

**YADRO FIZIKASI INSTITUTI HUZURIDAGI ILMIY DARAJALAR
BERUVCHI DSc.02/30.12.2019.FM/T.33.01
RAQAMLI ILMIY KENGASH**

**YADRO FIZIKASI INSTITUTI
“RADIOPREPARAT” DAVLAT KORXONASI**

XAJIYEV LAZIZBEK OZODOVICH

**YOD-125, YOD-131, LUTETSIY-177 ASOSIDAGI
RADIOFARMATSEVTIK DORI VOSITALARINI NAZORAT QILISH
USHLARINI ISHLAB CHIQISH VA ULARNI VALIDATSIYA QILISH**

01.04.01 – Eksperimental fizikaning asboblari va usullari

**texnika fanlari bo'yich falsafa doktori (PhD) dissertatsiyasi
AVTOREFERATI**

Toshkent – 2023

**Texnika fanlari bo'yich falsafa doktori (PhD) dissertatsiyasi
avtoreferati mundarijasi**

**Оглавление автореферата
диссертации доктора философии ((PhD) по техническим наукам**

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

Xajiyev Lazizbek Ozodovich

Yod-125, yod-131, lutetsiy-177 asosidagi radiofarmatsevtik dori vositalarini nazorat qilish uslublarini ishlab chiqish va ularni validatsiya qilish

3

Xajiev Lazizbek Ozodovich

Разработка методик мониторинга радиофармацевтических препаратов на основе йода-125, йода-131, лютеция-177 и их валидация.....

25

Hajiev Lazizbek Ozodovich

Development of methods for monitoring the quality of radiopharmaceuticals based on iodine-125, iodine-131, lutetium-177 and their validation

39

E'lon qilingan ishlar ro'yxati

Список опубликованных работ

List of published works

42

**YADRO FIZIKASI INSTITUTI HUZURIDAGI ILMIY DARAJALAR
BERUVCHI DSc.02/30.12.2019.FM/T.33.01
RAQAMLI ILMIY KENGASH**

**YADRO FIZIKASI INSTITUTI
“RADIOPREPARAT” DAVLAT KORXONASI**

XAJIYEV LAZIZBEK OZODOVICH

**YOD-125, YOD-131, LUTETSIY-177 ASOSIDAGI
RADIOFARMATSEVTIK DORI VOSITALARINI NAZORAT QILISH
USLUBLARINI ISHLAB CHIQISH VA ULARNI VALIDATSIYA QILISH**

01.04.01 – Eksperimental fizikaning asboblari va usullari

**texnika fanlari bo‘yich falsafa doktori (PhD) dissertatsiyasi
AVTOREFERATI**

Toshkent – 2023

Texnika fanlari bo'yicha falsafa doktori (PhD) dissertatsiyasi mavzusi O'zbekiston Respublikasi Oliy ta'lim, fan va innovatsiyalar vazirligi huzuridagi Oliy attestatsiya komissiyasida B2023.2.PhD/T3553 raqam bilan ro'yxatga olingan.

Doktorlik dissertatsiyasi Yadro fizikasi instituti qoshidagi "Radiopreparat" davlat korxonasida bajarilgan.

Dissertatsiya avtoreferati uch tilda (o'zbek, rus va ingliz (rezyume)) Ilmiy kengashning veb-sahifasida (www.samdu.uz) va "Ziyonet" Axborot ta'lim portalida (www.ziyonet.uz) joylashtirilgan.

Ilmiy rahbar:

Sadikov Ilxam Ismailovich
texnika fanlari doktori, professor

Rasmiy opponentlar:

Xujayev Saydaxmad
texnika fanlari doktori, katta ilmiy xodim

Babayev Baxrom Nurullayevich
kimyo fanlari doktori, professor

Etakchi tashkilot:

**O'zR FA akademik A.S.Sodiqov
nomidagi Bioorganik kimyo instituti**

Dissertatsiya himoyasi Yadro fizikasi instituti huzuridagi DSc.02/30.12.2019.FM/T.33.01 raqamli Ilmiy kengashning 2023-yil "_____" soat _____ dagi majlisida bo'lib o'tadi (Manzil: 100214, Toshkent shahri, Ulug'bek qo'rg'oni, Yadro fizikasi instituti. Tel.: (+998) 71-289-31-41; faks: (+99871) 289-36-65; ye-mail: info@inp.uz).

Dissertatsiya bilan Yadro fizikasi institutining Axborot-resurs markazida tanishish mumkin (_____ raqami bilan ro'yxatga olingan). Manzil: 100214, Toshkent shahri, Ulug'bek qo'rg'oni, Yadro fizikasi instituti. Tel.: (+99871) 289-31-19.

Dissertatsiya avtoreferati 2023-yil "_____" da tarqatildi.
(2023-yil "_____" dagi _____ raqamli reyestr bayonnomasi).

M.Yu.Tashmetov

Ilmiy darajalar beruvchi ilmiy
kengash raisi, f.-m.f.d., professor

O.R.Tojiboyev

Ilmiy darajalar beruvchi ilmiy
kengash ilmiy kotibi, f.-m.f. PhD,
katta ilmiy xodim

E.M.Tursunov

Ilmiy darajalar beruvchi ilmiy
kengash qoshidagi ilmiy seminar raisi
f.-m.f.d, professor

KIRISH (falsafa doktori (PhD) dissertatsiyasi annotatsiyasi)

Dissertatsiya mavzusining dolzarbligi va zaruriyati. Hozirgi kunda butun dunyoda tozaligi yuqori radioaktiv preparatlar ishlab chiqarish va ularni yadro tibbiyotiga tadbiq qilishga katta e'tibor berilmoqda. Zamonaviy fan va texnikaning rivojlanishi ko'p jihatdan yuqori toza radioaktiv preparatlarni olish va sifatini o'rganishning eng so'ngi yutuqlari bilan bog'liq. Shuning uchun bunday radioaktiv preparatlarni olish va ularning sifatini nazorat qilish usullari doimiy takomillashtirishni talab qiladi. Hozirgi vaqtda turli kasalliklarni, xususan, onkologik kasalliklar diagnostikasini radioizotoplarsiz tasavvur qilib bo'lmaydi. Zamonaviy yadro tibbiyoti turli diagnostika va terapevtik usullar bilan ajralib turadi, bu shifokorga radiofarmatsevtik dori vositasi (RFD) yordamida ma'lum bir organning holatiga va kasallanish darajasiga aniq tashxis qo'yish imkoniyatini beradi. Buni jahon yadro tibbiyotida radiofarmatsevtik dori vositalarini qo'llashning statistik yillik o'sishini 10-15 % bilan ko'rsatish mumkin. Bugungi kunda radiofarmatsevtik vositalar bozori yiliga 20 milliard AQSh dollaridan ortiqni tashkil etadi.

Bugungi kunda ruvojlangan mamlakatlarning klinikalariga murojaat qilayotgan bemorlarning har to'rtinchisi radioaktiv nuklidlar yordamida tahlil qilish va davolashga yo'naltiriladi. Shunday muhim va dolzarb radionuklidlar qatoriga ^{125}I , ^{131}I va ^{177}Lu radionuklidlari ham kiradi. Ushbu radionuklidlar asosida olingan radiofarmatsevtik dori vositalar prostata bezi, suyak raki va qalqonsimon bezning turli kasalliklarini davolashda qo'llaniladi. Bu radionuklidlar onkologik kasalliklar terapiyasida qo'llash uchun qulay va istiqbolli hisoblanadi. Radiofarmatsevtik dori vositalarining radionuklid va radiokimyoviy tozaligini davolash samaradorligini belgilaydi hamda bemorga zararli ta'sirni kamaytiradi. Shuningdek, radiofarmatsevtik dori vositalaridan foydalanishning muhim omili radionuklidning o'ziga xos faolligi bo'lib, davolash samaradorligi va yuqori diagnostik aniqlikni olish uchun ishlatiladigan radionuklid miqdorini belgilaydi. Shuning uchun ham ushbu radionuklidlar asosida olingan radiofarmatsevtik dori vositalarining sifatini nazorat qilish usullarini ishlab chiqish va radionuklidlarning o'ziga xos faolligini aniqlash dolzarb muammo hisoblanadi.

O'zbekiston radioaktiv preparatlar ishlab chiqarish bo'yicha dunyoda yetakchi o'rinlardan birini egallaydi. Mamlakatimizda bir qancha noyob va keng qo'llaniladigan 10 dan ortiq radionuklidlar asosida 60 ga yaqin radiofarmatsevtik preparatlar ishlab chiqariladi, shular jumlasiga yod-125, yod-131 va lutetsiy-177 kiradi. Ushbu radionuklidlar asosida tayyorlangan preparatlar dunyoning 14 davlatiga eksport qilinib, ularning tozaligi jihatidan sifatiga alohida e'tibor qaratilmoqda. Shu munosabat bilan hosil bo'lgan radionuklidlarning tozaligini analitik nazorat qilish va radioaktiv preparatlar tarkibini o'ta sezgir analitik usullardan foydalangan holda nazorat qilish dolzarb vazifa sanaladi.

O'zbekiston Respublikasi Prezidentining 2022-yil 28-yanvardagi PF-60-sonli "2022-2026-yillarga mo'ljallangan yangi O'zbekistonning taraqqiyot strategiyasi to'g'risida", 2017-yil 7-noyabrdagi PF-5229-sonli "Farmatsevtika tarmog'ini

boshqarish tizimini tubdan takomillashtirish chora-tadbirlari to'g'risida"gi farmonlari, 2019-yil 21-noyabrdagi PQ-4526-sonli "Yadro fizikasi instituti ilmiy tadqiqot faoliyatini qo'llab-quvvatlash chora-tadbirlari to'g'risida"gi qarorlari hamda mazkur faoliyatga tegishli boshqa me'yoriy-huquqiy hujjatlarda belgilangan vazifalarni amalga oshirishga ushbu dissertatsiya tadqiqoti muayyan darajada xizmat qiladi.

Tadqiqotning respublika fan va texnologiyalar taraqqiyotining ustuvor yo'nalishlariga mosligi. Mazkur tadqiqot respublika fan va texnologiyalari rivojlanishining VII. "Kimyo, kimyoviy texnologiyalar va nanotexnologiyalar" ustivor yo'nalishiga muvofiq bajarilgan.

Muammoning o'rganilganlik darajasi. Radiofarmatsevtik dori vositalarini nazorat qilish uslublarini ishlab chiqish bo'yicha ko'p olimlar tomonidan ilmiy izlanishlar olib borilmoqda, masalan, misrlik (A.E.Mohammed, S.F.Amal, T.I.Ismail, O.S.Mona, F.I.Magda), rossiyalik (I.V.Seliщev, Yu.P.Savochkin, M.I.Mel'nik, T.F.Trepalina), eronlik (H.Yousefnia, A.R.Jalilian, F.Abbasi-Davani), amerikalik (S.Zolghadri, A.Bahrami-Samani, M.Ghannadi-Maragheh, M.Mazidi), o'zbekistonlik (S.Xujayev, S.A.Baytelesov) va boshqa mutaxassislar.

Ular tomonidan yod-125, yod-131 va lutetsiy-177 asosida olingan radiofarmatsevtik dori vositalarining radiokimyoviy tozaligi (RKT) hamda radiokimyoviy aralashmalarining tarkibini yupqa qatlam xromatografiyasi, qog'oz xromatografiyasi va elektroforez yordamida aniqlash usullari ishlab chiqilgan. Biroq bu ishlarda mualliflar, asosan, RKT ni aniqlaganlar, dori vositalarining o'ziga xos faolligini o'lchashga va radionuklidlarning organik moddalar bilan bog'lanishiga deyarli e'tibor berilmagan.

Ishonchliligi, tezkorligi va foydalanish qulayligiga qaramay, ushbu usullar bilan olingan natijalar me'yoriy hujjatlar talablariga javob bermaydi. Ular past aniqlik va sezgirlik bilan ajralib turadi. Shuning uchun mobil fazalar sifatida yanada ilg'or va istiqbolli reagentlardan foydalangan holda ularning aniqligi hamda sezgirligini oshirish mumkin bo'lgan yangi uslublarni ishlab chiqish kerak.

Dissertatsiya tadqiqotining dissertatsiya bajarilgan ilmiy tadqiqot muassasasining ilmiy tadqiqot ishlari rejalari bilan bog'liqligi. Dissertatsiya tadqiqoti "Radiopreparat" davlat korxonasi "2017-2021-yillar davrida yangi texnologiyalarni yaratish va mavjud texnologiyalarni takomillashtirish" ilmiy tadqiqot dasturining 2017-yil 14-martdagi 04/17-sonli "Yod-125 va Yod-131 radionuklidlari asosidagi substansiyalarning radiokimyoviy tozaligi va solishtirma radioaktivligini aniqlash uslublarini ishlab chiqish", 2018-yil 16-maydagi 06/18-sonli "Lutetsiy-177 radionuklidi asosidagi substansiyaning radiokimyoviy tozaligi va solishtirma radioaktivligini aniqlash uslublarini ishlab chiqish", 2021-yil 7-sentabrdagi 09/21-sonli "Tashuvchisiz yod-131 tutgan natriy yodid eritmasi", "Tashuvchisiz yod-125 tutgan natriy yodid eritmasi", "Tashuvchisiz lutetsiy-177 tutgan lutetsiy xlorid ($^{177}\text{LuCl}_3$)" substansiyalarining radiokimyoviy tozaligi va solishtirma radioaktivligini aniqlash uslublarining validatsiyasi" texnik topshiriqlari doirasida bajarilgan.

Tadqiqotning maqsadi yod-125, yod-131 va lutetsiy-177 asosidagi radiofarmatsevtik dori vositalarining radiokimyoviy tozaligi hamda solishtirma radioaktivligini aniqlashning ekspress, yuqori sezgir va ishonchli uslublarini ishlab chiqish hamda validatsiya qilishdan iborat.

Tadqiqotning vazifalari:

yod-125, yod-131 va lutetsiy-177 asosidagi radiofarmatsevtik dori vositalarining tozaligini nazorat qilishning mavjud usullarini tahlil qilish;

^{125}I , ^{131}I va ^{177}Lu radionuklidlarini analitik nazorat qilishning sezgir hamda iqtisodiy kam xarajat usullarini tanlash;

yod-125, yod-131 va lutetsiy-177 asosidagi radiofarmatsevtik dori vositalarining radiokimyoviy tozaligini elektroforez, yupqa qatlam va qog'oz xromatografiya usullari yordamida aniqlash uslublarini ishlab chiqish;

preparatlardagi yod-125, yod-131 va lutetsiy-177 radionuklidlarining mikromiqdorini spektrofotometrik usulda aniqlash;

lutetsiy-177 radionuklidning o'ziga xos faolligini aniqlash uslubini ishlab chiqish.

Tadqiqotning obyektini yod-125, yod-131 va lutetsiy-177 radionuklidlari tashkil etadi.

Tadqiqotning predmeti bo'lib ^{125}I , ^{131}I va ^{177}Lu radionuklidlarning radiokimyoviy tozaligi va solishtirma radioaktivligi hisoblanadi.

Tadqiqotning usullari: eksperimental yadro fizikasi, radiokimyo va yadro analitikasi usullari, jumladan, yupqa qatlam xromatografiyasi, qog'oz xromatografiyasi, elektroforez va ultrabinafsha spektrofotometriya usullari.

Tadqiqotning ilmiy yangiligi quyidagilardan iborat:

fosfatli bufer va natriy karbonat eritmasidan foydalangan holda natriy yodid shaklidagi tahlil vaqtini 4-6 soatdan 40-50 minutgacha qisqartirish hamda tozalikni aniqlash darajasini 99 %dan 99,5 %gacha oshirish imkonini beruvchi yod-125 radionuklidining radiokimyoviy tozaligini elektroforetik aniqlash uslubini ishlab chiqilgan;

birinchi marta yonaki reaksiyalar mahsulotlarining salbiy ta'sirini yo'qotish hamda yod-125 va yod-131 radionuklidlarining solishtirma radioaktivligini mos ravishda 2,2 % hamda 2,7 % xatolik bilan aniqlash imkonini beruvchi uslublar ishlab chiqarilgan;

qog'oz xromatografiyasi yordamida mahsulotlarning tozaligini aniqlashning yuqori chegarasini 92,5 %dan 99,2 %gacha oshirishga imkon beruvchi natriy yodid ko'rinishidagi yod-131 radionuklidining radiokimyoviy tozaligini aniqlash tartibi ishlab chiqilgan;

birinchi marta yupqa qatlam va qog'oz xromatografiyasi yordamida preparatning radiokimyoviy tozaligini 0,048 % nisbiy xatolik hamda 0,09 % umumiy noaniqlik bilan 99,7 %gacha aniqlash imkonini beruvchi lutetsiy xlorid ko'rinishidagi lutetsiy-177 ning radiokimyoviy tozaligini aniqlash uslublari ishlab chiqarilgan;

birinchi marta Arsenazo III yordamida lutetsiy-177 radionuklidining solishtirma radioaktivligini 3,28 % xatolik bilan aniqlash imkonini beruvchi spektrofotometrik uslub ishlab chiqilgan.

Tadqiqotning amaliy natijalari quyidagilardan iborat:

birinchi marta natriy yodid shaklidagi yod-125 radionuklidining tozaligini aniqlash uchun Bolton-Xanter, adrenokortikotropingipotalamus va laktoperoksidaza eritmasi qo'llanilgan hamda elementar yod molekularining ta'sirini yo'qotish, shuningdek, yodid ionining organik makromolekulalar bilan o'zaro bog'lanish darajasini aniqlash imkoniyati ochib berilgan;

radiokimyoviy tozalikni o'lchash noaniqligining instrumental komponentining intervallarni statistik hisoblash tezligiga va radiometrning aniqlik xususiyatlariga bog'liqligi aniqlangan hamda 0,5 %dan kam o'lchov noaniqligiga erishish imkoniyati ko'rsatilgan.

