ЯДРО ФИЗИКАСИ ИНСТИТУТИ, АСТРОНОМИЯ ИНСТИТУТИ, ЎЗБЕКИСТОН МИЛЛИЙ УНИВЕРСИТЕТИ ҲУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ DSc.27.06.2017.FM/T.33.01 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ

ЯДРО ФИЗИКАСИ ИНСТИТУТИ
«РАДИОПРЕПАРАТ» ДАВЛАТ КОРХОНАСИ

НИШОНОВ ШЕРЗОДЖОН ЖУМАНАЗАРОВИЧ

^{153}Sm РАДИОИЗОТОПИ ВА УНИНГ ДОРИВОР ШАКЛИНИ ОЛИШ

01.04.01 –Экспериментал физиканинг асбоблари ва усуллари

Техника фанлари бўйича фалсафа доктори (PhD) диссертацияси АВТОРЕФЕРАТИ

Тошкент– 2018

УДК 542.543.61.615.616

Техника фанлари бўйича фалсафа доктори (PhD) диссертацияси автореферати мундарижаси

Оглавление автореферата диссертации доктора философии(PhD) по техническим наукам

Content of the dissertation abstract of the doctor of philosophy (PhD) on technical sciences

Нишонов Шерзоджон Жуманзарович
^{153}Sm радиоизотопи ва унинг доривор шаклини олиш……..... 3

Нишонов Шерзоджон Жуманазарович
Получение радионуклида ^{153}Sm и его лекарственной формы…… 22

Nishonov Sherzodjon Jumanazarovich
Preparation of radionuclide ^{153}Sm and its dosage form…… 42

Эълон қилинган ишлар рўйхати
List of published works
Список опубликованных работ……..... 47

ЯДРО ФИЗИКАСИ ИНСТИТУТИ, АСТРОНОМИЯ ИНСТИТУТИ, ЎЗБЕКИСТОН МИЛЛИЙ УНИВЕРСИТЕТИ ҲУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ DSc.27.06.2017.FM/T.33.01 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ

ЯДРО ФИЗИКАСИ ИНСТИТУТИ
«РАДИОПРЕПАРАТ» ДАВЛАТ КОРХОНАСИ

НИШОНОВ ШЕРЗОДЖОН ЖУМАНАЗАРОВИЧ

^{153}Sm РАДИОИЗОТОПИ ВА УНИНГ ДОРИВОР ШАКЛИНИ ОЛИШ

01.04.01 –Экспериментал физиканинг асбоблари ва усуллари

Техника фанлари бўйича фалсафа доктори (PhD) диссертацияси АВТОРЕФЕРАТИ

Тошкент– 2018

Техника фанлари бўйича фалсафа доктори (PhD) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Вазирлар Маҳкамаси ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида №B2017.4.PhD/T493 рақам билан рўйхатга олинган.

Докторлик диссертацияси Ядро физикаси институти ва «Радиопрепарат» Давлат корхонасида бажарилган.

Диссертация автореферати уч тилда (ўзбек, рус, инглиз (резюме)) Илмий кенгашнинг веб-саҳифасида (www.inp.uz) ва «Ziyonet» Ахборот таълим порталида (www.ziyonet.uz) жойлаштирилган.

Илмий раҳбар: **Хужаев Саидахмад**
кимё фанлари номзоди, катта илмий ходим

Расмий оппонентлар: **Олимов Қосим,**
физика-математика фанлари доктори, профессор

Сманова Зулайхо Асаналиевна,
кимё фанлари доктори, профессор

Етакчи ташкилот: **Самарқанд давлат университети**

Диссертация ҳимояси Ядро физикаси институти, Астрономия институти, Ўзбекистон Миллий университети ҳузуридаги DSc.27.06.2017.FM/T.33.01 рақамли Илмий кенгаш асосида тузилган Бир марталик Илмий кенгашнинг 2018 йил _____ соат _____ даги мажлисида бўлиб ўтади. Манзил: 100174, Тошкент ш., Улуғбек қўрғони, Ядро физикаси институти. Тел. (+99871) 289-31-18; факс (+99871) 289-36-65; e-mail: info@inp.uz.

Диссертацияси билан Ядро физикаси институтининг Ахборот-ресурс марказида танишиш мумкин (_____ рақами билан рўйхатга олинган). Манзил: 100214, Тошкент ш., Улуғбек қўрғони, ЯФИ. Тел. (+99871) 289-31-19.

Диссертация автореферати 2018 йил «___ » _____ куни тарқатилди.
(2018 йил “____”_____даги ____ рақамли реестр баённомаси)

М. Ю. Ташметов,
Илмий даражалар берувчи илмий
кенгаш раиси ф.-м.ф.д., профессор

Р. Ярмухамедов,
Илмий даражалар берувчи илмий
кенгаш илмий котиби ф.-м.ф.д., профессор

И. Нуритдинов,
Илмий даражалар берувчи илмий
кенгаш ҳузуридаги илмий семинар раиси
ф.-м.ф.д., профессор

КИРИШ (фалсафа доктори(PhD)диссертацияси аннотацияси)

Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати. Бугунги кунда жахон миқёсида фан ва техниканинг, саноатнинг турли сохаларида ва айниқса тиббиёт сохасида радионуклидлардан фойдаланиш катта иқтисодий ва социал самара олиш имконини яратмоқда. Радиоизотопларни қўллаш кўламлари ва сохаларининг ортиши уларнинг сифат кўрсаткичларини яхшилаш, номенклатурасини кенгайтириш ва ишлаб чиқариш хажмининг ортишини талаб этади. Радиоизотопларни ядро тиббиётида ташхис ва даволаш мақсадида ярим асрдан ортиқ қўлланилиш тажрибаси шуни кўрсатдики, уларнинг радиофармпрепаратларда (РФП) қўллашда самарали ишлаши учун ўрнини ва кўрсаткичларини аниқлаш имконини берди.

Жахон миқёсида радиоизотоплар ишлаб чиқариш саноатнинг мухим тармоғи хисобланиб, уларнинг йиллик ишлаб чиқарилган хажмининг 50% дан ортиғини тиббиёт сохасида ишлатиладиган радиофармпрепаратлар олиш учун сарфланади. Маълумки, таркибида β-нурланиш бўлган радиоизотоплар асосидаги остеотроп радиофармпрепаратларни паллиатив даволашда ишлатилиши йўлга қўйилган. Бундай мухим ва истиқболли радиоизотоплар қаторига сўнгги пайтларда ҳам ташхис, ҳам даволаш воситасида қўлланилиб келинаётган самарий-153 (^{153}Sm) радиоизотопи ҳам киради. Самарий-153 радиоизотопи асосидаги радиофармпрепаратлар клиник амалиётда ревматоид артрит, суяк ўсмаси ва суяк метастазаси билан оғриган беморларни даволашда кенг қўлланилади.

Ҳозирги кунда Ўзбекистонда онкологик диспансерларда ташхис ва даволаш мақсадларида ишлатиладиган радиоизотоплар ва улар асосидаги радиофармпрепаратлар ишлаб чиқарилишига йўналтирилган экспериментал тадқиқотларга катта эътибор қаратилган. Шундай радиофармпрепаратлар қаторига Ўзбекистон Республикасининг ихтисослашган шифохоналарида суяк метастазаси билан оғриган онкологик беморларни даволашда муваффақиятли қўлланилаётган, ушбу тадқиқот иши доирасида яратилган, «Самарий, ^{153}Sm оксабифор» препаратини ҳам киритиш мумкин. Ўзбекистонда ^{153}Sm радиоизотопини ишлаб чиқариш технологиясини яратилиши халқаро фармакологик хужжатлар шартларига мос холдаги сифатли махаллий радиофармпрепаратлар ишлаб чиқарилишининг такомиллашишига олиб келди. Шу муносабат билан махсулот тан нархини камайтириш хамда импортдан воз кечиш мақсадида ^{153}Sm радиоизотопи асосида махаллий радиофармпрепарат ишлаб чиқариш ядро физикасининг, ядро кимёсининг ва ишлаб чиқариш технологиясининг долзарб вазифаси ҳисобланади. 2017–2021 йилларда Ўзбекистон Республикасини ривожлантиришнинг бешта устивор йўналиши бўйича Ҳаракатлар стратегияси[1] дастурларини бажаришда ядро тиббиётида қўлланиладиган радиоизотоплар, ҳамда улар асосида радиофармпрепаратлар олиш ва

Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2017 йил 7 февралдаги № ПФ-4947 сонли Фармони «2017—2021 йилларда Ўзбекистон Республикасини ривожлантиришнинг бешта устувор йўналиши бўйича Ҳаракатлар стратегияси».

амалиётга тадбиқ этиш каби вазифалар белгилаб олинган.

Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2017 йил 7 февралдаги ПФ-4947-сонли «Ўзбекистон Республикасини янада ривожлантириш бўйича ҳаракатлар стратегияси тўғрисида»ги ва 2017 йил 7 ноябрдаги ПФ-5229-сонли «Фармацевтика тармоғини бошқариш тизимини тубдан такомиллаштириш чора тадбирлари тўғрисида»ги Фармонларидаги, шунингдек ушбу фаолият сохаси билан боғлиқ бўлган бошқа хуқуқий хужжатлардаги вазифаларни бажаришда ушбу диссертация тадқиқоти маълум даражада ҳизмат қилади.

Тадқиқотнинг республика фан ва технологиялар ривожланишининг устувор йўналишларига мослиги. Мазкур диссертация тадқиқоти Ўзбекистон Республикаси фан ва технологияларни ривожлантиришнинг VII. «Кимё технологиялари ва нанотехнологиялар» устувор йўналишларига мувофиқ бажарилган.

Муаммонинг ўрганилганлик даражаси. Ядро тиббиёти мақсадлари учун ^{153}Sm радиоизотопини ядро реакторларида олиш бўйича дунёнинг кўплаб олимлари, масалан хиндистонлик (N.Ramamoorthy, P.Saraswathy), россиялик (В.С.Скурудин, Г.Е.Кодина), покистонлик (M.M.Ishfaq, A.Mushtaq), америкалик (A.R.Ketring, M.F.Embree, G.J.Ehrhardt) ва бошқа мутахассислар катта миқдорда ишлар қилганлар. Бу ишларнинг барчасида ^{153}Sm радиоизотопи унинг ^{152}Sm га бойитилган намунасини ядро реакторида иссиқ нейтронлар билан нурлантириш йўли билан олинади.

^{153}Sm радиоизотопини унинг ^{152}Sm га бойитилган намунасини ядро реакторида иссиқ нейтронлар билан нурлантириб олиш, ^{153}Sm радиоизотопини ва унинг доривор кўринишини сезиларли даражада қимматлашишига олиб келади. Бундан ташқари, ^{153}Sm радиоизотопининг ярим емирилиш даври (46,2 соат) уни узоқ масофаларга етказиб берилишига чек қўяди, жумладан Ўзбекистон Республикасига ҳам.

Ўзбекистонлик олимлар (С.П.Гуреев, С.С.Хужаев, Л.Б.Нуштаева ва б.) нодир ер элементларининг баъзи радиоизотопларини, яъни ^{139}Ce ва ^{147}Pm ларни олиниши бўйича тадқиқотлар ўтказганлар.

Бизнинг ^{153}Sm радиоизотопи ва унинг доривор шаклини олишга бағишланган ишларимиз Ўзбекистонда биринчи марта бажарилган бўлиб, ^{153}Sm радиоизотопини унинг табиий изотопли намунасидан олиниши эса ишлаб чиқаришда сезиларли даражада маҳсулот тан нархининг арзонлашишига олиб келади. Юқорида келтирилган маълумотларга асосланиб, ^{153}Sm радиоизотопи ва унинг доривор шаклини олиш қанчалик долзарблилигини хулоса қилиш мумкин.

Диссертация тадқиқотининг диссертация бажарилган илмий-тадқиқот муассасасининг илмий-тадқиқот ишлари режалари билан боғлиқлиги. Диссертация тадқиқоти Ядро физикаси институтининг қуйидаги илмий лойиҳалар доирасида бажарилди: Ф-2.1.5 «Радиоизотопларнинг реакторда ва циклотронда олишнинг илмий асослари, уларнинг фазалар орасида эритмаларда, қаттиқ фазада тақсимланиш

қонуниятлари» (2003-2007); ФА-А14-Ф067 «Ядро реакторида $^{153}SmCl_3$ радиоактив препаратини олиш технологиясини ишлаб чиқиш» (2009-2011).

Тадқиқотнинг мақсади ВВР-СМ русумли тадқиқот ядро реакторида ^{153}Sm радиоизотопини юқори радиокимёвий тозаликда олиш ва унинг асосида радиофармпрепарат олиш технологиясини ишлаб чиқишдан иборат.

Тадқиқотнинг вазифалари:

танланган суюқ катион ва анион алмашинувчи тизимлар ди-2-(этилгексил)ортофосфор кислота ва учламчи аминлар три-н-октиламин, метилдиоктиаминлар асосида экстракцион-хроматография усулидан фойдаланиб табиий самарийнинг изотоплари таркибидан ^{153}Sm радиоизотопини ажратиш;

ди-2-(этилгексил)ортофосфор кислота-минерал кислоталар, три-н-октиламин, метилдиоктиамин-тузлар тизимларида ^{153}Smнинг тақсимланиш қонуниятлари ва ^{153}Sm радиоизотопини хлорид холида ажратиш шартларини ўрганиш;

ишлаб чиқилган тизимларни ишлатган холда ^{153}Sm радиоизотопини ажратиш ва тозалашнинг самарали радиокимёвий схемасини яратиш;

^{153}Sm радиоизотопи ососида радиофармпрепарат олиш технологиясини ишлаб чиқиш.

Тадқиқотнинг объекти ^{153}Sm радиоизотопи ва «Самарий, ^{153}Sm оксабифор» радиофармпрепаратидан иборат.

Тадқиқот предмети тақсимланиш коэффициенти, ажралиш омили, ^{153}Sm радиоизотопини олиш ва тозалаш радиокимёвий схемасини ишлаб чиқиш, олинган радиоизотопнинг фаоллиги, радиокимёвий тозалик ва олинган доривор шаклининг бошқа тахлилий кўрсаткичларини аниқлашни ишлаб чиқишдан иборат.

Тадқиқот усуллари. Диссертация тадқиқотида экспериментал ядро физикасининг, радиокимёнинг, экстракция ва экстракцион хроматографиянинг радиокимёвий тизимларидан, олинган ^{153}Sm радиоизотопини ва унинг асосида ишлаб чиқилган радиофармпрепаратнинг активлигини, тозалигини (аналитик назорат) ўлчашда гамма-спектрометрия усулларидан фойдаланилди.

Тадқиқотнинг илмий янгилиги қуйидагилардан иборат:

^{153}Sm радиоизотопининг икки фазали ди-2-(этилгексил)ортофосфор кислота-минерал кислоталарда тақсимланиш қоидалари аниқланган;

^{153}Sm радиоизотопининг экстракцион-хроматография усулида учламчи аминларда (три-н-октиламин ва метилдиоктиамин) ўзини тутиш қоидалари аниқланган;

^{153}Sm радиоизотопини ажратиш ва тозалаш радиокимёвий схемаси яратилган;

^{153}Sm радиоизотопи асосида «Самарий, ^{153}Sm оксабифор» номли радиофармпрепаратини олиш технологияси ишлаб чиқилган.

Тадқиқотнинг амалий натижалари қуйидагилардан иборат:

ди-2-(этилгексил)ортофосфор кислота–HCl, три-ноктиламин–$LiNO_3$ ва метилдиоктиамин–$LiNO_3$ тизимларида ^{153}Sm радиоизотопини юқори тозаликда олиш технологияси схемаси яратилган;

юқори тозаликда олинган ^{153}Sm радиоизотопи асосида «Самарий, ^{153}Sm оксабифор» номли радиофармпрепаратини олиш ва аналитик таҳлил қилиш технологиялари ишлаб чиқилган, ишлаб чиқариш регламенти, фармакологик мақола ва фойдаланиш йўриқномалари яратилган.

Тадқиқот натижаларининг ишончлилиги замонавий усуллар ва ўлчаш ускуналаридан фойдаланилганлиги, ишлаб чиқилган усуллар ҳар хил тадқиқотчилар ва лабораторияларда турли хилдаги экстрагентлардан фойдаланиб тозаланган бошқа нодир ер элеменлари радиоизотоплари билан солиштирилганлиги билан исботланади.

Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти. Тадқиқот натижаларининг илмий аҳамияти ВВР-СМ тадқиқот атом реакторида иссиқ нейтронлар оқимида самарийнинг табиий изотопли намунасини нурлантириб, яратилган усуллардан фойдаланиб уни бегона ифлосликлардан тозалаб, юқори тозаликдаги ^{153}Sm радиоизотопини олиш билан асосланади. Тадқиқот натижаларининг қиймати олинган патентлар, чет эл журналларида чоп этилган мақолалар, истеъмолчиларнинг тақризлари ва ишлаб чиқаришга тадбиқ қилинган баённомаларга асосланган.

