АКАДЕМИЯ НАУК РЕСПУБЛИКИ УЗБЕКИСТАН

ИНСТИТУТ ЯДЕРНОЙ ФИЗИКИ

на правах рукописи

УДК: ***542.543.61.615.616***

НИШОНОВ ШЕРЗОДЖОН ЖУМАНАЗАРОВИЧ

ПОЛУЧЕНИЕ РАДИОНУКЛИДА ^{153}Sm И РАДИОФАРМПРЕПАРАТА НА ЕГО ОСНОВЕ

01.04.01- Приборы и методы экспериментальной физики

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени доктора философии (PhD)

Научный руководитель: Хужаев Саидахмад, к.х.н.

Ташкент - 2018 год

ОГЛАВЛЕНИЕ

Список условных обозначений, единиц, символов и терминов …….. 4

Введение …… 6

I. Методы получения радионуклида ^{153}Sm и радиофармпрепаратов на его основе …….…..... 16

§1.1.Получение радионуклида ^{153}Sm ……..……..... 16

§1.1.1. Метод ионного обмена……..……..... 19

§1.1.2. Метод экстракции……..……..... 23

§1.1.3. Метод экстракционной – хроматографии……..... 30

§1.1.4. Метод распределительной хроматографии……..... 33

§1.2. Получение и применение радиофармацевтических препаратов на основе радионуклида ^{153}Sm …… 37

II. Методы и объекты исследования…….……..... 45

§2.1. Методы, материалы и реактивы …….……..... 45

§2.2. Приборы и измерительная (радиометрическая и спектрометрическая) аппаратура ……..... 49

§2.3. Приготовление экстракционно-хроматографических колонок…….. 50

§2.4. Используемые формулы……..... 52

§2.5. Статистическая обработка результатов измерений……. 53

§2.6. Теоретические накопления радионуклида ^{153}Sm в процессе облучения ……..……..... 57

§2.7. Описание установки для синтеза радиофармпрепарата «Самарий, ^{153}Sm оксабифор»……... 59

III. Экспериментальное исследование закономерностей распределения ^{153}Sm в экстракционно-хроматографических системах..... 62

§3.1. Закономерности распределения ^{153}Sm в системе Д2ЭГФК – минеральные кислоты……. 62

§3.2. Закономерности распределения ^{153}Sm в системе третичные амины (ТОА, МДОА) – высаливатель..... 66
IV. Синтез радиоактивного терапевтического препарата «Самарий, ^{153}Sm оксабифор»……..... 71
§4.1. Радиохимическая схема получения $^{153}SmCl_3$…….. 71
§4.2. Измерение активности $^{153}SmCl_3$ и его радионуклидной чистоты….....…….. 77
§4.3. Синтез радиофармацевтического препарата «Самарий, ^{153}Sm оксабифор» на основе радионуклида ^{153}Sm……. 78
§4.4. Аналитический контроль препарата «Самарий, ^{153}Sm оксабифор»……..... 79
V. Доклинические и клинические испытания радиофармацевтического препарата «Самарий, ^{153}Sm оксабифор»…..... 84
§5.1. Доклинические испытания……... 84
§5.2. Клинические испытания……... 88
§5.3. Оценка клинико-дозиметрических и фармакокинетических свойств радиофармпрепарата «Самарий, ^{153}Sm оксабифор»…… 92
Заключение…… 95
Список использованной литературы……..... 97
Приложение……

СПИСОК УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ, СИМВОЛОВ И ТЕРМИНОВ

РЗЭ – редкоземельные элементы;

АВУ – Автоматическая встряхивающая установка;

ТБФ – три-н-бутил фосфат;

Д2ЭГФК – ди-2(этил гексил) ортофосфорная кислота;

ТОА – три-н-октиламин;

МДОА – метилдиоктиламин;

ГНЦ – Государственный научный центр;

МНТЦ – Московский научно-технический центр;

Е.З. – электронный захват;

α – альфа частицы;

β^- - бета – распад ;

γ – гамма энергия;

МэВ – мега электрон вольт;

КэВ – кило электрон вольт;

КУ-2 – катионообменная смола;

КРФ-20т – катонообменная смола;

ПФ – подвижная фаза;

Ос.ч. – особо чистый;

ТВС – Тепловыделяющая сборка;

Х.ч. – химический чистый;

Ч.д.а. – чистый для анализа.

$T_{1/2}$ – период полураспада радионуклида

Ки – мера радиоактивности, кюри

Бк – мера радиоактивности, беккерель

Зв – дозиметрическая величина, зиверт

РФП – радиофармацевтический препарат

РХЧ - радиохимическая чистота

ИК – инфракрасная спектроскопия

pH – водородный показатель

N – нормальность раствора

M – молярность раствора

ОП – оптическая плотность

ПТ – потенциометрическое титрование

ТСХ – тонкослойная хроматография

БХ – бумажная хроматография

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность и востребованность темы диссертации. В настоящее время использование радионуклидов в различных областях науки, техники, промышленности и особенно в ядерной медицине обеспечивает получение значительного экономического и социального эффекта в мире. Рост масштабов и сфер применения радионуклидов требует улучшения качественных показателей, расширения номенклатуры радионуклидной продукции и увеличения объема её производства. Более чем полувековой опыт применения радионуклидов в ядерной медицине для диагностики и терапии позволил определить их место и основные показатели, при которых использование радиофармпрепаратов (РФП) является эффективным. Производство медицинских радионуклидов превратилось в важную отрасль индустрии, на которую приходится более 50% их годового производства во всем мире. О масштабах использования радионуклидов в медицине говорит тот факт, что сегодня каждый четвертый пациент, обращающийся в развитых странах мира в клинику, и каждый третий, поступающий в больницу, направляется на диагностические и терапевтические процедуры с использованием радиоактивных нуклидов. Общее число таких процедур составляет десятки миллионов в год.

