

Получение позитрон-излучающего радионуклида ^{68}Ga : радиохимическая схема радионуклидного генератора $^{68}\text{Ge} \rightarrow ^{68}\text{Ga}$

^{1,2}Баймуханова А.Е.* , ¹Чакрова Е.Т.,
^{2,3}Караиванов Д.В., ⁴Коземпель Я.,
⁵Рёш Ф., ²Философов Д.В.

¹Институт ядерной физики,
Алматы, Казахстан

²Объединенный институт ядерных исследований, Дубна, Россия

³Институт ядерных исследований и ядерной энергетики, София, Болгария

⁴Чешский технический университет в Праге, Прага, Чехия

⁵Институт ядерной химии,
Майнц, Германия

*E-mail: ayagoz@jinr.ru

^{68}Ga ($T_{1/2} = 68$ мин) в комплексах с пептидами используется в позитронно – эмиссионной томографии для диагностики нейроэндокринных опухолей. Наиболее перспективной стратегией производства ^{68}Ga является использование радионуклидного генератора $^{68}\text{Ge} \rightarrow ^{68}\text{Ga}$. В данном исследовании было изучено сорбционное поведение Ge(IV) и Ga(III) . Были определены коэффициенты распределения (K_d) Ge(IV) на анионообменной (Dowex 1×8) и катионообменной (Dowex 50×8) смолах в различных растворах этандиовой и хлористоводородной кислот. Для каждой ионообменной смолы проведены 4 серии измерений, в которых фиксировалась концентрация этандиовой кислоты (0,001 М, 0,003 М, 0,005 М, 0,01 М), а концентрации хлористоводородной кислоты варьировались от 0 до 3 М. На основе коэффициентов распределения разработана химическая схема радионуклидного генератора $^{68}\text{Ge} \rightarrow ^{68}\text{Ga}$. Химическая система основана на анионообменной смоле Dowex 1 × 8 и смеси 0,005 М $\text{C}_2\text{H}_2\text{O}_4$ / 0,33 М HCl . Исследованы несколько вариантов генератора с прямой и реверсной модой элюирования и определена оптимальная схема работы. Элюирование генераторов проводилось раз в день 8 мл раствора 0,005 М $\text{C}_2\text{H}_2\text{O}_4$ / 0,33 М HCl . Выход ^{68}Ga и проскок ^{68}Ge сравним для всех исследованных систем.

Ключевые слова: ^{68}Ge ; ^{68}Ga ; радионуклидный генератор; реверсная мода элюирования; коэффициенты распределения.

^{68}Ga позитрон-шығарушы радионуклидты алу: $^{68}\text{Ge} \rightarrow ^{68}\text{Ga}$ радионуклидтық генератордың радиохимиялық сұлбасы

^{1,2}Баймуханова А.Е.* , ¹Чакрова Е.Т.,
^{2,3}Караиванов Д.В., ⁴Коземпель Я.,
⁵Рёш Ф., ²Философов Д.В.

¹Ядролық физика институты,
Алматы, Қазақстан

²Ядролық зерттеу біріккен институты,
Дубна, Ресей

³Ядролық зерттеу және ядролық энергетика институты, София, Болгария

⁴Прагадағы Чехия техникалық университеті, Прага, Чехия

⁵Ядролық химия институты,
Майнц, Германия

*E-mail: ayagoz@jinr.ru

^{68}Ga ($T_{1/2} = 68$ мин) пептидтік комплекстері позитронды – эмиссионды томографияда нейроэндокринды ісік диагностикасында қолданылады. ^{68}Ga өндірудің ең перспективалық стратегиясы $^{68}\text{Ge} \rightarrow ^{68}\text{Ga}$ радионуклидты генераторды қолдану болып табылады. Осы жұмыста Ge(IV) және Ga(III) сорбциясы зерттелді. Анион алмастырғыш (Dowex 1×8) және катион алмастырғыш (Dowex 50×8) сорбенттерінде дикарбон және хлорсутек қышқылдарының әр түрлі ерітінділерінде Ge(IV) таралу коэффициенттері (K_d) анықталды. Әр бір ионалмасу сорбенті үшін қымыздық қышқылы концентрациясы бекітілген (0,001 М, 0,003 М, 0,005 М, 0,01 М), ал хлорсутек қышқылы концентрациясы 0 ден 3 М дейін өзгертілген 4 зерттеу топтамасы жүргізілді. Анықталған таралу коэффициенттері негізінде $^{68}\text{Ge} \rightarrow ^{68}\text{Ga}$ радионуклидтық генератордың химиялық сұлбасы дамытылды. Химиялық жүйе анион алмастырғыш сорбенті Dowex 1×8 және 0,005 М $\text{C}_2\text{H}_2\text{O}_4$ / 0,33 М HCl ерітіндісіне негізделген. Генератордың тура және қайта элюирлеу негізіндегі бірнеше түрлері зерттеліп, оңтайлы сұлбасы табылды. Генераторды элюирлеу күніне бір рет 0,005 М $\text{C}_2\text{H}_2\text{O}_4$ / 0,33 М HCl (8 мл) ерітіндісімен жүргізілді. ^{68}Ga шығысы және ^{68}Ge өтіп кетуі барлық сұлбалар үшін салыстырмалы болды.