Тадқиқот натижаларининг амалий ахамияти ишлаб чиқилган усуллар бошқа нодир ер элементлари радиоизотопларини ажратиб олиш, олинган радиоизотопни тахлил қилиш, улар асосида радиофармпрепаратлар яратиш, кимёвий усулларда асосий моддани аниқлаш, тайёр радиофармпрепаратни клиникагача ва клиникада синовдан ўтказишлар билан асосланган.

Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши. ^{153}Sm радиоизотопини олишнинг радиокимёвий технологияси ишланмасидаги олинган илмий натижалар асосида:

ишлаб чиқилган ^{153}Sm радиоизотопини тоза холда олиш ва унинг асосида радиофармпрепарат олиш технологияси ЎзР ФА ЯФИ «Радиопрепарат» давлат корхонасида «Самарий, ^{153}Sm оксабифор» номли радиофармпрепарати ишлаб чиқарилишида қўлланилди (ЎзР Фанлар академияси №2/1255-2341-сонли 30.08.2018 йилдаги хати). Олинган натижаларнинг қўлланиши онкологик касалликларни даволашда қўлланиладиган махаллий радиофармпрепаратлар рўйхатини кўпайтириш ва экспорт ҳажмини ошириш имконини берган;

^{153}Sm радиоизотопини олиш ва унинг асосида доривор шаклини олиш технологиясига Ўзбекистон Республикаси Интелектуал Мулк Агентлигининг ихтиро патенти олинган (IAP 04643, 2010 й.) ва ишлаб чиқаришга жорий қилинган. Препарат Ўзбекистон Республикаси Соғлиқни Сақлаш Вазирлигига қарашли Дори воситалари ва Тиббий техникани назорат қилиш Бош Бошқармаси томонидан рўйхатдан ўтказилган (17 июль 2015 йилда берилган № 00222/07/15-сонли гувохнома). Илмий натижаларининг қўлланиши асосида ҳозирги кунда кенг миқёсда ишлаб чиқарилаётган маҳсулот Ўзбекистон Республикасининг шифохоналарида (В.В.Вохидов

номидаги Республика ихтисослашган хирургия маркази, Республика ихтисослашган эндокринология илмий амалий тиббиёт маркази) ва МДҲ давлатларининг шифохоналарида (Украина «Изотоп» давлат ишлаб чиқариш корхонаси) муваффақиятли қўлланилиб келинмоқда.

Тадқиқот натижаларининг апробацияси. Тадқиқот натижалари 9 та ҳалқаро ва республика илмий-амалий анжуманда мухокамадан ўтказилган.

Тадқиқот натижаларининг эълон қилинганлиги. Диссертация мавзуси бўйича жами 15 та илмий иш чоп этилган, шулардан, Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссиясининг фалсафа доктори (PhD) диссертациялари асосий илмий натижаларини чоп этиш тавсия этилган илмий нашрларда 4 та мақола, шулардан 2 таси хорижий журналларда нашр этилган, 2 та ихтирога патент олинган.

Диссертациянинг тузилиши ва ҳажми. Диссертация тартиби кириш, бешта боб, хулоса, фойдаланилган адабиётлар ва иловалардан иборат. Диссертация ҳажми 113 бетни ташкил этади.

ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

Диссертациянинг кириш қисмида ўтказилган тадқиқотларнинг долзарблиги ва зарурати, тадқиқотнинг мақсади ва вазифалари, объекти ва предмети тавсифланган, республика фан ва технологиялари ривожланишининг устивор йўналишларига мослиги кўрсатилган, тадқиқотнинг илмий янгилиги ва амалий натижалари баён қилинган, олинган натижаларнинг илмий ва амалий аҳамияти очиб берилган, тадқиқот натижаларининг амалиётга жорий қилиниши, нашр этилган илмий мақолалар ва тезислар, диссертациянинг тузилиши бўйича маълумотлар келтирилган.

Диссертациянинг **«^{153}Sm радиоизотопи ва унинг асосида радиофармпрепаратлар олиниши усуллари»** деб номланган биринчи бобида ^{153}Sm радиоизотопининг ажратиб олиш усуллари, яъни ион алмашиниш, экстракция, экстракцион хроматография ва тақсимланиш хроматографияси усуллари ва шу билан биргаликда ушбу радиоизотопнинг кўриб чиқилган усулларда назарий жихатдан қандай намоён бўлиши тавсифлари келтирилган. ^{153}Sm радиоизотопини ажратиб олиш, тозалаш ва унинг асосида радиофармпрепарат олиш радиокимёвий схемалари тахлил килинган ва кўриб чиқилган.

Диссертациянинг **«Тадқиқотнинг усуллари ва объектлари»** деб номланган иккинчи бобида тадқиқотларни бажаришда керакли бўлган тажрибалар методикалари: экстракцион хроматография колонкаларини тайёрлаш; олинган ^{153}Sm радиоизотопини радиоактивлигини ўлчаш учун асбоблар (радиометрик ва спектрометрик) кўриб чиқилган, шунингдек назарий нурлантириш жараёнида ^{153}Sm радиоизотопининг ҳосил бўлиши келтирилган ва «Самарий, ^{153}Sm оксабифор» радиофармпрепаратини олиш ускуналари тасвирланган.

Диссертациянинг **«Экстракцион хроматография усулларида ^{153}Sm радиоизотопининг тақсимланиши қонуниятларининг тажриба тадқиқотлари»** деб номланган учинчи бобида экстракцион хроматография усулларида ^{153}Sm радиоизотопининг тақсимланиши қонуниятларининг тажриба тадқиқотлари ва ^{153}Sm радиоизотопини олинишининг радиокимёвий схемаси келтирилган. Бизнинг томонимиздан таклиф қилинган янги ёндашувларга мувофиқ радиоизотопларини экстракцион хроматографик усулида ажратиш жараёнларини математик тавсифлари, экстракцион хроматографик усулида фазалар аро моддаларнинг тақсимланиши самародорлиги, ўтказилган усулларда ликопчалар сонига боғлиқлик ёки назарий жихатдан ликопчалар қатлами ўлчамлари самарадорлиги (ЛҚЎС) кўриб чиқилган. Жумладан, Д2ЭГФК-минерал кислоталар усулида самарийни ажратиб олишда хроматографиялаш тезлиги, ишчи фазанинг кислоталилиги, экстрагентнинг концентрацияси, ювиш хроматографияси колонкаларининг геометрик параметрларининг самарадорликка таъсирлари ўрганилган.

Экстракцион хроматографиянинг самарадорлигига таъсир қилувчи колонкларнинг геометрик параметрларидан ташқари барча тажрибалар ўхшаш бўлган параметрли колонкаларда ўтказилди: Ø 9,5; 15 ва 20 мм; ишчи қатлам баландлиги 110÷250 мм; колонканинг эркин сиғими 10÷25 мл; стационар фаза сифатида фторопласт-4, о-ксилоле импрегнированланган 30% Д2ЭГФК ишлатилди (0,5 мл Д2ЭГФК эритмаси 1 грамм фторопласта-4 да). γ-квантлар NP-424L анализаторида ўлчаш орқали бажарилди.

Самарий ва европийни Д2ЭГФК-минерал кислоталар тизимидаги тажрибалар шартлари олдиндан статик экстракция усулидаги натижаларга асосланган холда танланди. Экстракция ажратиш воронкаларида хона температурасида (20-25°C) ёки термостат билан жихозланган чайқатгичларда олиб борилди.

1-жадвал

Sm ва Eunинг Д2ЭГФКнинг о-ксилолдаги 0,5 моль/л эритмаси билан хлорид кислотадаги статик экстракциясидаги тақсимланиш коэффициентлари

[HCl], моль/л	D(Sm)	D(Eu)	α
0,1	31,1 ± 2,8	60,7 ± 4,8	1,95
0,2	4,4 ± 0,31	8,6 ± 0,6	1,95
0,3	2,25 ± 0,2	4,39 ± 0,5	1,96
0,4	0,87 ± 0,08	1,69± 0,15	1,94
0,5	0,44 ± 0,03	0,86 ± 0,072	1,95
0,6	0,25 ± 0,02	0,49 ± 0,034	1,96
0,7	0,15 ± 0,01	0,29 ± 0,025	1,94
0,8	**0,10 ± 0,008**	**0,20 ± 0,02**	**2,0**
1,0	0,05 ± 0,004	0,09 ± 0,008	1,81
1,2	0,03 ± 0,001	0,05 ± 0,003	1,67

1-жадвалда Sm ва Eu нинг Д2ЭГФКнинг о-ксилолдаги 0,5 моль/л эритмаси билан хлорид кислотадаги статик экстракция натижалари келтирилган.

2-жадвалда Sm ва Eu нинг колонкадаги суюлтирилмаган Д2ЭГФКнинг хлорид кислотасининг концентрациясига боғлиқлик тақсимланиш коэффициентлари келтирилган.

Ушбу жадвалларда Sm и Eu нинг хисобланган ажралиш факторлари (α) ҳам келтирилган.

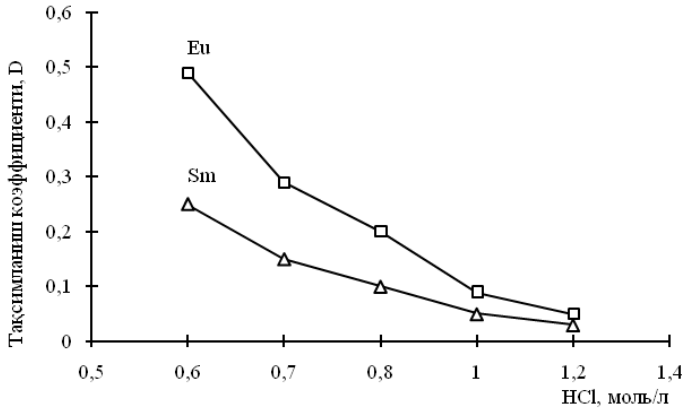
2-жадвал

Sm ва Eu нинг колонкадаги суюлтирилмаган Д2ЭГФКнинг хлорид кислотасининг концентрациясига боғлиқлик тақсимланиш коэффициентлари

[HCl], моль/л	D(Sm)	D(Eu)	α
0,1	>300	>500	-
0,2	194 ± 15,8	370 ± 33,0	1,91
0,3	81,3 ± 6,7	157 ± 14,0	1,93
0,4	34,0 ± 2,8	66,5± 5,5	1,95
0,5	17,5 ± 1,4	34,0 ± 2,8	1,94
0,6	10,1 ± 0,7	19,7 ± 1,5	1,95
0,7	5,83 ± 0,4	11,4 ± 0,8	1,96
0,8	**4,2 ± 0,3**	**8,3 ± 0,6**	**1,98**
0,9	1,75 ± 0,1	3,4 ± 0,2	1,95
1,0	0,77 ± 0,06	1,48 ± 0,1	1,92

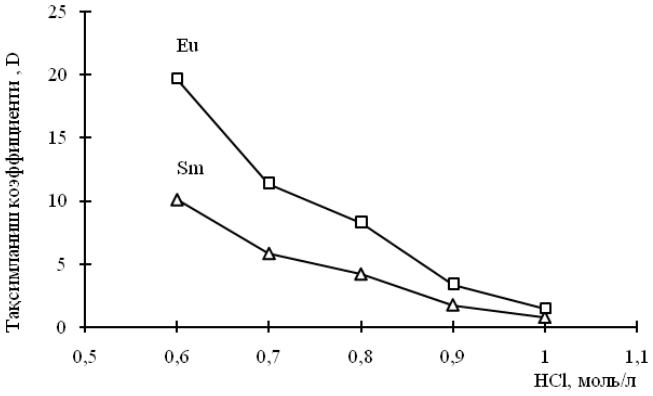
Sm ва Eu нинг экстракцион ва экстрацион хроматорафия усулларида Д2ЭГФКнинг хлорид кислотасининг сувли фазалари боғлиқлик тақсимланиш коэффициентларининг график кўриниши 1- ва 2-расмларда кўрсатилган.

Олинган натижалар Д2ЭГФК тизимининг статик ва динамик усулларида хлорид кислотасинингн юқори концентрацияларида самарий ва европийнинг ажралиш факторлари кичик сонга эга эканлигини кўрсатади.



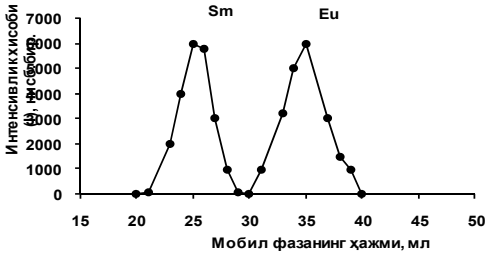
1-расм. Sm ва Eu нинг Д2ЭГФКнинг о-ксилолдаги 0,5 моль/л эритмасидаги тақсимланиш коэффициентларининг хлорид кислотаси концентрациясига боғлиқлиги

Жадваллардан кўриниб турибдики экстракция усулида Sm ва Eu нинг хлорид кислотасининг 0,8 моль/л коцентрациясида ажралиш фактори бошқаларига нисбатан катта сонга эга.



2-расм. Sm ва Eunинг суюлтирилмаган Д2ЭГФКдаги тақсимланиш коэффициентларининг хлорид кислотаси концентрациясига боғлиқлиги

Статик усулда хлорид кислотасининг 0,4 М концентрациясидан кейин радиоизотопларнинг тақсимланиш коэффициентлари 1,0 дан кичик. Хлорид кислотасининг концентрациясини тушириш тақсимланиш коэффициентларини кўтарилишига олиб келади.



3-расм. Sm ва Eu 0,5 моль/л Д2ЭГФКли колонкадан хлорид кислотасининг 0,8 моль/л эритмаси билан ювилиши

Келтирилган натижалардан кўриниб турибдики, Sm,Eudан 0,5 моль/л Д2ЭГФКли колонкадан хлорид кислотасининг 0,8 моль/л эритмаси билан 30 мл ювилиши орқали тўлиқ ажралади. Тажрибалар кўрсатдики элементларнинг ювилиши ювиш тезлигига боғлиқ. Хроматографик колонкадан элементларни ювиш тезлиги қанча секин бўлса элементларнинг ювилиб ажралиши ҳам шунча тўлиқ бўлади. Ювиш тезлигининг қулайроғи 0,5–1,0 мл/мин эканини кўрсатди.

3- ва 4-жадвалларда Sm ва Eunинг динамик экстракцион хроматографик усулида концентрланган три-н-октиламин (ТОА) ва метилдиоктиламин (МДОА) ларда ювиб олувчи концентрациясига боғлиқ тақсимланиш коэффициентлари келтирилган. Ювиб олувчи сифатида ишқорий металл тузининг эритмаси $LiNO_3$ қўлланилди.

Тадқиқотлар ТОА ва МДОАлар билан импрегнированланган фторопластом-4 лик ушбу ишчи параметрли хроматографик колонкаларда бажарилди: Ø 5 мм; сорбент қатлами баландлиги – 175 мм; колонканинг эркин ҳажми – 2,3 мл; колонкадаги қўзғалмас фаза ҳажми – 0,7 мл 1 грамм тефлонпудрасига 0,5 мл нисбатда; мобил фазанинг тезлиги 0,96 мл·см$^{-2}$·мин$^{-1}$. Олинган натижалар 3- ва 4-жадвалларда келтирилган.

