0 \pm 1.0) \times 10^4$	9.3 ± 5.1
0.1	$(3.5 \pm 1.1) \times 10^4$	5.5 ± 2.1
0.2	$(3.72 \pm 0.02) \times 10^3$	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 $^{90}\text{Sr}/^{90}\text{Y}$.

Изучено сорбционное поведение иттрия-90 на экстрагенте ТК221. Полученные коэффициенты распределения (таблица 2) коррелируют с данными производителя [10] и показывают высокую сорбцию иттрия-90 на смоле в сильноокислых средах (≥ 2 М HCl). В 5.0 М соляной кислоте $D_g(^{90}\text{Y})$ достигает значения $(39.0 \pm 7.0) \times 10^4$ см³/г. Результаты экспериментов в статических условиях показывают возможность применения твердофазного экстрагента ТК221 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 слабоокислую 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 $94 \pm 4\%$. Для элюирования иттрия-90 со смолы ТК221 была выбрана 0.05 М HCl, выход иттрия-90 при этом составил $86 \pm 5\%$. 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 ТК221 [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 см³ ^{90}Y в 1 М натрий-ацетатном буфере) обладал очень низкой объемной активностью (7% от активности на колонке). Такие же результаты получены при элюировании ТК221 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 ТК221 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 ³	$D_g(^{90}\text{Y})$, см ³ /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 ⁴
4.0	(13±4)×10 ⁴
5.0	(39±7)×10 ⁴

Таблица 3. Значения массовых коэффициентов распределения иттрия-90 на твердофазном экстрагенте ТК221 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 ³	$D_g(^{90}\text{Y})$, см ³ /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

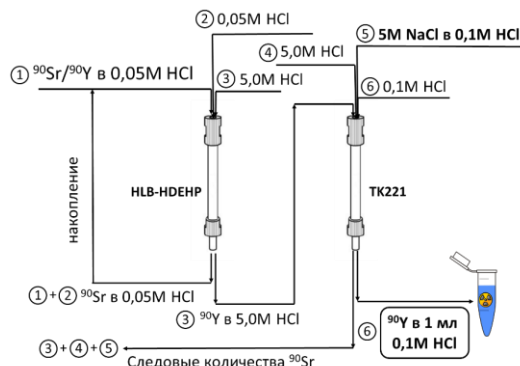


Рис.1. Схема разделения генераторной пары ⁹⁰Sr/⁹⁰Y на твердофазных экстрагентах HLB-HDEHP и ТК221

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

С подобной проблемой сталкивались авторы работы [12] при десорбции скандия-44 с ТК221. 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 ТК221 использовали 0.1 М HCl, для которой характерен низкий коэффициент распределения радионуклида. В таких условиях

средний выход иттрия-90 с ТК221 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 ⁹⁰Sr/⁹⁰Y в 0.05 М HCl на твердофазных экстрагентах (рис. 1). Технология предусматривает разделение смеси ⁹⁰Sr/⁹⁰Y на первой колонке с HLB-HDEHP и очистку раствора иттрия-90 на колонке с ТК221.

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}Y с колонок HLB- HDEHP, %	Выход ^{90}Y с колонок TK221, %	Общий вы- ход ^{90}Y , %	Примесь ^{90}Sr в конечном рас- творе ^{90}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	

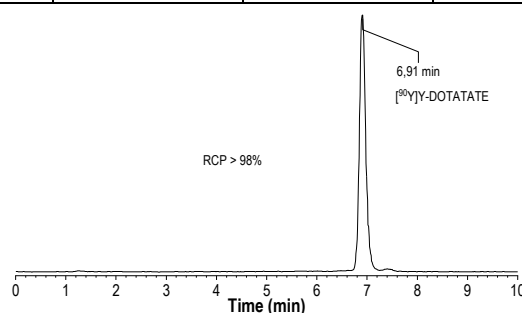


Рис. 2. Хроматограмма препарата $[^{90}\text{Y}]\text{Y-DOTA-TATE}$
Fig. 2. Chromatogram of the $[^{90}\text{Y}]\text{Y-DOTA-TATE}$ preparation