Түйін сөздер: ^{68}Ge ; ^{68}Ga ; радионуклидтық генератор; қайта элюирлеу режимі; таралу коэффициенттері.

Production of the positron-emitting radionuclide ^{68}Ga : the radiochemical scheme of radionuclide generator $^{68}\text{Ge} \rightarrow ^{68}\text{Ga}$

^{1,2}Baimukhanova A.E.* , ¹Chakrova Y.T.,
^{2,3}Karaivanov D.V., ⁴Kozempel J.,
⁵Roesch F., ²Filosofov D.V.

¹Institute of Nuclear Physics,
Almaty, Kazakhstan

²Joint Institute for Nuclear Research,
Dubna, Russia

³Institute for Nuclear Researches and Nuclear Energy, Sofia, Bulgaria

⁴Czech Technical University in Prague, Prague,
Czech Republic

⁵Institute for Nuclear Chemistry,
Mainz, Germany

*E-mail: ayagoz@jinr.ru

^{68}Ga ($T_{1/2} = 68$ min) in complexes with peptides is used in positron emission tomography for diagnostic of neuroendocrine tumors. The most promising strategy for ^{68}Ga production is usage of the radionuclide generator $^{68}\text{Ge} \rightarrow ^{68}\text{Ga}$. In this research, the sorption behavior of Ge(IV) and Ga(III) has been studied. The distribution coefficients (K_d) of Ge(IV) on the anion exchange (Dowex 1×8) and cation exchange (Dowex 50×8) resins in various ethanedioic and hydrochloric acid solutions were determined. For each ion exchange resin, four series of measurements were carried out, in which the concentration of oxalic acid was fixed (0.001 M, 0.003 M, 0.005 M, 0.01 M), and the concentrations of hydrochloric acid ranged from 0 to 3 M. Based on the distribution coefficients, the chemical scheme of the radionuclide generator $^{68}\text{Ge} \rightarrow ^{68}\text{Ga}$ has been developed. The chemical system is based on the anion exchange resin Dowex 1×8 and mixture of 0.005 M $\text{C}_2\text{H}_2\text{O}_4$ / 0.33 M HCl . Several types of the generators with direct and reverse mode of elution were tested and the optimal scheme was determined. Elution of the generators was performed once a day with 8 ml of 0.005 M $\text{C}_2\text{H}_2\text{O}_4$ / 0.33 M HCl solution. The ^{68}Ga yield and the ^{68}Ge breakthrough are comparable for all the systems.

Keywords: ^{68}Ge ; ^{68}Ga ; radionuclide generator; reverse elution mode; distribution coefficients.



Получение позитрон-излучающего радионуклида ^{68}Ga : радиохимическая схема радионуклидного генератора $^{68}\text{Ge} \rightarrow ^{68}\text{Ga}$

^{1,2}Баймуханова А.Е. *, ¹Чакрова Е.Т., ^{2,3}Караиванов Д.В., ⁴Коземпель Я.,
⁵Рёш Ф., ²Философов Д.В.

¹Институт ядерной физики, Алматы, Казахстан

²Объединенный институт ядерных исследований, Дубна, Россия

³Институт ядерных исследований и ядерной энергетики, София, Болгария

⁴Чешский технический университет в Праге, Прага, Чехия

⁵Институт ядерной химии, Майнц, Германия

*E-mail: ayagoz@jinr.ru

1. Введение

Тераностика – раздел ядерной медицины, основанный на одновременном использовании одного и того же биологического вектора для молекулярной визуализации и мишенной терапии [1,2]. В концепции могут быть использованы изотопы одного элемента (например, $^{67}\text{Cu}/^{64}\text{Cu}$ [3], $^{47}\text{Sc}/^{44}\text{Sc}$ [4], $^{90}\text{Y}/^{86}\text{Y}$ [5,6] или элементы аналоги (например, $^{177}\text{Lu}/^{68}\text{Ga}$ [7]).