3-жадвал

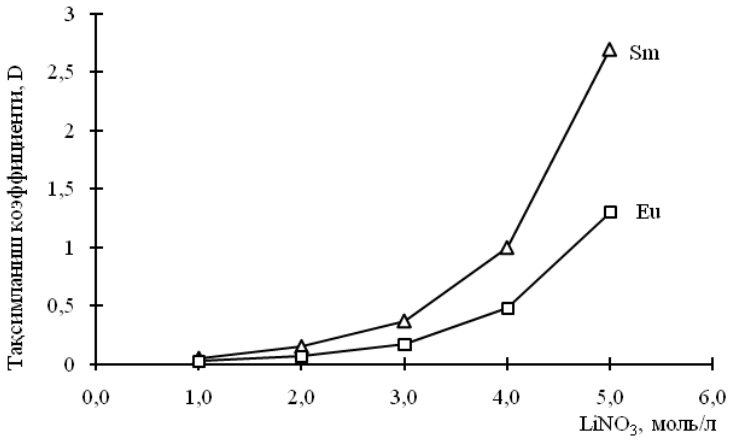
ТОА ли колонкадаги Sm ва Eu нинг $LiNO_3$ концентрациясига боғлиқ тақсимланиш коэффициентлари

[$LiNO_3$], М	D(Sm)	D(Eu)	α
1,0	0,05 ± 0,006	0,03 ± 0,002	1,66
2,0	0,15 ± 0,01	0,07 ± 0,008	2,14
3,0	**0,37 ± 0,02**	**0,17 ± 0,01**	**2,18**
4,0	1,0 ± 0,06	0,48 ± 0,03	2,08
5,0	2,7 ± 0,1	1,3 ± 0,08	2,07
6,0	5,7 ± 0,5	2,8 ± 0,2	2,03

4-жадвал

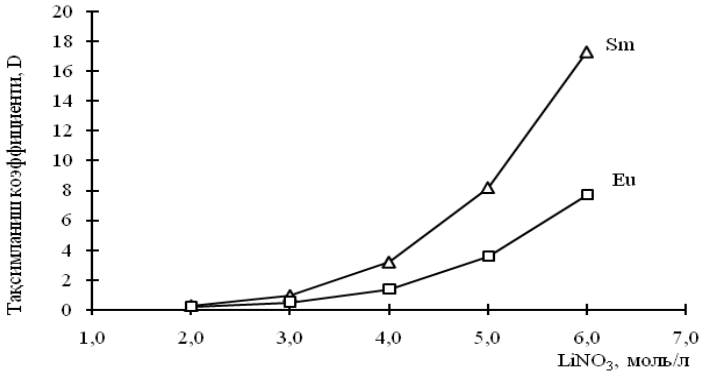
МДОА ли колонкадаги Sm ва Eu нинг $LiNO_3$ концентрациясига боғлиқ тақсимланиш коэффициентлари

[$LiNO_3$], М	D(Sm)	D(Eu)	α
1,0	0,08 ± 0,009	0,07 ± 0,008	1,14
2,0	0,28 ± 0,02	0,22 ± 0,01	1,27
3,0	0,96 ± 0,06	0,52 ± 0,04	1,65
4,0	**3,2 ± 0,5**	**1,4 ± 0,1**	**2,28**
5,0	8,2 ± 0,5	3,6 ± 0,2	2,27
6,0	17,3 ± 1,5	7,7 ± 0,5	2,25
7,0	33,7 ± 2,3	15,1 ± 1,0	2,23
8,0	65,6 ± 5,2	29,6 ± 2,1	2,21



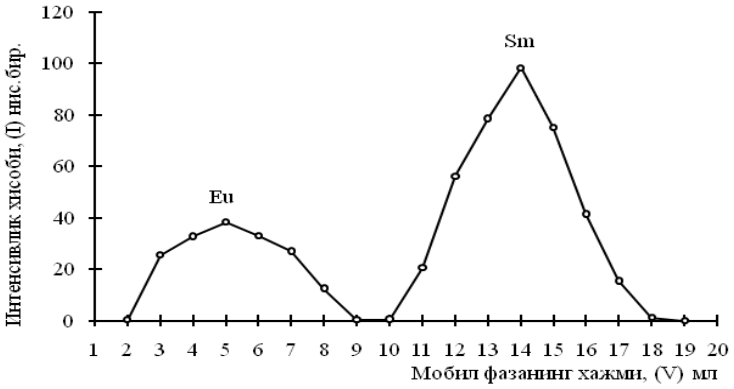
4-расм. ТОА даги Sm ва Eu нинг тақсимланиш коэффициентларининг $LiNO_3$ концентрациясига боғлиқлиги

Sm и Eunинг ТОА–$LiNO_3$ и МДОА–$LiNO_3$ тизимларидаги экстракцион хроматографиясининг график кўринишлари 4- ва 5-расмларда кўрсатилган.

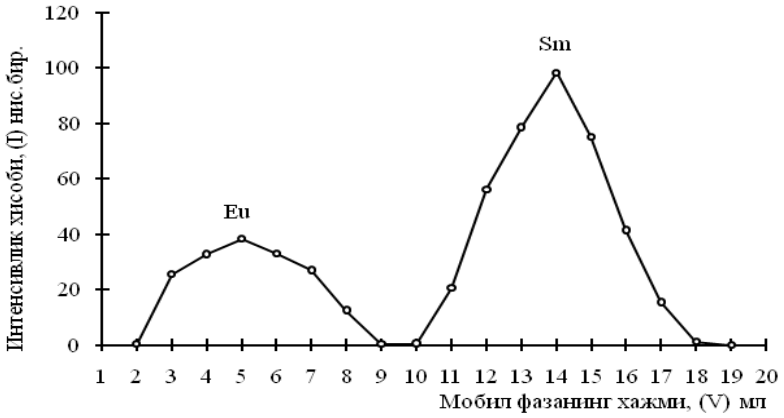


5-расм. МДОАдаги Sm ва Eunинг тақсимланиш коэффициентларининг $LiNO_3$ концентрациясига боғлиқлиги

3-4-жадваллардан ва 4-5-расмлардан кўринадики ювиб олувчининг тўйинган сувли эритмасида Sm ва Eunинг тақсимланиш коэффициентлар бир неча ўн баробар ортади, демак ТОА ва МДОАларни самарийни ажратиш ва тозалашда ишлатилса бўлади. 4-жадвалдан кўринадики МДОАда ТОАга нисбатан Sm ва Eu радиоизотопларининг тақсимланиш коэффициентлари каттароқ. МДОА SmваEuни 3-4 марта яхшироқ экстракциялайди.



6-расм. ТОАли колонкадан Sm ва Euни $LiNO_3$ эритмалари билан ювилиши



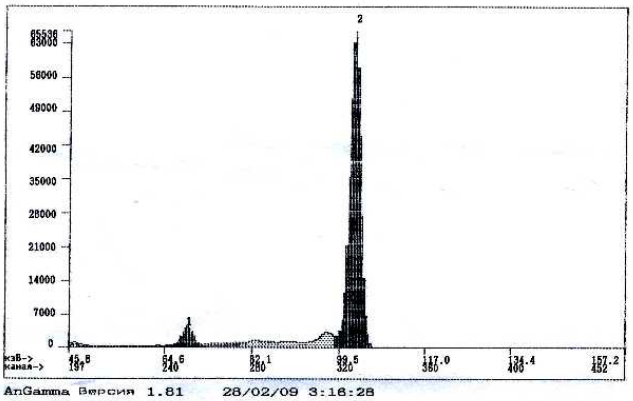
7-расм. МДОА/ФТ-4ли колонкадан Sm ва Eu нинг 4,0 М $LiNO_3$ нинг сувли эритмаси билан ювилиши

Расмлардан кўринадики элементлар тўлиқ ажралган. Тажрибалар шуни кўрсатдики элементларнинг ювилиши ювиш тезлигига боғлиқ 0,5-1,0 мл/мин. МДОА–$LiNO_3$ хроматографик усули Sm ва Eu ажратишга тадбиқ қилинди ва ^{153}Sm радиоизотопини охирги тозалаш ишларида қўлланилди.

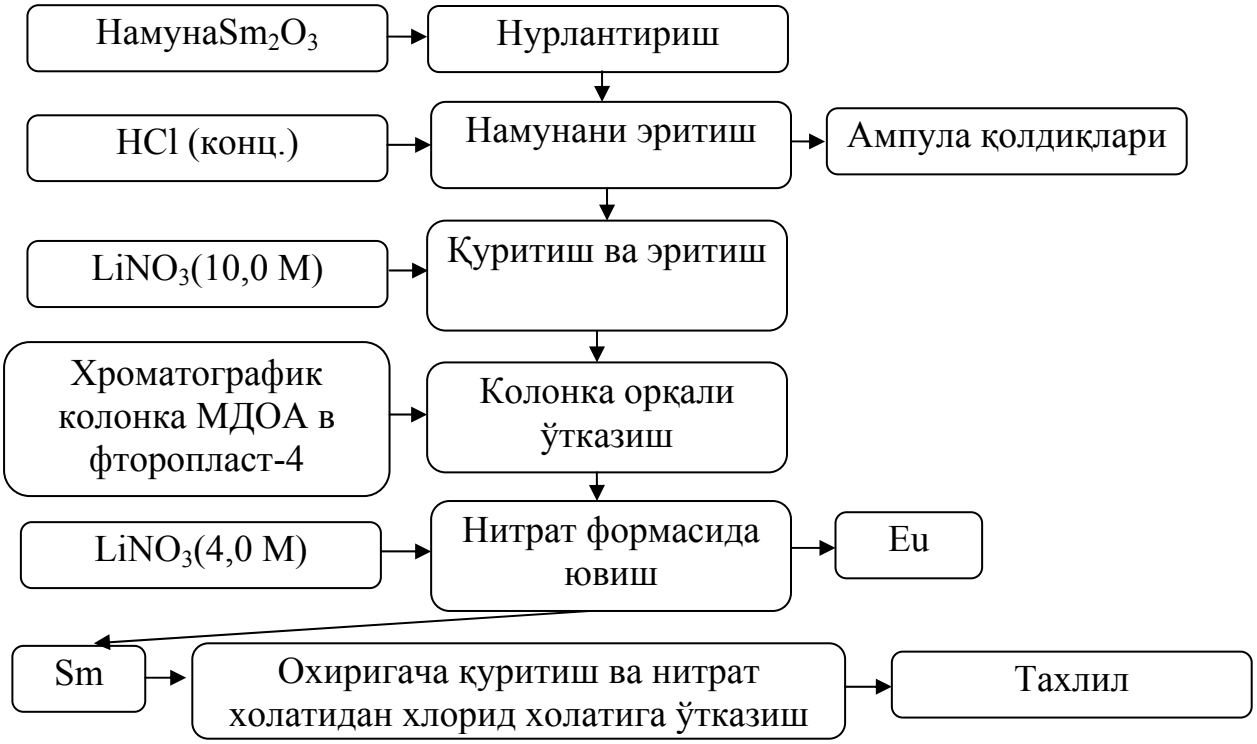
Олинган маълумотлар шуни тасдиқлайдики, ^{153}Sm радиоизотопини олиш учун ТОА–$LiNO_3$ва Д2ЭГФК–HCl тизимларидан кўра МДОА–$LiNO_3$ тизимини қўллаган холда радиокимёвий схемасини тузиш мумкин.

8-расмда МДОА–$LiNO_3$ тизимидан фойдаланган холда олинган ^{153}Smрадиоизотопининг гамма спектри ва расшифровкаси келтирилаган.

9-расмда МДОА–$LiNO_3$ тизимидан фойдаланиб, ^{153}Sm радиоизотопини хлорид холатида олиш радиокимёвий схемаси келтирилган.



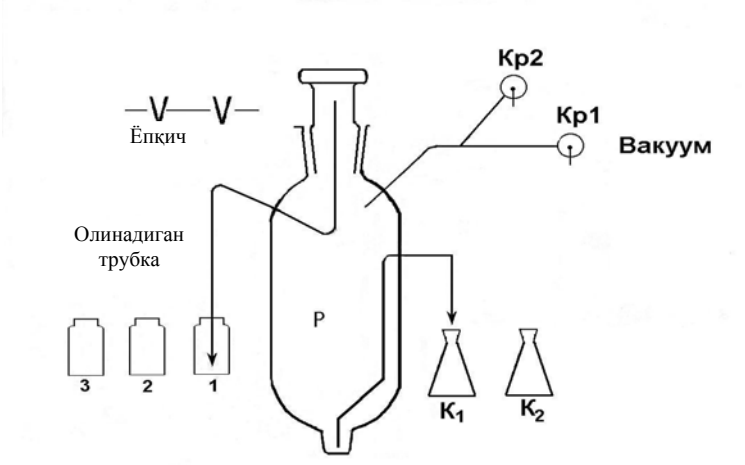
8-расм. Тозалаб олинган ^{153}Sm радиоизотопининг гамма спектри ва расшифровкаси



9-расм. ^{153}Sm радиоизотопини хлорид холатида олинишининг радиокимёвий схемаси

Диссертациянинг **««Самарий, ^{153}Sm оксабифор» радиофармпрепаратининг олиниши»** деб номланаган тўртинчи бобида «Самарий, ^{153}Sm оксабифор» радиофармпрепаратининг олиниши ва унинг тахлилий назорати келтирилган. «Самарий, ^{153}Sm оксабифор» радиофармпрепаратини ишлаб чиқариш асбоби схемасига (10-расм) мувофиқ, олинган $^{153}SmCl_3$ га тайёрланган реагентни қўшиб тайёрланади.

Реагентни тайёрлаш: 645±5 мг оксабифор кислотаси (оксабис[этиленнтрило]-тетраметиленфосфоновая кислота – $C_8H_{24}N_2P_4O_{13}$) конуссимон 50 млли колбага солинади ва кетма кетликда 9,0 мл инъекция учун сув, 6,5±0,1 мл 1,0 М натрий гидроксиди, 60±1 мг натрий хлориди қўшилади ва секин аралаштирилади, химояланган боксга киритилади.



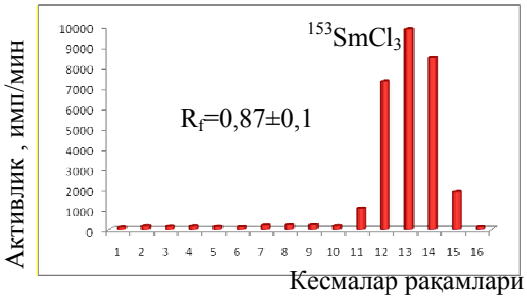
10-расм. $^{153}SmCl_3$ эритмаси ва «Самарий, ^{153}Sm оксабифор» радиофармпрепаратини олиш аппарати (Р-эритиш реактори, 1,2,3-дори воситаси учун флаконлар, K_1,K_2-конуссимон колбалар)

Препаратни тайёрлаш учун реакторнинг тортиш трубкасига (Р) реагент тайёрланган конуссимон колба K_1уланади ва вакуум канали йўли секин очилади (Кр1), бунда реагентнинг реакторга оқиш тезлиги 3-4 тмчи/секундни ташкил этади. Препаратни радиоактивлигини ўлчаш учун 0,5 мл миқдорда дори воситалари учун флаконга автоматик пипетка ёрдамида қуйилади. Тахлил натижаларига асосан қуйиш ўлчовлари ҳисобланади (МБк).

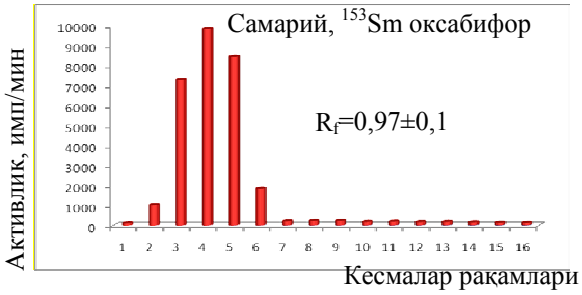
«Самарий, ^{153}Sm оксабифор» препаратини аналитик тахлил қилиш корхонанинг норматив хужжати ВФС 42 Уз – 1585 – 2010 га мувофиқ қуйидаги характеристикалари бўйича бажарилади: эритманинг ташқи кўриниши, хақиқийлиги, эритманинг pH, ҳажмий активлиги, радиоизотопли аралашмалари, натрий оксабифорини аниқлаш, самарийни аниқлаш, натрий хлоридини аниқлаш, актив бўлмаган аралашмалар, стериллашга тажриба, ва радиокимёвий тозалиги.

Радиокимёвий тозалигини аниқлаш. 15х100 мм ўлчамли Kizelgel 5553 хроматографик пластинкага, бир тарафидан 15 мм қолдириб препарат томизилади (0,001 мл). Кейин нуқта қуритилади ва этанол:сув, 8:2 нисбатидаги эритмада 1 соат давомида хроматография қилинади. Олинган хроматограмма хона хароратида қуритилади ва икки тоионида полиэтилен лента билан ёпиштирилади. Препаратнинг адиокимёвий тозалиги 90,0 % дан

кам бўлмаслиги керак. Тажриба партиясида қилинган ^{153}Sm ва унинг асосида олинган радиофармпрепаратнинг радиокимёвий тозаликлари 11-12-расмларда кўрсатилган.



11-расм. ^{153}Sm радиоизотопининг радиокимёвий тозалиги гистограммаси (эритма $C_2H_5OH:H_2O$, 8:2 нисбатта)



12-расм. ^{153}Sm радиоизотопи асосидаги «Самарий, ^{153}Sm оксабифор» радиофармпрепаратининг радиокимёвий тозалиги гистограммаси (эритма $C_2H_5OH:H_2O$, 8:2 нисбатта)

5-жадвал

^{153}Sm радиоизотопи асосидаги «Самарий, ^{153}Sm окисабифор» радиофармпрепарат тажриба партиясининг тахлилий кўрсаткичлари (ВФС 42 Уз – 1585 – 2010 асосида)

Кўрсаткичлар	Тажриба партия №1	Тажрибапартия №2	Тажрибапартия №3
Эритма ташқи кўриниши	Шаффоф	Шаффоф	Шаффоф
Ҳажмий активлиги, мКи/мл	7,2	22,8	38,4
pH препарата	6,8	6,1	5,5
Радиоиотопли тозалиги, %	99,99	99,99	99,99
Радиокимёвий тозалиги, %	99,7	99,4	99,6
Самарий миқдори,мкг/мл	32 ± 3,0	55 ± 5,1	87 ± 6,2
Натрий хлорид миқдори, мг/мл	5,1 ± 0,2	5,4 ± 0,2	5,0 ± 0,2
Натрий оксабифори миқдори, мг/мл	23,6 ± 1,1	18,2 ± 0,9	20,5 ± 1,0
Стериллашга текшириш	стерилланган	стерилланган	стерилланган

Кўрсатилган усулда (12-расм) хроматографияланган самарийнинг бирикмаган комплекси R_f=0,97±0,1 ташкил қилади, самарийнинг оксабифор билан қилган комплекси гистограмманинг бошланишида қолади. Хроматограмма участкаларидаги комплекс ҳосил қилган активликнинг миқдорий тақсимланиши ва барча хроматограмма радиометрик усулда ўлчанади.