В Узбекистане уделяется большое внимание развитию экспериментальных исследований по получению радионуклидов и радиофармпрепаратов на их основе, используемых в онкологических клиниках. Активно развивается направление паллиативной радионуклидной терапии с применением остеотропных радиофармпрепаратов, содержащих β - излучающие радионуклиды. К числу важных и перспективных радионуклидов относятся и радионуклид самарий-153 (^{153}Sm), который в последнее время широко используется в ядерной медицине в качестве как диагностического, так и терапевтического средства. Препараты на основе

радионуклида ^{153}Sm нашли широкое применение в клинической практике при лечении онкологических больных с ревматоидным артритом, костной опухолью и метастазами кости.

В стратегии действий по дальнейшему развитию Республики Узбекистан определены задачи для выполнения программы по разработке и внедрению технологии получения радионуклидов и радиофармпрепаратов на их основе, используемых в области ядерной медицины. Необходимость разработки технологий производства радионуклида ^{153}Sm в Узбекистане обусловлена тем, что по мере развития техники и совершенствования отечественных радиотерапевтических методик Республики, становится очевидной необходимость улучшения качества препаратов, заложенных в зарубежных фармакопейных статьях. В связи с этим, разработка отечественного радиофармацевтического препарата на основе ^{153}Sm с целью снижения себестоимости продукции и отказ от импорта является актуальными задачами прикладной ядерной физики, радиохимии и технологии производства.

Данная диссертационная работа в определённой степени служит выполнению поставленных задач в Указах Президента Республики Узбекистан УП-4947 от 7 февраля 2017 года “Об утверждении Стратегии действий по дальнейшему развитию Республики Узбекистан» и УП-5229 от 7 ноября 2017 года «О мерах по кардинальному совершенствованию системы управления фармацевтической отраслью».

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

Степень изученности проблемы. По получению ^{153}Sm в ядерных реакторах, для целей ядерной медицины многими учеными мира проведен большой объем работ, например индийскими (Ramamoorthy N., Saraswathy

Р.), российскими (Скурудин В. С., Кодина Г. Е.), пакистанскими (Ishfaq M.M., Mushtaq A.), американскими (Ketring A. R., Embree M. F., Ehrhardt G. J., и др). Во всех этих работах ^{153}Sm получают путем облучения образцов обогащенного самария по изотопу ^{152}Sm в ядерных реакторах тепловыми нейтронами. На сегодняшний день ^{153}Sm, в промышленных масштабах, производят в таких крупных ядерных центрах как, Национальная Лаборатория OakRidge (США), Научный Центр «Физико-энергетический институт» (Россия).

Узбекские ученые (Гуреев С. П., Хужаев С. С., Ганиев А., Нуштаева Л. Б., Маматказина А. Х., Маркелова Е. А., и др.) проводили эксперименты по получению радионуклидов редкоземельных элементов как ^{153}Sm и другие, экстракционными и экстракционно - хроматографическими методами.

Из-за небольшого периода полураспада ^{153}Sm (46,2 часа) транспортировка радионуклида до потребителей составляет определенную трудность. Поэтому исследования, проводимые в ГП «Радиопрепарат» ИЯФ АН РУз по изучению возможностей получения ^{153}Sm и разработки его технологии и синтез радиоактивного терапевтического препарата на его основе, является актуальными и имеют перспективу для развитие экономику Республики Узбекистана путем отказа от импорта.

Связь темы диссертации с научно-исследовательскими работами научно-исследовательского учреждения, где выполнена диссертация. Диссертационное исследование выполнено в рамках научных проектов Института ядерной физики Академии Наук Республики Узбекистан по темам: № Ф-2.1.5. «Поведение радиоактивных нуклидов в растворах, твердых фазах, закономерности их распределения между фазами и научные основы получения реакторных и циклотронных радионуклидов» (2003-2007гг.) и № А-14-Ф067. «Разработка технологии получения радиоактивного препарата $^{153}SmCl_3$ на ядерном реакторе» (2009-2011 гг.);

Целью исследования является разработка радиохимической технологии получения радионуклида ^{153}Sm на реакторе ВВР-СМ ИЯФ АН

РУз с высокой радионуклидной чистотой и радиофармацевтического препарата на его основе.

Задачи исследования:

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

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

Разработка эффективной радиохимической схемы выделения и очистки ^{153}Sm с использованием разработанных систем.

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

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

Предметом исследования является разработка радиохимической схемы получения и очистки радионуклида ^{153}Sm и получение его хлоридной формы с использованием методов экстракции, экстракционной хроматографии и синтез радиофармацевтического препарата на его основе.

Методы исследований. В работе использованы методы эксприметальной ядерной физики и радиохимии в частности экстракционный и экстракционно-хроматографический методы исследования радиохимических систем, гамма-спектрометрический метод измерения активности полученного радионуклида ^{153}Sm, методы анализа радиохимической чистоты (аналитический контроль) разработанного радиофармацевтического препарата на основе ^{153}Sm.

Научная новизна исследования заключается в следующем:

Установлены закономерности распределения радионуклида ^{153}Sm, в двухфазных системах Д2ЭГФК - минеральные кислоты.

Определены закономерности экстракционно - хроматографического поведения ^{153}Sm в системах с третичными аминами, ТОА и МДОА - высаливатели.

Создана и экспериментально реализована радиохимическая схема выделения и очистки радионуклида ^{153}Sm.

Разработана технологическая схема получения радиофармацевтического препарата на основе радионуклида ^{153}Sm под названием «Самарий, ^{153}Smоксабифор», предложенного к широкому применению в клиниках Республики Узбекистан и других стран СНГ.

Практические результаты исследованиязаключаются в следующем:

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

разработана технология получения радиофармпрепарата на основе высокочистого ^{153}Sm под названием «Самарий, ^{153}Smоксабифор» и его аналитический контроль, а также разработаны регламент производства, фармакопейная статья и инструкция по применению.

Достоверность результатов исследования обосновывается в следующем: были проведены экспериментальные исследование с применением современных методов и средств измерений, сравнительным анализом разработанных методик с использованием других систем для очистки радионуклидов редкоземельных элементов разными экстрагентами, проведением параллельных анализов и сопоставлением данных различных исследователей и лабораторий.

Научная и практическая значимость результатов исследования.

Научная значимость методов, разработанных соискателем, и результатов исследований, полученных с помощью этих методов, определяется полученными высокочистими радионуклидами ^{153}Sm,

облучением тепловыми нейтронами самария природного изотопного состава в исследователском атомном реакторе ВВР-СМ ИЯФ и очистка его от присутствующих примесей. Ценность данные диссертации подверждается полученными патентами, опубликованными материалами в виде статьи на международных журналах, отзывами от потребителей и актами внедрениями.