Диагностический компонент пары $^{177}\text{Lu}/^{68}\text{Ga}$ ^{68}Ga ($T_{1/2} = 68$ мин) является одним из ранних диагностических радионуклидов, используемых в позитронно-эмиссионной томографии. Наиболее удобным является получение ^{68}Ga посредством радионуклидного генератора $^{68}\text{Ge} \rightarrow ^{68}\text{Ga}$. Первые генераторы $^{68}\text{Ge} \rightarrow ^{68}\text{Ga}$ были разработаны в 1960-х годах. Дж.Глисоном была предложена идея отделения германия-68 от галлия-68 путем жидко-жидкостной экстракции [8]. Позднее М.Грин и У.Такер разработали генератор с использованием оксида алюминия и этилендиаминтетрауксусной (ЭДТА) кислоты [9]. На основе предыдущего генератора Ю. Яно и Х. Энджером был создан первый генератор для медицинских целей [10].

В начале 2000-х годов стал коммерчески доступен новый тип генератора, разработанный в Обнинске, Россия (ЗАО Циклотрон). В данном типе генератора используется диоксид титана, модифицированный диоксидом циркония в качестве сорбента и 0,1 М HCl в качестве элюента.

Коммерческие генераторы, имеющиеся в настоящее время, обладают рядом недостатков, и требуется их совершенствование. К таким недостаткам можно отнести использование соляной кислоты, большие объемы элюата и наличие примесей низкозарядных катионов металлов, которые препятствуют образованию комплексов галлия при мечении.

В данном исследовании проводилось изучение сорбционного поведения Ge на ионообменных смолах в различных растворах этандиовой и хлористоводородной кислот. Также была разработана оптимальная схема эффективного разделения германия и галлия, основанная на анионообменной смоле и смеси кислот $\text{C}_2\text{H}_2\text{O}_4$ и HCl. Предложенная химическая схема выбрана по аналогии существующего радионуклидного генератора $^{44}\text{Ti} \rightarrow ^{44}\text{Sc}$ [11]. Были протестированы 3 типа генератора $^{68}\text{Ge} \rightarrow ^{68}\text{Ga}$.

2. Эксперимент

2.1 Химические реактивы

В ходе исследований были использованы следующие реактивы: бидистиллированная вода, хлористоводородная кислота («ОС.Ч 20-4», ГОСТ 14261-77, Россия), этандиовая кислота ($\text{C}_2\text{H}_2\text{O}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, «ОС.Ч», СТП ТУ КОМП 3-104-09, «Компонент-Реактив», Россия). Анионообменная смола Dowex 1×8 (Cl⁻, 200-400 меш) и катионообменная смола Dowex 50×8 (H⁺, 200-400 меш) были приобретены у фирмы

Sigma-Aldrich (Германия). Радионуклид ^{68}Ge был куплен у ЗАО Циклотрон (Россия) и полиэфирэфиркетон (PEEK) был получен у фирмы Элмика (Россия).

2.2 Гамма – спектрометрия

Коэффициенты распределения, выходы и проскоки генераторов, а также активность исследуемых радионуклидов были определены при помощи γ -спектрометра с полупроводниковым детектором (ППД). Был использован ППД из сверхчистого германия фирмы ORTEC и программное обеспечение SAMAR. Во время измерений мертвое время детектора поддерживалось менее 7%.

Активность ^{68}Ge определялась в равновесном состоянии с ^{68}Ga по линии 511 кэВ (180%).

2.3 Определение коэффициентов распределения

Коэффициенты распределения (K_d) Ge(IV) были определены стандартным методом статической адсорбции [12]. А именно, к смоле массой 50 мг было добавлено 990 мкл водной фазы в определенных концентрациях. Водная фаза состояла из растворов $\text{C}_2\text{H}_2\text{O}_4$, HCl, H_2O , а также из 10 мкл раствора радионуклидов – индикаторов. Приготовленные образцы были перемешаны и выдержаны до достижения равновесия, затем были разделены фазы. Активность образцов и их взвешивание были произведены до и после раздела фаз. Коэффициенты распределения были вычислены по уравнению (1):

$$K_d = \frac{C_p(\text{фаза 1})}{C_p(\text{фаза 2})} = \frac{A_{50 \text{ мг}}(\text{смола})}{A_{50 \text{ мкл}}(\text{раствор})}, \quad (1)$$

где: C_p (фаза 1) и C_p (фаза 2) – равновесные концентрации элементов на ионообменной смоле (фаза 1) и в растворе (фаза 2), $A_{50 \text{ мг}}$ (смола) – активность (Бк) в 50 мг смолы, $A_{50 \text{ мкл}}$ (раствор) – активность (Бк) в 50 мкл раствора.

^{68}Ge был использован в качестве радионуклида – индикатора для определения K_d Ge(IV).

2.4 Изготовление радионуклидных генераторов

$^{68}\text{Ge} \rightarrow ^{68}\text{Ga}$ и их эксплуатация

2.4.1 Стекланный генератор

Для отработки химической схемы радионуклидного генератора была использована стеклянная колонка с размерами $h = 100$ мм, $d = 2,9$ мм. Колонка была заполнена смолой Dowex 1×8 (660 мкл, 200-400 меш) и последовательно промыта 6 М HCl, 2 М HCl, 1 М HCl и H_2O . 1 мл раствора ^{68}Ge в 0,001 М $\text{C}_2\text{H}_2\text{O}_4$ был нанесен на колонку.