Tadqiqot natijalarining ishonchliligi olingan radionuklidlarning metrologik xususiyatlarini aniqlash bo'yicha barcha ishlab chiqilgan uslublar Texnik jihatdan tartibga solish agentligi huzuridagi "O'zbekiston akkreditatsiya markazi" Davlat unitar korxonasi tomonidan taklif etilgan metodologiya bo'yicha validatsiya qilinganligi bilan tasdiqlanadi.

Tadqiqot natijalarining ilmiy va amaliy ahamiyati. Natijalarning ilmiy ahamiyati radiofarmatsevtik dori vositalarini o'rganish va sifatini nazorat qilish uslublarini, metrologik tavsiflarini takomillashtirishdan iborat bo'lib, olingan natijalar ularning radiokimyoviy tozaligi va solishtirma radioaktivligini tez, ishonchli va yuqori sezuvchanlik bilan aniqlash imkonini beradi.

Natijalarining amaliy ahamiyati shundan iboratki, radiofarmatsevtik preparatlarning sifatini analitik nazorat qilishning ishlab chiqilgan usublari yod-125, yod-131, lutetsiy-177 asosidagi radiofarmatsevtik dori vositalarining sifatini oshirish, tozaligini aniqlash darajasini oshirish va yangi radiofarmatsevtik dori vositalarini ishlab chiqarishda foydalaniladi.

Tadqiqot natijalarining joriy qilinishi. Radiofarmatsevtika vositalarining sifatini nazorat qilish uslublarini ishlab chiqish bo'yicha olingan asosiy natijalar "Radiopreparat" davlat korxonasida yod-125, yod-131 va lutetsiy-177 radionuklidlari asosidagi radiofarmatsevtik preparatlar hamda substansiyalar ishlab chiqarishga joriy etilgan ("Radiopreparat" davlat korxonasining 2023-yil 1-martdagi dalolatnomasi asosidagi O'zR Fanlar akademiyasining 2023-yilning 7-iyuldagi №2/1255-1450-sonli xati), xususan:

natriy yodid shaklidagi yod-125 radionuklidining radiokimyoviy tozaligini fosfat bufer va natriy karbonat eritmalaridan foydalangan holda elektroforetik aniqlash uslubi;

yod-125 va yod-131 radionuklidlarining solishtirma radioaktivligini aniqlashning spektrofotometrik uslubi;

natriy yodid shaklidagi yod-131 radionuklidining radiokimyoviy tozaligini aniqlashning qog'oz xromatografiya uslubi;

lutetsiy xlorid shaklidagi lutetsiy-177 radionuklidining radiokimyoviy tozaligini aniqlashning yupqa qatlam va qog'oz xromatografiya uslubi;

Arsenazo-III reaktivi yordamida lutetsiy-177 radionuklidining solishtirma radioaktivligini aniqlashning spektrofotometrik uslubi.

Ishlab chiqilgan usullarning qo'llanilishi O'zbekiston Respublikasi klinikalarida foydalanish uchun sifatli va foydalanishga tayyor radiofarmatsevtik dori vositalarini hamda radioaktiv moddalarni ishlab chiqarish va eksportga sotish imkonini bergan.

Tadqiqot natijalarining aprotatsiyasi. Tadqiqot natijalari 6 ta xalqaro va respublika ilmiy-amaliy anjumanlarida ma'ruza qilingan hamda muhokamadan o'tgan.

Tadqiqot natijalarining e'lon qilinishi. Dissertatsiya mavzusi bo'yicha jami 11 ta ilmiy ish chop qilingan, jumladan, 4 ta ilmiy maqola dissertatsiyaning asosiy ilmiy natijalarini chop etish uchun Oliy attestatsiya komissiyasi tomonidan tavsiya etilgan ilmiy jurnallarda, shulardan, 2 tasi xorijiy ilmiy jurnallarda.

Dissertatsiyaning tuzilishi va hajmi. Dissertatsiya kirish, to'rtta bob, xulosa, foydalanilgan adabiyotlar ro'yxati va ilovalardan iborat. Dissertatsiyaning asosiy hajmi 117 betni tashkil etadi.

DISSERTATSIYANING ASOSIY MAZMUNI

Kirish qismida dissertatsiya mavzusining dolzarbligi va zarurati asoslangan, ishning maqsadi va vazifalari shakillantirilgani, tadqiqot obyekti, predmeti va usullari tavsiflangan, tadqiqotning O'zbekiston Respublikasida fan va texnologiyalar taraqqiyoti rivojlanishining ustuvor yo'nalishlariga muvofiqligi ko'rsatib berilgan, tadqiqotning ilmiy yangiligi va amaliy natijalari keltirilgan, olingan natijalarning ishonchliligiga asoslangan, nazariy va amaliy ahamiyati yoritilgan, tadqiqot natijalarini joriy etilishi, ishning aprotatsiyasi, nashr etilganligi va dissertatsiyaning tuzilishi to'g'risida qisqacha ma'lumot berilgan.

Dissertatsiyaning **“Yod-125, yod-131 va lutetsiy-177 radionuklidlarining qo'llanilishi hamda ularning sifatini nazorat qilishning zamonaviy usullari”** nomli birinchi bobida yadro tibbiyotida radiofarmatsevtik dori vositalaridan, shu jumladan, yod-125, yod-131 va lutetsiy-177 asosidagi radiofarmatsevtik dori vositalaridan foydalanish sohalari, bu radiofarmatsevtik dori vositalarini olish, tozalash va radiokimyoviy tozaligini nazorat qilish, ularning solishtirma radioaktivligini o'lchash usullari bo'yicha chop etilgan adabiyotlar sharhi keltirilgan. Ushbu bobning hulosa qismida adabiyotlarda keltirilgan natijalarning tahliliga asoslanib kelgusi tadqiqotlarning vazifalari belgilab berilgan.

Tadqiqotning **“Tadqiqotning usullari va obyektlari”** nomli ikkinchi bobida tadqiqot usullari, materiallar, reaktivlar, qurilmalar, o'lchash uskunalarning tavsiflari, tajribalarni bajarish tartibi, uskunalarni tahlilga tayyorlash va o'lchash usullari, shuningdek, o'lchov tartibini tasdiqlash va noaniqliklarni hisoblash formulalari keltirilgan.

Dissertatsiyaning **“Yod-125 va yod-131 radionuklidlari asosidagi radiofarmatsevtik dori vositalarining analitik nazorati”** deb nomlangan uchinchi bobida yod-125 va yod-131 radionuklidlari asosidagi

radiofarmpreparatlarning radiokimyoviy tozaligi, solishtirma radioaktivligi, yuqori makromolekulalar bilan sifatini nazorat qilishning maqbul usullari o'rganildi va validatsiya qilindi.

Radiofarmpreparatlarning radiokimyoviy tozaligi yupqa qatlam xromatografiyasi, qog'oz xromatografiyasi va elektroforez usullari yordamida o'rganildi, natijalar olindi va tahlil etildi.

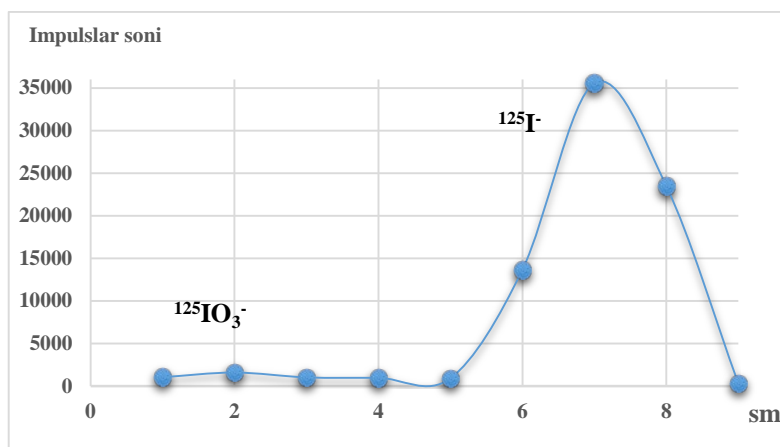
Yupqa qatlam xromatografiya usullari yordamida yod-125 va yod-131 radionuklidlari asosidagi radiofarmpreparatlarning radiokimyoviy tozaligi o'rganildi.

Bu usulda alyuminiy plastinkadagi Merck Silica Gel-60 va harakatlanuvchi faza sifatida n-butanol:sirka kislotasi:suv (4:1:1) nisbatdagi aralashmasidan foydalanildi. R_f -qiymati $^{125}\text{I}^-$ va $^{125}\text{IO}_3^-$ ionlari uchun mos ravishda 0,9 hamda 0,2 ga teng. Bu usul bilan preparatning radiokimyoviy tozaligi o'rganildi va tahlil qilindi. Olingan o'lchov natijasi 1-rasmda keltirilgan.

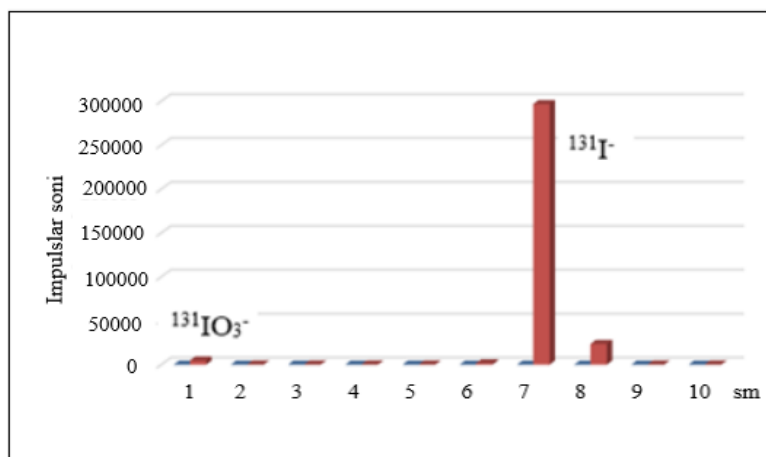
1-rasmdan ko'rishimiz mumkinki, $^{125}\text{I}^-$ ionlari xromatogrammaning bir nuqtasida bir tekis harakat qilmasligini tasdiqlaydi, shu usulda o'lchangan preparatning radiokimyoviy tozaligi $92,5 \pm 0,85$ % dan oshmaydi. Shuning uchun, bu usul bilan olingan natijalar me'yoriy hujjat talablariga javob bermaydi, bu esa radiokimyoviy tozalikni aniqlashning boshqa usulini ishlab chiqishni talab qildi.

Ushbu usulda Merck Silica Gel-60 alyuminiyli plastinka va harakatlanuvchi faza sifatida xloroform:metanol:ammoniy gidroksidi (6:3,5:0,5) nisbatdagi aralashmasidan foydalanildi. R_f -qiymati $^{131}\text{I}^-$ va $^{131}\text{IO}_3^-$ ionlari uchun mos ravishda 0,7 va $0,1 \pm 0,02$ ga teng. Bu usul bilan preparatning radiokimyoviy tozaligi o'rganildi va tahlil qilindi. Olingan o'lchov natijasi 2-rasmda keltirilgan.

Tajriba natijalaridan ko'rinib turibdiki, yod-131 li natriy yodid preparatining radiokimyoviy tozaligi $99,2 \pm 0,2$ % ni tashkil etdi (2-rasm).



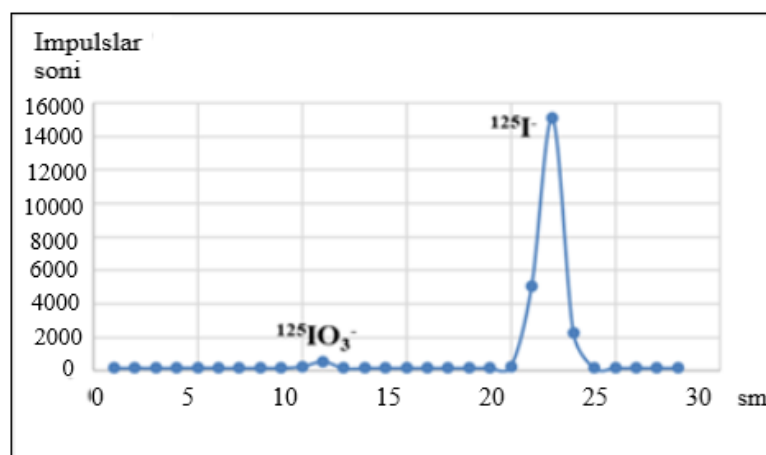
1-rasm. Yod-125 tutgan natriy yodid preparatining yupqa qatlamli xromatogrammasi



2-rasm. Yod-131 tutgan yodid va yodat ionlarining yupqa qatlamli xromatogrammadagi taqsimlanishi

Qog'oz xromatografiya usullari yordamida yod-125 va yod-131 radionuklidlari asosidagi radiofarmpreparatlarning radiokimyoviy tozaligi o'rganildi.

Qog'oz xromatografiya usuli yordamida radiokimyoviy tozalikni aniqlashda tavsiya etilgan usul bo'yicha ko'tariluvchi qog'oz xromatografiya usuli qo'llanildi. Bu usulda harakatlanmaydigan faza sifatida Whatman №1 xromatografik qog'oz va harakatlanuvchi faza sifatida metanol:suv (3:1) aralashmasi ishlatildi. Xromatografik jarayon yopiq kamerada 4-6 soat davomida amalga oshiriladi. Yod ionlari harakatining R_f -qiymatlari quyidagicha: asosiy yodid $^{125}\text{I}^-$ va nopok yodat $^{125}\text{IO}_3^-$ ionlari uchun mos ravishda 0,8 hamda 0,4. Olingan o'lchov natijalari 3-rasmda keltirilgan.

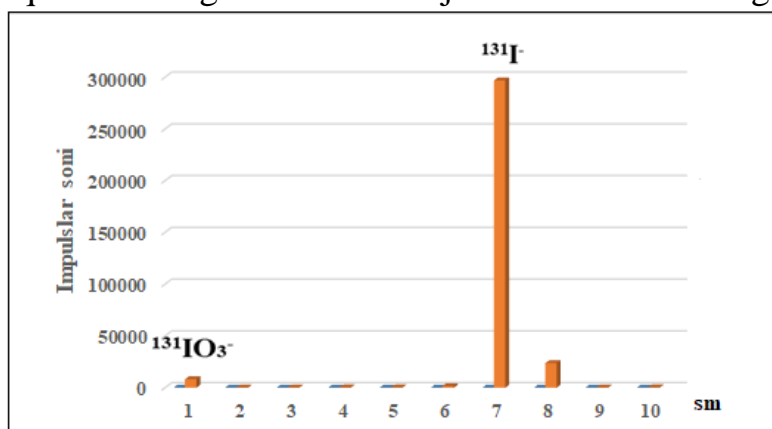


3-rasm. Yod-125 tutgan natriy yodid preparatining qog'oz xromatografiyasi usuli bilan olingan xromatogrammasi

Tajriba natijalaridan ko'rinib turibdiki, yod-125 tutgan natriy yodid preparatining radiokimyoviy tozaligi $99,0 \pm 0,45$ %ni tashkil qildi, ammo xromatografiya jarayoni kamida 5 soat davom etdi, bu esa foydalanishni cheklovchi omillardan biridir. Shuning uchun radiofarmatsevtik dori vositalarining

radiokimyoviy tozaligini aniqlash uchun tezkor, aniq va takrorlanadigan usullarni ishlab chiqishni talab qildi.

Qog'oz xromatografiya usuli yordamida radiokimyoviy tozalikni aniqlashda tavsiya etilgan uslub bo'yicha ko'tariluvchi qog'oz xromatografiya usuli qo'llanildi. Bu uslubda xarakterlanmaydigan faza sifatida Whatman 3MM xromatografik qog'oz va harakatlanuvchi faza sifatida n-butanol: sirka kislotasi:suv (7,5:3:1,5) aralashmasi ishlatildi. Xromatografik jarayon yopiq kamerada 40 minut davomida amalga oshirildi. Yod ionlari harakatining R_f -qiymatlari quyidagicha: asosiy yodid $^{131}\text{I}^-$ va yonaki yodat $^{131}\text{IO}_3^-$ ionlari uchun mos ravishda $0,7 \pm 0,02$ hamda $0,1 \pm 0,02$ ga teng. Bu usul bilan preparatning radiokimyoviy tozaligi o'rganildi va tahlil qilindi. Olingan o'lchov natijasi 4-rasmda keltirilgan.



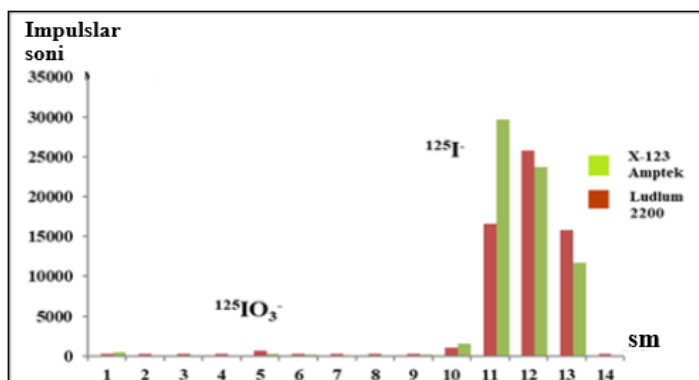
4-rasm. Yod-131 tutgan natriy yodid preparatining xromatogrammasi

Tajriba natijalaridan ko'rinib turibdiki, yod-131 tutgan natriy yodid preparatining radiokimyoviy tozaligi $99,2 \pm 0,2$ %ni tashkil etdi.

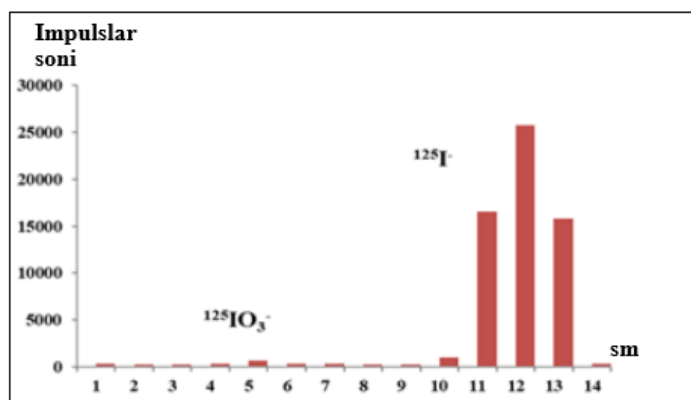
Elektroforetik aniqlash usuli yordamida yod-125 va yod-131 radionuklidlari asosidagi radiofarmpreparatlarning radiokimyoviy tozaligi o'rganildi.