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

Внедрение результатов исследования.

По результатам данной диссертации получен акт об использовании изобретений от ГП «Радиопрепарат» ИЯФ АН РУз (акт от 07.09.2010 года). Технология получения ^{153}Sm (IAP 04132) и радиофармпрепарата на его основе (IAP 04643) зарегистрированы в виде патентов на изобретения в Агенство по интеллектуальной собственности Республики Узбекистана и внедрены в производство на ГП «Радиопрепарат» ИЯФ АН РУз в виде технологии получения радиофармацевтического препарата «Самарий, ^{153}Sm оксабифор» (Зарегистрирован в Главное Управление по контролю качаства лекарственных средств и медицинской техники Министерство Здоровохранения Республики Узбекистан, (регистрационное удостоверение № 10/141/6 от 11 мая 2010 г., обновленная версия № 00222/07/15 от 17 июля 2015 г.). В серийно производимых по данной технологии продукции успешно применяется в клиниках Республики Узбекистан и других стран СНГ.

Апробация результатов исследования. Результаты данного исследования были обсуждены на 8 международных и 1 республиканских конференциях.

Опубликованность результатов исследования. По результатам данной диссертации были опубликованы 15 научных работ, в том числе 4

научных статьей в журналах рекомендованных Высшей Аттестационной Комиссией РУз и получены 2 патента на изобретения.

Структура и объём диссертации. Диссертация состоит из введения, пять глава, заключения, списка литературы и приложений. Объем диссертации составляет 113 страницы.

Основные результаты диссертационной работы изложены в следующих публикациях:

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

Абдукаюмов М. Н., Рихсиев А. З., Абдукаюмов А.М., Усаров З.О. // Расмий ахборотнома. –Тошкент, 2013, -№2 (142).

7. Khujaev S., Markelova E.A., Mirzaeva N.A., Mamatkazina A.Kh., Sultanov A., Nishanov Sh. Obtaining of rare earth radioisotopes in the nuclear reactor.// The third Eurasian conference Nuclear science and its application. October 5-8, 2004, Tashkent (Uzbekistan), Book of Abstracts, P. 216.
8. Khujaev S., Markelova E.A., Mamatkazina A.Kh., Nishanov Sh. Obtaining radionuclides of rare earth elements.// 5-th International Conference Nuclear and radiation physics. September 26-29, 2005, Almaty (Kazakhstan),Abstracts, P. 585-586.
9. Nishanov Sh., Khujaev S., Abdukayumov A.M., Abdukayumov M.N., Rikhsiev A.Z., Usarov Z.O. Production of ^{153}Sm in nuclear reactor.// Межд. Конф. Актуальные проблемы ядерной физики и атомной энергетики (NPAEKyiv 2006) 29 мая-03 июня 2006, Киев (Украина), Тез. докл. С. 177-178.
10. Nishanov Sh., Khujaev S., Abdukayumov M.N., Abdusalyamov N.N., Markelova E.A., Usarov Z.O. Extraction of ^{153}Sm by organic reagents.// The sixth International Conference Modern Problems of Nuclear Physics. September 19-22, 2006, Tashkent (Uzbekistan), Book of Abstracts, P. 256-257.
11. Khujaev S., Egamediev S.Kh., Usarov Z.O., Nishanov Sh.J., Mirzaeva N.A., Mamatkazina A.Kh., Markelova E.A. Obtaining of Radioisotopes in the Nuclear Reactor. // The Fourth Eurasian Conference on Nuclear Science and its Application, 31 Oct. – 3 Nov. 2006, Baku (Azerbaijan), Programme. P.125-127.
12. Nishonov Sh., Khujaev S., Abdukayumov A.M., Rikhsiev A.Z. Obtaining radionuclides of rare earth elements ^{153}Sm, ^{166}Ho and^{177}Lu in the nuclear reactor WWR-CM.// The fifth Eurasian Conference on Nuclear science and its application. 14-17 October, 2008, Ankara (Turkey), Book of Abstracts, P. 132-133.

13. Нишонов Ш.Ж., Хужаев С., Абдукаюмов А.М., Рихсиев А.З., Абдусалямов Н.Н. Получение радионуклидов редкоземельных элементов ^{153}Sm, ^{166}Ho и ^{177}Lu в ядерном реакторе. // 7-я международная конференция Ядерная и радиационная физика. 8-11 сентября, 2009, Алматы (Казахстан), Тезисы, С. 250-251.
14. Nishonov Sh., Khujaev S., Abdukayumov A.M., Rikhsiev A.Z., Abdusalyamov N.N. Production of rare earth elements ^{153}Sm, ^{166}Ho and^{177}Lu.// The seventh International Conference Modern problems of Nuclear physics. 22-25 September, 2009, Tashkent (Uzbekistan), Book of Abstracts, P. 207.
15. Нишонов Ш.Ж., Хужаев С., Абдукаюмов А.М., Рихсиев А.З. Получение ^{153}Sm, ^{166}Нои ^{177}Lu в ядерном реакторе.// «Табиий фанларнинг долзарб муаммолари» Республика ёш олимлар илмий Амалий анжумани. 16сентябрь, 2008, Самарқанд (Узбекистан), Материаллар тўплами. С. 86.

Основное содержание диссертации.

Во введении обосновывается актуальность, изложены цели и задачи исследований, дается научная новизна и практическая значимость работы, изложены основные защищаемые положения диссертационной работы, приведены сведения об апробациях работы и публикациях автора, а также об объеме и структуре диссертации.

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

Вторая глава посвящена экспериментально-методическим сведениям, необходимым для выполнения исследований.

В третьей главе приводятся экспериментальное исследование закономерностей распределения ^{153}Sm в экстракционно-хроматографических системах и радиохимическая схема по получения ^{153}Sm. Соответствующие теоретические расчеты сравниваются с экспериментальными результатами.

В четвёртой главе приводятся синтез радиоактивного терапевтического препарата «Самарий, ^{153}Sm оксабифор» и его аналитический контроль.