Для определения оптимальных условий разделения ^{68}Ge и ^{68}Ga был проведен ряд элюирований различными смесями растворов $\text{C}_2\text{H}_2\text{O}_4$ и HCl. Исходя из результатов работ со стеклянным генератором были определены состав и концентрация рабочего раствора 0,005 М $\text{C}_2\text{H}_2\text{O}_4$ / 0,33 М HCl. При каждом элюировании были собраны 10 фракций по 4 мл.

2.4.2 Прямой генератор

Специально для генераторов были приготовлены колонки из материала PEEK с $d = 3$ мм, $h = 50$ мм (генератор I)

и 10 мм (генератор II). Обе колонки были заполнены смолой Dowex 1×8 (200-400 меш) и последовательно промыты 6 М HCl, 2 М HCl, 1 М HCl, 0,1 М $\text{C}_2\text{H}_2\text{O}_4$ и H_2O . ^{68}Ge в растворе 0,01 М $\text{C}_2\text{H}_2\text{O}_4$ был нанесен на колонку.

Генераторы элюировались раз в день 8 мл (8 фракций по 1 мл) раствора 0,005 М $\text{C}_2\text{H}_2\text{O}_4$ / 0,33 М HCl.

2.4.3 Реверсный генератор

Колонка из материала PEEK ($d=3$ мм, $h=50$ мм) была заполнена смолой Dowex 1×8 (200-400 меш) и последовательно промыта 6 М HCl, 2 М HCl, 1 М HCl, 0,1 М $\text{C}_2\text{H}_2\text{O}_4$ и H_2O . ^{68}Ge в растворе 0,01 М $\text{C}_2\text{H}_2\text{O}_4$ был нанесен на колонку объемом 200 мкл.

Колонка промывалась в реверсном (обратном) направлении смесью 0,005 М $\text{C}_2\text{H}_2\text{O}_4$ / 0,33 М HCl (8 мл). Раствор собирался в реверсно-накопительный резервуар и выдерживался 24 ч. Раз в сутки генератор (III) промывался раствором из резервуара, элюат собирался в 8 фракциях по 1 мл. После окончания процесса элюирования в реверсно-накопительный резервуар вновь набирался рабочий раствор.

3. Результаты и обсуждение

3.1. Определение коэффициентов распределения

В таблицах 1-4 показаны результаты определения коэффициентов распределения Ge (IV) на анионообменной и катионообменной смолах с различными концентрациями смесей $\text{C}_2\text{H}_2\text{O}_4$ и HCl. Были проведены четыре серии измерений, в каждой из серий выбиралась фиксированная концентрация $\text{C}_2\text{H}_2\text{O}_4$ (0,001 М, 0,003 М, 0,005 М, 0,1 М, соответственно), а концентрация HCl варьировалась от 0 до 3 М.

Таблица 1 – Коэффициенты распределения (K_d) Ge(IV) на Dowex 1×8 (200-400 меш, Cl⁻) и Dowex 50×8 (200-400 меш, H⁺). Раствор – 0,1 М $\text{C}_2\text{H}_2\text{O}_4$ с различными концентрациями HCl

| $\text{C}_2\text{H}_2\text{O}_4$ [M] | HCl [M] | K_d | |
|---|------------|-------------|--------------|
| | | Dowex 1 × 8 | Dowex 50 × 8 |
| 0,1 | 0 | 35 541 | 97 |
| 0,1 | 0,05 | 27 639 | 45 |
| 0,1 | 0,1 | 13 356 | 16 |
| 0,1 | 0,15 | 89 062 | 13 |
| 0,1 | 0,2 | 87 770 | 13 |
| 0,1 | 0,3 | 38 408 | 17 |
| 0,1 | 0,5 | 32 010 | 13 |
| 0,1 | 0,75 | 9 046 | 7,1 |
| 0,1 | 1,0 | 7 578 | 6,9 |
| 0,1 | 2,0 | 895 | – |
| 0,1 | 3,0 | 241 | – |

Из таблиц 1-4 видно, что с понижением концентрации $C_2H_2O_4$ уменьшаются K_d . В диапазоне HCl до 0,25 М K_d не имеют определенной динамики, так как Ge, как и все четырех валентные элементы, подвержен гидролизу при низких концентрациях кислот. В виду дальнейшего