Xromatografiya jarayoni elektroforezda olib borilganda yodid va yodat ionlarining ajralishi aniq chegaraga ega bo'lib jarayon tez ketadi. Shu sababli yod-125 va yod-131 asosidagi radiofarmpreparatlarining radiokimyoviy tozaligini aniqlashda elektroforez yordamida olib borildi. Bu usulda elektrolitlar sifatida fosfat bufer eritmasi $\text{pH}=7,0 \pm 0,2$ va natriy karbonat eritmasi $\text{pH} = 10,6 \pm 0,2$ ishlatildi. Xromatografik jarayon elektroforez yordamida, "S" markali 15×250 mm o'lchamdagi xromatografik qog'ozda 50 min davomida olib borildi. Yod ionlari harakatining R_f -qiymatlari quyidagicha: asosiy yodid $^{125}\text{I}^-$ va $^{131}\text{I}^-$, yonaki yodat $^{125}\text{IO}_3^-$ va $^{131}\text{IO}_3^-$ ionlari uchun mos ravishda $0,7-0,9$ hamda $0,3-0,4$ ga teng. Olingan elektroforegrammalar 5,6,7-rasmlarda keltirilgan. Elektroforegrammalar X-123 Amtek va Ludlum 2200 uskunalarda o'lchandi hamda natijalar solishtirildi.

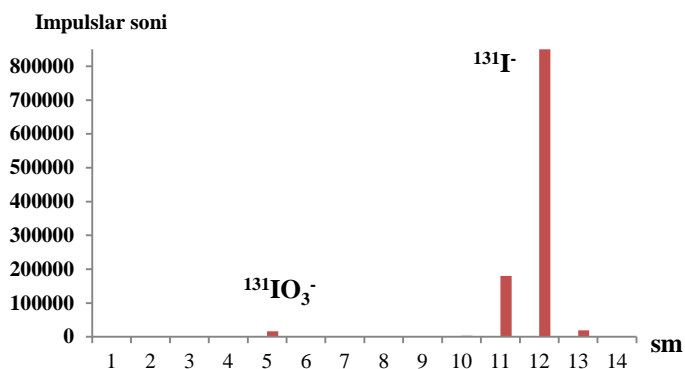
Gistogrammalardan ko'rinib turibdiki, elektroforegrammadagi komponentlarning ajralishi aniq, ya'ni $^{125}\text{I}^-$, $^{131}\text{I}^-$ va $^{125}\text{IO}_3^-$, $^{131}\text{IO}_3^-$ cho'qqilari orasidagi masofa kamida 4 sm ni tashkil qildi, natijada, xatolik kamaydi. Shuning uchun bu usulning ishonchliligi yuqori.



5-rasm. Asosiy yodid ion ($^{125}\text{I}^-$) va yonaki yodat ion ($^{125}\text{IO}_3^-$)ning elektroforegramma bo‘ylab taqsimlanishi (fosfat bufer eritmasi pH-7,0±0,2)



6-rasm. Asosiy yodid ion ($^{125}\text{I}^-$) va yonaki yodat ion ($^{125}\text{IO}_3^-$)ning elektroforegramma bo‘ylab taqsimlanishi (natriy karbonat eritmasi pH-10,6±0,2)



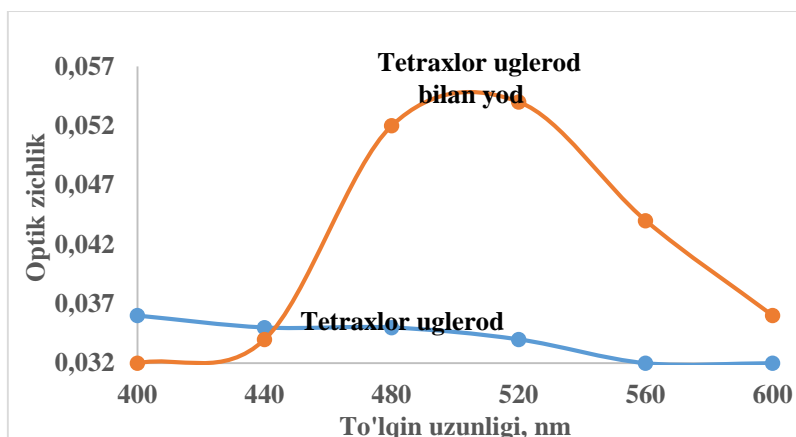
7-rasm. Yod-131 li natriy yodid preparatining elektroforegrammasi

Yod-125 va yod-131 asosidagi radiofarmpreparatlarining radiokimyoviy tozaligi 99,5±0,4 % hamda 99,5±0,2 %ni tashkil etdi. Bu usul yod-125 va yod-131 tutgan natriy yodid preparatining radiokimyoviy tozaligini aniqlash uchun tanlab olindi.

Radiofarmatsevtik dori vositasidagi yod-125 radionuklidining solishtirma radioaktivligi spektrofotometrik usul yordamida aniqlandi.

Yod-125 radionuklidining solishtirma radioaktivligini aniqlash uchun MRC UV-11 spektrofotometr va tetraxlor ugleroddan foydalanildi. Tetraxlor uglerodda molekulyar yod eritmasining maksimal yutilish spektrini aniqlash uchun turli

to'liqin uzunliklaridagi optik zichligi o'lchandi. Olingan natijalardan tetraaxlor uglerodda molekulyar yodning maqsimal yutilish spektri 520 nm ekani aniqlandi. Tadqiqot natijalari 8-rasmda keltirilgan. C_I , mkg/l: 1-0; 2-1,2 ($C_{KI} = 1 \cdot 10^{-4}$, $C_{H_2SO_4} = 0,03 M$, $C_{KIO_3} = 0,025 M$, $t_{KOHT} = 5 minut$).



8-rasm. Tetraaxlor uglerod va yod tutgan tetraaxlor uglerodning maksimal yutilish spektri

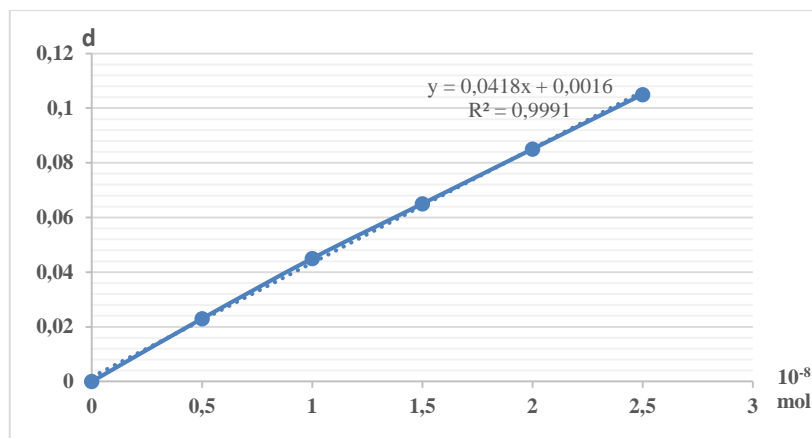
Graduirovka grafigini tuzish uchun namunalar sig'imi 25 ml bo'lgan oltita raqamlangan o'lchov kolbalarida tayyorlandi. Kaliy yodidning ($KI 1 \cdot 10^{-4}$ моль/л) standart eritmasidan ma'lum miqdori (1-jadval) o'lchov kolbalariga qo'yildi. Faqat oltinchi kolbaga standart eritma qo'shilmaydi (nazorat tajriba). Har bir eritmaning optik zichligi 520 nm to'liqin uzunligida, eni 1 sm bo'lgan kyuvetalarda o'lchandi. 9-rasmda optik zichlikning eritmadagi yod konsentratsiyasiga bog'liqligi ko'rsatilgan.

1-jadval

Kaliy yodidning standart eritmasi optik zichligining yod konsentratsiyasiga bog'liqligi (n=6, P=0,95)

Kolbaning tartib raqami	1	2	3	4	5
KI eritmasining hajmi 1×10^{-4} mol/l, ml	0,05	0,10	0,15	0,20	0,25
Miqdori Γ , $\times 10^{-8}$ mol	0,5	1,0	1,5	2,0	2,5
Optik zichlik, d	0,023 \pm 0,0027	0,045 \pm 0,0024	0,065 \pm 0,0027	0,085 \pm 0,0028	0,105 \pm 0,0014
s^2	6,76 \times 10^{-6}	5,29 \times 10^{-6}	6,76 \times 10^{-6}	7,29 \times 10^{-6}	1,69 \times 10^{-6}
s	0,0026	0,0023	0,0026	0,0027	0,0013
SKO	0,00236				
r	0,9995				
ACh, 10^{-8} mol	0,19				
ATD, 10^{-8} mol	0,5-2,5				
NX	11,7%	5,3%	4,15%	3,3%	1,33%

Eslatma: s^2 -dispersiya, s-standart og'ish, r-korrelyatsiya koeffitsiyenti, ACh- aniqlash chegarasi, ATD – aniqlangan tarkiblar diapazoni, NX – nisbiy xato, $\pm \Delta X$ – cheklovchi xatolar, t (P, f) – St'yudent koeffitsiyenti – 2,57.



9-rasm. Eritma optik zichligining yod konsentratsiyasiga bog‘liqlik grafigi

Yod-125 bilan nishonlangan natriy yodid preparatining tahlil qilingan eritmasining optik zichligini o‘lchash kalibrlash namunalari optik zichligini o‘lchash bilan parallel ravishda amalga oshirildi va yod-125 ning quyidagi formula yordamida hisoblangan solishtirma radioaktivligi 17,02 Ci/mg ekanligi aniqlandi.

$$UA_{I_{125}} = \frac{A_v \times V}{125 \times 1000 \times n} (Ci/mg)$$

bunda A_v – preparat namunaning xajmiy radioaktivligi, Ci/ml;

V – preparat namunaning hajmi, ml; n – namunadagi ^{125}I ning miqdori, mol;

125 – yod-125 atom massasi; 1000 – mikrogramni milligramga o‘tkazish koeffitsiyenti.

$$UA = \frac{1,3 \times 0,01}{125 \times 1000 \times 0,611 \times 10^{-8}} = 17,02 Ci/mg$$

Topilgan solishtirma radioaktivlikning nazariy hisoblangan solishtirma radioaktivlikdan chetlanishi quyidagi formula bo‘yicha aniqlanadi.

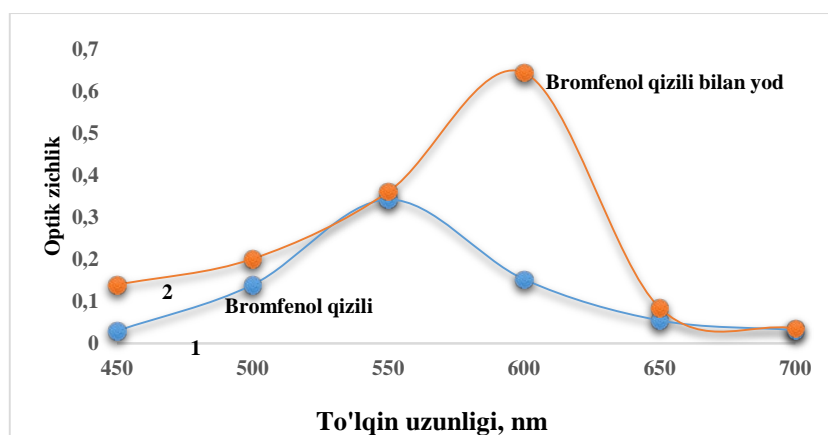
$$b = \frac{|\bar{x} - x_{ref}|}{x_{ref}} \cdot 100\% = \frac{|17,02 - 17,4|}{17,4} \cdot 100\% = 2,2 \%$$

\bar{x} – yod-125 solishtirma radioaktivligining o‘rtacha arifmetik qiymati; x_{ref} – yod-125 ning nazariy solishtirma radioaktivligi.

Olingan natijalardan ko‘rishimiz mumkinki nazariy natijadan chetlanish $\pm 2,2 \%$ ni tashkil qildi.

Radiofarmatsevtik dori vositasidagi yod-131 radionuklidining solishtirma radioaktivligi spektrofotometrik usul yordamida aniqlandi.

Yod-131 radionuklidining solishtirma radioaktivligini aniqlash uchun MRC UV-11 spektrofotometr va bromfenol qizilidan foydalanildi. Bromfenol qizilida yod eritmasining maksimal yutilish spektrini aniqlash uchun turli to‘lqin uzunliklarida optik zichlik o‘lchandi. Olingan natijalar shuni ko‘rsatdiki, bromfenol qizilida yodning maqsimal yutilish spektri 582 nm ga teng bo‘ldi. Tadqiqot natijalari 10-rasmda keltirilgan. Konsentratsiya Γ , mg: 1-0; 2-0,02 ($C_{KI} = 5 \cdot 10^{-5}$, $C_{atsetat\ bufer} = 6,8 \%$, $C_{Br.fenol.qizili} = 0,012 \%$, $t_{KOHT} = 30$ minut).



10-rasm. Bromfenol qizili va bromfenol qizilining yodli eritmasining maqsimal yutilish spektri

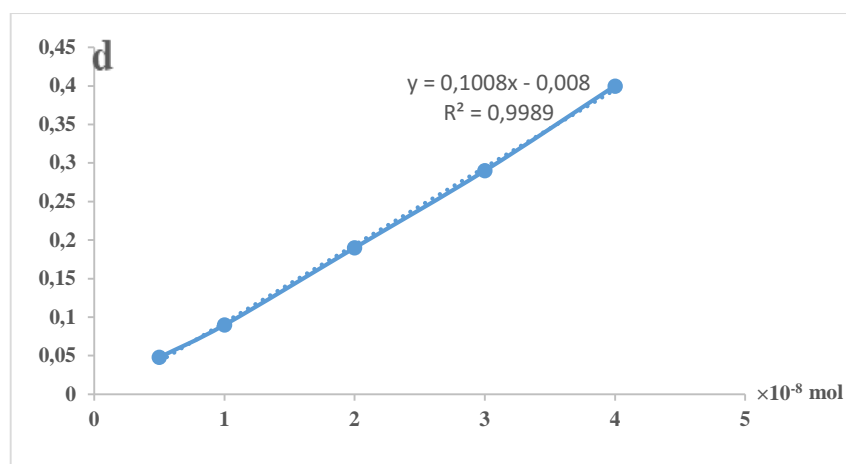
Graduirovka grafigini tuzish uchun namunalar sig'imi 25 ml bo'lgan oltita raqamlangan o'lchov kolbalarida tayyorlandi. Kaliy yodidning standart eritmasidan 2-jadvalda ko'rsatilgan miqdorlarda o'lchov kolbalariga qo'shildi (6-kolbadan tashqari). Har bir eritmaning optik zichligi 582 nm to'lqin uzunligida, eni 1 sm bo'lgan kyuvetalarda o'lchandi. 11-rasmda optik zichlikning eritmadagi yod konsentratsiyasiga bog'liqlik natijalari ko'rsatilgan.

2-jadval

Kaliy yodidning standart eritmasi optik zichligining yod konsentratsiyasiga bog'liqligi (n=6, P=0,95)

Kolbaning tartib raqami	1	2	3	4	5
KI eritmasining hajmi 5×10^{-5} mol/l, ml	0,1	0,2	0,4	0,6	0,8
Miqdori Γ , $\times 10^{-8}$ mol	0,5	1,0	2,0	3,0	4,0
Optik zichlik, d	0,048 \pm 0,000663	0,09 \pm 0,0007	0,19 $\pm 0,00147$	0,29 $\pm 0,00148$	0,4 $\pm 0,00148$
s^2	$3,99 \times 10^{-7}$	$4,51 \times 10^{-7}$	$1,96 \times 10^{-6}$	$1,988 \times 10^{-6}$	$1,99 \times 10^{-6}$
s	0,000632	0,000672	0,0014	0,00141	0,001414
SKO	0,00585				
r	0,999				
ACh, 10^{-8} mol	0,193				
ATD, 10^{-8} mol	0,5-4,0				
NX	1,38%	0,8%	0,77%	0,51%	0,37%

Eslatma: s^2 – dispersiya, s – standart og'ish, r – korrelyatsiya koeffitsiyenti, Ach – aniqlash chegarasi, ATD – aniqlangan tarkiblar diapazoni, NX – nisbiy xato, $\pm \Delta X$ – cheklovchi xatolar, t (P, f) – St'yudent koeffitsiyenti – 2,57.



11-rasm. Eritmaning optik zichlikining yod konsentratsiyasiga bog‘liqlik grafigi

Yuqorida keltirilgan graduirovka grafigi yordamida topilgan yod-131 bilan nishonlangan natriy yodid preparatining konsentratsiyasidan foydalanib topilgan solishtirma radioaktivlik 120,2 Ci/mg ni tashkil etdi.

$$b = \frac{|\bar{x} - x_{ref}|}{x_{ref}} \cdot 100\% = \frac{|120,2 - 123,56|}{123,56} \cdot 100\% = 2,7 \%$$

Topilgan solishtirma radioaktivlikning nazariy hisoblangan qiymatdan chetlanishi esa 2,7 % ga teng bo‘ldi.

Yod-125 radionuklidning biologik makromolekulalar, jumladan, Adrenokortikotropin gipotalamus (AKTG), Bolton-Xanter (BX), Laktoperoksidaza (LP)lar bilan bog‘lanishi o‘rganildi.