Диссертациянинг **««Самарий, ^{153}Sm оксабифор» радиофармпрепаратининг клиникагача ва клиника синовлари»** деб номланган бешинчи бобида «Самарий, ^{153}Sm оксабифор» радиофармпрепаратининг клиникагача ва клиника синовлари натижалари келтирилган. «Самарий, ^{153}Sm оксабифор» радиофармпрепаратини лаборатория синовидан ўтказиш, дори воситаларини доклиник синовидан ўтказиш хавфсизлиги йўриқномасига (Тошкент, 2000 йил) асосан амалга оширилди. Лаборатория синовлари (2008 йил) қуйидаги характеристикаларни бахолаш бўйича ўтказилди:

- «Самарий, ^{153}Sm оксабифор» радиофармпрепаратининг зарарсизлигини тажрибавий бахолаш (ўткир ва сурункали зарари).
- Препаратнинг функционал яроқлилиги бўйича тажриба тадқиқотлари.

Препаратни ўткир ва сурункали зарари оғирлиги 140-160 гр. бўлган (Вистар зотли) 60 та каламушларда ўтказилди.

«Самарий, ^{153}Sm оксабифор» препаратини каламушлар аъзоларида биологик тақсимланиши тадқиқотлари натижалари 6-жадвалда келтирилган.

6-жадвал

Ичга юборилган «Самарий, ^{153}Sm оксабифор» препаратининг каламушлар аъзоларида тақсимланиши, % ва турли вақтларда

Аъзо	Вақтлар			
	Через 30 мин	Через 60 мин	Через 24 часа	На 4 сутки
Қон	2,56 ± 1,10	2,11 ± 0,58	0,61 ± 0,35	0,12 ± 0,05
Жигар	0,83 ± 0,35	1,56 ± 0,72	0,51 ± 0,10	0,46 ± 0,13
Суяк	**14,13 ± 3,84**	**8,37 ± 1,25**	**4,84 ± 1,12**	**2,12 ± 0,01**
Буйрак	6,24 ± 1,54	5,41 ± 0,80	1,09 ± 0,09	0,48 ± 0,09

Жадвалдан кўиниб турибдики, «Самарий, ^{153}Sm оксабифор» препарати ичга киритилгандан 30 минутдан сўнг қайта тақсимланиш рўй беради ва асосий қисми суяк сохасида йиғилади.

Шундай қилиб, «Самарий, ^{153}Sm оксабифор» препаратини ўткир ва сурункали зарарини ўрганишга асосланиб ўтказилган лаборатория синовларидан аниқландики, у лаборатория хайвонлари аъзоларида ҳеч қандай патологик ва биохимик ўзгаришларга олиб келадиган зарарлар келтирмади. Тадқиқотлар препаратни функционал яроқлилигида асосий миқдор суяк тўқималарида йиғилиши орқали тасдиқланди. Бундай фармакокинетика препаратнинг яроқлилик даври (4 кун) мобайнида сақланиб қолди. «Самарий, ^{153}Sm оксабифор» препарати ўзининг мўлжалланган йўналиши бўйича кейинги клиник синовларга тавсия қилинди.

Клиник синовлар академик В. В. Вохидов номидаги Республика Ихтисослаштирилган Хирургия Марказида, Ўзбекистон Республикаси Соғлиқни Сақлаш Вазирлиги, Дори воситалари ва тиббий техникани назорат қилиш бош бошқармаси тасдиқлаган №СМР.66/12.0/52.Уз.2009/66-сонли баённомага мувофиқ бажарилди.

Синов мақсади «Самарий, ^{153}Sm оксабифор» препаратини анальгетик таъсирларини ўрганиш билан биргаликда унинг суяк тўқималари метастазаси ўсишини тўхтатиши ҳам кўриб чиқилди ва ядро тиббиётида қўллашга тавсия қилишдан иборат бўлди.

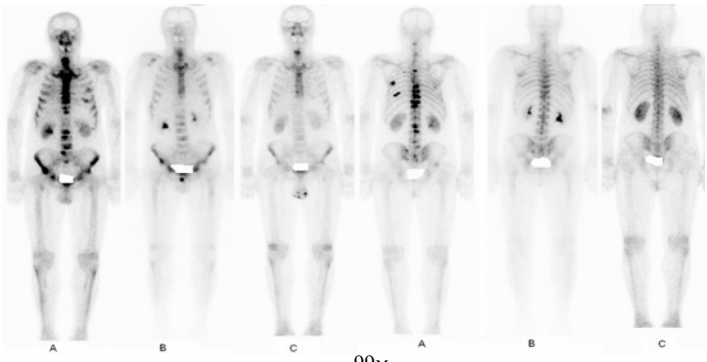
Клиник синовларда иштирок этиш учун суяк метастазаси билан оғриган беморлардан 20 киши ўзларининг ёзма розиликлари билан танлаб олиндилар ва уларга препаратнинг қўшимча таъсирлари ҳақида маълумотлар берилди. Барча беморлар суяклари олдиндан Тс^{99m}, технефор препарати билан сканер қилиб олинди ва қонлари умумий, биокимёвий тахлил қилиб олинди.

Ўтказилган клиник синовлардан 2 хафта ва 3 ойдан кейин қон тахлиллари яна текширилди. Селет суяклари даволашгача, 1,5 ой ва 3 ойдан кейин сканер қилинди.

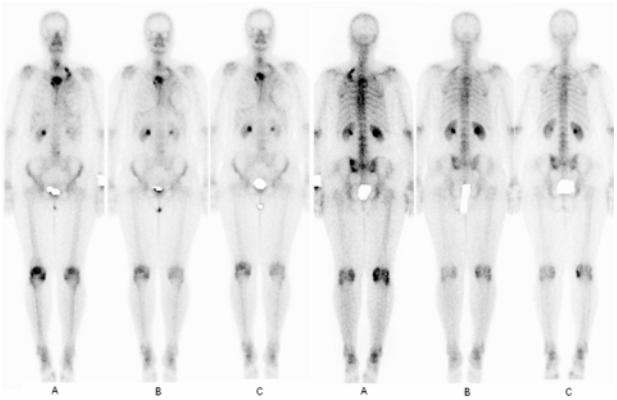
Барча беморларга (олдиндан скелет суяклари сканер қилиниб, умумий ва биокимёвий қон тахлилларидан кейин) «Самарий, ^{153}Sm оксабифор» препарати бемор танасининг 1 кг оғирлигига 37 МБк дозадан ангиокатетер орқали 400 мл физиологик эритма билан ичга юборилди.

«Самарий, ^{153}Sm оксабифор» препаратининг тақсимланиши ва йиғилиши Mediso фирмасининг икки детекторли гамма камераси ёрдамида препарат юборилгандан кейиноқ, 6 соатдан кейин ва 24 соатдан кейин бутун танани сканер қилиш орқали кузатиб борилди. «Самарий, ^{153}Sm оксабифор» препарати юборилган бемор шифохона палатасида 1 метр узоқликда гамма нурланишларни ўлчаш орқали назоратда бўлдилар.

«Самарий, ^{153}Sm оксабифор» препарати метастатик нукталарга актив йиғилиб оғриқ қолдириши билан яхши самаралар берди. Бунда 90% беморларда оғриқ қолиши вақти 6 ойдан юқори бўлган вақтларгача давом этди. Қуйида 13-14-15-расмларда клиник синов ҳисоботидан олинган мисоллар келтирилган.

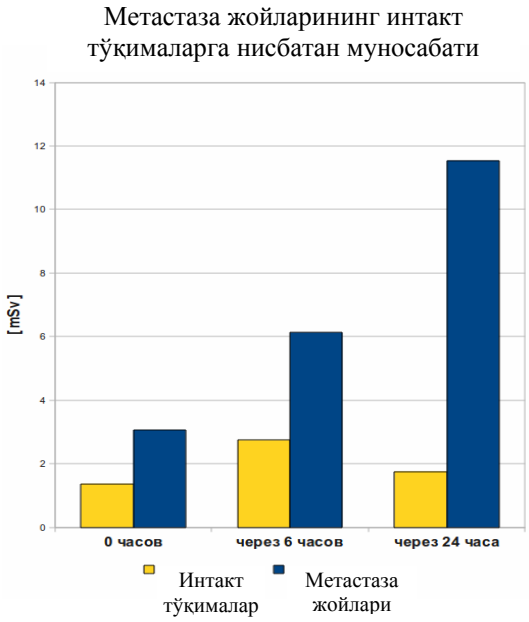


13-расм. Бемор А, (1958 й.т.) даволашгача ^{99м}Тс технефор билан (А), «Самарий, ^{153}Sm оксабифор» радиофармпрепарати билан 1,5 ойдан кейин (В), 3 ойдан кейинги (С) танасининг сканерлари

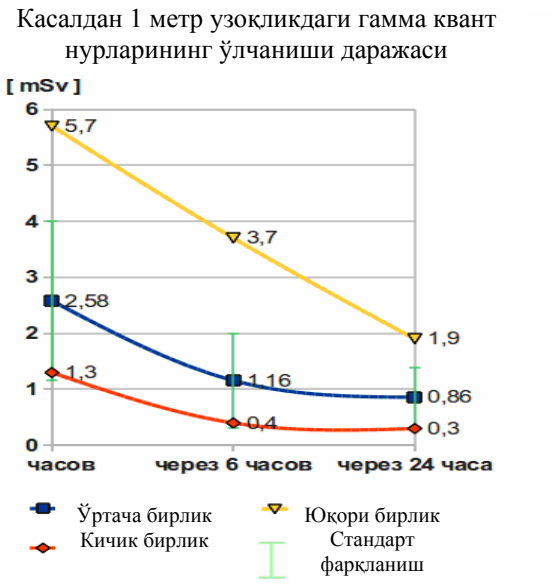


14-расм. Бемор Д, (1958 й.т.) «Самарий, ^{153}Sm оксабифор» радиофармпрепарати билан даволашгача (А), 1,5 ойдан кейин (В), 3 ойдан кейинги (С) танасининг сканерлари

15-расм. Бемор Ю, (1948 й.т.) «Самарий, ^{153}Sm оксабифор» радиофармпрепарати юборилган пайти, 6 соат, 24 соатдан кейинги танасининг сканерлари



16-расм. «Самарий, ^{153}Sm оксабифор» радиофармпрепаратининг метастатик тўқималарда йиғилиши



17-расм. «Самарий, ^{153}Sm оксабифор» радиофармпрепаратининг бемордан 1 метр узоқликдан гамма-квантлари нурланишини ўлчови

Шундай қилиб «Самарий, ^{153}Sm оксабифор» радиофармпрепаратининг суяк метастазасининг ўсишини тўхтатиши, уларнинг сонини камайтириши ва йиғилиши интенсивлигини камайтиришда самарадорлиги исботланди. Радиоизотопли даволашда суяк метастазаси билан оғриган беморларда оғриқ синдроми босилишига олиб келди, 90% беморлар 3 ойлик вақт ичида оғриқ қолдирувчи дори воситаларидан воз кечдилар. Ўтказилган даволанишдан кейин беморларнинг хаёт сифатининг яхшиланиши бизнинг маълумотларга мувофиқ ўсди.

Клиник синовлардан мувоффақиятли ўтган «Самарий, ^{153}Sm оксабифор» радиофармпрепарати кенг қўлланилишга тавсия этилди. Препарат Ўзбекистон Республикасида давлат рўйхатидан ўтказилди (2010 йил 11 майда берилган № 10/141/6-сон гувохнома, 2015 йил 17 июлда янгиланган № 00222/07/15-сон гувохнома).

ХУЛОСА

«^{153}Sm радиоизотопи ва унинг доривор шаклини олиш» мавзусидаги техника фанлари бўйича фалсафа доктори (PhD)диссертацияси тадқиқотларидан келиб чиққан холда қуйидаги хулосалар келтирилди:

1. Ди-2-(этилгексил) ортофосфор кислотаси ва минерал кислоталар эритмалари орасида ^{153}Sm радиоизотопининг икки фазали тақсимланиши қонуниятлари аниқланди.

2. Экстракцион хроматография усулида учламчи аминлар три-н-октиламин ва метилдиоктиламинларда ^{153}Sm радиоизотопининг ўзини тутиши қонуниятлари аниқланди.

3. ^{153}Sm радиоизотопини ажратиш ва тозалаб олиниши радиокимёвий схемаси яратилди ва амалиётга тадбиқ қилинди.

4. ^{153}Sm радиоизотопи асосида «Самарий, ^{153}Sm оксабифор» номли радиофармпрепарати олинишининг технологик схемаси ишлаб чиқилди.

Ушбу тадқиқотнинг натижалари асосида «Самарий, ^{153}Sm оксабифор» радиофармпрепаратининг олиниши технологияси Ядро физикаси институти қошидаги «Радиопрепарат» давлат корхонасида ишлаб чиқаришга тадбиқ этилган. Ҳозирги кунда ушбу технология асосида ишлаб чиқарилаётган «Самарий, ^{153}Sm оксабифор» радиофармпрепарати Ўзбекистон Республикаси клиникаларида мувафақиятли қўлланилиб келинмоқда ва чет давлатлардаги клиникаларга ҳам етказиб берилмоқда.

НАУЧНЫЙ СОВЕТ DSc.27.06.2017.FM/T.33.01 ПО ПРИСУЖДЕНИЮ УЧЕНЫХ СТЕПЕНЕЙ ПРИ ИНСТИТУТЕ ЯДЕРНОЙ ФИЗИКИ, АСТРОНОМИЧЕСКОМ ИНСТИТУТЕ, НАЦИОНАЛЬНОМ УНИВЕРСИТЕТЕ УЗБЕКИСТАНА

ИНСТИТУТ ЯДЕРНОЙ ФИЗИКИ

ГП «РАДИОПРЕПАРАТ»

НИШОНОВ ШЕРЗОДЖОН ЖУМАНАЗАРОВИЧ

ПОЛУЧЕНИЕ РАДИОНУКЛИДА ^{153}Sm И ЕГО ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ

01.04.01 – Приборы и методы экспериментальной физики

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации доктора философии (PhD) по техническим наукам

Ташкент – 2018

Тема диссертации доктора философии (PhD) по техническим наукам зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Кабинете Министров Республики Узбекистан за номером №B2017.4.PhD/T493.

Докторская диссертация выполнена в ГП «Радиопрепарат» при Институте ядерной физики Академии наук Республики Узбекистан.

Автореферат диссертации на трех языках (узбекский, русский, английский (резюме)) размещен на веб-странице Научного совета (www.inp.uz) и Информационно-образовательном портале «Ziyonet» (www.ziyonet.uz).

Научныйруководитель:	**Хужаев Саидахмад,** кандидат химических наук, старщий научный сотрудник
Официальные оппоненты:	**Олимов Косим,** доктор физико-математических наук, профессор
	Сманова Зулайхо Асаналиевна, доктор химических наук, профессор
Ведущая организация:	**Самаркандский государственный университет**

Защита диссертации состоится «____» _____ 2018 года в _____ часов на заседании Разового научного совета на базе Научного совета DSc.27.06.2017.FM/T.33.01 при Институте ядерной физики, Астрономическом институте, Национальном университете Узбекистана. (Адрес: 100174, г.Ташкент, пос.Улугбек, ИЯФ. Тел.: (+99871) 289-31-18; факс: (+99871)289-36-65; e-mail: info@inp.uz).

С диссертацией можно ознакомиться в Информационно-ресурсном центре Института ядерной физики (зарегистрирована за №_____). Адрес: 100214, г.Ташкент, поселок Улугбек, ИЯФ. Тел.: (+99871) 289-31-19).

Автореферат диссертации разослан «____» _____ 2018 г.
(реестр протокола рассылки № _____ от _____ 2018 г.).