Таблица 2 – Коэффициенты распределения (K_d) Ge(IV) на Dowex 1×8 (200-400 меш, Cl⁻) и Dowex 50×8 (200-400 меш, H⁺). Раствор – 0,005 М $C_2H_2O_4$ с различными концентрациями HCl

| $C_2H_2O_4$ [M] | HCl [M] | K_d | |
|--------------------|------------|-----------|------------|
| | | Dowex 1×8 | Dowex 50×8 |
| 0,005 | 0 | 8 134 | 58 |
| 0,005 | 0,025 | 7 999 | 18 |
| 0,005 | 0,0375 | 18 569 | 7 |
| 0,005 | 0,05 | 31 176 | 6,5 |
| 0,005 | 0,065 | 14 096 | 9,4 |
| 0,005 | 0,08 | 5 426 | 5,3 |
| 0,005 | 0,1 | 8 366 | 10 |
| 0,005 | 0,125 | 5 100 | 4,8 |
| 0,005 | 0,25 | 1 729 | 3,6 |
| 0,005 | 0,3 | 877 | 3,2 |
| 0,005 | 0,5 | 93 | 2,7 |
| 0,005 | 0,75 | 72 | – |
| 0,005 | 1,0 | 48 | – |
| 0,005 | 2,0 | 34 | – |

Таблица 3 – Коэффициенты распределения (K_d) Ge(IV) на Dowex 1×8 (200-400 меш, Cl⁻). Раствор – 0,003 М $C_2H_2O_4$ с различными концентрациями HCl

| $C_2H_2O_4$ [M] | HCl [M] | K_d |
|--------------------|------------|-----------|
| | | Dowex 1×8 |
| 0,003 | 0 | 2000 |
| 0,003 | 0,025 | 1848 |
| 0,003 | 0,0375 | 1194 |
| 0,003 | 0,05 | 2905 |
| 0,003 | 0,065 | 2284 |
| 0,003 | 0,08 | 1536 |
| 0,003 | 0,1 | 1672 |
| 0,003 | 0,125 | 2919 |
| 0,003 | 0,25 | 330 |
| 0,003 | 0,5 | 243 |
| 0,003 | 0,75 | 306 |
| 0,003 | 1,0 | 77 |
| 0,003 | 2,0 | 32 |
| 0,003 | 3,0 | 26 |

использования ^{68}Ga в приготовлении радиофармпрепаратов для диагностических целей, обосновано использовать растворы с наименьшей концентрацией соли. Таким образом, для отработки схемы генератора были выбраны несколько растворов 0,005 М $C_2H_2O_4$ с HCl.

3.2 Тестирование радионуклидных генераторов $^{68}Ge \rightarrow ^{68}Ga$

В радионуклидной системе $^{68}Ge \rightarrow ^{68}Ga$ между материнским и дочерним радионуклидами устанавливается вековое равновесие. Время достижения максимальной активности дочернего радионуклида можно вычислить по формуле (2):

$$t = \frac{1}{\lambda_2 - \lambda_1} \ln \frac{\lambda_2}{\lambda_1}, \quad (2)$$

где: λ_1 и λ_2 – постоянная распада материнского и дочернего радионуклидов, соответственно.

В случае ^{68}Ga оно равно 14 ч. Но данное время не является оптимальным, так как более 90% максимальной активности накапливается в первые 4 ч. Выбор оптимального времени для элюирования генератора напрямую зависит от потребностей конкретного ПЭТ – центра. При наших модельных экспериментах элюирование генераторов проводилось раз в день.

На рисунке 1 показаны теоретический расчет распада ^{68}Ge и накопление ^{68}Ga с имитацией элюирования каждые 14 ч.

Таблица 4 – Коэффициенты распределения (K_d) Ge(IV) на Dowex 1×8 (200-400 меш, Cl⁻). Раствор – 0,001 М $C_2H_2O_4$ с различными концентрациями HCl

| $C_2H_2O_4$ [M] | HCl [M] | K_d |
|--------------------|------------|-----------|
| | | Dowex 1×8 |
| 0,001 | 0 | 665 |
| 0,001 | 0,025 | 410 |
| 0,001 | 0,0375 | 415 |
| 0,001 | 0,05 | 208 |
| 0,001 | 0,065 | 232 |
| 0,001 | 0,08 | 206 |
| 0,001 | 0,1 | 213 |
| 0,001 | 0,125 | 153 |
| 0,001 | 0,25 | 267 |
| 0,001 | 0,5 | 86 |
| 0,001 | 0,75 | 61 |
| 0,001 | 1,0 | 22 |
| 0,001 | 2,0 | 10 |
| 0,001 | 3,0 | 5 |