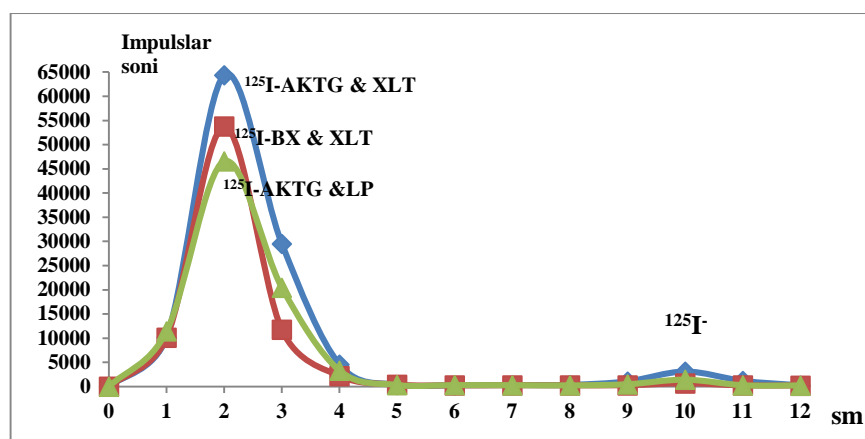
Bu biologik makromolekulalar asosidagi aralashmalar termostatta 37 °S haroratida 15 minut inkubatsiyaga qo‘yildi. Keyin har bir reaksiya aralashmasi elektroforez uskunasiga joylashtirildi va jarayon 50 daqiqa davom etdi. Olingan elektroforegramma xona haroratida quritildi va 1 sm dan kesib, yod-125 ning makromolekulalari bilan bog‘lanishi γ -radiometrik uskuna bilan 10 soniya davomida o‘lchandi. R_f qiymati: makromolekula bilan bog‘langan ^{125}I ionlari 0,0-0,4; bog‘lanmagan ^{125}I ionlari $0,9 \pm 0,02$.

Bog‘lanish darajasini hisoblash uchun makromolekulaga bog‘langan asosiy ^{125}I ionlariga to‘g‘ri keladigan impulslar cho‘qqisining aralashma shaklidagi (bog‘lanmagan) ^{125}I ioniga nisbati.

$$D_{CB} = \frac{\sum_{pik}}{\sum_{umumiy}} \times 100\%$$

bunda \sum_{pik} – ^{125}I -makromolekulaning impulslar yig‘indisi; \sum_{umumiy} – umumiy impulslar yig‘indisi; D_{CB} – bog‘lanish darajasi.

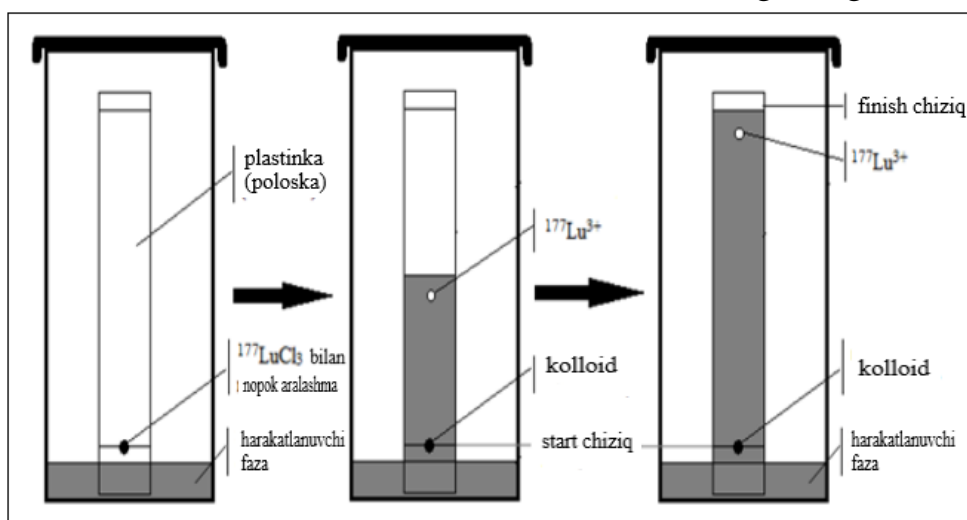
O‘lchash natijasi 12-rasmda keltirilgan.



12-rasm. ^{125}I -makromolekulaning elektroforegramma uzunligi bo'yicha taqsimlanish gistogrammasi

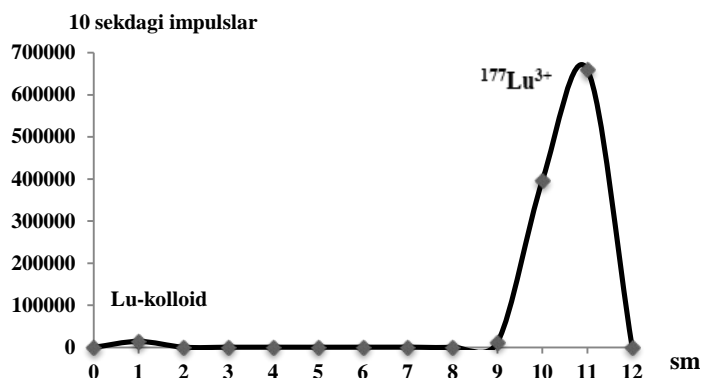
Shunday qilib, ishlab chiqilgan usullar bo'yicha suyuq elektroforez va gamma-radiometriyadan foydalangan holda turli xil oqsillar hamda peptidlarning makromolekulalarini nishonlashda yod-125 radionuklidining bog'lanish darajasini o'rganish shuni ko'rsatdiki, barcha o'rganilayotgan makromolekulalar uchun bog'lanish darajasi ($n=6$ va $P=0,95$ bo'lganda) 90 %dan ortiq.

Dissertatsiyaning "**Lutetsiy-177 radionuklidi asosidagi radiofarmatsevtik dori vositalarining analitik nazorati**" deb nomlangan to'rtinchi bobida lutetsiy-177 radionuklidi asosidagi radiofarmopreparatning radiokimyoviy tozaligi, solishtirma radioaktivligini nazorat qilishning maqbul usullari o'rganildi va validatsiya qilindi. Radiokimyoviy tozalikni aniqlash uchun Merck Silica Gel-60 alyuminiyli plastinkadagi yupqa qatlamli xromatografiya usuli qo'llanildi. Bunda harakatlanuvchi faza sifatida 0,1 M natriy sitrat eritmasidan foydalanildi. Yupqa qatlamli xromatografiya jarayonining sxemasi 13-rasmda ko'rsatilgan. R_f -qiymati $^{177}\text{Lu}^{3+}$ va kolloid uchun mos ravishda 0,9-1,0 hamda $0\pm 0,02$ ga teng.



13-rasm. Yupqa qatlamli xromatografiya bo'yicha RKT tahlil jarayonining sxemasi

Bu uslub bilan preparatning radiokimyoviy tozaligi o'rganildi va tahlil qilindi. Olingan o'lchov natijasi 14-rasmda keltirilgan.

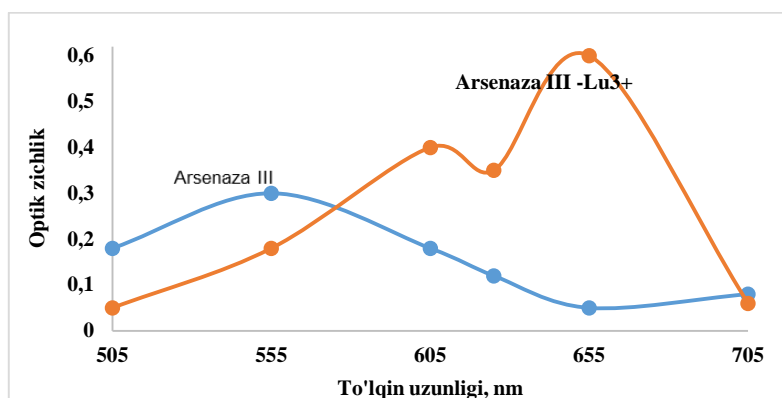


14-rasm. Lutetsiy-177 li lutetsiy xlorid preparatini olish uchun olingan xromatogrammalar

Olingan natijalar asosida lutetsiy-177 tutgan lutetsiy xlorid preparatining topilgan radiokimyoviy tozaligi $99,7 \pm 0,18$ % ni tashkil etdi.

Lutetsiy-177 radionuklidi asosidagi radiofarmatsevtik preparatning solishtirma radioaktivligi spektrofotometrik usul yordamida aniqlandi.

Lutetsiy-177 radionuklidining solishtirma radioaktivligini aniqlash uchun MRC UV-11 spektrofotometr va Arsenaza III dan foydalanildi. Arsenaza III da lutetsiy eritmasining maksimal yutilish spektrini aniqlash uchun turli to'liq uzunliklarida optik zichlik o'lchandi. Olingan natijalar shuni ko'rsatdiki, Arsenaza III da lutetsiyning maqsimal yutilish spektri 655 nm ni tashkil etdi. Tadqiqot natijalari 15-rasmda keltirilgan.



15-rasm. Arsenaza III va lutetsiyning Arsenaza III bilan kompleksining maqsimal yutilish spektri. Lu³⁺ ning miqdori, mkg: 1-0; 2-2,5 ($C_{Lu^{3+}} = 0,1$ mg/ml; C_{bufer} eritma c pH – 1,8; $C_{Arsenazo III} = 0,2\%$; $t_{o'Ich} = 10$ minut)

Graduirovka grafisini tuzish hamda eritmalarni tayyorlash yod-125 va yod-131 bilan o'tkazilgan tartibda, qo'shilgan eritmalar va ularning miqdori 3-jadvalda qo'rsatilgan sifat hamda miqdorlarda amalga oshirildi. Har bir eritmaning optik zichligi 655 nm to'liq uzunligida, eni 1 sm bo'lgan kyuvetalarda o'lchandi.

Lutetsiy-177 bilan belgilangan lutetsiy xlorid preparatining tahlil qilingan eritmasining optik zichligini o'lchash graduirovka namunalarining optik zichligini

o'lchash bilan parallel ravishda amalga oshirildi va lutetsiy-177 ning solishtirma radioaktivligi 106,1 Ci/mg ekanligi, uning nazariy solishtirma radioaktivlikdan chetlanishi esa 3,28 % ga teng ekanligi aniqlandi.

Yod-125, yod-131 va lutetsiy-177 asosidagi radiofarmatsevtik dori vositalarining sifatini tekshirish uchun o'tkazilgan barcha uslublar maqbul natijalarni berdi, ya'ni usul uchun takrorlanuvchanlik, to'g'rilik va bir-biriga yaqinlik tasdiqlandi. Ushbu ishlab chiqilgan uslublarning ishonchliligini tasdiqlash maqsadida ular validatsiya qilindi.

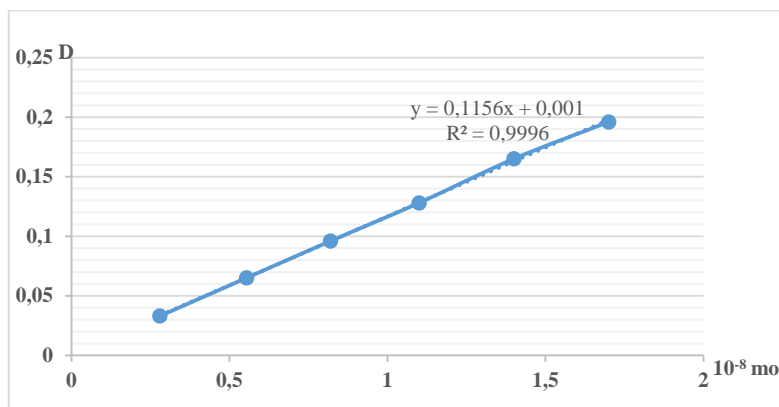
3-jadval

Lutetsiy xloridning standart eritmasi optik zichligining lutetsiy konsentratsiyasiga bog'liqligi (n=6, P=0,95)

Kolba nomeri	1	2	3	4	5	6
Standart eritmaning hajmi (c=0,1 mg/ml), mkl	25	50	75	100	125	150
Lutetsiy miqdori, mkg	2,5	5,0	7,5	10,0	12,5	15,0
Optik zichlik, d	0,033 ±0,00044	0,065 ±0,00075	0,096 ±0,00042	0,128 ±0,00075	0,165 ±0,00068	0,196 ±0,0015
s ²	1,76 × 10 ⁻⁷	5,04 × 10 ⁻⁷	1,6 × 10 ⁻⁷	5,155 × 10 ⁻⁷	4,199 × 10 ⁻⁷	1,999 × 10 ⁻⁶
s	0,00042	0,00071	0,0004	0,000718	0,000648	0,001414
SKO	0,004151					
r	0,9996					
ACh, mkg	3,17					
ATD, mkg	2,5-15,0					
NX, %	1,33	1,15	0,44	0,586	0,412	0,765

Eslatma: s² – dispersiya, s – standart og'ish, r – korrelyatsiya koeffitsiyenti, Ach – aniqlash chegarasi, ATD – aniqlangan tarkiblar diapazoni, NX – nisbiy xato, ±ΔX – cheklovchi xatolar, t (P, f) – St'yudent koeffitsiyenti – 2,57.

16-rasmda optik zichlikning eritmadagi lutetsiy konsentratsiyasiga bog'liqlik natijalari asosida tuzilgan graduirovka grafigi ko'rsatilgan.



16-rasm. Eritmaning optik zichligining lutetsiy konsentratsiyasiga bog'liqlik grafigi

Validatsiyada quyidagilar ko‘rib chiqiladi:

Validatsiya bayonnomasi – tekshirish natijalarini aks ettiruvchi hujjat.

Tahlilning aniqligi – bu tahlil natijasining haqiqiy qiymatiga yaqinlik darajasi.

Tahlilning to‘g‘riligi – bu bitta tahlil natijalarining bitta seriyasi asosida olingan o‘rtacha qiymatning haqiqiy qiymatiga yaqinlik darajasi.

Tahlilning to‘g‘riligi – muayyan tartibga solinadigan sharoitlarda olingan mustaqil tahlil natijalarining bir-biriga yaqinlik darajasi.

Tahlilning takrorlanishi – takrorlanuvchanlik sharoitida tahlilning aniqligi (parallel aniqlash natijalari).

Laboratoriya ichidagi tahlil aniqligi – bu usulni qo‘llashda natijalar tarqalishini tashkil etuvchi turli xil omillar (vaqt, tahlillar, reagentlar va boshqalar) bilan bir xil namunalar bo‘yicha bir xil usul yordamida ma‘lum bir laboratoriyada olinadigan natijalar aniqligi.

Selektivlik – analitik uslubning qo‘shimcha komponentlar mavjudligida tahlil qiluvchini bir ma‘noda baholash qobiliyati.

Ishlab chiqilgan uslublarning yuqorida keltirilgan mezonlar asosida o‘tkazilgan validatsiyasi natijalari 4- jadvalda keltirilgan.

4-jadval

Radiofarmatsevtik dori vositalarining radiokimyoviy tozaligini aniqlash uslublarining validatsiyasi tavsiflari

	Natriy yod-125	Natriy yod-131	Lutetsiy-177 xlorid
Selektivlik $t_{\text{recl}} < t_{\text{жальв}} 2,15 (P=0.9545, f=18)$	$t_{\text{recl}} = 1,92$	$t_{\text{recl}} = 1,7$	$t_{\text{recl}} = 1,765$
Payqash chegarasi (PCh)	0,126 Mbk	0,138 Mbk	0,111 Mbk (0,003 МКи)
Eng kam miqdorni aniqlash chegarasi (EKMACh)	0,42 Mbk	0,46 Mbk	0,37 Mbk (0,01 mCi)
Chiziqilik $r \geq 0,99$ r- korrelyatsiya koeffitsenti	$r=0,998$	$r=0,997$	$r=0,998$
To‘g‘rilik (Tochnost) $t_{\text{recl}} < t_{\text{табл}} 2,1 (P=0.95, f=18)$	$t_{\text{recl}} = 1,95$	$t_{\text{recl}} = 1,3$	$t_{\text{recl}} = 1,88$
Ichki laboratoriya aniqligi $G_{\text{m(max)}} < G_{\text{m(tab)}}$	$G_{\text{m(max)}}=0,3472$ $G_{\text{m(tab)}}=0,68$ (n=8; 4 kun)	$G_{\text{m(max)}}=0,335$ $G_{\text{m(tab)}}=0,781$ (n=6; 3 kun)	$G_{\text{m(max)}}=0,3378$ $G_{\text{m(tab)}}=0,781$ (n=6; 3 kun)

Radiokimyoviy tozalikni aniqlash usullari validatsiya bilan baholanadi. Jadvaldan ko‘rishimiz mumkinki, yod-125, yod-131 va lutetsiy-177 asosidagi radiofarmatsevtik dori vositalarining radiokimyoviy tozaligini aniqlash usublari validatsiya qilinib, bunda selektivlik, payqash chegarasi (PCh), eng kam miqdorni aniqlash chegarasi (EKMACh), chiziqilik, to‘g‘rilik, aniqlik va noaniqliklar hisoblab topildi. Tekshirish uchun o‘tkazilgan barcha tahlillar maqbul natijalarni berdi, ya‘ni usul uchun takrorlanuvchanlik, to‘g‘rilik va bir-biriga yaqinlik tasdiqlandi.

XULOSA

“Yod-125, yod-131 va lutetsiy-177 asosidagi radiofarmatsevtik dori vositalarning sifatini nazorat qilish usullarini ishlab chiqish” dissertatsiya mavzusi bo‘yicha olib borilgan ilmiy tadqiqot ishlari natijalariga ko‘ra quyidagi xulosalarga kelindi:

1. Yod-125, yod-131 va lutetsiy-177 asosidagi radiofarmatsevtik dori vositalarining tozaligi hamda solishtirma radioaktivligini nazorat qilish usullari bo‘yicha olib borilgan tadqiqotlar shuni ko‘rsatdiki, ushbu maqsadlar uchun yod radionuklidlari holatida elektroforetik ko‘rsatkichlarda qog‘oz xromatografiya usuli va lutetsiy-177 uchun yupqa qatlamli xromatografiya usuli eng maqul deb topildi.

2. Yod-125 va yod-131 radionuklidlarining radiokimyoviy tozaligini elektroforetik usulda aniqlash tahlil qilish vaqtini 4-6 soatdan 30-40 daqiqaga qisqartirish hamda tozalikni aniqlash darajasini 92,5 % dan 99,5 % ga oshirish imkonini berdi.