М.Ю. Ташметов,
председатель Научного совета по присуждению
ученых степеней, д.ф.-м.н., профессор

Р. Ярмухамедов,
ученый секретарь Научного совета по присуждению
ученых степеней, д.ф.-м.н., профессор

И. Нуритдинов,
председатель научного семинара при Научном совете
по присуждению ученых степеней, д.ф.-м.н., профессор

ВВЕДЕНИЕ (аннотация диссертации доктора философии (PhD))

Актуальность и востребованность темы диссертации. В настоящее время использование радионуклидов в различных областях науки, техники, промышленности и особенно в ядерной медицине обеспечивает получение значительного экономического и социального эффекта в мире. Рост масштабов и сфер применения радионуклидов требует улучшения качественных показателей, расширения номенклатуры радионуклидной продукции и увеличения объема её производства. Более чем полувековой опыт применения радионуклидов в ядерной медицине для диагностики и терапии позволил определить их место и основные показатели, при которых использование радиофармпрепаратов (РФП) является эффективным.

Во всем мире производство медицинских радиофармацевтических препаратов превратилось в важную отрасль индустрии, на которую приходится более 50% годового производства радионуклидов. Активно развивается направление паллиативной радионуклидной терапии с применением остеотропных радиофармпрепаратов, содержащих β-излучающие радионуклиды. К номенклатуре важных и перспективных радионуклидов относится и радионуклид самарий-153 (^{153}Sm), который в последнее время широко используется в ядерной медицине в качестве, как и диагностического, так и терапевтического средства. Препараты на основе радионуклида ^{153}Sm нашли широкое применение в клинической практике при лечении онкологических больных с ревматоидным артритом, опухолями и метастазами кости.

В настоящее время в Узбекистане уделяется большое внимание развитию экспериментальных исследований по получению радионуклидов и радиофармпрепаратов на их основе для их использования в онкологических клиниках в диагностических и терапевтических целях. В число таких радиофармпрепаратов входит разарботанный в рамках настоящей диссертационной работы «Самарий, ^{153}Sm оксабифор», который успешно применяется в специализированных клиниках Республики Узбекистан в качестве терапевтического средства для лечения онкологических больных с костными метастазами. Необходимость разработки технологий производства радионуклида ^{153}Sm в Узбекистане обусловлена тем, что по мере развития техники и совершенствования отечественных радиотерапевтических методик Республики, становится очевидной необходимость улучшения качества препаратов, заложенных в зарубежных фармакопейных статьях. В связи с этим, разработка отечественного радиофармацевтического препарата на основе ^{153}Sm с целью снижения себестоимости продукции и отказа от импорта является приоритетной задачей прикладной ядерной физики, радиохимии и технологии производства. В соответствии со Стратегией действий по дальнейшему развитию Республики Узбекистан по пяти

приоритетным направлениям на 2017–2021 гг.[1] определены задачи для выполнения программы по разработке и внедрению технологии получения радионуклидов и радиофармпрепаратов на их основе, используемых в области ядерной медицины.

Данное диссертационное исследование в определённой степени соответствует задачам, обозначенным в Указах Президента Республики Узбекистан № УП-4947 «О Стратегии действий по дальнейшему развитию Республики Узбекистан на 2017–2021 годы» от 7 февраля 2017 г. и № УП-5229 «О мерах по кардинальному совершенствованию системы управления фармацевтической отраслью» от 7 ноября 2017 года, а также в других нормативно-правовых документах, имеющих отношение к данной области деятельности.

Соответствие исследования с приоритетными направлениями развития науки и технологий республики. Данное диссертационное исследование выполнено в соответствии с приоритетным направлением развития науки и технологий Республики Узбекистан VII. «Химические технологии и нанотехнологии».

Степень изученности проблемы. По получению ^{153}Sm в ядерных реакторах для целей ядерной медицины многими учеными мира, например: индийскими (N.Ramamoorthy, P.Saraswathy), российскими (В.С.Скурудин, Г.Е.Кодина), пакистанскими (M.M.Ishfaq, A.Mushtaq), американскими (A.R.Ketring, M.F.Embree, G.J.Ehrhardt) и другими специалистами проведен большой объем работ. Во всех этих работах ^{153}Sm получают путем облучения образцов обогащенного самария по изотопу ^{152}Sm в ядерных реакторах тепловыми нейтронами.

Получение радионуклида ^{153}Sm путём облучения обогащенного изотопа ^{152}Sm приводит к значительной дороговизне, как самого радионуклида ^{153}Sm, так и его лекарственной формы. Кроме того, малый период полураспада радионуклида ^{153}Sm (46,2 часа) ограничивает его транспортировку на дальние расстояния, в частности в Республику Узбекистан.

Узбекские ученые (С.П.Гуреев, С.С.Хужаев, Л.Б.Нуштаева и др.) проводили эксперименты по получению радионуклидов некоторых редкоземельных элементов, таких как ^{139}Ce и ^{147}Pm. Также были выполнены работы по анализу радионуклидов редкоземельных элементов с применением радиохимических методов их разделения.

Работы, посвященные получению радионуклида ^{153}Sm и его лекарственной формы в Узбекистане выполнены нами впервые, а получение радионуклида ^{153}Sm из природного изотопного состава позволяет значительно снизить себестоимость его производства. Все выше сказанное, позволяет сделать заключение об актуальности проблемы получения радионуклида ^{153}Sm и его лекрственной формы.

---

[1]Указ Президента Республики Узбекистан № УП-4947 «О Стратегии действий по дальнейшему развитию Республики Узбекистан на 2017–2021 годы» от 07 февраля 2017 г.

Связь диссертационного исследования с планами научно-исследовательских работ научно-исследовательского учреждения, где выполнена диссертация. Диссертационное исследование выполнено в рамках научных проектов Института ядерной физики по темам: № Ф-2.1.5 «Поведение радиоактивных нуклидов в растворах, твердых фазах, закономерности их распределения между фазами и научные основы получения реакторных и циклотронных радионуклидов» (2003–2007); № ФА-А14-Ф067 «Разработка технологии получения радиоактивного препарата $^{153}SmCl_3$ на ядерном реакторе» (2009–2011).

Целью исследования является разработка радиохимической технологии получения радионуклида ^{153}Sm на реакторе ВВР-СМ с высокой радионуклидной чистотой и радиофармацевтического препарата на его основе.

Задачи исследования:

разработка эффективных экстракционно-хроматографических методик выделения ^{153}Sm из оксида самария природного изотопного состава в системах с жидкими катионо- и анионообменниками, в качестве которых были выбраны ди-2-(этилгексил)ортофосфорной кислоты (Д2ЭГФК) и третичные амины три-н-октиламин (ТОА), метилдиоктиамин (МДОА);

изучение закономерностей распределения ^{153}Sm в системах Д2ЭГФК-минеральные кислоты, ТОА, МДОА-высаливатель и условий разделения и выделения радионуклида ^{153}Sm в форме хлорида;

разработка эффективной радиохимической схемы выделения и очистки ^{153}Sm с использованием разработанных систем;

разработка технологий получения радиофармацевтического препарата на основе радионуклида ^{153}Sm.

Объектом исследования являются радионуклид ^{153}Sm и радиофармацевтический препарат «Самарий, ^{153}Sm оксабифор».

Предметом исследования являются коэффициенты распределения, фактор разделения, радиохимическая схема получения и очистки радионуклида ^{153}Sm, активность полученного радионуклида, радиохимическая чистота, и другие аналитические показатели разработанного радиофармацевтического препарата.

Методы исследований. Экстракционный и экстракционно-хроматографический методы исследования радиохимических систем, гамма-спектрометрический метод измерения активности, методы анализа радиохимической чистоты.

Научная новизна исследования заключается в следующем:

установлены закономерности распределения радионуклида ^{153}Sm в двухфазных системах Д2ЭГФК-минеральные кислоты;

определены закономерности экстракционно-хроматографического поведения ^{153}Sm в системах с третичными аминами (три-н-октиламин и метилдиоктиламин);

разработана радиохимическая схема выделения и очистки радионуклида ^{153}Sm;

разработана технологическая схема получения радиофармацевтического препарата на основе радионуклида ^{153}Sm под названием «Самарий, ^{153}Sm оксабифор».

Практические результаты исследования заключаются в следующем:

разработана технологическая схема получения радионуклида ^{153}Sm высокой радионуклидной чистоты в системах Д2ЭГФК–HCl, TOA–$LiNO_3$ и МДОА–$LiNO_3$;

разработаны технология получения радиофармпрепарата на основе высокочистого ^{153}Sm под названием «Самарий, ^{153}Sm оксабифор», регламент производства, фармакопейная статья и инструкция по применению.

Достоверность результатов исследования обосновывается проведением экспериментальных исследований с применением современных методов и средств измерений, сравнительным анализом разработанных методик с использованием других систем для очистки радионуклидов редкоземельных элементов разными экстрагентами, проведением параллельных анализов и сопоставлением данных различных исследователей и лабораторий.

Научная и практическая значимость результатов исследования. Научная значимость результатов определяется полученными высокочистыми радионуклидами ^{153}Sm, облучением тепловыми нейтронами самария природного изотопного состава в исследовательском атомном реакторе ВВР-СМ и очистка его от присутствующих примесей. Ценность данной диссертации подтверждается полученными патентами, опубликованными материалами в международных изданиях, отзывами от потребителей и актами внедрениями.

Практическая значимость результатов исследования заключается в том, что разработанные системы могут быть использованы для разделения радионуклидов и других редкоземельных элементов, анализа полученного радионуклида, синтеза радиофармпрепаратов на их основе, определения основных веществ аналитическими методами химии, доклинических и клинических испытаний готового радиофармпрепарата.

Внедрение результатов исследования. На основе полученных научных результатов по разработке радиохимической технологии получения радионуклида ^{153}Sm:

разработанная технология получения радиофармпрепарата на основе высокочистого ^{153}Sm использована на ГП «Радиопрепарат» для производства радиофармацевтического препарата «Самарий, ^{153}Sm оксабифор» (письмо Академии наук № 2/1255-2341 от 30.08.2018 г.). Использование разработанной технологии позволило расширить номенклатуру отечественных радиофармпрепаратов для терапии онкологических заболеваний и увеличить объем экспортной продукции;

технология получения лекарственной формы ^{153}Sm зарегистрирована в Агентстве по интеллектуальной собственности Республики Узбекистан (патент РУз № IAP 04643, 2010 г.) и внедрена в производство. Препарат зарегистрирован в Главном управлении по контролю качества лекарственных

средств и медицинской техники в Министерстве здравоохранения Республики Узбекистан (регистрационное удостоверение № 00222/07/15 от 17 июля 2015 г.). Серийно производимая продукция успешно применяется в специализированных клиниках Республики Узбекистан (Республиканский специализированный центр хирургии им. В.В.Вахидова, Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр эндокринологии) и стран СНГ (Украинское государственное производственное предприятие «Изотоп»).

Апробация результатов исследования. Результаты данного исследования были обсуждены на 9 международных и республиканских конференциях.

Публикации результатов исследования. По теме диссертации опубликовано 15 научных работ, из них 4 научные статьи в рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Республики Узбекистан для публикации основных научных результатов диссертации научных изданиях, из них 2 статьи в международных научных журналах, а также получены 2 патента на изобретения.

Структура и объём диссертации. Диссертация состоит из введения, пяти глав, заключения, списка литературы и приложений. Объем диссертации составляет 114 страницы.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Во введении обосновывается актуальность и востребованность проведенного исследования, цель и задачи исследования, характеризуются объект и предмет, показано соответствие исследования приоритетным направлениям развития науки и технологий республики, излагаются научная новизна и практические результаты исследования, раскрываются научная и практическая значимость полученных результатов, внедрение в практику результатов исследования, сведения по опубликованным работам и структуре диссертации.

В первой главе диссертации **«Методы получения радионуклида ^{153}Sm и радиофармпрепаратов на его основе»** проводится анализ литературных сведений по таким методам выделения и разделения ^{153}Sm, как ионный обмен, экстракция, хроматографическая экстракция и распределительная хроматография с одновременным анализом теоретических описаний непрерывного формирования концентрационного профиля вещества в рассматриваемых процессах. Рассматриваются и анализируются известные радиохимические схемы выделения и очистки ^{153}Sm и радиофармпрепарата на его основе.

Во второй главе диссертации **«Методы и объекты исследования»** рассмотрены: экспериментально-методические сведения, необходимые для выполнения исследований; приготовление экстракционно-хроматографические колонки; приборы и измерительная аппаратура

(радиометрическая и спектрометрическая) для измерения радиоактивности полученного радионуклида ^{153}Sm; используемые формулы при статистических обработках результатов измерений, а также приведены теоретические сведения о накоплении радионуклида ^{153}Sm в процессе облучения и описании установки для синтеза радиофармпрепарата «Самарий, ^{153}Sm оксабифор».

В третьей главе диссертации **«Экспериментальное исследование закономерностей распределения ^{153}Sm в экстракционно-хроматографических системах»** приводятся экспериментальное исследование закономерностей распределения ^{153}Sm в экстракционно-хроматографических системах, и радиохимическая схема получения ^{153}Sm. В соответствии с предложенным нами новым подходом к математическому описанию экстракционно-хроматографических процессов выделения и разделения радионуклидов было проведено систематическое изучение влияние параметров межфазового распределения вещества на эффективность экстракционно-хроматографической системы, оценку которой проводили в зависимости от числа теоретических ступеней системы или величиной высоты эффективной теоретической тарелки (ВЭТТ). В частности, было изучено влияние таких параметров, как скорость хроматографирования, кислотность мобильной фазы, концентрация экстрагента, геометрические параметры колонки на эффективность выделения и разделения самария в системах Д2ЭГФК-минеральные кислоты методом элютивной хроматографии. Все эксперименты, кроме изучения влияния геометрических параметров хроматографической колонки на эффективность экстракционного хроматографирования, проводились на аналогичных экстракционно-хроматографических колонках с параметрами: Ø 9,5; 15 и 20 мм; высота рабочего слоя 110÷250 мм; свободной объём колонки 10÷25 мл; в качестве стационарной фазы использован фторопласт-4, импрегнированный 30% Д2ЭГФК в о-ксилоле (0,5 мл раствора Д2ЭГФК на 1 грамм фторопласта-4). Измерения осуществлялись путём регистрации γ-квантов на анализаторе NP-424L.

Условия эксперимента выбирались на основании результатов предварительно проведенной статической экстракции самария и европия в системе Д2ЭГФК-минеральные кислоты. Экстракцию проводили в делительных воронках при комнатной температуре (20-25°C) или в термостатированном аппарате–встряхивателе.

В таблице 1 представлены результаты статической экстракции Sm и Eu 0,5 моль/л раствором Д2ЭГФК в о-ксилоле из солянокислых растворов, так же приведены рассчитанные значения факторов разделения (α) Sm и Eu.

Из таблицы видно, что экстракция при концентрации 0,8 моль/л раствором HCl значения фактора разделения Sm и Eu больше, чем в других условиях.

Таблица 1

Коэффициенты распределения Sm и Eu при статической экстракции 0,5 моль/л раствором Д2ЭГФК в о-ксилоле из растворов HCl

[HCl], моль/л	D(Sm)	D(Eu)	α
0,1	31,1 ± 2,8	60,7 ± 4,8	1,95
0,2	4,4 ± 0,31	8,6 ± 0,6	1,95
0,3	2,25 ± 0,2	4,39 ± 0,5	1,96
0,4	0,87 ± 0,08	1,69± 0,15	1,94
0,5	0,44 ± 0,03	0,86 ± 0,072	1,95
0,6	0,25 ± 0,02	0,49 ± 0,034	1,96
0,7	0,15 ± 0,01	0,29 ± 0,025	1,94
0,8	**0,10 ± 0,008**	**0,20 ± 0,02**	**2,0**
1,0	0,05 ± 0,004	0,09 ± 0,008	1,81
1,2	0,03 ± 0,001	0,05 ± 0,003	1,67

В таблице 2 представлены коэффициенты распределения Sm и Eu на колонке с неразбавленной Д2ЭГФК в зависимости от концентрации HCl.

Таблица 2

Коэффициенты распределения Sm и Eu на колонке с неразбавленной Д2ЭГФК в зависимости от концентрации HCl

[HCl], моль/л	D(Sm)	D(Eu)	α
0,1	>300	>500	-
0,2	194 ± 15,8	370 ± 33,0	1,91
0,3	81,3 ± 6,7	157 ± 14,0	1,93
0,4	34,0 ± 2,8	66,5± 5,5	1,95
0,5	17,5 ± 1,4	34,0 ± 2,8	1,94
0,6	10,1 ± 0,7	19,7 ± 1,5	1,95
0,7	5,83 ± 0,4	11,4 ± 0,8	1,96
0,8	**4,2 ± 0,3**	**8,3 ± 0,6**	**1,98**
0,9	1,75 ± 0,1	3,4 ± 0,2	1,95
1,0	0,77 ± 0,06	1,48 ± 0,1	1,92

Графические виды зависимости коэффициентов распределения Sm и Eu от концентрации HCl в водной фазе в исследованных экстракционных и экстракционно-хроматографических системах с Д2ЭГФК показаны на рисунках 1 и 2.

Полученные результаты показывают, что в системах с Д2ЭГФК при высоких концентрациях HCl в водной фазе, статических и динамических режимах, коэффициенты распределения как самария, так и европия имеют низкие значения фактора разделения.