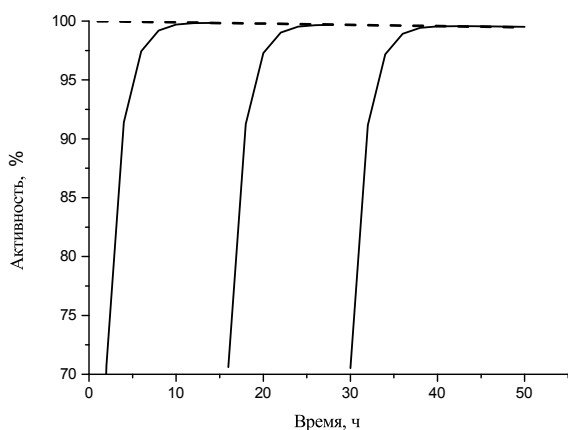
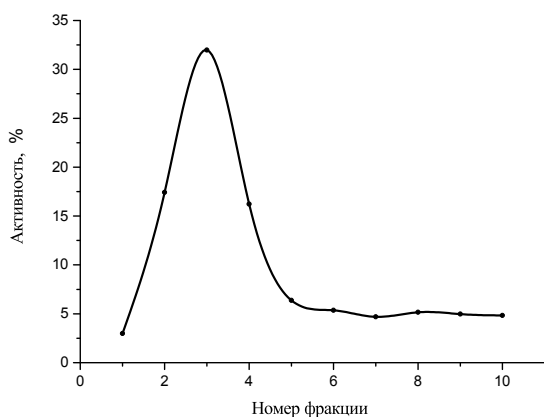


Рисунок 1 – Теоретический расчет распада ^{68}Ge и накопление ^{68}Ga с имитацией элюирования каждые 14 ч

Для исследования выхода целевого продукта генератора на стеклянной колонке были выбраны смеси 0,005 М $\text{C}_2\text{H}_2\text{O}_4$ и ряд концентраций HCl (0,025 М, 0,05 М, 0,1 М, 0,25 М, 0,3 М, 0,33 М). Максимальный выход ^{68}Ga 60% наблюдался при использовании раствора 0,005 М $\text{C}_2\text{H}_2\text{O}_4$ / 0,33 М HCl . 65% ^{68}Ga вымывается в 3 мл (фракции 2, 3, 4). Профиль элюирования генератора $^{68}\text{Ge} \rightarrow ^{68}\text{Ga}$ показан на рисунке 2.



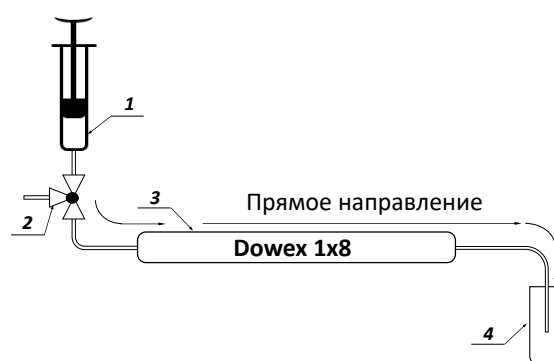
Параметры колонки — $h=100$ мм, $d=2,9$ мм. Смола — Dowex 1x8, 200-400 меш. Раствор — 0,005 М $\text{C}_2\text{H}_2\text{O}_4$ / 0,33 М HCl .

Рисунок 2 – Профиль элюирования генератора $^{68}\text{Ge} \rightarrow ^{68}\text{Ga}$ на стеклянной колонке

При разработке оптимальной системы для радионуклидных генераторов $^{68}\text{Ge} \rightarrow ^{68}\text{Ga}$ были проведены исследования с 3 колонками из материала РЕЕК с различными параметрами и одинаковой химической схемой, основанной на смоле Dowex 1x8 и 0,005 М $\text{C}_2\text{H}_2\text{O}_4$ / 0,33 М HCl .

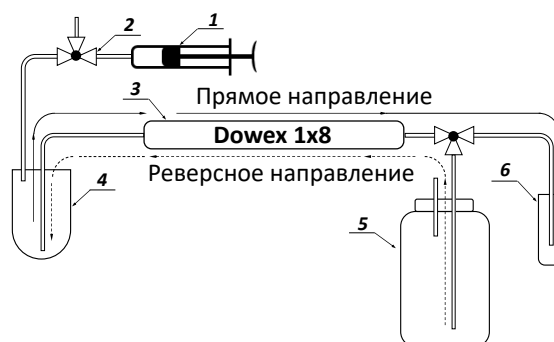
После экспериментов на стеклянной колонке и определения рабочей схемы генератора началась отработка прямого генератора (I) на колонке РЕЕК. При переходе на данную схему выход ^{68}Ga увеличился до 75-80% и был стабильным во всем периоде эксплуатации, проскок ^{68}Ge изменялся не значительно и оставался $< 0,1\%$.