В пятой главе приведены результаты доклинических и клинических испытаний радиоактивного терапевтического препарата «Самарий, ^{153}Sm оксабифор».

В заключении сформулированы основные выводы диссертационной работы.

Научно-исследовательские работы, представленные в настоящей диссертации, выполнены в научной лаборатории «Радиохимия» и ГП «Радиопрепарат» Института ядерной физики Академии Наук Республики Узбекистан.

I. МЕТОДЫ ПОЛУЧЕНИЯ РАДИОНУКЛИДА ^{153}Sm И РАДИОФАРМПРЕПАРАТОВ НА ЕГО ОСНОВЕ (ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР)

§1.1.Получение радионуклида ^{153}Sm

В современной медицине одно из ведущих мест в диагностике и лечение заболеваний занимают радионуклидные методы исследования, для которых используется радиофармацевтические препараты. В последнее время, радионуклиды редкоземельных элементов (РЗЭ) все широко используются в медицине для диагностики и лечения различных опухолевых заболеваний [1; с.849-858, 2; с.461, 3; с.37-42, 4; с.2-8]. В случае ^{153}Sm, в ядерной медицине используют, в основном, соединение самария с фосфорорганическими реагентами как этилен-диамин-тетраметилен-фосфонат (ЕДТМР) [5; p.11-16, 6; p.1117-1123, 7; c.3-10, 8; p.233-246, 9; p.3290-3300]. Отмечается низкая токсичность доз ^{153}Sm при скелетном облучении в случаях остеосаркомы и костных метастаз. Обнадеживающие результаты получаются при использовании хелатов ^{153}Sm с ЕДТМР для лечения простаты в случаях метастазы в кости[10; p.136].

Непрерывно возрастающая потребность в радионуклидах высокой радиохимической чистоты и большой удельной активности обуславливает необходимость совершенствования известных и разработки новых эффективных методов получения и разделения радионуклидов РЗЭ, в том числе и ^{153}Sm, с использованием процессов ионного обмена, экстракции, хроматографической экстракции и распределительной хроматографии.

Радионуклид ^{153}Sm испускает бета-частицы и гамма-лучи. Энергия бета-частиц (650 кэВ, 720 кэВ и 820 кэВ) дает терапевтический эффект при локальном облучении опухолей. В то же время энергия гамма-излучения

радионуклида (103 кэВ) позволяет визуально следить и контролировать действие радионуклида в организме пациента с помощью гамма-камер.

^{153}Sm в больших количествах получают в ядерных реакторах. Поскольку, получение ^{153}Sm в ядерном реакторе является единственным способом получения радионуклида в промышленных масштабах, то большинство работ в литературе посвящены этому способу [11; с.256, 12; p.66-70, 13; p.54-58]. В настоящее время радионуклид ^{153}Sm, получают путем облучения мишеней из обогащенного самария (^{152}Sm > 99,998%) в потоке тепловых нейтронов по реакции $^{152}Sm\ (n, \gamma)^{153}Sm$. Применение обогащенных мишеней самарий-152 увеличивает стоимость конечного продукта. Второй способ получения радионуклида ^{153}Sm из оксида самария природного изотопного состава (Sm_2O_3) чистотой 99,9%. Единственная проблема производства радионуклида ^{153}Sm во втором способе заключается в очистке его от сопутствующих радиоактивных примесей соседних редкоземельных радионуклидов как ^{152}Eu, ^{154}Eu и других радионуклидов. В большинстве случаев, эту проблему решают использованием, для очистки ^{153}Sm, методов хроматографии (экстракционной или ионообменной).

Получению ^{153}Sm в ядерных реакторах, для целей ядерной медицины посвящен ряд работ [14; p.83-89, 15; с.139, 16; p.67-73, 17; p.191-197, 18; p.145-153, 19; p.63-70, 20; p.185, 21; p.707-712, 22; с.216]. Во всех этих работах ^{153}Sm получают путем облучения образцов самария (соединений природного самария или обогащенного самария по изотопу ^{152}Sm) в ядерных реакторах тепловыми нейтронами. На сегодняшний день ^{153}Sm, в промышленных масштабах, производят в таких крупных ядерных центрах как, Национальная Лаборатория Oak Ridge (США), Научный Центр «Физико-энергетический институт» (Россия). В этих Центрах имеются технологии, включающие стадии облучения образцов самария в каналах ядерного реактора, выделение ^{153}Sm из облученных мишеней, его очистка и, в некоторых случаях, получение лекарственной формы радионуклида.

Однако, из-за небольшого периода полураспада ^{153}Sm (46,2 часа) транспортировка радионуклида до потребителей составляет определенную трудность, и поставлять препарат на большие расстояния с достаточной активностью просто не удается. Поэтому, исследования, проводимые в ИЯФ АН РУз по изучению возможностей получения ^{153}Sm и разработки его технологии и синтез радиоактивного терапевтического препарата на его основе, является актуальными и имеют перспективу.

Радионуклид ^{153}Sm получают на ядерном реакторе облучением мишеней из самария. Для облучения обычно используют высокочистые соединения самария природного изотопного состава или обогащенный изотопом ^{152}Sm в виде, его оксида $^{152}Sm_2O_3$. Образование радионуклида ^{153}Sm осуществляется по следующей схеме:

$$^{152}Sm(n,\gamma)^{153}Sm \xrightarrow{^{-}\beta 100\%(46,2\,час)} ^{153}Eu \qquad (1.1)$$

Сечение этой реакции составляет 140 *барн* [23; с.261]. По другому источнику это сечение составляет 206 барн [24; с.388]. Именно это обстоятельство обеспечивает достигать специфическую активность ^{153}Sm 28-32 ГБк/мг, в случае обогащенных мишеней и 7-10 ГБк/мг, в случае мишеней природного изотопного состава (при условии 80 часов облучения и $Ф_т$ = (5-6).10^{13} нейтрон/см^2.с).

Таблица 1.1

Ядерные реакции, наблюдаемые при облучении природного самария тепловыми нейтронами

Распространен-ность изотопа, %	Ядерная реакция	Сечение реакции, барн	Период полураспада
3,09	$^{144}Sm(n,\gamma)^{145}Sm$	~2,0	340 дн.
26,72	$^{152}Sm(n,\gamma)^{153}Sm$	140	1,96 дн.
22,71	$^{154}Sm(n,\gamma)^{155}Sm$	5,5	21,9 мин.