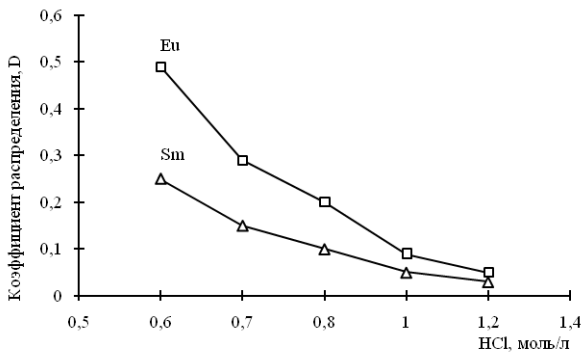


Рис. 1. Зависимости коэффициентов распределения Sm и Eu от концентрации HCl на 0,5 моль/л Д2ЭГФК в о-ксилоле

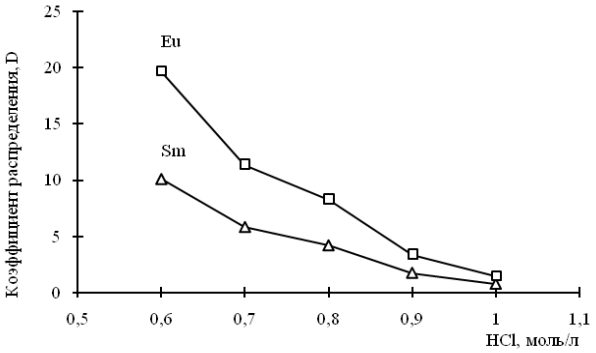


Рис. 2. Зависимости коэффициентов распределения Sm и Eu от концентрации HCl на неразбавленной Д2ЭГФК

При статическом режиме после концентрации соляной кислоты 0,4 М коэффициенты распределения радионуклидов составляют меньше 1,0. Снижение концентрации соляной кислоты приводит к увеличению коэффициентов распределения.

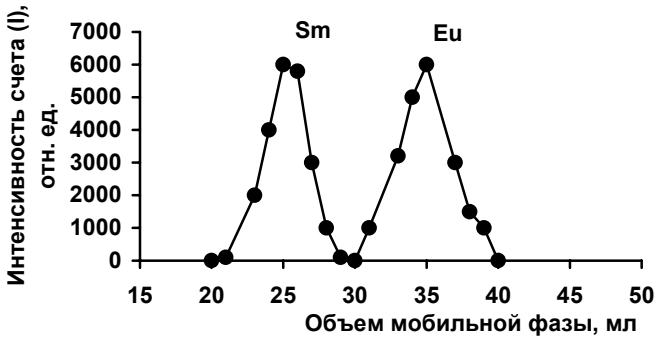


Рис. 3. Элюирование Sm и Eu из колонкис 0,5 моль/л Д2ЭГФК 0,8 моль/л раствором HCl

Из представленных данных видно, что Sm полностью разделяется от Eu путем элюирование в объеме 30 мл 0,8 моль/л раствором HCl из колонки с 0,5 моль/л Д2ЭГФК. Как показали эксперименты на профиль элюирования влияет скорость элюирования элементов. Причем, чем ниже скорость элюирования, тем уже профиль элюирования элементов и вымывание их из

хроматографической колонки компактнее. Наиболее оптимальной скоростью элюирования оказалось 0,5–1,0 мл/мин.

В таблицах 3 и 4 приведены результаты эксперимента динамического определения коэффициентов распределения Sm и Eu при экстракционном-хроматографировании концентрированными три-н-октиламином (ТОА) и метилдиоктиламином (МДОА) в зависимости от концентрации высаливателя. В качестве высаливателя применяли растворы нитрата лития ($LiNO_3$). Исследования проводили на хроматографических колонках с фторопластом-4, импрегнированным ТОА и МДОА со следующими рабочими параметрами: Ø 5 мм; высота слоя сорбента – 175 мм; свободный объём колонки – 2,3 мл; объём неподвижной фазы в колонке – 0,7 мл при соотношении 0,5 мл на 1 грамм тефлоновой пудры; скорость мобильной фазы составляла 0,96 мл·см$^{-2}$·мин$^{-1}$. Полученные результаты, приведены в таблицах 3 и 4.

Таблица 3

Коэффициенты распределения Sm и Eu на колонке с ТОА в зависимости от концентрации $LiNO_3$

[$LiNO_3$], М	D(Sm)	D(Eu)	α
1,0	0,05 ± 0,006	0,03 ± 0,002	1,66
2,0	0,15 ± 0,01	0,07 ± 0,008	2,14
3,0	**0,37 ± 0,02**	**0,17 ± 0,01**	**2,18**
4,0	1,0 ± 0,06	0,48 ± 0,03	2,08
5,0	2,7 ± 0,1	1,3 ± 0,08	2,07
6,0	5,7 ± 0,5	2,8 ± 0,2	2,03

Таблица 4

Коэффициенты распределения Sm и Eu на колонке с МДОА в зависимости от концентрации $LiNO_3$

[$LiNO_3$], М	D(Sm)	D(Eu)	α
1,0	0,08 ± 0,009	0,07 ± 0,008	1,14
2,0	0,28 ± 0,02	0,22 ± 0,01	1,27
3,0	0,96 ± 0,06	0,52 ± 0,04	1,65
4,0	**3,2 ± 0,5**	**1,4 ± 0,1**	**2,28**
5,0	8,2 ± 0,5	3,6 ± 0,2	2,27
6,0	17,3 ± 1,5	7,7 ± 0,5	2,25
7,0	33,7 ± 2,3	15,1 ± 1,0	2,23
8,0	65,6 ± 5,2	29,6 ± 2,1	2,21

Графические виды экстракционной-хроматографии Sm и Eu в системах ТОА- $LiNO_3$ и МДОА- $LiNO_3$ показаны на рисунках 4 и 5.

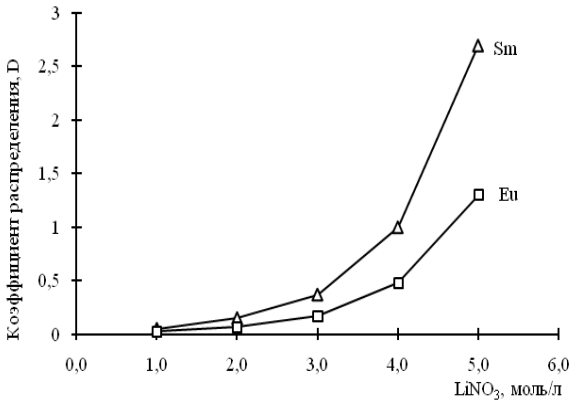


Рис. 4. Зависимости коэффициенты распределения Sm и Eu от концентрации $LiNO_3$ на ТОА

Из таблицы 3, 4 и на рисунках 4, 5 видно, что насыщение водного раствора высаливателем увеличивает коэффициенты распределения Sm и Eu в несколько десятков раз, что позволяет реально использовать ТОА и МДОА для извлечения и очистки самария. Из таблицы 3 и 4 видно, что радионуклидов Sm и Eu коэффициенты распределения на МДОА относительно выше, чем на ТОА при прочих равных условиях. Следовательно, МДОА экстрагируется Sm и Eu в среднем 3-4 раза лучше.

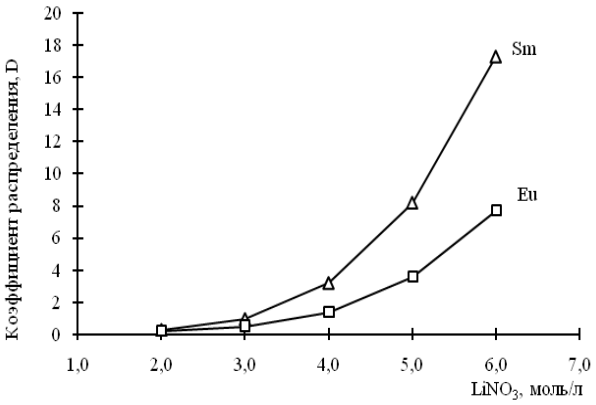


Рис. 5. Зависимости коэффициенты распределения Sm и Eu от концентрации $LiNO_3$ на МДОА

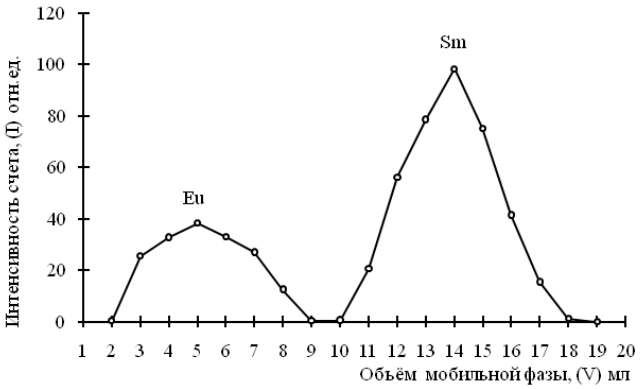


Рис. 6. Элюирование Sm и Eu из колонки с ТОА растворами $LiNO_3$

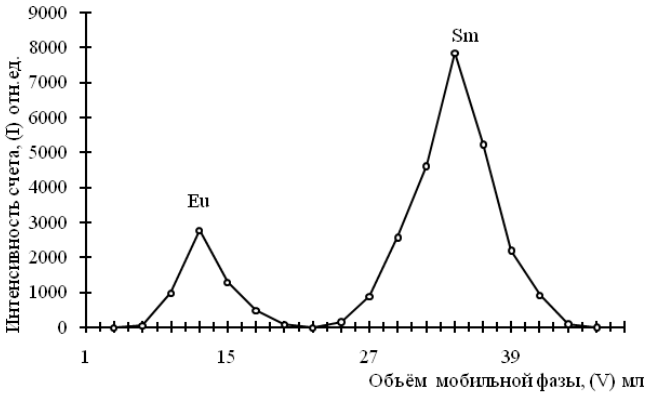


Рис. 7. Элюирование Sm и Eu из колонки с МДОА/ФТ-4 4,0 М водным раствором $LiNO_3$

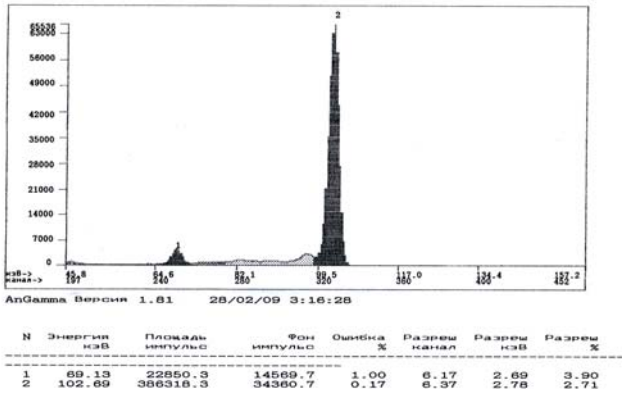


Рис. 8. Гамма спектр и расшифровка очищенного радионуклида ^{153}Sm

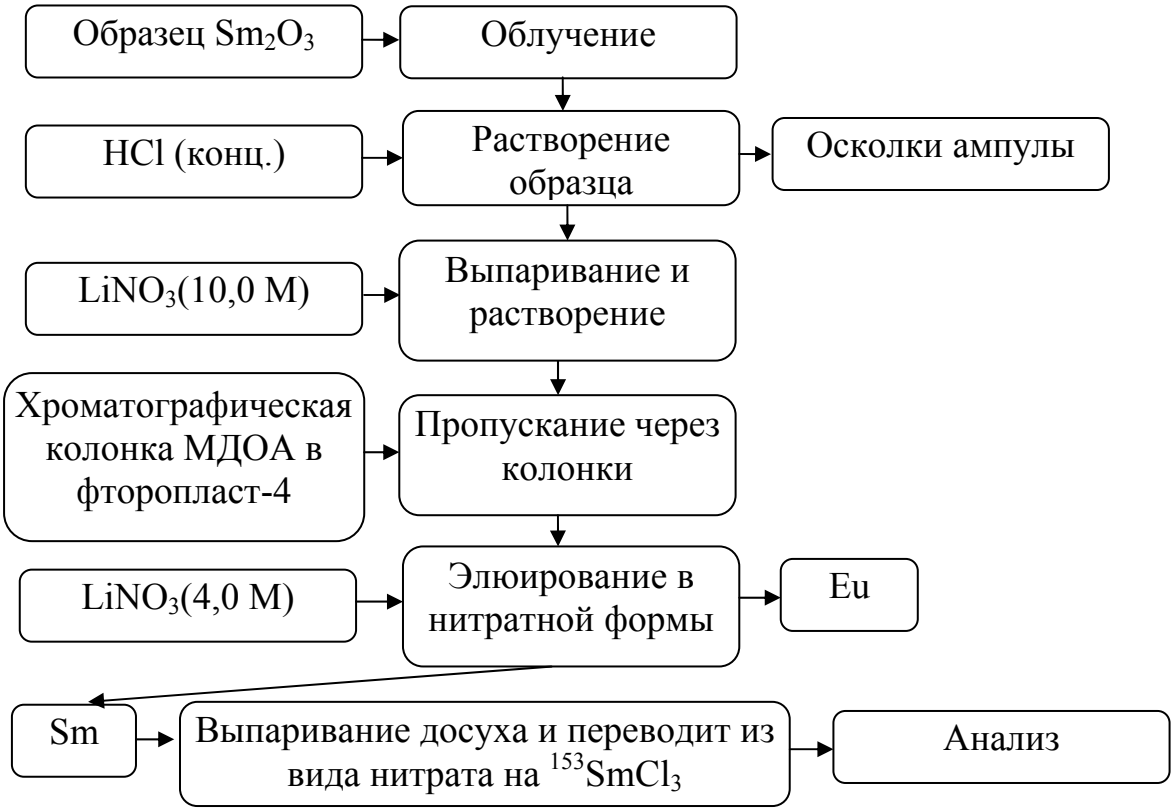


Рис. 9. Радиохимическая схема получения самария-153 в виде хлорида

Как видно на рисунках, разделение элементов полное. Как показали эксперименты на профиль элюирования влияет скорость элюирования элементов. Хроматографический вариант разделения Sm и Eu в системе МДОА–$LiNO_3$ рекомендован нами для использования на последней стадии очистки радионуклида ^{153}Sm.

Полученные данные свидетельствуют, что для получения радионуклида ^{153}Sm из оксида самария природного изотопного состава, можно описать радиохимической схемой с использованием химических систем МДОА–$LiNO_3$, чем ТОА–$LiNO_3$ и Д2ЭГФК–HCl.

Порядок и последовательность радиохимических процедур переработки облученной мишени, очистка и получения конечного радионуклида ^{153}Sm показаны на рис. 9.

В четвёртой главе диссертации **«Синтез радиоактивного терапевтического препарата «Самарий, ^{153}Sm оксабифор»»** рассматривается синтез радиоактивного терапевтического препарата «Самарий, ^{153}Sm оксабифор» и приводится его аналитический контроль. Получение препарата «Самарий, ^{153}Sm оксабифор» производят в соответствии с аппаратурной схемой (рис. 10) путем добавления к полученному раствору самария хлористого, $^{153}SmCl_3$ приготовленного реагента.

Приготовление реагента: навеску оксабифор кислоты (окса-бис[этиленнтрило]-тетраметиленфосфоновая кислота – $C_8H_{24}N_2P_4O_{13}$) 645±5 мг помещают в коническую колбу $К_1$ вместимостью 50 мл, последовательно туда же добавляют 9 мл воды для инъекций, 6,5 ± 0,1 мл 1 М раствора натрия гидроокиси, и 60±1 мг натрия хлористого, тщательно перемешивают, вносят в защитную камеру (бокс).

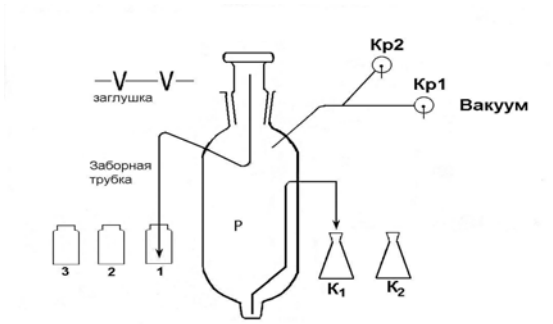


Рис. 10. Аппаратура для получения раствора самарий хлористого, $^{153}SmCl_3$ и радиофармацевтического препарата «Самарий, ^{153}Sm оксабифор» (Р-реактор растворения, 1,2,3-флаконы для лекарственных средств,$К_1$,$К_2$-колбы конические)

Заборную трубку реактора (Р) для получения препарата помещают в коническую колбу ($К_1$), в которой находится реагент, открывают вентиль крана (Кр1) вакуумной магистрали (слив закрыт заглушкой) так, чтобы скорость подачи реагента в реактор (Р) составляла 3-4 капли в секунду. Для измерения активности отбирают 0,5 мл препарата во флакон для

лекарственных средств с помощью автоматической пипетки. На основании анализа пробы рассчитывают величину фасовки препарата (МБк).