Замена схемы генератора с прямой на реверсную предполагала уменьшение проскока ^{68}Ge . Данная система показала хорошие результаты при работе с аналогичным радионуклидным генератором $^{44}\text{Ti} \rightarrow ^{44}\text{Sc}$ [11]. Однако проскок ^{68}Ge возрос и во всем периоде был менее $> 0,4\%$. Выход ^{68}Ga оставался в области 75-80%. Схемы прямых (I и II) и реверсного генераторов (III) показаны на рисунках 3 и 4.



Параметры колонки — $d = 3$ мм, $h = 50$ мм (генератор I) и 10 мм (генератор II). 1 – Раствор для элюирования 0,005 М $\text{C}_2\text{H}_2\text{O}_4$ / 0,33 М HCl , 2 – вентиль, 3 – колонка со смолой Dowex 1 x 8, 4 – сосуд с раствором радионуклида.

Рисунок 3 – Схема радионуклидного генератора с прямой модой элюирования (I и II)



Параметры колонки — $d = 3$ мм, $h = 50$ мм. 1 – Шприц для создания давления и разрежения, 2 – вентиль, 3 – колонка со смолой Dowex 1x8, 4 – реверсно-накопительный резервуар, 5 – сосуд с раствором для элюирования 0,005 М $\text{C}_2\text{H}_2\text{O}_4$ / 0,33 М HCl , 6 – сосуд с раствором радионуклида.

Рисунок 4 – Схема радионуклидного генератора на основе реверсной схемы разделения (III)

Оценка работы обоих генераторов проводилась в течение 1 г. Начальная активность для каждого генератора была 300 кБк. На рисунке 5 представлен проскок ^{68}Ge для 40 последовательных элюирований прямого (I) и реверсного генераторов за срок весь работы.

Использование колонки с меньшей длиной и уменьшение объёма смолы значительно не повлияло на характеристики генератора. Выход ^{68}Ga и проскок ^{68}Ge для прямого генератора (II) не изменились. Мы предполагаем, что это связано с медленной кинетикой переходов соединений (комплексов) германия друг в друга. Возможно, это связано с тем, что германий имеет два близких по стабильности координационных числа – 4 и 6. С другой стороны, проскок может быть связан с образованием коллоидов.

В дальнейшем планируются эксперименты по доочистке ^{68}Ga с добавлением дополнительных стадий.

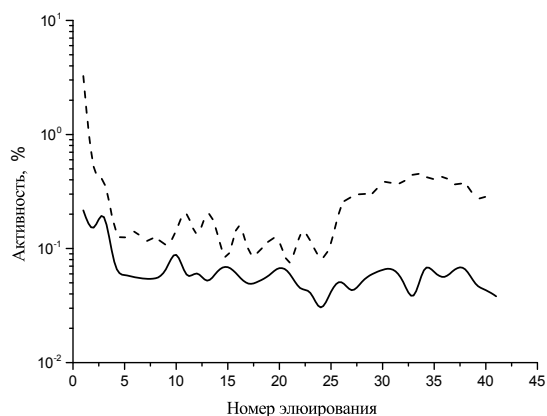


Рисунок 5 – Проскок ^{68}Ge для прямого (I) (сплошная) и реверсного (II) (штрих) генераторов за срок весь работы

Предполагается использование небольшой катионообменной колонки для надежного перехватывания ^{68}Ge без потери целевого продукта. Катионообменная колонка будет связана с основной колонкой генератора в качестве тандемной.

4. Заключение

Коэффициенты распределения для Ge(IV) и Ga(III), определённые в данной работе, были использованы для разработки оптимальной химической схемы радионуклидного генератора $^{68}\text{Ge} \rightarrow ^{68}\text{Ga}$. Была выбрана схема, основанная на Dowex 1×8 и смеси раствора 0,005 М $\text{C}_2\text{H}_2\text{O}_4$ / 0,33 М HCl. Были сконструированы и протестированы три различных варианта генератора, такие как, два прямых ($d = 3$ мм, $h = 50$ мм и 10 мм) и реверсный ($d = 3$ мм, $h = 50$ мм). Выход ^{68}Ga (75-80%) и проскок ^{68}Ge был сравним для всех систем. По результатам исследования можно сделать вывод, что не зависимо от параметров колонки и способа элюирования (прямой, реверсный), характеристики генератора остаются сравнимыми. Для такой химической системы предпочтительнее использование схемы прямого элюирования, где проскок находится в области 10^{-4} - 10^{-3} . Дальнейшее использование тандемной колонки значительно улучшит качество целевого продукта и даст возможность подобрать условия для прямого мечения.

Благодарности

Работа была выполнена при поддержке Программы для аспирантов по написанию диссертаций в рамках сотрудничества между лабораториями ОИЯИ, государствами-членами ОИЯИ и чешскими научными учреждениями; и Программы сотрудничества ОИЯИ – Чешская Республика №: 03-2-1100-2010/2018.