Как видно из таблицы при облучении образуется в основном радионуклид ^{153}Sm, в то время как радионуклиды ^{145}Sm и ^{155}Sm практически не мешают из-за низкого сечения активации ^{145}Sm и низкого значения периода полураспада ^{155}Sm.

Радионуклид ^{153}Sm распадается на возбужденные уровни 82% и на основное состояние 18%. При переходе с возбужденных уровней происходит испускание γ-квантов с высокой интенсивностью при 69,67 (4,85%) и 103,18 кэВ (29,8%), тогда как вероятности испускания γ-квантов при других переходах (энергии до 760 кэВ) низки [25; p.83-89].

Наряду с радионуклидами самария, при облучении на ядерном реакторе, образуется радионуклиды других редкоземельных элементов на ядрах, которые могут присутствовать в образцах самария в качестве примеси. Среди них особое место занимает радионуклид ^{154}Eu, поскольку его присутствие в препарате ^{153}Sm нежелательно.

Для выделения ^{153}Sm из облученной мишени и отделения его от радионуклидов соседных редкоземельных элементов предложены ионообменные и экстракционные методы [26; с.291-305, 27; с.128, 28; p.89-95, 29; p.267-276].

§1.1.1. Метод ионного обмена

Выделение ^{153}Sm из смеси радионуклидов РЗЭ (именно от радионуклида ^{154}Eu) является сложной аналитической задачей из-за близости их химических свойств. Возможность решения этой задачи может служить критерием эффективности любого нового метода разделения ионов.

Эффективным методом отделения ^{153}Sm и его очистки является ионообменная хроматография. Ионный обмен имеет неоспоримые преимущества в химии и химической технологии радионуклидов РЗЭ. Именно благодаря прецизионному ионному обмену стало возможным получение и изучение отдельных радионуклидов РЗЭ, приготовление чистых

препаратов, разделение радионуклидов без применения носителя, что чрезвычайно важно в практике радиохимии.

Ионообменное разделение проводят почти исключительно на искусственно приготовленных ионообменных материалах – ионообменных смолах. Для оформления различных радиохимических процессов используется в основном смолы, отличающиеся от обычных рядом эксплутационных свойств и повышенной радиационной устойчивостью. Синтетические ионообменные смолы представляют собой высокомолекулярные полимерные материалы, содержащие в молекуле большое число функциональных групп, способных отщеплять в водный раствор свои ионы и обмениваться ими с ионами в растворе. Различие в сродстве ионов исследуемого образца и ионообменной неподвижной фазы приводит к их разделению. Ионообменные смолы, в зависимости от функциональных групп, способны селективно сорбировать либо катионы, либо анионы. Наряду с твердыми ионообменными, используется и ионообменные системы с жидкими ионообменниками. Существует три вида ионообменной хроматографии – элютивная, фронтальная и вытеснительная. Вытеснительная хроматография используется, главным образом, для препаративных целей, т.к. позволяет выделять компоненты смеси в чистом виде. Фронтальная хроматография имеет ограниченные возможности для разделения, но можно получить в чистом виде один наименее сорбируемый компонент. Наибольшее применение имеет элютивная хроматография, позволяющая количественно разделять смеси на компоненты.

Теория ионного обмена и применение метода ионообменной хроматографии в радиохимии и аналитической химии подробно описаны в монографиях [30; с.196, 31; с.220, 32; с.91]. В основе теории элютивной ионообменной хроматографии лежат два подхода: теория «тарелочного» равновесия и теория массопереноса, или кинетическая теория. Подробно эти теории будут рассмотрены в разделе «Метод распределительной хроматографии».

Следует отметить, что качество хроматографического процесса разделения характеризуется фактором разделения α:

$$\alpha = \frac{D_A}{D_B}, \qquad (1.2)$$

где D_A, D_B - коэффициенты распределения компонентов А и В, соответственно, причём $A > B$. Коэффициенты распределения можно определять как в статистических:

$$D = \frac{\left[Me^{+3}\right]_{орг.}}{\left[Me^{+3}\right]_{водн.}}, \qquad (1.3)$$

так и в динамических условиях:

$$D = \frac{V_{\max} - V_0}{V_{эфф}}, \qquad (1.4)$$

где V_{max} – объём раствора, соответствующий максимуму хроматографического пика; V_0 и $V_{эфф}$ - свободный и эффективный объёмы хроматографической колонки, соответственно.

Для описания процесса сорбции ионов на ионообменном материале применяется эмпирическое уравнение Фрейндлиха, связывающее количество сорбированного вещества α и равновесную концентрацию вещества в растворе c и учитывающее также химическую и геометрическую неоднородность поверхности сорбента:

$$\alpha = b \cdot c^n, \qquad (1.5)$$

где b и n – константы. В зависимости от значения n, кривые, отвечающие этому уравнению - изотермы сорбции, могут быть выпуклыми ($n < 1$);

линейными (n = 1); и вогнутыми (n > 1), причем наиболее благоприятны системы с выпуклыми изотермами [33; с.280]. Каждый сорбент характеризуется своей изотермой, являющейся основной характеристикой сорбционной способности сорбента.

В ионообменной хроматографии для разделений радионуклидов РЗЭ в основном используется монофункциональные сильноосновные сульфокатиониты типа КУ-2, Dowex-50, AG-50W-×4, AG-50W-×8 или Д 5445 компании Purolite [34; с.199-208, 35; с.64-69, 36; с.410-413, 37; с.54-57, 38; с.52-58, 39; p.1461-1469, 40; p.285-290, 41; p.1747-1752, 42; с.33-35].