3. Radionuklidlarining radiokimyoviy tozaligini aniqlash uchun Bolton-Xanter, adrenokortikotropin gipotalamus va laktoperoksidaza eritmalaridan foydalanish birinchi marta radioaktiv bo‘lmagan yodning mahsulotning tozaligini aniqlashga ta‘sirini istisno qilish hamda organik makromolekulalar bilan o‘zaro bog‘lanish darajasini aniqlash imkonini berdi.

4. Yod radionuklidlarining solishtirma radioaktivligini aniqlash uchun birinchi marta qo‘llanilgan spektrofotometrik usul qo‘shimcha mahsulotlarning ta‘sirini istisno qilish va yod-125 uchun 2,2 % hamda yod-131 uchun 2,7 % chetlanish bilan solishtirma radioaktivlikning nazariy qiymatlarga yaqin natijalarni olishga yordam qildi.

5. Yupqa qatlamli xromatografiya yordamida lutetsiy-177 radionuklidining radiokimyoviy tozaligini aniqlashning ishlab chiqilgan uslubi preparatning radiokimyoviy tozaligini 0,048 % nisbiy xatolik va 0,09 % umumiy noaniqlik bilan 99,7 % gacha aniqlash imkonini berdi.

6. Arsenazo III yordamida lutetsiy-177 radionuklidining solishtirma radioaktivligini aniqlash uchun ishlab chiqilgan spektrofotometrik usul preparatning solishtirma radioaktivligini 106,1 Ci/mg darajasida, 3,28 % chetlanish bilan aniqlashga ko‘maklashdi.

7. Ishlab chiqilgan uslublar “O‘zbekiston akkreditatsiya markazi” DUK tomonidan taklif etilgan uslublar bo‘yicha validatsiyadan o‘tkazildi va yadro tibbiyoti uchun yod-125, yod-131 va lutetsiy-177 radionuklidlari asosidagi radiofarmatsevtik dori vositalarini ishlab chiqarishda qo‘llanildi.

**НАУЧНЫЙ СОВЕТ DSc.02/30.12.2019.FM/T.33.01 ПО
ПРИСУЖДЕНИЮ УЧЕНЫХ СТЕПЕНЕЙ ПРИ ИНСТИТУТЕ
ЯДЕРНОЙ ФИЗИКИ**

**ИНСТИТУТ ЯДЕРНОЙ ФИЗИКИ
ГОСУДАРСТВЕННОЕ ПРЕДПРИЯТИЕ “РАИОПРЕПАРАТ”**

ХАЖИЕВ ЛАЗИЗБЕК ОЗОДОВИЧ

**РАЗРАБОТКА МЕТОДИК МОНИТОРИНГА КАЧЕСТВА
РАДИОФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ НА ОСНОВЕ ЙОДА-
125, ЙОДА-131, ЛЮТЕЦИЙ-177 И ИХ ВАЛИДАЦИЯ**

01.04.01 – Приборы и методы экспериментальной физики

**АВТОРЕФЕРАТ
диссертации доктора философии (PhD) по техническим наукам**

Ташкент – 2023

Тема диссертации доктора философии (PhD) по техническим наукам зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Министре высшего образования, науки и инноваций Республики Узбекистан за номером B2023.2. PhD/T3553.

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.samdu.uz) и Информационно-образовательном портале «Ziyonet» (www.ziyonet.uz).

Научный руководитель:

Садиков Илхам Исмоилович
доктор технических наук, профессор

Официальные оппоненты:

Хужаев Сайдахмад
доктор технических наук,
старший научный сотрудник

Бабаев Бахром Нуруллаевич
доктор химических наук, профессор

Ведущая организация:

Институт биоорганической химии имени академика А.С. Садыкова АН РУз

Защита диссертации состоится « ____ » _____ 2023 года в _____ часов на заседании Научного совета DSc.02/30.12.2019.FM/T.33.01 при Институте ядерной физики (Адрес: 100214, г. Ташкент, пос. Улугбек, ИЯФ АН РУз. Тел.: (+99871) 289-31-41; факс: (+99871)289-36-65; e-mail: info@inp.uz).

С диссертацией можно ознакомиться в Информационно-ресурсном центре Института ядерной физики (регистрационный номер _____). Адрес: 100214, г.Ташкент, поселок Улугбек, ИЯФ АН РУз. Тел.: (+99871) 289-31-19).

Автореферат диссертации разослан « ____ » _____ 2023 г.
(протокол рассылки № _____ от _____ 2023 г.).

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

О. Р. Тожибоев
ученый секретарь Научного совета
по присуждению ученых степеней,
PhD. ф.-м.н., старший научный сотрудник

Э.М.Турсунов
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 во всем мире большое внимание уделяется производству радиоактивных препаратов высокой чистоты и изучению их свойств. Развитие современной науки и техники во многом связано с последними достижениями в технологии получения и изучения свойств радиоактивных препаратов высокой чистоты. Поэтому методы получения таких радиоактивных препаратов и изучения их качества требуют постоянного совершенствования. В настоящее время невозможно представить современную диагностику различных заболеваний, особенно в области онкологии без использования радиоизотопов. Современная ядерная медицина отличается разнообразием диагностических и терапевтических методов, которые предоставляют врачу уникальную возможность объективно оценить состояние того или иного органа с помощью радиофармпрепаратов (РФП). Об этом свидетельствует статистический ежегодный рост потребления радиофармпрепаратов в мировой ядерной медицине на 10-15%. На сегодняшний день рынок радиофармацевтических препаратов составляет более 20 млрд. долларов США в год.

В мире на сегодняшний день каждый четвертый пациент, посещающий клиники, направляется на диагностические и терапевтические процедуры с использованием радиофармацевтических препаратов на основе различных радиоактивных нуклидов. К таким важным и актуальным радионуклидам относятся йод-125, йод-131 и лютеций-177. Радиофармацевтические препараты (РФП) на основе этих радионуклидов успешно применяются для лечения различных заболеваний простаты и щитовидной железы. Радионуклидная и радиохимическая чистота РФП определяет эффективность лечения и снижает необоснованное облучение пациента. Также важным фактором при использовании РФП является удельная активность радионуклида, которая определяет количество применяемого РФП для получения необходимой эффективности лечения и высокого разрешения при диагностике. Поэтому разработка методов контроля качества этих радионуклидов и на этой основе определение качества радиофармпрепаратов, а также определение их удельной активности в соответствии с современными требованиями ядерной медицины является актуальной проблемой.

Узбекистан - один из ведущих мировых производителей радиоактивных препаратов. В стране производится ряд уникальных и широко используемых радионуклидов, около 60 РФП на основе более 10 радионуклидов, включая йод-125, йод-131 и лютеций-177. Препараты на основе этих радионуклидов экспортируются в 14 стран мира, при этом особое внимание уделяется их качеству по чистоте. В связи с этим аналитический контроль чистоты получаемых радионуклидов, наблюдение за составом и активностью радиоактивных препаратов с использованием надежных, достоверных и высокочувствительных аналитических методов является актуальной задачей.

Исследования, проведенные в данной диссертационной работе, соответствуют задачам, предусмотренным в Указах Президента Республики Узбекистан № УП-60 «О Стратегии развития нового Узбекистана на 2022–2026 гг.» от 28 января 2022 года, УП-5229 «О мерах по кардинальному совершенствованию системы управления фармацевтической отраслью» от 7 ноября 2017 года, Постановлении Кабинета Министров РУз №ПП-4526 «О мерах по поддержке научно-исследовательской деятельности Института Ядерной Физики» от 21 ноября 2019 г., а также в других нормативно-правовых документах, принятых в данной сфере.

Соответствие исследования приоритетным направлениям развития науки и технологий Республики Узбекистан. Диссертационное исследование выполнено в соответствии с приоритетным направлением развития науки и технологий республики VII «Химия, химические технологии и нанотехнологии».

Степень изученности проблемы. Разработкой методик мониторинга качества радиофармацевтических препаратов занимаются многие ведущие ученые мира, в том числе египетские (А.Э. Мохаммед, С.Ф. Амаль, Т.И. Исмаил, О.С. Мона, Ф.И. Магда), российские (И.В. Целищев, Ю.П. Савочкин, М.Я. Мельник, Т.Ф. Трепалина), иранские (Х. Юсефния, А.Р. Рецензии, Джалиляна, Ф. Аббаси-Давани), американские (С. Золгадри, А. Бахрами-Самани, М. Ганнади-Мараге, М. Мазиди), узбекистанские (С. Хужаев, С.А. Байтелесов) и другие специалисты.

Ими разработаны методы определения радиохимической чистоты и содержания радиохимических примесей в радиофармпрепаратах на основе йода-125, йода-131 и лютеция-177 с использованием тонкослойной хроматографии, бумажной хроматографии и электрофореза. Однако, в этих работах авторы в основном определяли РХЧ препаратов, а на измерение удельной активности и связывание радионуклидов с органическими веществами практически не обращали внимания.

Несмотря на их надежность, экспрессность и простоту использования, результаты, полученные этими методами, в большей части, не соответствуют нормативным требованиям. Они отличаются невысокой точностью и чувствительностью. Поэтому необходима разработка новых методик с использованием более совершенных и перспективных реагентов в качестве подвижных фаз, позволяющих увеличить их точность и чувствительность.

Связь диссертационного исследования с планами научно-исследовательских работ научно-исследовательского учреждения, где выполнена диссертация. Диссертационное исследование выполнено в рамках научно-исследовательской программы ГП «Радиопрепарат» «Создание новых технологий и совершенствование существующих технологий на период 2017-2021 гг.»: технические задания № 04/17 от 14 марта 2017 г. «Разработка методики определения радиохимической чистоты и удельной активности субстанций на основе радионуклидов Йода-125 и Йода-131», № 06/18 от 16 мая 2018 г. «Разработка методики определения радиохимической чистоты и

удельной активности субстанции на основе радионуклида лютеция-177» и № 09/21 от 7 сентября 2021 года «Валидация методик определения радиохимической чистоты и удельной активности субстанций «Раствор натрия йодида с йодом-131, без носителя»; «Раствор натрия йодида с йодом-125, без носителя»; «Лютеция хлорид ($^{177}\text{LuCl}_3$) с лютецием-177, без носителя».

Целью исследования является разработка и валидация экспрессных, высокочувствительных и достоверных методик измерения радиохимической чистоты и удельной активности радиофармацевтических препаратов на основе йода-125, йода-131 и лютеция-177.

Задачи исследования:

анализ существующих методов измерения радиохимической чистоты радиофармацевтических препаратов на основе йод-125, йод-131 и лютеций-177;

выбор чувствительных и экономичных методов аналитического контроля радионуклидов ^{125}I , ^{131}I и ^{177}Lu ;

разработка методик определения радиохимической чистоты радиофармпрепаратов на основе йод-125, йод-131 и лютеций-177 с использованием методов электрофореза, тонкослойной и бумажной хроматографии;

определение микроколичеств радионуклидов йода-125, йода-131 и лютеция-177 в препаратах спектрофотометрическим методом;

разработка методики определения удельной активности радионуклида лютеций-177.

Объектом исследования являются радионуклиды ^{125}I , ^{131}I и ^{177}Lu .

Предметом исследования являются радиохимическая чистота и удельная активность радионуклидов ^{125}I , ^{131}I и ^{177}Lu .

Методы исследований: методы экспериментальной ядерной физики, радиохимии и ядерной аналитики, в том числе: тонкослойная хроматография, бумажная хроматография, электрофорез и ультрафиолетовая спектрофотометрия.

Научная новизна исследования заключается в следующем:

разработана методика электрофоретического определения радиохимической чистоты радионуклида йод-125 в виде йодида натрия с использованием фосфатного буфера и раствора карбоната натрия, позволяющая уменьшить время анализа бумажной хроматографией от 4-6 часов до 40-50 мин и увеличить степень определения чистоты до 99,5 %;

впервые разработаны методики определения удельной активности радионуклидов йод-125 и йод-131, позволяющая исключить влияние продуктов побочных реакций и получить результаты с погрешностью 2,2% для йода-125 и 2,7 % для йода-131;

разработана методика определения радиохимической чистоты радионуклида йод-131 в виде йодида натрия с использованием бумажной хроматографии, позволяющая увеличить верхнюю границу определения чистоты продукции по сравнению с существующими от 92,5% до 99,2%;

впервые разработаны методики определения радиохимической чистоты лютеция-177 в виде хлорида лютеция тонкослойной и бумажной хроматографией, позволяющие определить радиохимическую чистоту препарата до 99,7 % с относительной погрешностью 0,048% и суммарной неопределенностью 0,09 %;

разработана спектрофотометрическая методика определения удельной активности радионуклида лютеция-177 с использованием реагента Арсенazo III, позволившая определить удельную активность препарата на уровне 106,1 Ки/мг со смещением на 3,28 %.

Практические результаты исследования заключаются в следующем:

впервые использование реактива Болтона-Хантера, растворов адренкортикотропингипоталамуса и лактопероксидазы для определения радиохимической чистоты йод-125 в виде йодида натрия позволило исключить влияние молекул холодного йода на результаты анализа и определить степень сшивания йодид-иона с органическими макромолекулами;

выявлена зависимость приборной составляющей неопределенности измерения радиохимической чистоты от статистической скорости счета на интервалы и точностные характеристики радиометра и показана возможность достижения неопределенности измерений менее 0,5 %.

Достоверность результатов исследования подтверждается тем, что все разработанные методики исследования метрологических характеристик получаемых радионуклидов прошли валидацию по методике, предложенной Государственным унитарным предприятием «Узбекский центр аккредитации» при Агентстве по техническому урегулированию.

Научная и практическая значимость результатов исследования. Научная значимость результатов заключается в совершенствовании методов изучения и контроля качества, метрологических характеристик радиофармацевтических препаратов, которые позволяют экспрессно, достоверно и с высокой чувствительностью определять их радиохимическую чистоту и удельную активность.

Практическая значимость результатов заключается в том, что разработанные методики аналитического контроля качества радиофармацевтических препаратов позволяют поднять качественные показатели радиофармацевтических препаратов на основе йода-125, йода-131, лютеция-177, увеличить степень определения чистоты и могут быть использованы при производстве новых радиофармацевтических препаратов.

Внедрение результатов исследования. Основные полученные результаты по разработке методик мониторинга качества радиофармацевтических препаратов внедрены в ГП «Радиопрепарат» при производстве радиофармацевтических препаратов и субстанций на основе радионуклидов йод-125, йод-131 и лютеций-177 (Письмо Академии наук РУз № 2/1255-1450 от 7 июля 2023 года и акт внедрения ГП «Радиопрепарат» от 01 марта 2023 года), а именно:

методика электрофоретического определения радиохимической чистоты радионуклида йод-125 в виде йодида натрия, с использованием фосфатного буфера и раствора карбоната натрия;

спектрофотометрическая методика определения удельной активности радионуклидов йод-125 и йод-131;

методика определения радиохимической чистоты радионуклида йода-131 в виде йодида натрия с использованием бумажной хроматографии;

методики определения радиохимической чистоты лютеция-177 в виде хлорида лютеция тонкослойной и бумажной хроматографией;

спектрофотометрическая методика определения удельной активности радионуклида лютеция-177 с использованием реагента Арсеназо III.

Использование разработанных методик позволило обеспечить производство качественных и готовых к применению радиофармацевтических препаратов и радиоактивных субстанций для использования в клиниках Республики Узбекистан, а также реализации на экспорт.

Апробация результатов исследования. Результаты исследований обсуждались на 6 международных и республиканских конференциях.

Опубликованность результатов. По теме диссертации опубликованы 11 научных работ, в том числе 4 научные статьи в изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией для публикации основных научных результатов диссертаций, из них 2 в зарубежных научных журналах.

Структура и объем диссертации. Диссертация состоит из введения, четырех глав, заключения, списка использованной литературы. Основной объем диссертации составляет 117 страниц.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Во введении обоснованы актуальность и востребованность темы диссертации, сформулированы цель и задачи, выявлены объект, предмет и методы исследования, определено соответствие исследования приоритетным направлениям развития науки и технологий в Республике Узбекистан, изложена научная новизна исследования, обоснована достоверность полученных результатов, раскрыта их теоретическая и практическая значимость, приведены краткие сведения о внедрении результатов и апробации работы, а также о структуре диссертации.

В первой главе диссертации «**Применение радионуклидов йода-125, йода-131 и лютеция-177 и современные методы контроля их качества**» описывается использование радиофармпрепаратов в ядерной медицине, в том числе радиофармпрепаратов на основе йода-125, йода-131 и лютеция-177, приводится обзор литературы по методам получения, очистки и контроля радиохимической чистоты этих радиофармпрепаратов, измерению их относительной радиоактивности. В заключении главы определены задачи исследования.

Вторая глава диссертации «**Методы и объекты исследования**» содержит описание методов исследования, материалов, реактивов, приборов, измерительной аппаратуры, методики проведения опытов, способов подготовки и испытания аппаратуры для анализа, а также формулы для подтверждения процедуры измерения и расчета погрешностей.

В третьей главе диссертации «**Аналитический контроль радиофармпрепаратов на основе радионуклидов йода-125 и йода-131**» изучены оптимальные методы контроля качества радиохимической чистоты, удельной активности, степени связывания с высокими макромолекулами радиофармпрепаратов на основе радионуклидов йод-125, йод-131 и их валидация. Радиохимическую чистоту РФП изучали методами тонкослойной хроматографии, бумажной хроматографии и электрофореза.

Методом тонкослойной хроматографии исследована радиохимическая чистота радиофармпрепаратов на основе радионуклидов йод-125 и йод-131.

Для тонкослойной хроматографии использовались Merck Silica Gel-60 на алюминиевой пластине и смесь н-бутанол: уксусная кислота: вода (4:1:1) в качестве подвижной фазы. Значение R_f равно 0,9 и 0,2 для ионов $^{125}\text{I}^-$ и $^{125}\text{IO}_3^-$ соответственно. Полученный результат измерения представлен на рис.1. Видно, что ионы $^{125}\text{I}^-$ в одной точке хроматограммы движутся неравномерно, измеренная таким образом радиохимическая чистота препарата не превышает $92,5\pm 0,85\%$. Поэтому результаты, полученные этим методом, не соответствуют требованиям нормативного документа, что потребовало разработки другого метода определения радиохимической чистоты.