Литература

- Herrmann K., Larson S.M., Weber W.A. Theranostic concepts: more than just a fashion trend — introduction and overview // *Journal of Nuclear Medicine*. – 2008. – Vol.58. – P.15-25.
- Penet M.F., Chen Z., Kakkad S., Pomper M.G., Bhujwalla Z.M. Theranostic imaging of cancer // *European Journal of Radiology*. – 2012. – Vol.81. – P.S124-S126.
- Jalilian A.R., Osso J.J. The current status and future of theranostic Copper-64 radiopharmaceuticals // *Iranian Journal of Nuclear Medicine*. – 2017. – Vol.25. – P.1-10.
- Muller C., Bunka M., Haller S., Koster U., Groehn V., Bernhardt P., et al. Promising prospects for ^{44}Sc -/ ^{47}Sc -based theragnostics: application of ^{47}Sc for radionuclide tumor therapy in mice // *Journal of Nuclear Medicine*. – 2014. – Vol.55. – P.1658-1664.
- Herzog H., Rösch F., Stocklin G., Lueders C., Qaim S.M., Feinendegen L.E. Measurement of pharmacokinetics of yttrium-86 radiopharmaceuticals with PET and radiation dose calculation of analogous yttrium-90 radiotherapeutics // *Journal of Nuclear Medicine*. – 1993. – Vol.34. – P.2222-2226.
- Rösch F., Herzog H., Qaim S.M. The beginning and development of the theranostic approach in nuclear medicine, as exemplified by the radionuclide pair ^{86}Y and ^{90}Y // *Pharmaceuticals*. – 2017. – Vol.10. – P.1-28.
- Das T., Banerjee S. Theranostic applications of lutetium-177 in radionuclide therapy // *Current radiopharmaceuticals*. – 2016. – Vol.9. – P.94-101.
- Gleason G.I. A positron cow // *Applied Radiation and Isotopes*. – 1960. – Vol.8. – P.90-94.

- 9 Greene M.W., Tucker W.D. An improved gallium-68 cow // *Applied Radiation and Isotopes*. – 1961. – Vol.12. – P.62-63.
- 10 Yano Y., Anger H.O. A gallium 68 positron cow for medical use // *Journal of Nuclear Medicine*. – 1964. – Vol.5. – P.485-488.
- 11 Filosofov D.V., Loktionova N.S., Rösch F. A $^{44}\text{Ti}/^{44}\text{Sc}$ radionuclide generator for potential application of ^{44}Sc -based PET-radiopharmaceuticals // *Radiochim Acta*. – 2010. – Vol.98. – P.149-156.
- 12 Marhol M. Ion exchangers in analytical chemistry. – Prague: Academia, 1982. – P.261

References

- 1 Herrmann K, Larson SM, Weber WA (2017) *J Nucl Med* 58:1S-2S. <http://doi.org/10.2967/jnumed.117.199570>
- 2 Penet MF, Chen Z, Kakkad S, Pomper MG, Bhujwalla ZM (2012) *Eur J Radiol* 81:S124-S126. [http://doi.org/10.1016/S0720-048X\(12\)70051-7](http://doi.org/10.1016/S0720-048X(12)70051-7)
- 3 Jalilian AR, Osso JJ (2016) *Iran J Nucl Med* 25:1-10.
- 4 Muller C, Bunka M, Haller S, Koster U, Groehn V, Bernhardt P, et al (2014) *J Nucl Med* 55:1658-1664. <http://dx.doi.org/10.2967/jnumed.114.141614>
- 5 Herzog H, Rösch F, Stocklin G, Lueders C, Qaim SM, Feinendegen LE (1993) *J Nucl Med* 34:2222-2226.
- 6 Rösch F, Herzog H, Qaim SM (2017) *Pharmaceuticals* 10:1–28. <http://doi.org/10.3390/ph10020056>
- 7 Das T, Banerjee S (2016) *Current Radiopharmaceuticals* 9: 94-101. <https://doi.org/10.2174/1874471008666150313114644>
- 8 Gleason GI (1960) *Appl Radiat Isot* 8:90-94. <http://dx.doi.org/10.2174/1874471008666150313114644>
- 9 Greene MW, Tucker WD (1961) *Appl Radiat Isot* 12:62-63. [http://dx.doi.org/10.1016/0020-708X\(61\)90034-5](http://dx.doi.org/10.1016/0020-708X(61)90034-5)
- 10 Yano Y, Anger HO (1964) *J Nucl Med* 5:485-488.
- 11 Filosofov D V., Loktionova NS, Rösch F (2010) *Radiochim Acta* 98:149-156. <http://doi.org/10.1524/ract.2010.1701>
- 12 Marhol M (1982) Ion exchangers in analytical chemistry. Academia, Prague, Czech Republic. P.261. ISBN 9780444997173