Согласно литературным данным, т.к. коэффициенты разделения РЗЭ [43; p.59-65, 44; p.457-463] равны практически единице для любой пары соседних РЗЭ, катионообменые смолы не имеют достаточной селективности:

La / Ce – 1,012

Pr / Nd – 1,011

Sm / Eu – 1,009

Gd / Tb – 1,001

Dy / Ho – 1,020

Er / Tm – 1,001

Yb / Lu – 1,030

Разделение радионуклидов РЗЭ на катионообменных смолах, таким образом, возможно лишь при использовании комплексообразующих агентов в водной фазе, причем главным фактором в этом случае является не абсолютная величина прочности его комплексов с РЗЭ, а их различие для отдельных элементов. В практике радиохимии и аналитической химии применяются в основном комплексообразующие агенты, обеспечивающие разделение с фактором разделения 1,3–1,6 и более, лимонная, α-оксиизомасляная, этилендиаминтетрауксусная, нитрилотриуксусная, молочная, гликолевая кислоты и их аммониевые соли. Так Denzler и другие разделили многокомпонентную смесь РЗЭ на Dowex-50W×8 с элюентом α-гидроксиизобутиратом в герметичной системе. Более эффективно

использование в качестве элюента ближайшего гомолога – 2-окси-2метилбутирата, позволяющего добиться лучшего разрешения для большинства пар лантаноидов, чем применение в качестве элюента α-гидроксиизобутирата [45; p.319-326].

В случае нахождения радионуклидов РЗЭ в растворах в анионной форме, для их разделения можно использовать также анионообменные системы. Разделение радионуклидов РЗЭ проводят преимущественно на анионитах типа Dowex-1, IRA-400 и АВ-17 [46; с.438-441, 47; p.1414-1416, 48; p.178-182, 49; p.105-109, 50; p.157-160, 51; с.1430-1434] часто в присутствии спиртов.

Таким образом, несмотря на немногочисленность данных в литературе по изучению закономерностей сорбции радионуклидов РЗЭ катионитами и анионитами, они представляют несомненный интерес для разработки ионообменных способов очистки радионуклидов РЗЭ от примесей других элементов, а также для разделения смесей радионуклидов РЗЭ.

§1.1.2. Метод экстракции

Экстракция органическими растворителями является одним из наиболее эффективных и универсальных методов разделения, концентрирования и очистки радионуклидов РЗЭ. Благодаря интенсивному развитию в последние годы, экстракция стала весьма распространенным методом разделения в радиохимии и аналитической химии. Экстракция имеет ряд преимуществ перед хроматографическими методами при работе с большими количествами радиоактивных продуктов. Экстракционные процессы характеризуется высокой избирательностью и полнотой разделения, непрерывностью процесса и большой производительностью.

Экстракция основана на распределении растворенного вещества между двумя не смешивающимися жидкими фазами. В условиях равновесия отношение концентраций распределяющегося вещества в обеих фазах

является величиной постоянной, не зависящей от общей концентрации вещества. Эта величина – константа распределения (K_D) – описывается уравнением закона распределения:

$$K_D = \frac{C_A}{C_B}; \qquad (1.6)$$

где C_A, C_B – концентрации веществ A и B, соответственно. При количественном описании процесса экстракции использует коэффициент распределения (D), равный отношению суммарной аналитической концентрации в органической фазе к его суммарной аналитической концентрации в водной фазе, причем форму существования элемента в этих фазах во внимание не принимают. Различие в проведении двух элементов в экстракционной системе также характеризуется фактором разделения (α) и определяется выражением (1.2).

В настоящее время накоплены обширные сведения по экстракции радионуклидов РЗЭ. Лантаноиды, в зависимости от выбранной органической фазы, экстрагируются по одному из трёх основных механизмов: в виде хелатов с кислотными экстрагентами, сольватированных солей и в форме ионных пар [52; с.29-39, 53; p.10-28, 54; p.223-232]. Все эти три типа систем реально используется.

Для разделения радионуклида ^{153}Sm широко применяются фосфорорганические экстрагенты, такие как нейтральные соединения типа фосфатов $(RO)_3$, фосфонатов $(RO)_2RPO$, фосфинатов $(RO)R_2PO$ и фосфиноксидов R_3PO, или кислые соединения – алкилфосфорные кислоты [55; с.294-327].

Одним из первых экстрагентов, представившем интерес для экстракционного разделения РЗЭ был нормальный трибутиловый эфир ортофосфорной кислоты (ТБФ). Экстракция РЗЭ растворами ТБФ используется, в основном, в технологии получения РЗЭ. Механизм

экстракции лантаноидов растворами ТБФ относится к экстракции в виде сольватированнных солей и может быть выражен следующим образом:

$$Ln^{3+} + 3X^{-}_{водн.} + nB_{водн.} \Leftrightarrow LnX_3Bn_{водн.}, \quad (1.7)$$

$$LnXBn_{водн.} \Leftrightarrow LnX_3Bn_{орг.}, \quad (1.8)$$

где X^{-} - неорганический анион $\left(NO_3^{-}, Cl^{-}, SCN^{-}, ClO_4^{-}\right)$, B – молекула нейтрального фосфорорганического экстрагента [56; с.508-513]. В то же время, сольваты некоторых металлов сами проявляют заметные анионообменные свойства и являются своеобразными экстрагентами анионообменного типа [57; с.149-154]. В работах [58; с.333, 59; р.551-578, 60; р.263-269, 61; с.432-435, 62; р.244-261] описаны экстракционные системы ТВР – HNO_3, Tetra-(p-tolyl)[(o-Phenylene)Oxymethylene] Diphosphine Dioxide, Diglycolamic Acid и различными крауновыми эфирами разделения радионуклидов РЗЭ. Однако факторы разделения близких РЗЭ в этих системах не достаточно высокие, что делает невозможным разделение наиболее трудно разделяемых пар РЗЭ и, тем самым, ограничивает применение этих экстрагентов.