Для этого взяли алюминиевую пластину Merck Silica Gel-60 и в качестве подвижной фазы смесь хлороформ: метанол: гидроксид аммония (6:3,5:0,5). Величина R_f для ионов $^{131}\text{I}^-$ и $^{131}\text{IO}_3^-$ составляет 0,7 и $0,1\pm 0,02$ соответственно. Полученный результат измерения показан на рисунке 2. Как видно, радиохимическая чистота йодида натрия с йодом-131, составила $99,2\pm 0,2\%$ (рис-2).

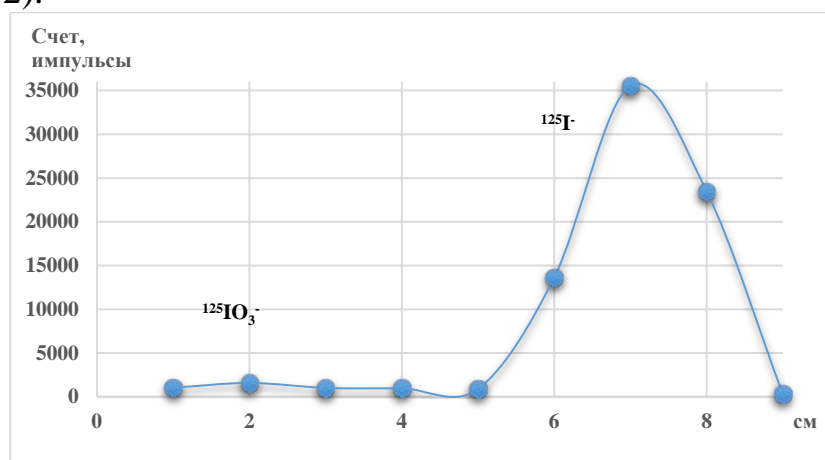


Рис.1. Хроматограммы и результаты, полученные для препарата натрия йодида с йодом-125

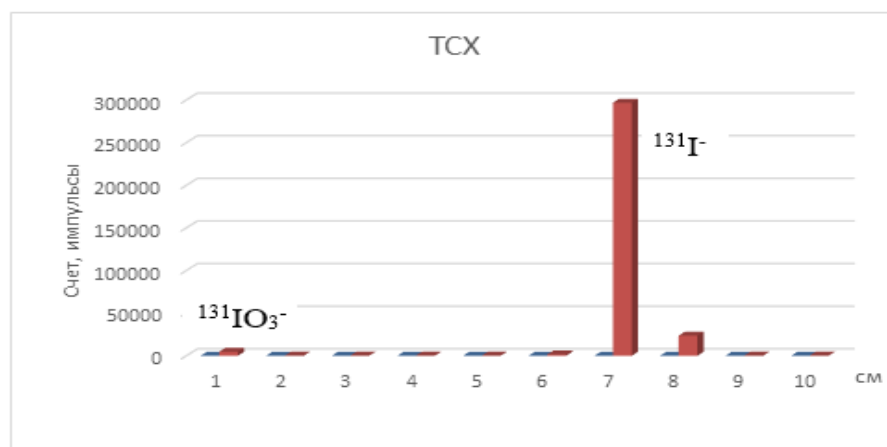


Рис.2. Распределение йодид и йодат ионов, йодида натрия с йодом-131 на тонкослойной хроматограмме

Радиохимическую чистоту радиофармпрепаратов на основе радионуклидов йод-125 и йод-131 исследовали методами бумажной хроматографии.

Здесь использовались хроматографическая бумага Whatman № 1 в качестве неподвижной фазы и смесь – метанол: вода (3:1) в качестве подвижной фазы. Хроматографический процесс проводился в закрытой камере в течение 4-6 часов. R_f - значения движения ионов йода: для первичных йодид ионов $^{125}\text{I}^-$, нечистых йодат ионов $^{125}\text{IO}_3^-$ и периодат ионов $^{125}\text{IO}_4^-$ равны 0,8; 0,4 и 0,0 соответственно. Полученные результаты измерений представлены на рис.3.

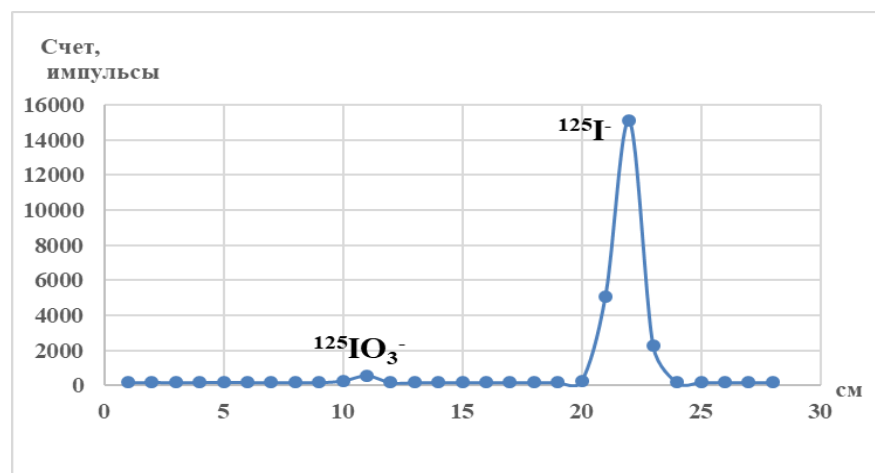


Рис.3. Хроматограммы и результаты, полученные для препарата натрия йодида с йодом-125 (n=6, P=0.95)

Как видно из результатов эксперимента, радиохимическая чистота препарата йодида натрия, содержащего йод-125, составила $99,0 \pm 0,45\%$, но процесс хроматографии занимал не менее 5 часов, что является одним из ограничивающих факторов для его использования. Поэтому потребовалась

разработка быстрых, точных и воспроизводимых методов определения радиохимической чистоты радиофармпрепаратов.

При определении радиохимической чистоты методом бумажной хроматографии использовали метод восходящей бумажной хроматографии по рекомендуемой методике. Для этого использовалась хроматографическая бумага Whatman 3ММ в качестве неподвижной фазы и смесь н-бутанола: уксусной кислоты: воды (7,5:3:1,5) в качестве подвижной фазы. Хроматографический процесс проводился в закрытой камере в течение 40 минут. Значения R_f движения ионов йода: для первичных йодид ионов $^{131}\text{I}^-$ и вторичных йодат ионов $^{131}\text{IO}_3^-$ ионов $0,7\pm 0,02$ и $0,1\pm 0,02$ соответственно. Полученный результат измерения представлен на рисунке 4. Радиохимическая чистота йодида натрия с йодом-131, составила $99,2\pm 0,2\%$.

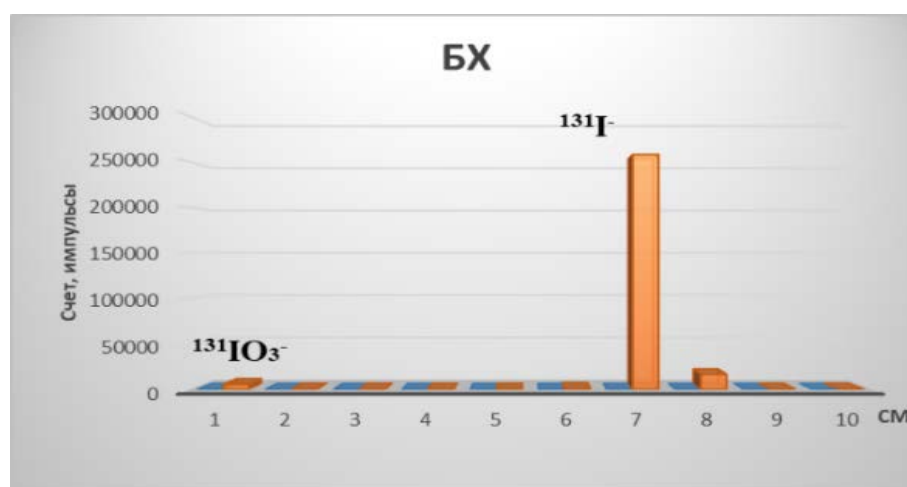


Рис.4. Хроматограмма препарата йодида натрия с йодом-131

Радиохимическую чистоту радиофармпрепаратов на основе радионуклидов йод-125 и йод-131 исследовали электрофоретическим методом.

Радиохимическую чистоту препаратов на основе радионуклидов йод-125 и йод-131 определяли методом жидкостного электрофореза. В этом случае в качестве электролитов использовался фосфатный буферный раствор с $\text{pH} 7,0\pm 0,2$ и буферный раствор карбоната натрия с $\text{pH} 10,6\pm 0,2$. Хроматографический процесс проводился на хроматографической бумаге марки «С» размером 15x250 мм в течение 50 мин. Значения R_f действия ионов йода следующие: $0,7-0,9$ и $0,3-0,4$ для основного йодида $^{125}\text{I}^-$; $^{131}\text{I}^-$ и вторичного йодата $^{125}\text{IO}_3^-$; $^{131}\text{IO}_3^-$ ионов соответственно. Полученные электрофореграммы представлены на рисунках 5,6,7. Электрофореграммы измеряли на оборудовании X-123 Amptek и Ludlum 2200 и сравнивали результаты.

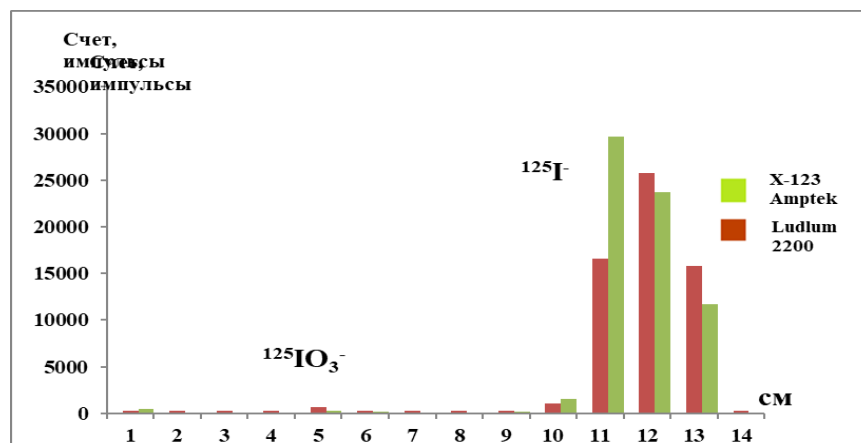


Рис.5. Распределение основного ($^{125}\text{I}^-$) и побочного ($^{125}\text{IO}_3^-$) продукта по длине электрофореграммы (фосфатный буферный раствор с pH $7,0 \pm 0,2$)

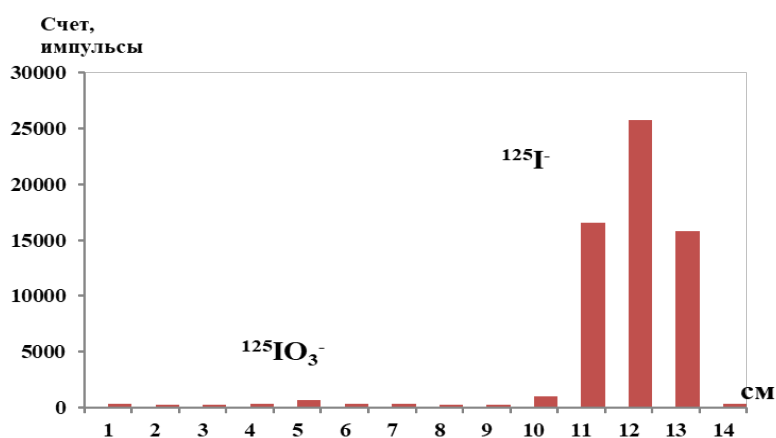


Рис.6. Распределение основного ($^{125}\text{I}^-$) и побочного ($^{125}\text{IO}_3^-$) продукта по длине электрофореграммы (карбонатного буферного раствора с pH $10,6 \pm 0,2$)

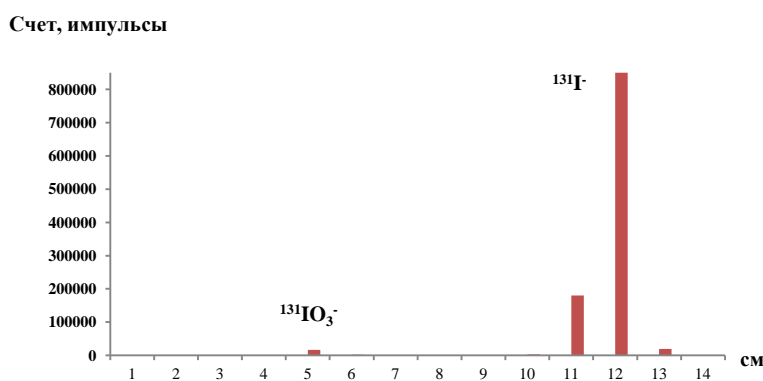


Рис.7. Гистограмма распределения активности йода-131 по длине электрофореграммы

Как видно из гистограммы, разделение компонентов на электрофореграмме четкое, то есть расстояние между пиками $^{125}\text{I}^-$, $^{131}\text{I}^-$ и $^{125}\text{IO}_3^-$, $^{131}\text{IO}_3^-$ было не менее 4 см, в результате погрешность уменьшилась. Поэтому надежность этого метода высока.

Радиохимическая чистота РФП на основе йода-125 и йода-131 составила $99,5 \pm 0,4\%$ и $99,5 \pm 0,2\%$. Этот метод был выбран для определения радиохимической чистоты препарата йодида натрия, содержащего йод-125 и йод-131.

Удельную активность радиофармпрепарата на основе радионуклида йода-125 определяли спектрофотометрическим методом.

Для определения удельной активности радионуклида йода-125 использовался спектрофотометр MRC UV-11 и четыреххлористый углерод. Для определения максимального спектра поглощения раствора молекулярного йода в четыреххлористом углероде измерялась оптическая плотность при различных длинах волны. Результаты показали, что полный спектр поглощения молекулярного йода в четыреххлористом углероде составляет 520 нм (см. рисунок 8).

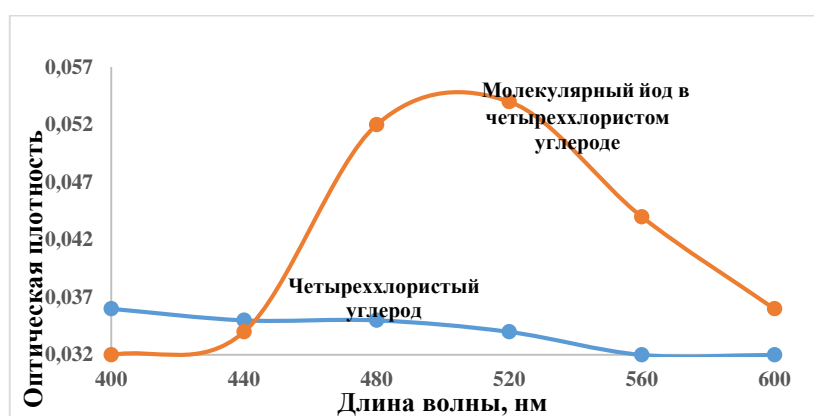


Рис.8. Кривые светопоглощения четыреххлористого углерода и молекулярного йода в четыреххлористом углероде. Концентрации Γ , мкг/л-1,2 ($C_{KI} = 1 \cdot 10^{-4} M$, $C_{H_2SO_4} = 0.03 M$, $C_{KIO_3} = 0.025 M$, выдержка при $t_{ком} = 5$ минут)

Для градуировочного графика образцы готовились в шести пронумерованных мерных колбах вместимостью 25 мл. В мерные колбы помещалось определенное количество стандартного раствора йодида калия ($KI \ 1 \cdot 10^{-4}$ моль/л). В шестой колбе находился контрольный раствор сравнения. Оптическую плотность каждого раствора измеряли при длине волны 520 нм в кюветах шириной 1 см. Результаты определения представлены в табл.1. На рисунке 9 представлена зависимость оптической плотности от концентрации йода в растворе.

Таблица 1

Аналитические характеристики методики. Зависимость оптической плотности стандартного раствора йодида калия от концентрации йода (n=6, P= 0,95)

Номер колбы	1	2	3	4	5
Объем раствора KI с 1×10^{-4} моль/л, мл	0,05	0,10	0,15	0,20	0,25
Количество I, $\times 10^{-8}$ моль	0,5	1,0	1,5	2,0	2,5
Оптическая плотность, d	0,023± 0,0027	0,045± 0,0024	0,065 ±0,0027	0,085 ±0,0028	0,105 ±0,0014
s^2	$6,76 \times 10^{-6}$	$5,29 \times 10^{-6}$	$6,76 \times 10^{-6}$	$7,29 \times 10^{-6}$	$1,69 \times 10^{-6}$
s	0,0026	0,0023	0,0026	0,0027	0,0013
СКО	0,00236				
r	0,9995				
ПО, 10^{-8} моль	0,19				
ДОС, 10^{-8} моль	0,5-2,5				
ОП	11,7%	5,3%	4,15%	3,3%	1,33%

Примечания: s^2 - дисперсия, s- стандарт отклонения, r - коэффициент корреляции, ПО - предел обнаружения, ДОС- диапазон определяемых содержаний, ОП- относительная погрешность, $\pm \Delta x$ - предельная погрешность, t(P,f)- критерий Стюдента-2,57.