Аналитический контроль препарата «Самарий, ^{153}Sm оксабифор» проводят согласно с НД предприятия ВФС42Уз–1585–2010 по следующим характеристиками: внешний вид раствора, подлинность pH раствора, определение объемной активности, радионуклидные примеси, определение натрия оксабифора, определение самария, определение натрия хлорида, неактивные примеси, испытание на стерильность и определение радиохимической чистоты;

Определение радиохимической чистоты. На полоску хроматографической пластинки Kizelgel 5553 размером 15х100 мм, отступив от одного из краев на 15 мм (линия старта), наносят препарат в таком количестве (0,001 мл), чтобы можно было статически достоверно зарегистрировать на радиометрической установке по крайней мере 0,5% активности от нанесенной. После высушивания пятна проводят хроматографию в течение 1ч, используя в качестве растворителя смесь этанол–вода в объемном соотношении 8:2. Полученную хроматограмму высушивают при комнатной температуре, обклеивают ее с двух сторон полиэтиленовой лентой с липким слоем. Радиохимическая чистота препаратадолжна быть не менее 90,0 %.

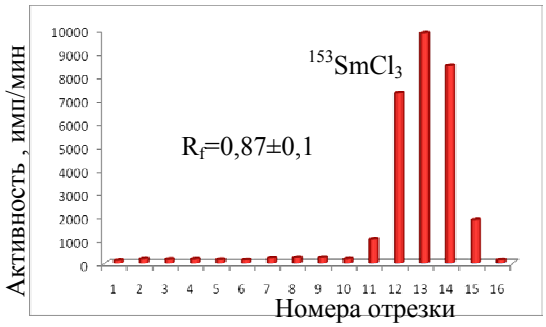


Рис. 11. Гистограмма радиохимической чистоты радионуклида ^{153}Sm в растворе C_2H_5OH:H_2O в соотношение 8:2

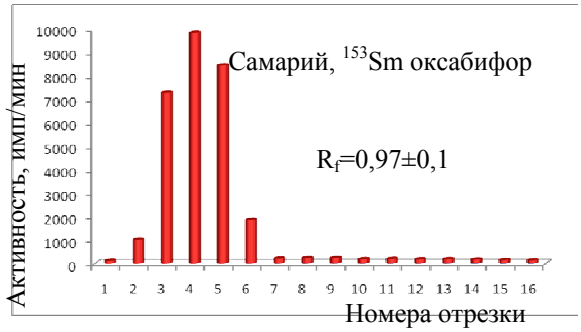


Рис. 12. Гистограмма радиохимической чистоты радиофармацевтического препарата «Самарий, ^{153}Sm оксабифор» на основе радионуклида ^{153}Sm в растворе C_2H_5OH:H_2O в соотношение 8:2

Таблица 5

Аналитические показатели опытной партии радиофармацевтического препарата «Самарий, ^{153}Sm оксабифор» на основе радионуклида ^{153}Sm (согласно с ФС42Уз–1585–2010)

Показатели	Опытная партия №1	Опытная партия №2	Опытная партия №3
Внешний вид раствора	Прозрачный	Прозрачный	Прозрачный
Объемная активность, мКи/мл	7,2	22,8	38,4
pH препарата	6,8	6,1	5,5
Радионуклидная чистота, %	99,99	99,99	99,99
Радиохимическая чистота, %	99,7	99,4	99,6
Содержание самария, мкг/мл	32 ± 3,0	55 ± 5,1	87 ± 6,2
Содержание натрия хлористого, мг/мл	5,1 ± 0,2	5,4 ± 0,2	5,0 ± 0,2
Содержание оксабифора натрия, мг/мл	23,6 ± 1,1	18,2 ± 0,9	20,5 ± 1,0
Испытание на стерильность	соот.	соот.	соот.

Результаты измерений радиохимической чистоты радионуклида ^{153}Sm и РФП на его основе опытной партии показаны на рисунках 11 и 12.

В указанном режиме (Рис. 12) хроматографирования R_fсамария, не связанного в комплекс, составляет 0,97±0,1, а комплекс оксабифора натрия с самарием остается на старте. Устанавливают количественное распределение активности на хроматограмме участка содержащего комплекс и всей хроматограммы радиометрическим методом.

В пятой главе диссертации **«Доклинические и клинические испытания радиофармацевтического препарата «Самарий, ^{153}Sm оксабифор»»** приведены результаты доклинических и клинических испытаний радиоактивного терапевтического препарата «Самарий, ^{153}Sm оксабифор». Проведение лабораторных испытаний препарата «Самарий, ^{153}Sm оксабифор» проводились в соответствии с инструкцией по проведению доклинических испытаний безопасности фармакологических средств (Ташкент, 2000). Лабораторные испытания были проведены (2008) по оценке следующих характеристик:

- экспериментальная оценка безвредности препарата «Самарий, ^{153}Sm оксабифор» (острой и хронической токсичности);
- экспериментальные исследования функциональной пригодности препарата.

Опыты по изучению острой и хронической токсичности препарата проведены на 60 крысах (породы Вистар) массой 140–160 гр.

Результаты исследования биологического распределения препарата «Самарий, ^{153}Sm оксабифор» представлены в таблице 6.

Таблица 6

Распределение «Самарий, ^{153}Sm оксабифор» в органах крыс при внутривенном введении в % от введенной активности в разные сроки исследования

Орган	Срок забоя			
	Через 30 мин	Через 60 мин	Через 24 часа	На 4 сутки
Кровь	2,56 ± 1,10	2,11 ± 0,58	0,61 ± 0,35	0,12 ± 0,05
Печень	0,83 ± 0,35	1,56 ± 0,72	0,51 ± 0,10	0,46 ± 0,13
Бедро	**14,13 ± 3,84**	**8,37 ± 1,25**	**4,84 ± 1,12**	**2,12 ± 0,01**
Почка	6,24 ± 1,54	5,41 ± 0,80	1,09 ± 0,09	0,48 ± 0,09

Как видно из таблицы, уже через 30 минут после введения препарата «Самарий, ^{153}Sm оксабифор» происходит перераспределение препарата в организме крыси накапливается в костной системе.

Таким образом, на основании проведенных исследований по изучению острой и хронической токсичности препарата «Самарий, ^{153}Sm оксабифор» установлено, что он не вызывает в организме лабораторных животных каких-либо стойких патологических и биохимических изменений и безвреден при введении клинических доз препарата. Исследование препарата на его функциональную пригодность показало, что указанный препарат в значительной степени имеет способность накапливаться в костной ткани при его невысокой концентрации в крови и критических органах (печень, почки). Такое свойство фармакокинетики препарата сохраняется на всем протяжении его срока годности (4 суток). Препарат «Самарий, ^{153}Sm оксабифор» соответствует своему предназначению и может быть рекомендован для дальнейших клинических испытаний.

Клинические испытания проводились в Республиканском Специализированном Центре Хирургии имени академика В.В.Вахидова согласно протоколу клинического испытания, одобренного и утвержденного фармакологическим комитетом ГУККЛС и МТ (Главного управления по контролю качества лекарственных средств и медицинской техники МЗ РУз №СМР.66/12.0/52.Уз.2009/66).

Целю испытания было изучение анальгетической эффективности и способности тормозить рост метастазирования в кости, а также переносимости препарата «Самарий, ^{153}Sm оксабифор» по ограниченной программе для выявления возможности выдачи рекомендации препарата для клинического применения в ядерной медицине.

Для участия в клинических испытаниях было отобрано 20 пациентов с распространенным костным метастазированием и болевым синдромом, давших письменное согласие на участие в клинических испытаниях, подробно проинформированных о механизме действия «Самарий, ^{153}Sm оксабифор», а также о его возможных побочных эффектах. Всем больным предварительно было проведено сканирование костей скелета с Тс^{99m} технефором, а также определены общий и биохимический анализы крови.

Общий и биохимический анализы крови были определены через 2 недели и 3 месяца после проведенной терапии. Сканирование костей скелета проводилось до начала лечения, через 1,5 и 3 месяца после проведенной терапии.

Всем больным, после предварительного обследования (сканирования костей скелета, общего анализа крови и биохимического анализа крови) препарат «Самарий, ^{153}Sm оксабифор» назначался в дозе 1 mCi (37 МБк) на 1 кг веса. Препарат вводился внутривенно через ангиокатетер, с последующим капельным введением 400 мл физиологического раствора.

Распределение и накопление «Самарий, ^{153}Sm оксабифор» изучалось путем проведения сканирования всего тела на двухдетекторной гамма камере фирмы Mediso непосредственно сразу после введения РФП, через 6 и 24 часа. После введения «Самарий, ^{153}Sm оксабифор» в палате производилось измерение уровня излучения гамма-квантов на расстоянии 1 метра от больного.

«Самарий, ^{153}Sm оксабифор» накапливаясь селективно в метастатических очагах является эффективным средством для стойкого обезболивания костных метастазов. При этом, у 90% исследуемых больных обезболивающий эффект продолжается более 6 месяцев. Примеры из отчета клинических испытаний приведены ниже на рисунках 13 и 14.

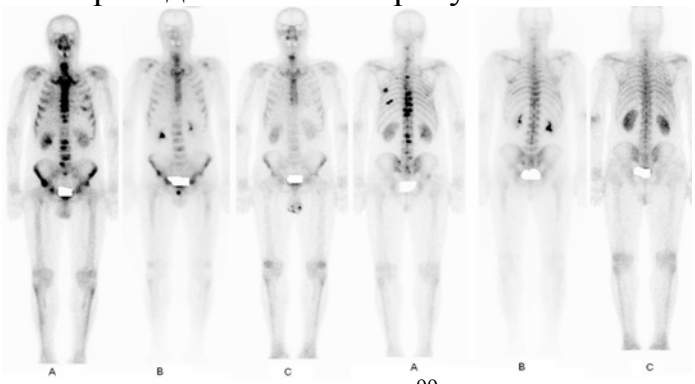


Рис. 13. Больной А. (1958 г.р.), сканы всего тела с Тс^{99м} технефором до проведения (А) и после проведения лечения радиофармпрепаратом «Самарий, ^{153}Sm оксабифор» через 1,5 месяца (В) и через 3 месяца (С)

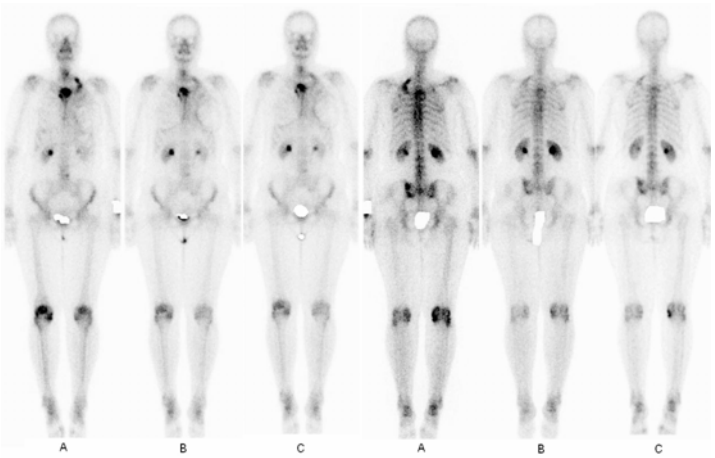


Рис. 14. Больная Д. (1958 г.р.), диагностические сканы до проведенного лечения радиофармпрепаратом «Самарий, ^{153}Sm оксабифор» (А),

через 1,5 месяца (B) и через 3 месяца (C)

Рис. 15. Больная Ю. (1948 г.р.), сканеры кости скелета непосредственно сразу после введения радиофармпрепарата «Самарий, ^{153}Sm оксабифор», через 6 и 24 часа

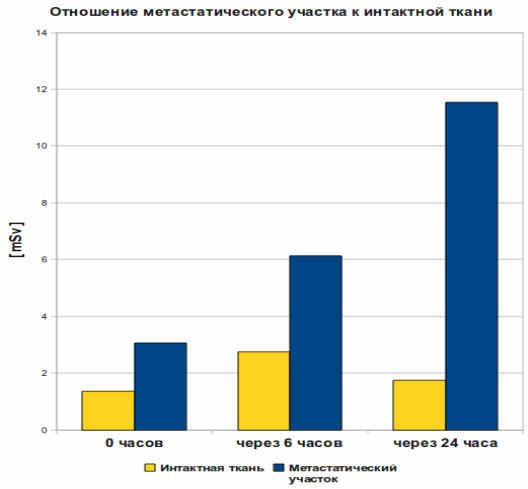


Рис. 16. Отношение накопления радиофармпрепарата «Самарий, ^{153}Sm оксабифор» в метастатическом участке по сравнению с интактной тканью

Рис. 17. Измерение уровня излучения гамма-квантов радиофармпрепарата «Самарий, ^{153}Sm оксабифор» на растоянии 1 метра от больного

Таким образом, радиофармпрепарат «Самарий, ^{153}Sm оксабифор» показал себя эффективным в торможении роста костных метастазов, а также в снижении их количества и интенсивности накопления. Радионуклидная терапия у больных с метастазами в кости позволяет эффективно подавлять болевой синдром, при этом 90% больных перешагнули 3 месячный рубеж и не нуждаются в анальгетиках. После проведенного лечения динамика качества жизни больных согласно нашим данным статистически достоверно увеличилась.

После успешных клинических испытаний препарат «Самарий, ^{153}Sm оксабифор» рекомендован к широкому клиническому применению. Препарат зарегистрирован в Республики Узбекистан(Регистрационное удостоверение № 10/141/6 от 11 мая 2010 г., обновленная версия № 00222/07/15 от 17 июля 2015 г.).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На основе проведенных исследований по диссертации доктора философии (PhD) по техническим наукам на тему: «Получение радионуклида ^{153}Sm и его лекарственной формы» получены следующие результаты:

1. Установлены закономерности двухфазного распределения радионуклида ^{153}Sm между растворами Д2ЭГФК–минеральные кислоты.
2. Определены закономерности экстракционно–хроматографического поведения ^{153}Sm в системах с третичными аминами, как три-н-октиламин и метилдиоктиламин.
3. Создана и экспериментально реализована радиохимическая схема выделения и очистки радионуклида ^{153}Sm.
4. Разработана технологическая схема получения радиофармацевтического препарата на основе радионуклида ^{153}Sm под названием «Самарий, ^{153}Sm оксабифор».

Результаты данной работы внедрены в производство на ГП «Радиопрепарат» при Институте ядерной физики в виде технологии получения радиофармацевтического препарата«Самарий, ^{153}Sm оксабифор». Производимая по данной технологии продукция в настоящее время успешно применяется в медицинских клиниках Республики Узбекистан и поставляется в зарубежные клиники.

SCIENTIFIC COUNCIL ON AWARD OF SCIENTIFIC DEGREES DSc.27.06.2017.FM/T.33.01 AT INSTITUTE OF NUCLEAR PHYSICS, ASTRONOMICAL INSTITUTE, NATIONAL UNIVERSITY OF UZBEKISTAN

INSTITUTE OF NUCLEAR PHYSICS
«RADIOPREPARAT» STATE ENTERPRISE

NISHONOV SHERZODJON JUMANAZAROVICH

PREPARATION OF RADIONUCLIDE ^{153}Sm AND ITS DOSAGE FORM

01.04.01 –Instruments and methods of experimental physics

DISSERTATION ABSTRACT OF THE DOCTOR OF PHILOSOPHY (PhD) ON TECHNICAL SCIENCES

Tashkent – 2018

The subject of the doctor of philosophy dissertation is registered by the Supreme Attestation Commission at the Cabinet of Ministers of the Republic of Uzbekistan B2017.4.PhD/T493.

The dissertation has been carried outat the «Radiopreparat» State Enterprise at the Institute of Nuclear Physics AS RUz.

The abstract of the dissertation in three languages (Uzbek, Russian and English (resume)) is posted on the web page at the address of www.inp.uz and Information-educational portal "Ziyonet" (www.ziyonet.uz).

Scientific supervisor:	**Khujaev Saidahmad,** doctor of philosophy (PhD) in chemistry sciences
Official opponents:	**Olimov Qosim,** doctor of sciences in physics and mathematics, professor
	Smanova Zulayho Asanalievna, doctor of sciences in chemistry sciences, professor
Leading organization:	**Samarkand State University**

The defense of dissertation will take place on the _____ at the meeting of Scientific council DSC.27.06.2017.FM/T.33.01 at Institute of Nuclear Physics, Astronomical Institute, National University of Uzbekistan to address: Institute of Nuclear Physics, Ulugbek, Tashkent 100174, ph.: (+99871)289-31-18; fax: (+99871)289-36-65; e-mail: info@inp.uz.