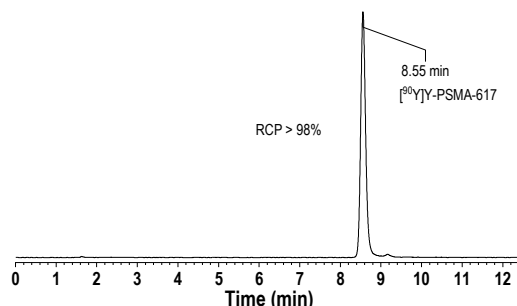


Рис. 3. Хроматограмма препарата $[^{90}\text{Y}]\text{Y-PSMA-617}$
Fig. 3. Chromatogram of the $[^{90}\text{Y}]\text{Y-PSMA-617}$ preparation

Для каждой колонки после сорбции радионуклида предусмотрен этап промывки для удаления радионуклидной примеси стронция-90. Дополнительная промывка колонки с ТК221 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, полученном после разделения на HLB-HDEHP,

примесь стронция-90 составляет менее 0.04%. После очистки на ТК221 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 $[^{90}\text{Y}]\text{Y-DOTA-TATE}$ (14 нмоль/см³) и $[^{90}\text{Y}]\text{Y-PSMA-617}$ (19.2 нмоль/см³) составляла более 98 % по результатам ВЭЖХ-анализа (рис. 2-3). На

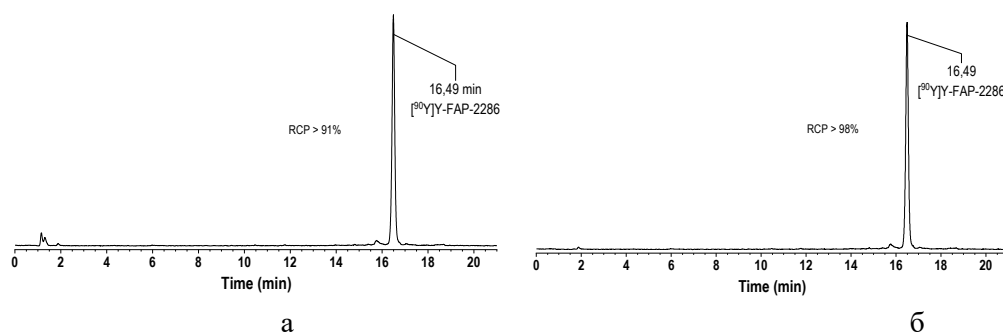


Рис. 4. а – исходный препарат $[^{90}\text{Y}]\text{Y-FAP-2286}$; б – препарат $[^{90}\text{Y}]\text{Y-FAP-2286}$ после очистки

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

хроматограмме комплекса $[^{90}\text{Y}]\text{Y-FAP-2286}$ (13.5 нмоль/см^3) наблюдали примеси в области до двух минут (рис. 4 а), обусловленные наличием примесей в прекурсоре. После очистки на обращенно-фазовом сорбенте С18 (Chromafix С18, Macherey-Nagel) конечное РХЧ составило $>98\%$ (рис. 4б). Для молекулы DOTA-TATE синтез также был проведен при концентрациях DOTA-TATE 3.5 и 7 нмоль/см^3 . Во всех случаях реакция комплексообразования завершилась с выходом $[^{90}\text{Y}]\text{Y-DOTA-TATE}$ 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-HDENP 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 $86 \pm 3\%$ 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 $[^{90}\text{Y}]\text{Y-DOTA-TATE}$, $[^{90}\text{Y}]\text{Y-PSMA-617}$ и $[^{90}\text{Y}]\text{Y-FAP-2286}$ 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 ^{90}Y for intraarterial radioembolization of inoperable patients with primary and metastatic liver tumors. Obninsk, SRC-IPPE, 2017.
3. Council of Europe Yttrium (^{90}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

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@fmbcfmba.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

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@fmbcfmba.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.