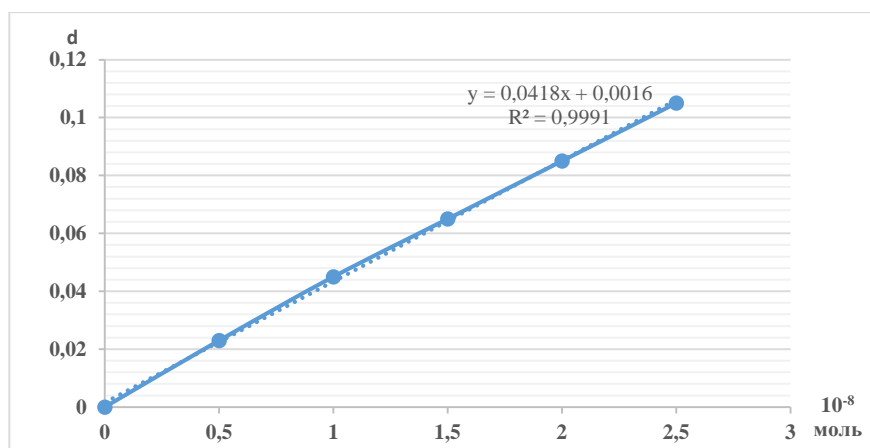


Рис.9. Градуировочный график зависимости оптической плотности раствора от концентрации йода

Измерение оптической плотности анализируемого раствора препарата йодида натрия, меченного йодом-125, проводили параллельно с измерением оптической плотности градуировочных образцов, а удельную активность йода-125 рассчитывали по следующей формуле:

$$УА = \frac{A_v \times V}{M \times 1000 \times n} = \frac{1,3 \times 0,01}{125 \times 1000 \times 0,611 \times 10^{-8}} = 17,02 \text{ Кюри/мг}$$

где A_v - объемная активность аликвоты препарата, Ки/мл; V - объем аликвоты препарата, мл; M - атомная масса радионуклида, мг/моль; n - количество радионуклида в аликвоте, моль.

Смещение найденной удельной радиоактивности от теоретически рассчитанной удельной активности определяли по формуле:

$$d = \frac{|\bar{x} - x_{ref}|}{x_{ref}} \cdot 100\% = \frac{|17,02 - 17,4|}{17,4} \cdot 100\% = 2,2 \%$$

где d - смещение; \bar{x} – средне арифметическое значение УА раствора йодида натрия с йодом-125, без носителя; x_{ref} – опорное значение удельной активности йода-125 стандартного образца.

Видно, что смещение от теоретического результата составило $\pm 2,2\%$.

Удельную активность радиофармпрепарата на основе радионуклида йода-131 определяли спектрофотометрическим методом.

Для определения удельной активности радионуклида йод-131 использовался спектрофотометр MRC UV-11 и индикатор бромфеноловый красный. Измерялась оптическая плотность при различных длинах волн для определения максимального спектра поглощения раствора йода в бромфеноловом красном. Полученные результаты показали, что полный спектр поглощения йода в бромфеноловом красном равен 582 нм. Результаты исследования представлены на рисунке 10.

Пробы готовились в шести пронумерованных мерных колбах вместимостью 25 мл для построения градуировочной диаграммы. В мерные колбы добавлялся стандартный раствор йодистого калия в количествах, указанных в таблице 2 (кроме колбы 6). Оптическую плотность каждого раствора измеряли при длине волны 582 нм в кюветах шириной 1 см. Результаты определения представлены в таблице 2. На рисунке 11 представлена зависимость оптической плотности от концентрации йода в растворе.

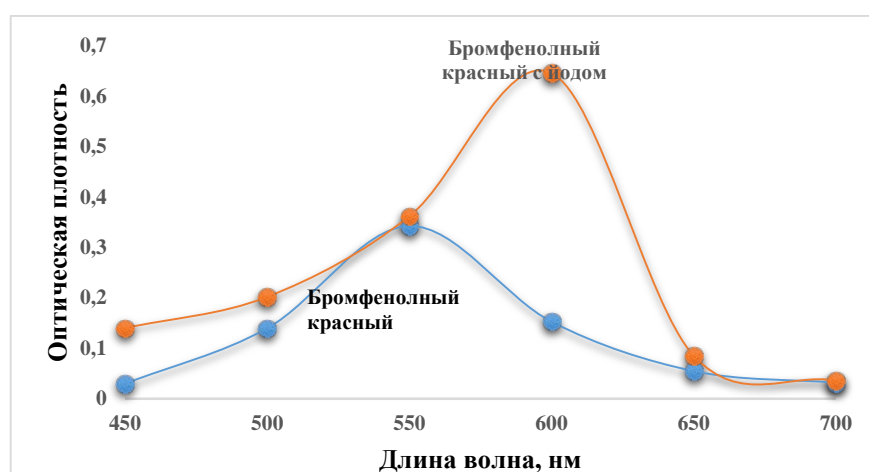


Рис.10. Кривые светопоглощения бромфенольной красной и бромфенольной красной с йодом. Количество Γ , мг: 1-0; 2-0,02 ($C_{KI} = 5 \cdot 10^{-5}$, $C_{\text{ацетат.буфер}} = 6,8 \%$, $C_{\text{Бр.фенол.красный}} = 0,012 \%$, $t_{\text{конт}} = 30$ минут)

Таблица 2

Зависимость оптической плотности стандартного раствора йодида калия от концентрации йода (n=6, P=0,95)

Номер колбы	1	2	3	4	5
Объем исходного раствора (KI 1×10^{-5} M), мл	0,1	0,2	0,4	0,6	0,8
Количество йода, 10^{-8} моль	0,5	1,0	2,0	3,0	4,0
Оптическая плотность, d	0,048 $\pm 0,000663$	0,09 $\pm 0,0007$	0,19 $\pm 0,00147$	0,29 $\pm 0,00148$	0,4 $\pm 0,00148$
s^2	$3,99 \times 10^{-7}$	$4,51 \times 10^{-7}$	$1,96 \times 10^{-6}$	$1,988 \times 10^{-6}$	$1,999 \times 10^{-6}$
s	0,000632	0,000672	0,0014	0,00141	0,001414
СКО	0,00585				
r	0,999				
ПО, 10^{-8} моль	0,193				
ДОС, 10^{-8} моль	0,5-4,0				
ОП, %	1,38	0,8	0,77	0,51	0,37

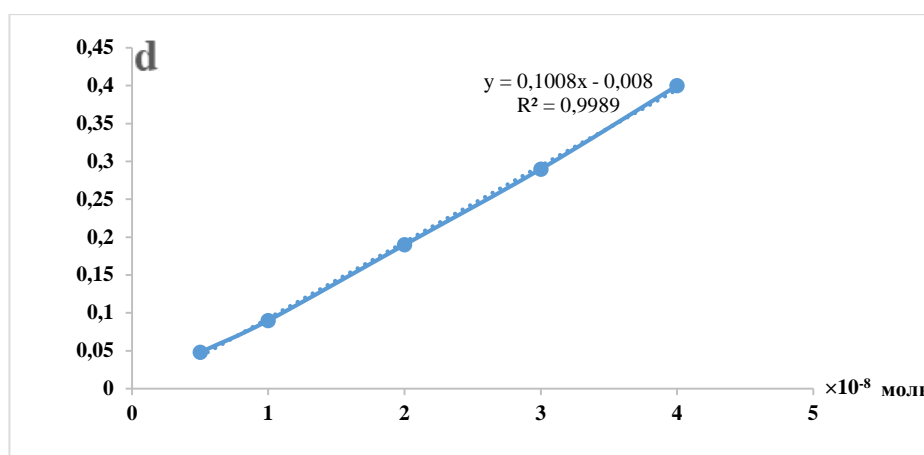


Рис.11. Градуировочный график зависимости оптической плотности раствора от концентрации йода

Удельная активность, определенная с использованием концентрации меченого йодом-131 препарата йодида натрия, определенная с использованием градуировочного графика (рис. 11), составила 120,2 Ки/мг. Смещение найденной удельной активности от теоретически рассчитанного значения составило 2,7%.

$$b = \frac{|\bar{x} - x_{ref}|}{x_{ref}} \cdot 100\% = \frac{|120,2 - 123,56|}{123,56} \cdot 100\% = 2,7 \%$$

Изучена связь радионуклида йода-125 с биологическими макромолекулами, в том числе адренокортикотропином гипоталамуса (АКТГ), Болтона-Хантера (БХ), лактопероксидазой (ЛП).

Смеси на основе этих биологических макромолекул инкубировали в термостате при 37 °С в течение 15 минут. Затем каждую реакцию смесь помещали в аппарат для электрофореза и процесс продолжали в течение 50 минут.

Полученную электрофореграмму высушивали при комнатной температуре и вырезали по 1 см, связывание йода-125 с макромолекулами измеряли на γ -радиометрическом оборудовании в течение 10 секунд. Величина R_f : ионы ^{125}I , связанные с макромолекулой 0,0-0,4; несвязанные ионы ^{125}I $0,9 \pm 0,02$.

Отношение пика импульса, соответствующего основным ионам ^{125}I , связанным с макромолекулой, к смешанному (несвязанному) иону ^{125}I используется для расчета степени связывания.

$$D_{\text{св}} = \frac{\sum_{\text{пик}}}{\sum_{\text{общ}}} \times 100\%$$

где $\sum_{\text{пик}}$ – сумма импульсов ^{125}I -макромолекулы в пике; $\sum_{\text{общ}}$ – общая сумма импульсов; $D_{\text{св}}$ – степень связывания.

Результат измерения показан на рисунке 12.

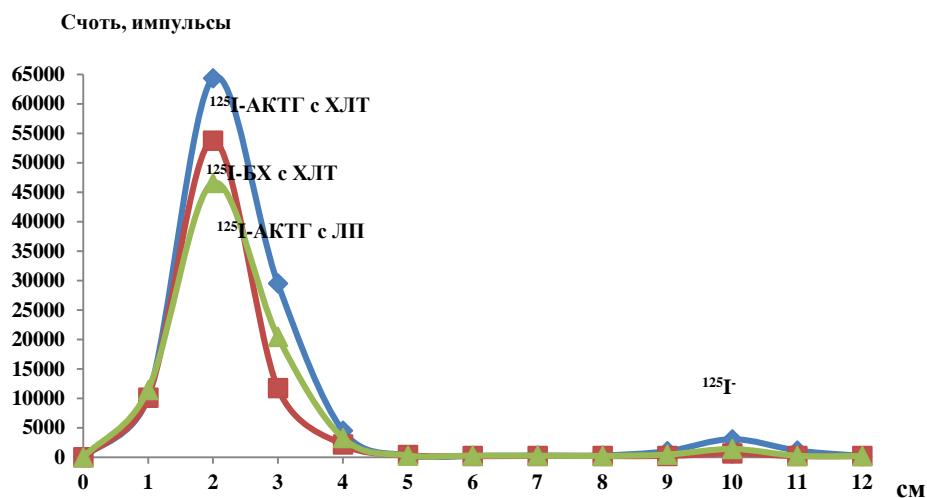


Рис.12. Гистограмма распределения ^{125}I -макромолекула по длине электрофореграммы

Таким образом, исследование степени связывания радионуклида йод-125 при мечении макромолекул различных белков и пептидов, методами жидкостного электрофореза и гамма-радиометрии, по разработанным нами методикам показали, что степень связывания для всех исследованных макромолекул (при $n=6$ и $P=0,95$) составляет более 90 %.

В четвертой главе диссертации «Аналитический контроль радиофармпрепаратов на основе радионуклида лютеция-177» изучены и

обоснованы оптимальные методы контроля радиохимической чистоты, удельной активности, качества и количества радиофармпрепаратов на основе радионуклида лютеций-177.

Для определения радиохимической чистоты использовали тонкослойную хроматографию на алюминиевой пластине Merck Silica Gel-60. В качестве подвижной фазы - 0,1 М раствор цитрата натрия. Схема процесса тонкослойной хроматографии представлена на рис. 13. Значение R_f составляет 0,9-1,0 и $0 \pm 0,02$ для $^{177}\text{Lu}^{3+}$ и коллоида соответственно. С помощью этого метода исследовали и анализировали радиохимическую чистоту препарата. Полученный результат измерения представлен на рисунке 14.

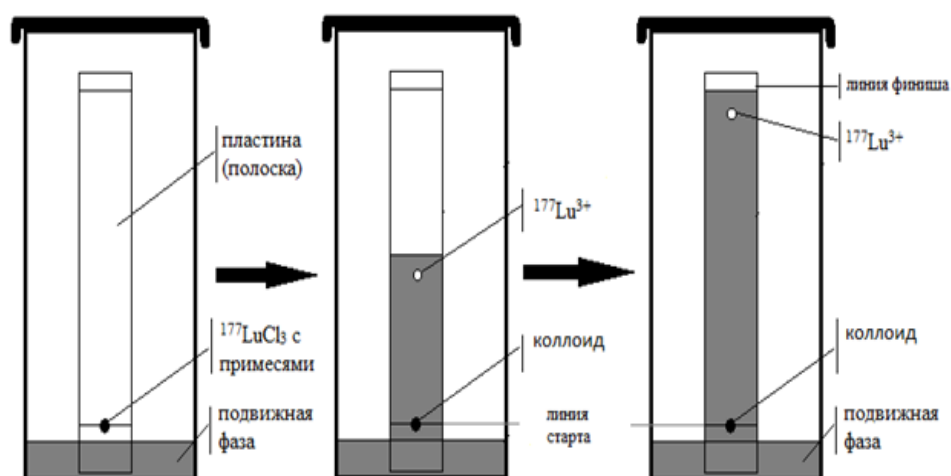


Рис.13. Схема процесса анализа РХЧ методом тонкослойной хроматографии

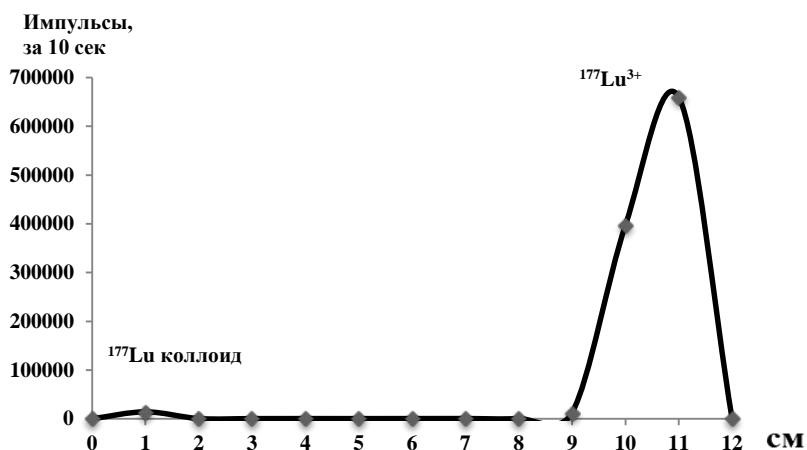


Рис.14. Гистограмма распределения активности компонентов лютеция-177 по длине радиохроматограммы

На основании полученных результатов радиохимическая чистота препарата хлорида лютеция, содержащего лютеций-177, составила $99,7 \pm 0,18\%$.

Удельную активность радиофармпрепарата на основе

радионуклида лютеция-177 определяли спектрофотометрическим методом.

Для определения удельной активности радионуклида лютеций-177 использовали спектрофотометр MRC UV-11 и реагент Арсеназо III. Измеряли оптическую плотность при различных длинах волн. Полученные результаты показали, что полный спектр поглощения лютеция в Арсеназо III составляет 655 нм. Результаты исследования представлены на рисунке 15.

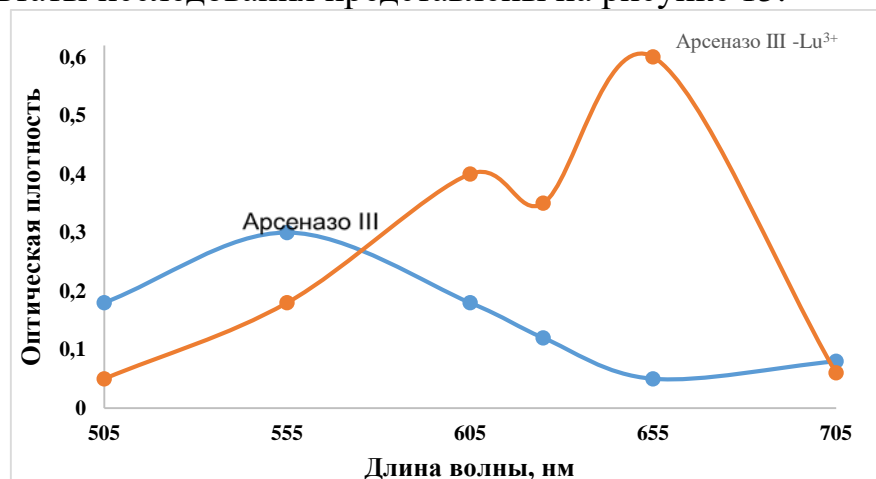


Рис.15. Кривые светопоглощения Арсеназо III и его комплекса со лютецием. Количество Lu^{3+} , мкг: 1-0; 2-2,5 ($C_{Lu^{3+}} = 0,1$ мг/мл; $C_{буфер.раствор}$ с рН – 1,8; $C_{Арсеназо III}$ – 0,2%; $t_{конт} = 10$ минут)

Составление градуировочного графика и приготовление растворов осуществлялось так же, как для препаратов с йодом-125 и йодом-131, добавление растворов и их количество указаны в таблице 3. Оптическую плотность каждого раствора измеряли при длине волны 655 нм в кюветах шириной 1 см. На рисунке 16 представлена зависимость оптической плотности от концентрации лютеция в растворе.

Измерение оптической плотности анализируемого раствора препарата хлорида лютеция, содержащего лютеций-177, проводилось параллельно с измерением оптической плотности градуированных проб, и было установлено, что удельная активность лютеция-177 составляет 106,1 Ки/мг, а ее смещение от теоретической удельной радиоактивности – 3,28%.

Все методы, выполненные для контроля качества РФП на основе йода-125, йода-131 и лютеция-177, дали приемлемые результаты, то есть для метода были подтверждены воспроизводимость, точность и близость. Для подтверждения надежности этих разработанных методов была проведена их валидация.