По сравнению с ТБФ большей экстрагирующей способностью обладают кислые фосфорорганические соединения и, в частности, выпускаемая промышленностью ди(2-этилгексил)ортофосфорная кислота (Д2ЭГФК). Описана [63; с.1384-1390, 64; с.19-22, 65; с.23-27] экстракция лантаноидов толуольным раствором Д2ЭГФК (НА), представляющая классический пример хелатного механизма экстракции:

$$Ln^{3+}_{водн.} + 3(HA)_{2_{водн.}} \Leftrightarrow Ln(HA_2)_{3_{водн.}} + 3H^{+}_{водн.}, \quad (1.9)$$

$$Ln(HA_2)_{3_{водн.}} \Leftrightarrow Ln(HA_2)_{3_{орг.}}, \quad (1.10)$$

Как видно из уравнений (1.9) и (1.10), экстракционные свойства кислых фосфорорганических соединений обусловлены наличием подвижного иона водорода H^+ кислотных групп, способного обмениваться с катионной формой лантаноидов, находящихся в разбавленном водном растворе минеральной кислоты, что позволяет отнести эти соединения к классу жидких катионообменников. Эти уравнения можно использовать для описания экстракции лантаноидов Д2ЭГФК в случае, когда концентрация минеральной кислоты и соли лантаноида в системе достаточно малы. При умеренной или высокой кислотности (в зависимости от природы лантаноида) коэффициенты распределения начинают увеличиваться с ростом концентрации кислоты, и состав экстрагируемого комплекса меняется до сольвата $\{Ln(NO_3)_3 \cdot 3Д2ЭГФК\}$ в случае азотной кислоты по тому же механизму, что и при экстракции ТБФ [66; p.89-95]. При высоких концентрациях соли лантаноида в органической фазе наблюдается образование полимерных соединений, состав которых описывается формулой *Ln(Д2ЭГФК)$_3$*. При высоких соотношениях Ln : Д2ЭГФК образование таких полимерных соединений затрудняет разделение макроколичеств лантаноидов [67; p.57-62]. Особенности экстракции весовых количеств лантаноидов Д2ЭГФК описаны в работе [68; с.67-70]. В литературе [69; с.25-31] отмечено наличие синергетического эффекта при экстракции РЗЭ смесью Д2ЭГФК и ТБФ.

Для извлечения и разделения РЗЭ используются бинарные экстрагенты на основе солей четвертичных аммониевых оснований (ЧАО) и остатков фосфорорганических кислот, в частности Д2ЭГФК [70; с.36-38]. Описана экстракция лантаноидов (III) ди(2-этилгексил)фосфатом триалкил-бензиламмония в толуоле [71; с.145-154]. При этом образуется соединения состава: $(R_4N)_3[LnA_3(NO_3)_3]_4$ и $(R_4N)_2[LnA_2(NO_3)_3]_4$, где A – остаток Д2ЭГФК в органической фазе. Отмечено увеличение констант экстракции в ряду La – Nd и затем их снижение к Ho.

Экстракция аминами подобна сорбции амино- или алкиламмониевыми группами в ионообменных смолах, т.к. механизм экстракции металлов из

водных растворов реализуется, главным образом, с участием комплексных анионов. В связи с этим амины часто относят к категории жидких анионообменников. Закономерности процессов экстракции неорганических ионов солями различных аминов рассмотрены в работах [56; с.508-513, 57; с.149-154,72; с.95-183, 73; с.264, 74; с.89-93].

Амины взаимодействуют с кислотами с образованием аммониевых солей. Такие соли получают, насыщая амины водным раствором кислоты, при этом происходит следующая реакция:

$$R_3N_{орг.} + H^+_{водн.} + A^-_{водн.} \Leftrightarrow R_3NH^+A^-_{орг.}, \qquad (1.11)$$

здесь $R_3NH^+A^-$ - ионная пара (для неё характерна высокая степень полимеризации в органической фазе), R_3N - третичный амин (в данном случае взят просто как представитель всех классов аминов) и HA – минеральная кислота, находящаяся в исходном водном растворе. Возможность присоединения к аминам кислот с образованием таких солей объясняется наличием у атома азота подвижной неподеленной пары электронов, способной к образованию координационной связи с молекулами других соединений.

Для образования экстрагируемых соединений РЗЭ необходимы очень высокие концентрации анионов-лигандов. Однако, присутствие свободных кислот может привести к полному связыванию амина кислотой и к подавлению экстракции соли металла. Следовательно, извлечение этих элементов возможно при концентрации анионов-лигандов 7-8 моль/л и более в случае минимального содержания соответствующей кислоты в водном растворе [73; с.264].

Извлечения радионуклидов РЗЭ солями аминов происходит преимущественно по реакции образования двойных солей по типу анионного обмена:

$$\left[Ln(A)_5\right]^{-2}_{водн.} + 2RNHA_{орг.} \Leftrightarrow (R_3NH)_2\left[Ln(A)_5\right]_{орг.} + 2A^{-}_{водн.}, \quad (1.12)$$

Однако если учесть, что соль амина в органической фазе находится в виде ассоциатов:

$$(R_3NHA)_p \Leftrightarrow (R_3NHA)_{p-1} \cdot R_3NHA, \quad (1.13)$$

то равновесия экстракции описывается реакцией:

$$\left[Ln(A)_5\right]^{-2}_{водн.} + 2(R_3NHA)_{p-1} \cdot R_3NHA_{орг.} \Leftrightarrow$$

$$\left[(R_3NHA)_{p-1} \cdot R_3NH\right]_2 \cdot \left[Ln(A)_5\right]_{орг.} + 2A^{-}_{водн.}, \quad (1.14)$$

где p – степень ассоциации соли амина. При экстракции солей металлов ассоциаты соли амина входят в состав экстрагируемого соединения без изменения степени ассоциации [75; с.171]. На основании криоскопических измерений было установлено, что степень ассоциации составляет 2,65 для 0,47 моль/л ТОА-HCl в о-ксилоле. Существует зависимость степени ассоциации солей аминов от их концентрации в растворах. Ассоциация большинства третичных аминов увеличивается с ростом их концентрации [76; с.1730-1755].

При экстракции солями аминов важен выбор такого разбавителя, в котором бы они хорошо растворялись и не теряли своих экстракционных свойств, поскольку природа разбавителя часто оказывает большое влияние на экстракцию. При соблюдении линейных соотношений между свободными энергиями серий реакций экстракции в случае использования различных разбавителей установлены закономерности, позволяющие предсказывать влияние природы разбавителя на экстракционные свойства солей аминов [77; р.151-152, 78; с.237]. Этими авторами разработана шкала величин «ВР», с помощью которой можно рассчитывать константы экстракции по формуле:

$$lgK = lgK_0 + \rho BP, \quad (1.15)$$

где K – равновесная константа экстракции при использовании данного разбавителя; K_0 – константа экстракции при использовании разбавителя, принятого за эталон; ρ – коэффициент, постоянной для серии одинаковых экстракционных систем с переменным разбавителем. Параметр «BP» зависит только от природы разбавителя.