With a doctoral dissertation can be found in the Information and Resource Center of the Institute of Nuclear Physics (registered under №_____). Address: 100214, Tashkent, settlement Ulugbek, INP., phone: (+99871) 289-31-19).

Abstract of dissertation sent out on «___» _____ 2018 year
(mailing report number _____dated _____ 2018)

M.Yu. Tashmetov
Chairman of scientific council on award of
scientific degrees D.Ph.M.S.

R. Yarmukhamedov
Scientific secretary of scientific council on award of
scientific degreesD.Ph.M.S., professor

I.Nuritdinov
Chairman of scientific seminar under scientific council on
award of scientific degrees, D.Ph.M.S., professor

INTRODUCTION (resume of PhD dissertation)

Topicality and necessity of the thesis. At present, the use of radionuclides in various fields of science, technology, industry and especially nuclear medicine provides a significant economic and social effect in the world. Growth of scales and spheres of application of radionuclides requires improvement of qualitative indicators, expansion of the nomenclature of radionuclide production and increase in the volume of its production. More than half a century of experience in the use of radionuclides in nuclear medicine for diagnosis and therapy has made it possible to determine their place and the main indicators under which the use of radiopharmaceuticals (RFP) is effective.

Throughout the world, the production of medical radiopharmaceuticals has become an important industry branch, accounting for more than 50% of annual radionuclide production. The direction of palliative radionuclide therapy is actively developing with the use of osteotropic radiopharmaceuticals containing β-emitting radionuclides. The nomenclature of important and promising radionuclides is the samarium-153 (^{153}Sm) radionuclide, which has recently been widely used in nuclear medicine as a diagnostic as well as a therapeutic agent. Preparations based on radionuclide ^{153}Sm have found wide application in clinical practice in the treatment of cancer patients with rheumatoid arthritis, tumors and bone metastases.

At present, Uzbekistan pays much attention to the development of experimental studies on the production of radionuclides and radiopharmaceuticals based on them for use in cancer clinics for diagnostic and therapeutic purposes. The number of such radiopharmaceuticals is included within the framework of the present dissertation work "Samarium, ^{153}Sm Oxabiphor", which is successfully used in specialized clinics of the Republic of Uzbekistan as a therapeutic agent for the treatment of cancer patients with bone metastases. The need to develop technologies for the production of radionuclide ^{153}Sm in Uzbekistan is due to the fact that with the development of technology and the improvement of domestic radiotherapeutic methods of the Republic, it becomes evident the need to improve the quality of drugs laid down in foreign pharmacopoeial articles. In this regard, the development of a domestic radiopharmaceutical on the basis of ^{153}Sm in order to reduce the cost of production and refusal to import is a priority task of applied nuclear physics, radiochemistry and production technology. In accordance with the Strategy of Action for the Further Development of the Republic of Uzbekistan in the five priority areas for 2017-2021.tasks are determined for the implementation of a program to develop and implement a technology for the production of radionuclides and radiopharmaceuticals based on them, used in nuclear medicine.

Decree of the President of the Republic of Uzbekistan № DP-4947 «On the Strategy of Actions for the Further Development of the Republic of Uzbekistan for 2017-2021» dated February 7, 2017.

This dissertation study to a certain extent corresponds to the tasks specified in the Decrees of the President of the Republic of Uzbekistan № DP-4947 «On the Strategy of Actions for the Further Development of the Republic of Uzbekistan for 2017-2021» dated February 7, 2017 and № DP-5229 «On measures for the cardinal improvement of the pharmaceutical industry management system» of November 7, 2017, as well as in other regulatory and legal documents relevant to this field of activity.

Relevant research priority areas of science and developing technology of the Republic. This dissertation research was carried out in accordance with the priority direction of the development of science and technology of the Republic of Uzbekistan: VII. «Chemical technology and nanotechnology».

Problem development status. Upon receipt of ^{153}Sm in nuclear reactors, many scientists of the world performed a large amount of work for nuclear medicine, for example, indian (N.Ramamoorthy, P.Saraswathy), russian (V.S.Skurudin, G.E.Kodina), pakistan (M.M.Ishfaq, A.Mushtaq), american (A.R.Ketring, M.F.Embree, G.J.Ehrhardt, and others). In all these studies, ^{153}Sm is obtained by irradiating samples of enriched samarium with the isotope ^{152}Sm in nuclear reactors by thermal neutrons. The production of the ^{153}Sm radionuclide by irradiation of the enriched ^{152}Sm isotope results in considerable high costs, both of the ^{153}Sm radionuclide itself and its dosage form. In addition, the small half-life of the radionuclide ^{153}Sm (46.2 hours) limits its transportation over long distances, particularly to the Republic of Uzbekistan.

Uzbek scientists (S.P.Gureev, S.S.Khujaev, L.B.Nushtaeva, and others) conducted experiments to obtain radionuclides of some rare earth elements, such as ^{139}Ce and ^{147}Pm. Also, work was done on the analysis of radionuclides of rare-earth elements using radiochemical methods for their separation.

The work devoted to the production of the radionuclide ^{153}Sm and its dosage form in Uzbekistan was performed for the first time, and the production of the radionuclide ^{153}Sm from the natural isotope composition allows to significantly reduce the cost of its production. All of the above, allows us to conclude that the problem of obtaining a radionuclide ^{153}Sm and its form is topical.

Relevance of the dissertation research with the plans of the scientific-research works of the higher educational or scientific research institutions where the dissertation has been conducted. The dissertation research was conducted out within the framework of scientific research projects of the Institute of Nuclear Physics of the Academy of Sciences of the Republic of Uzbekistan on the topics: №F-2.1.5. «Behavior of radioactive nuclides in solutions, solid phases, patterns of their distribution between phases and scientific basis for obtaining reactor and cyclotron radionuclides» (2003-2007) and №A-14-F067. «Development of the technology for obtaining radioactive preparation$^{153}SmCl_3$ on a nuclear reactor» (2009-2011).

The aim of the research work is to develop a radiochemical technology for the production of the ^{153}Sm radionuclide at the WWR-SM reactor of the INP of the Academy of Sciences of Uzbekistan with high radionuclide purity and a radiopharmaceutical on itsbasis.

The tasks of research work:

development of efficient extraction chromatography techniques for separation of ^{153}Sm from samarium oxide of natural isotopic composition in systems with liquid cation and anion exchangers, which were chosen di - 2 - (ethylhexyl) orthophosphoric acid (D2EHPA) and tertiary amines tri - n - octylamine (TOA), methyldiectiamine (MDOA);

study of the distribution patterns of ^{153}Sm in D2EHPA systems - mineral acids, TOA, MDOA - salting out agent and conditions for separation and separation of the radionuclide ^{153}Sm in the form of chloride;

development of an efficient radiochemical separation and purification scheme for ^{153}Sm using developed systems;

development of technologies for obtaining a radiopharmaceutical based on radionuclide ^{153}Sm.

The object of the research work are the radionuclide ^{153}Sm and the radiopharmaceutical «Samarium, ^{153}Sm oxabiphore».

The subject of the research work is the distribution coefficients, the separation factor, the radiochemical scheme for obtaining and purifying the radionuclide 153Sm, the activity of the obtained radionuclide, radiochemical purity, and other analytical parameters of the developed radiopharmaceutical.

Methods of the research. In this work, the methods of nuclear meteorology and radiochemistry were used, in particular, extraction and extraction chromatography methods for studying radiochemical systems, a gamma spectrometric method for measuring the activity of the obtained radionuclide ^{153}Sm, and methods for analyzing the radiochemical purity (analytical control) of a developed radiopharmaceutical based on ^{153}Sm.

The scientific novelty of the study is as follows:

regularities in the distribution of the radionuclide ^{153}Sm in two-phase systems of D2EHPA-mineral acids;

the patterns of extraction-chromatographic behavior of 153Sm in systems with tertiary amines (tri-n-octylamine and methyldioctylamine) were determined;

a radiochemical scheme for isolation and purification of the radionuclide ^{153}Sm was developed;

a technological scheme for obtaining a radiopharmaceutical based on radionuclide ^{153}Sm under the name «Samarium, ^{153}Sm oxabiphore» was developed.

Practical results of the research work are as follows:

the technological scheme for obtaining radionuclide ^{153}Sm of high radionuclide purity in D2EHPA–HCl , TOA–$LiNO_3$ and MDOA–$LiNO_3$ systems was developed;

the technology of reception of a radiopharmaceutical on the basis of high-purity ^{153}Sm under the name «Samarium, ^{153}Sm oxabiphore» and its analytical control is developed, and the production schedule, a pharmacopeial article and instructions for use are developed.

Authenticity of the research results is justified in the following: an experimental study was carried out using modern methods and means of measurement, a comparative analysis of the developed techniques using other

systems for the purification of radionuclides of rare-earth elements by different extractants, parallel analysis and comparison of data from various researchers and laboratories.

Scientific and practical value of the research results.

The scientific importance of methods developed by the applicant, and the research results obtained by these methods is determined by obtaining high-purity radionuclides ^{153}Sm, irradiation with thermal neutrons samarium natural isotopic composition in the reactor WWR-SM INP and its purification from the impurities present. The value of these theses is subject to received patents, published materials in the form of articles on international journals, feedback from consumers and acts of implementation.

The practical significance of the results of the research is developed system can be used for the separation of radionuclides and other rare earth elements, analysis of the resultant radionuclide synthesis of radiopharmaceuticals based on them, determining the basic substances analytical chemistry techniques, pre-clinical and clinical trials finished radiopharmaceutical.

Implementation of the research results. On the basis of the scientific results obtained on the development of a radiochemical technology for the production of the radionuclide ^{153}Sm:

the developed technology for obtaining a radiopharmaceutical based on a high-purity ^{153}Sm was used at SE «Radiopreparat» for the production of a radiopharmaceutical "Samarium, ^{153}Sm Oxabiphore" (letter of the Academy of Sciences № 2 / 1255-2341 of August 30, 2013). Use of the developed technology has allowed to expand the nomenclature of domestic radiopharmaceuticals for the therapy of oncological diseases and to increase the volume of export products;

the technology for obtaining the ^{153}Sm dosage form was registered with the Agency for Intellectual Property of the Republic of Uzbekistan (patent IAP 04643, 2010) and introduced into production. The drug is registered with the Main Directorate for Quality Control of Medicines and Medical Equipment in the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan (registration certificate № 00222/07/15 of July 17, 2015). Serially produced products are successfully used in specialized clinics of the Republic of Uzbekistan (the Republican Specialized Center for Surgery named after V.V.Vakhidov, the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Endocrinology Center) and the CIS countries (Ukrainian State-owned Isotope Production Enterprise).

Approbation of the research results. The results of this research were discussed at 9 international and republican scientific conferences.

Publication of the research results. According to the results of this dissertation, 15 scientific works were published, including 4 scientific articles in journals recommended by the Higher Attestation Commission of the Republic of Uzbekistan and 2 patents for inventions were received.

The outline of the thesis. The thesis consists of an introduction, five chapters, a conclusion, a list of literature and applications. The volume of the thesis is 113 pages.

ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАР РЎЙХАТИ
LIST OF PUBLISHED WORKS
СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ

I бўлим (part I; I часть)

1. Нишонов Ш.Ж., Хужаев С., Абдукаюмов А.М., Рихсиев А.З., Абдусалямов Н.Н. Получение радионуклидов редкоземельных элементов // Узбекский физический журнал. –Ташкент, 2008.- №10 (1). - С.62-65. (01.00.00. №5)
2. Nishonov Sh.J., Khujaev S., Mirzaeva N.A., Turdieva G.U., Abdukayumov A.M., Rikhsiev A.Z., Abdusalyamov N.N. Production of radionuclides of rare earth elements ^{153}Sm, ^{166}Ho and ^{177}Lu // Uzbek Journal of Physics. –Tashkent, 2010. - №12 (4-6). - pp.433-437. (01.00.00. №5).
3. Нишонов Ш.Ж., Хужаев С.С., Мирзаева Н.А., Турдиева Г.У., Абдукаюмов А.М., Рихсиев А.З., Абдусалямов Н.Н. Получение^{153}Sm, ^{166}Ho,^{177}LuвВВР-СМ // Атомная энергия. – Москва, 2011. - №111(2). - С. 105-107. (№3. Scopus; IF=0,384).
4. Nishonov Sh., Rasulova N., Arybzhanov D., LyubshinV., Abdikhakimov A., Sagdullaev Sh., Arifhodjaev G., Shakirova Yu., Krilov V., Khodjibekov M. Lactate dehydrogenase (LDH) as predictive factor of the pain free syndrome duration after radionuclide treatment of bone metastases in patients with breast cancer //Pakistan Journal Nuclear Medicine.–Islamabad (Pakistan), 2016.- V.6, N1.- pp.11-16. (№5. Global Impact Factor; IF=0,565).
5. Патент РУз IAP 04132. Способ получения радионуклида самария-153 в форме хлорида / Хужаев С.С., Нишонов Ш.Ж., Абдукаюмов А.М. // Расмий ахборотнома. – 2010. -№4 (108).
6. Патент РУз № IAP 04643. Способ получения радиофармацевтических препаратов на основе радионуклида ^{153}Sm / Нишонов Ш.Ж., Абдукаюмов М. Н., Рихсиев А. З., Абдукаюмов А.М., Усаров З.О. // Расмий ахборотнома. – 2013. -№2 (142).

II бўлим (part II; II часть)

7. Khujaev S., Markelova E.A., Mirzaeva N.A., Mamatkazina A.Kh., Sultanov A., Nishanov Sh. Obtaining of rare earth radioisotopes in the nuclear reactor // The third Eurasian conference «Nuclear science and its application»: Book of Abstracts, October 5-8, 2004. - Tashkent, 2004. - pp. 216.
8. Khujaev S., Markelova E.A., Mamatkazina A.Kh., Nishanov Sh. Obtaining radionuclides of rare earth elements // 5-th International Conference «Nuclear and radiation physics»: Book of Abstracts, September 26-29, 2005.- Almaty (Kazakhstan), 2005. - pp. 585-586.
9. Nishanov Sh., Khujaev S., Abdukayumov A.M., Abdukayumov M.N., Rikhsiev A.Z., Usarov Z.O. Production of ^{153}Sm in nuclear reactor // Актуальные проблемы ядерной физики и атомной энергетики: Тез. докл.

Межд. конф. (NPAEKyiv 2006) 29 мая-03 июня 2006. - Киев (Украина), 2006. - С. 177-178.
10. Nishanov Sh., Khujaev S., Abdukayumov M.N., Abdusalyamov N.N., Markelova E.A., Usarov Z.O. Extraction of ^{153}Sm by organic reagents // The sixth International Conference «Modern Problems of Nuclear Physics»: Book of Abstracts, September 19-22, 2006. - Tashkent, 2006. – pp. 256-257.
11. Khujaev S., Egamediev S.Kh., Usarov Z.O., Nishanov Sh.J., Mirzaeva N.A., Mamatkazina A.Kh., Markelova E.A. Obtaining of Radioisotopes in the Nuclear Reactor // The Fourth Eurasian Conference on Nuclear Science and its Application: Book of Abstracts, 31 Oct. – 3 Nov. 2006. - Baku (Azerbaijan), 2006. - pp.125-127.
12. Nishonov Sh., Khujaev S., Abdukayumov A.M., Rikhsiev A.Z. Obtaining radionuclides of rare earth elements ^{153}Sm, ^{166}Ho and^{177}Lu in the nuclear reactor WWR-CM // The fifth Eurasian Conference on Nuclear science and its application: Book of Abstracts, 14-17 October, 2008. - Ankara (Turkey), 2008. - pp. 132-133.
13. Нишонов Ш.Ж., Хужаев С., Абдукаюмов А.М., Рихсиев А.З., Абдусалямов Н.Н. Получение радионуклидов редкоземельных элементов ^{153}Sm, ^{166}Ho и ^{177}Lu в ядерном реакторе // Ядерная и радиационная физика: Тез. докл. 7-ой Межд. конф. 8-11 сентября 2009. - Алматы (Казахстан), 2009. - С. 250-251.
14. Nishonov Sh., Khujaev S., Abdukayumov A.M., Rikhsiev A.Z., Abdusalyamov N.N. Production of rare earth elements ^{153}Sm, ^{166}Ho and^{177}Lu.// The seventh International Conference «Modern problems of Nuclear physics»: Book of Abstracts, 22-25 September, 2009. - Tashkent (Uzbekistan), 2009. - pp. 207.
15. Нишонов Ш.Ж., Хужаев С., Абдукаюмов А.М., Рихсиев А.З. Получение ^{153}Sm, ^{166}Нои ^{177}Lu в ядерном реакторе // «Табиий фанларнинг долзарб муаммолари»: Республика ёш олимлар илмий-амалий анжумани, 16 сентябрь, 2008, материаллар тўплами. - Самарқанд, 2008. - С. 86.

Илмий раҳбар С. Хужаев

Талабгор Ш. Ж. Нишонов