Таблица 3

Зависимость оптической плотности стандартного раствора хлорида лютеция от количества лютеция (n=6, P=0,95)

Номер колбы	1	2	3	4	5	6
Объем исходного раствора (с=0,02 мг/мл), мкл	25	50	75	100	125	150
Количество лютеция, 10 ⁻⁸ моль	0,28	0,554	0,82	1,1	1,4	1,7
Оптическая плотность, d	0,033 ±0,00044	0,065 ±0,00075	0,096 ±0,00042	0,128 ±0,00075	0,165 ±0,00068	0,196 ±0,0015
s ²	1,76× 10 ⁻⁷	5,04× 10 ⁻⁷	1,6× 10 ⁻⁷	5,155× 10 ⁻⁷	4,199× 10 ⁻⁷	1,999× 10 ⁻⁶
s	0,00042	0,00071	0,0004	0,000718	0,000648	0,001414
СКО	0,004151					
r	0,9998					
ПО, 10 ⁻⁸ моль	0,12					
ДОС, 10 ⁻⁸ моль	0,28-1,7					
ОП, %	1,33	1,15	0,44	0,586	0,412	0,765

Примечания: s² – дисперсия, s- стандарт отклонения, r - коэффициент корреляции, ПО - предел обнаружения, ДОС- диапазон определяемых содержаний, ОП- относительная погрешность, ±Δх- предельная погрешность, t(P,f)- критерий Стюдента-2,57.

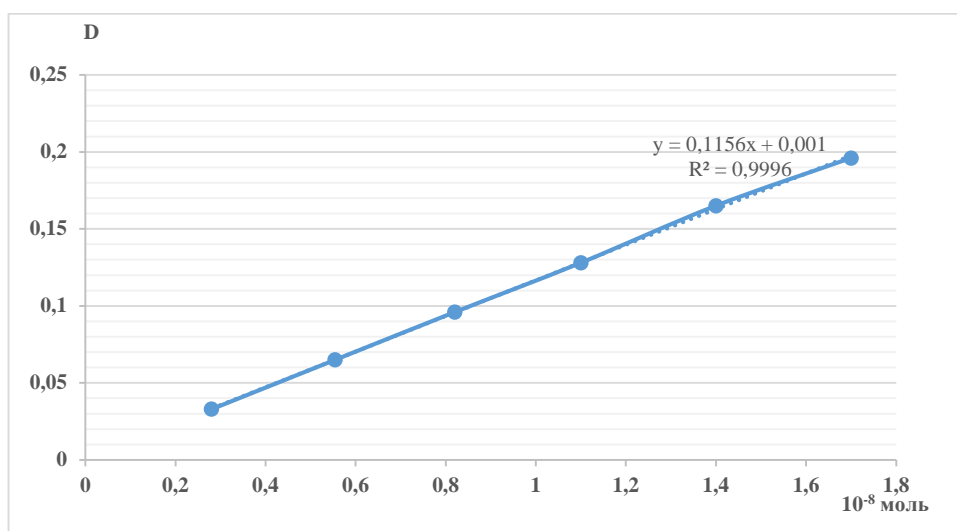


Рис.16. Градуировочный график зависимости оптической плотности раствора от количества лютеция

Валидация учитывает следующее:

Валидационный протокол – это документ, в котором отражающий результаты проверки.

Точность анализа – это степень близости результата анализа к истинному значению.

Правильность анализа – это степень близости среднего значения, полученного на основе большой серии результатов единичного анализа, к истинному значению.

Точность анализа (прецизионность анализа) - это степень близости результатов независимого анализа, полученных при определенных регламентированных условиях.

Повторяемость анализа - точность анализа в условиях повторяемости (результаты параллельных определений).

Внутрилабораторная прецизионность анализа – прецизионность анализа в условиях, при которых результаты получены в данной лаборатории одним и тем же методом на одних и тех же пробах при вариации различных факторов (времени, реактивов и т.д.), формирующих разброс результатов при применении методики в конкретной лаборатории.

Селективность – это способность аналитической методики однозначно оценивать определяемое вещество в присутствии сопутствующих компонентов.

Результаты валидации разработанных методик по указанным выше критериям представлены в таблице 4.

Таблица 4

Валидируемые характеристики методики определения радиохимической чистоты

	Натрия йодида с йодом-125	Натрия йодида с йодом-131	Лютеция хлорида с лютеций-177
Селективность	$t_{\text{тест}} = 1,92$	$t_{\text{тест}} = 1,7$	$t_{\text{тест}} = 1,765$
$t_{\text{тест}} < t_{\text{табл}} 2,15 (P=0.9545, f=18)$	0,126 МБк	0,138 МБк	0,111 МБк (0,003 мКи)
Предел обнаружения (LOD)	0,42 МБк	0,46 МБк	0,37 МБк (0,01 мКи)
Предел количественного определения (LOQ)	$r=0,998$	$r=0,997$	$r=0,998$
Линейность	$t_{\text{тест}} = 1,95$	$t_{\text{тест}} = 1,3$	$t_{\text{тест}} = 1,88$
$r \geq 0,99$	$G_{m(\max)} = 0,3472$ $G_{m(\text{tab})} = 0,68$ (n=8, 4 день)	$G_{m(\max)} = 0,335$ $G_{m(\text{tab})} = 0,781$ (n=6, 3 день)	$G_{m(\max)} = 0,3378$ $G_{m(\text{tab})} = 0,781$ (n=6, 3 день)
r- коэффициент корреляции	$\pm 0,06\%$	$\pm 0,14\%$	$\pm 0,046\%$

Из таблицы видно, что методы определения радиохимической чистоты РФП на основе йода-125, йода-131 и лютеция-177 прошли валидацию, в том числе селективность, предел обнаружения (ПО), нижний предел количественного определения (ПКО), линейность, точность, прецизионность и погрешности. Все валидационные анализы дали приемлемые результаты, что подтвердило воспроизводимость, точность и сходимость методов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На основе проведенных исследований по диссертации на соискание ученой степени доктора философии (PhD) по техническим наукам на тему: «Разработка методов мониторинга качества радиофармацевтических препаратов на основе йода-125, йода-131 и лютеций-177», сделаны следующие выводы:

1. Исследования, проведенные по методам контроля чистоты и удельной активности радиофармпрепаратов на основе йода-125, йода-131 и лютеция-177, показали, что наиболее подходящими для этих целей в случае радионуклидов йода является метод бумажной хроматографии в электрофоретическом исполнении, а для лютеция-177 тонкослойная хроматография.

2. Электрофоретическое определение радиохимической чистоты радионуклида йод-125 и йод-131 позволило сократить время анализа на 30-40 минут и увеличить степень определения чистоты до 99,5 %.

3. Применение для определения радиохимической чистоты радионуклидов реактива Болтона-Хантера, растворов адренкортикотропингипоталамуса и лактопероксидазы позволило впервые исключить влияние холодного йода на определение чистоты продукта и определить степень сшивания с органическими макромолекулами.

4. Впервые использованная для определения удельной активности радионуклидов йода спектрофотометрическая методика позволила исключить влияние побочных продуктов и получить результаты близкие к теоретическо- рассчитанным значениям удельной активности с погрешностью 2,2% для йод-125 и 2,7 % для йод-131.

5. Разработанная методика определения радиохимической чистоты радионуклида лютеций-177, с использованием тонкослойной хроматографии, позволила определить радиохимическую чистоты препарата до 99,7 % с относительной погрешностью 0,048% и суммарной неопределенностью 0,09 %.

6. Разработанная спектрофотометрическая методика определения удельной активности радионуклида лютеция-177 с использованием Арсеназо III позволило определить удельную активность препарата на уровне 106,1 Ки/мг, с погрешностью 3,28 %.

7. Разработанные методики прошли валидацию по методикам, предложенным ГУП «Узбекский центр аккредитации» и использованы в получении радионуклидов йода-125, йода-131 и лютеция-177 для производства радиофармацевтических препаратов для ядерной медицины.

**SCIENTIFIC COUNCIL DSc.02/30.12.2019.FM/T.33.01 ON AWARD OF
SCIENTIFIC DEGREES AT THE INSTITUTE OF NUCLEAR PHYSICS**

**INSTITUTE OF NUCLEAR PHYSICS
“RADIOPREPARAT” STATE ENTERPRISE**

KHAJIEV LAZIZBEK OZODOVICH

**DEVELOPMENT OF METHODS FOR MONITORING THE QUALITY
OF RADIOPHARMACEUTICALS BASED ON IODINE-125, IODINE-131,
LUTETIUM-177 AND THEIR VALIDATION**

01.04.01 –Instruments and methods of experimental physics

**DISSERTATION ABSTRACT
of the Doctor of Philosophy (PhD) on Technical Sciences**

Tashkent – 2023

The topic of the dissertation of the doctor of philosophy (PhD) in physical and mathematical sciences was registered by the Supreme Attestation Commission of the Ministry of Higher Education, Science and Innovations of the Republic of Uzbekistan under No.B2023.2. PhD/T3553.

The dissertation has been carried out at 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:

Sadikov Ilkham Ismailovich

doctor of sciences in technics, professor

Official opponents:

Khujaev Saydakhmad

doctor of sciences in technics, senior researcher

Babaev Bakhrom Nurullaevich

doctor of chemical sciences, professor

Leading organization:

**Institute of Bioorganic Chemistry of
Academy of Sciences of Uzbekistan**

The defense of the dissertation will be held on “___” _____ 2023, at ___ at the meeting of the Scientific Council No.DSc.02/30.12.2019.FM/T.33.01 at the Institute of Nuclear Physics (Address: INP, Ulugbek settlement, 100124 Tashkent city. tel. (+99871) 289-31-41; fax (+99871) 289-36-65; e-mail: info@inp.uz).

The doctoral (PhD) dissertation can be looked through at the Information Resource Centre of the Institute of Nuclear Physics (registered under No. _____) Address: INP, Ulugbek settlement, 100124 Tashkent city. tel. (+99871) 289-31-19.

The abstract of dissertation was distributed on “___” _____ 2023.
(Registry record No. ___ dated “___” _____ 2023.)

M.Yu. Tashmetov

Chairman of the Scientific Council on award
of Scientific degrees, D.Ph-M.S., Professor

O.R. Tojiboev

Scientific secretary of the Scientific Council on award
of Scientific degrees, PhD ph.-m.s.,
Senior Researcher

E.M. Tursunov

Chairman of the Scientific seminar of the Scientific Council
on award of Scientific Degrees, D.Ph-M.S., Professor

INTRODUCTION (resume of PhD dissertation)

The aim of the research is to develop and validate express, highly sensitive and reliable methods for measuring the radiochemical purity and specific activity of radiopharmaceuticals based on iodine-125, iodine-131 and lutetium-177.

The tasks of the research:

analysis of existing methods for measuring the radiochemical purity of radiopharmaceuticals based on iodine-125, iodine-131 and lutetium-177;

selection of sensitive and economical methods for analytical control of radionuclides ^{125}I , ^{131}I and ^{177}Lu ;

development of methods for determining the radiochemical purity of radiopharmaceuticals based on iodine-125, iodine-131 and lutetium-177 using electrophoresis, thin-layer and paper chromatography methods;

determination of microquantities of radionuclides of iodine-125, iodine-131 and lutetium-177 in preparations by spectrophotometric method;

development of a method for determining the specific activity of a radionuclide;

development of methods for determining the amount of inactive impurities in medicines;

The object of the research is the radionuclides ^{125}I , ^{131}I and ^{177}Lu .

The subject of the research is the radiochemical purity and specific activity of radionuclides ^{125}I , ^{131}I and ^{177}Lu .

The scientific novelty of the research is presented in the following:

a technique has been developed for the electrophoretic determination of the radiochemical purity of the radionuclide iodine-125 in the form of sodium iodide, using a phosphate buffer and sodium carbonate solution, which makes it possible to reduce the time of analysis by paper chromatography from 4-6 hours to 40-50 minutes and increase the degree of determination of purity to 99.5%;

for the first time, methods have been developed for determining the specific activity of the radionuclide iodine-125 and iodine-131, which made it possible to exclude the influence of side reaction products and obtain results close to the theoretically calculated values of specific activity with an error of 2.2% for iodine-125 and 2.7% for iodine-131;

a procedure has been developed for determining the radiochemical purity of the radionuclide iodine-131 in the form of sodium iodide using paper chromatography. The technique makes it possible to increase the upper limit for determining the purity of products in comparison with existing methods from 92.5% to 99.2%;

for the first time, methods have been developed for determining the radiochemical purity of lutetium-177 in the form of lutetium chloride by thin-layer and paper chromatography. The techniques make it possible to determine the radiochemical purity of the drug up to 99.7% with a relative error of 0.048% and a total uncertainty of 0.09%;

for the first time, a spectrophotometric method was developed for determining the specific activity of the radionuclide lutetium-177 using Arsenazo III. The specific activity of the drug was 106.1 Ci/mg with an error of 3.28%.

Implementation of the research results. The main results obtained on the development of methods for monitoring the quality of radiopharmaceuticals were implemented in the State Enterprise "Radiopreparat" in the production of radiopharmaceuticals and substances based on radionuclides iodine-125, iodine-131 and lutetium-177 (letter to the Academy of Sciences of the Republic Uzbekistan No.2/1255-1450 dated July 07, 2023 and Act of implementation of the State Enterprise "Radiopreparat" dated March 01, 2023), namely:

method for electrophoretic determination of the radiochemical purity of the radionuclide iodine-125 in the form of sodium iodide, using a phosphate buffer and sodium carbonate solution;

spectrophotometric method for determining the specific activity of radionuclides iodine-125 and iodine-131;

method for determining the radiochemical purity of the radionuclide iodine-131 in the form of sodium iodide using paper chromatography;

methods for determining the radiochemical purity of lutetium-177 in the form of lutetium chloride by thin-layer and paper chromatography;

spectrophotometric method for determining the specific activity of the lutetium-177 radionuclide using the Arsenazo III reagent.

The use of the developed methods made it possible to ensure the production of high-quality and ready-to-use radiopharmaceuticals and radioactive substances for use in clinics of the Republic of Uzbekistan, as well as export sales.

Dissertation volume and structure. The thesis consists of an introduction, five chapters, a conclusion, a list of literature and applications. The main volume of the dissertation is 117 pages.

E'LON QILINGAN ISHLAR RO'YXATI
LIST OF PUBLISHED WORKS
СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ

I бўлим (I часть; part I)

1. Khajiev L.O., Sadikov I.I., Abdukayumov A.M., Rikhsiev A.Z. Method for Determining the Radiochemical Purity of Radiopharmaceuticals Based on Iodine-125, Iodine-131 and Samarium-153-oxabifor // *International Journal of Emerging Trends in Engineering Research*. EverScience Publications. – India, 2021. Vol. 9. No. 3. – P. 217-220 (№ 41. SCImago; IF=0,218).

2. Хажиев Л.О., Садиков И.И., Абдукаюмов А.М., Усаров З.О. Изучение степени связывания радионуклида йод-125 с различными биологическими макромолекулами // *Universum: химия и биология*. – Москва: Международный центр науки и образования (Россия), 2021. – № 11 (89). – С. 57-60 (02.00.00. № 2).

3. Khajiev L.O., Sadikov I.I., Abdukayumov A.M., Usarov Z.O. Determination of radiochemical purity and specific activity of radionuclide lutetium-177 chloride without carrier // *Uzbek Journal of Physics*. – Tashkent: Institute of Ion-Plasma and Laser Technologies Academy of Sciences of the Republic of Uzbekistan, 2022. Vol. 24. – № 1. – P. 55-61 (01.00.00. № 5).

4. Хажиев Л.О., Садиков И.И., Абдукаюмов А.М., Рустамов Н.М. Определение радиохимической чистоты и радионуклидной чистоты йодида натрия, меченного радионуклидом I-125 без носителя // *Доклады Академии наук Республики Узбекистан*. – Ташкент: Академия наук РУз, 2022. – № 2. – С. 55-60 (01.00.00. № 7).

II бўлим (II часть; part II)

5. Хажиев Л.О., Садиков И.И., Абдукаюмов А.М., Рихсиев А.З. Определение радиохимической чистоты и удельной активности Радионуклида I-125 без носителя в виде йодида натрия // *Вестник молодых ученых*. – Ташкент, 2020. – № 3-4 (4). – С. 127-131.

6. Khajiev L.O., Abdukayumov A.M., Rikhsiev A.Z., Usarov Z.O., Nishonov Sh.J. Method for Determination the Specific Activity of Sodium Iodide Labelled by No-Carrier-Added I-125 Radionuclide // “Modern Problems of Nuclear Physics and Nuclear Technologies” Book of abstracts of 9th International Conference. – Tashkent: Institute of Nuclear Physics, 2019. September 24-27. – P. 147-149.

7. Хажиев Л.О., Садиков И.И., Абдукаюмов А.М., Рихсиев А.З., Усаров З.О. Способ определения радиохимической чистоты натрия йодида, меченого радионуклидом I-125 // “Кимёнинг долзарб муаммолари” мавзусидаги Республика илмий-амалий анжуман. – Тошкент: Ўзбекистон миллий университети, 2021. 4-5 февраль. – Б. 38.

8. Хажиев Л.О., Садиков И.И., Абдукаюмов А.М., Рихсиев А.З., Усаров З.О. Определение радиохимической чистоты радионуклида хлорида Лютеция-177, применяемого в ядерной медицине // “Атом. Наука. Технологии” I Международная научная школа-конференция. Сборник тезисов. – Алматы (Казахстан), 2021. 14-16 апреля. – С. 69.

9. Хажиев Л.О., Садиков И.И., Усаров З.О., Нишенов Ш.Ж. Исследование мечения радионуклида йода-125, без носителя с различными биологическими макромолекулами // “Ядерная наука и технологии” III Международный научный форум. Сборник тезисов. – Алматы (Казахстан), 2021. 20-24 сентября. – С. 199.

10. Khajiev L.O., Sadikov I.I., Abdukayumov A.M., Usarov Z.O. Determining the Radiochemical Purity of Lutetium-177 Radiopharmaceutical Preparations by Thin-Layer and Paper Chromatography // “Modern Problems of Nuclear Energetics and Nuclear Technologies” Book of Abstracts of International Conference. – Tashkent: Institute of Nuclear Physics, 2021. November 23-25. – P. 202-203.

11. Хажиев Л.О., Садиков И.И., Абдукаюмов А.М., Рихсиев А.З., Усаров З.О. Определение радиохимической чистоты и удельной активности йодида натрия с йодом-131 // “Ядерная наука и технологии” IV Международный научный форум. Сборник тезисов. – Алматы (Казахстан), 2022. 26-30 сентября. – С. 244.