Распределение радионуклидов РЗЭ между аминами и водными растворами нитратов зависит от катиона высаливателя. В работе [79; p.915-921] показано, что коэффициенты распределения РЗЭ при экстрагировании их растворами нитратов триоктиламина (ТОА) и тетраоктиламмония (ТеОА) в ксилоле из растворов нитратов щелочных металлов уменьшаются в ряду:

$$Li^+ > Na^+ > NH_4^+ > K^+ > Rb^+ > Cs^+$$

В работах [80, 81; с.33-38, 82; с.67-75] рассмотрена экстракционная способность первичных, вторичных и третичных аминов относительно радионуклидов РЗЭ и трансплутониевых элементов (ТПЭ). Экстракционная способность первичных и вторичных аминов по отношению к РЗЭ значительно ниже, чем у третичных, но использование гетерополисоединений в качестве комплексообразующего агента, например фосфоровольфрамата калия, делает возможным разделение РЗЭ между собой при экстракции 3% децилaмином в хлороформе из растворов минеральных кислот [83; с.3174].

Несмотря на широкое использование экстракции в различных областях химии, достичь глубокой очистки элементов с помощью жидкостной экстракции возможно только с использованием многоступенчатых экстракционных установок как, например, аппарата Крейга. Тем не менее, следует отметить, что в практике современной радиохимии и аналитической химии приходится работать с малыми объёмами растворов, а соответствующая малогабаритная экстракционная аппаратура отсутствуют.

Вследствие этого перспективным представляется применение в области радиохимии полупротивоточных экстракционных процессов, являющихся аналогами хроматографических и позволяющие также как и последние разделять многокомпонентные смеси. Преимуществами этих процессов являются отсутствие твёрдых компонентов, быстрая кинетика, высокая производительность. Главная особенность полупротивоточных методов разделения заключается в том, что даже на одной ступени можно получить обогащение целевого продукта на много порядков выше, чем коэффициент разделения [84; с.29].

§1.1.3. Метод экстракционной хроматографии

Возможности методов разделения, основанных на распределении неорганических соединений между двумя жидкими фазами, существенно возросли после начала использования хроматографической техники. Противоточная хроматография, не использующая твёрдого носителя, впервые предложенная около 50 лет назад Y. Ito [85; p.985-987, 86; p.161-169] основана на удерживании одной из жидких фаз системы в тефлоновой колонке под действием массовых сил при непрерывном пропускании другой жидкой фазы.

Противоточная хроматография осуществляется двумя основными системами – гидростатической равновесной системой и гидродинамической равновесной системой. Гидростатическая система использует стационарные кольцевые трубки, где смачивающий слой формируется вдоль стен тефлоновой трубки и мобильная фаза находится как бы внутри органической фазы в жидкостном потоке. Гидродинамическая система рассматривает поведение жидких несмешивающихся фаз, ограниченных в пределах медленно вращающегося кольца. Кольцо в верхней части содержит более легкую фазу, а в нижней более тяжёлую фазу с поверхностью раздела на границе кольца. При медленном вращении кольца вокруг своей оси две фазы

переносятся противоточным движением через исходную поверхность, в результате кольцо заполняется перемежающимися сегментами двух фаз. Разделяемые вещества распределяются вдоль длины кольца в соответствии с их коэффициентами распределения при движении смеси с потоком мобильной фазы.

За время развития противоточной хроматографии предложен ряд эффективных схем удерживания стационарной фазы в поле массовых сил. Широкое распространение получила кольцевая планетарная центрифуга, позволяющая при определённых условиях достигать объёма стационарной фазы до 90% от объёма колонки [87; p.12]. Наиболее приоритетное направление развития противоточно – хроматографической технологии двойная противоточная экстракционно – распределительная хроматография и высокоскоростная двойная противоточная хроматография [86; p.161-169].

Отсутствие твёрдого носителя определяет основные достоинства противоточной хроматографии, а именно, отсутствие потерь или денатурации разделяемых веществ за счет взаимодействий с матрицей сорбента; разнообразие двухфазных систем; лёгкость перехода от одной распределительной системы к другой и отсутствие проблем регенерации колонок; низкое давление; динамическое перемешивание двух фаз внутри колонки; высокая препаративная емкость; высокая эффективность разделения, достигающая нескольких тысяч теоретических «тарелок»; низкая стоимость и возможность автоматизации [88; с.158].

В настоящее время основная задача развития метода противоточной хроматографии заключается в разработке его теоретических основ и построение физической модели удерживания неподвижной фазы, взаимного движения и распределения двух фаз в колонке. В принципе, к противоточной хроматографии применимы подходы и положения, развитые в теории жидкостной хроматографии. Однако, основная сложность в создании теории противоточной хроматографии связана с описанием разделительной системы подвижная – неподвижная фаза. Попытка сформулировать физическую

модель удерживания неподвижной фазы сделана в работе [89; p.97-101]. В работе [90; p.2513-2519] описывается модель центрифужной противоточной хроматографии на основе уравнения Van Deemter-Golay, а распределение Пуассона лежит в основе модели [91; p.101-107]. Эти модели обладают рядом недостатков и не являются универсальными.

Влияние фактора разделения α, эффективности колонки, т.е. величины числа теоретических тарелок N, коэффициента распределения $D = \frac{(V_R - V_m)}{V_S}$, и фактора удерживания $S_f = \frac{V_S}{V_{общ}}$ на разрешение пиков R_S, где V_R – удерживаемый объём раствора в колонке; V_m – мобильный объём колонки; V_S – объём стационарной фазы колонки; $V_{общ}$ – общий объём колонки, можно оценить по выражению Ито и Конвея [92; p.377-386, 405-414, 93; p.841, 94; p.27-35]:

$$R_S = \frac{1}{4}(\alpha - 1)\sqrt{N}\frac{D}{D_1\frac{\alpha+1}{2} + \frac{1-S_f}{S_f}}, \tag{1.16}$$

Это уравнения сходно с уравнением Кнокса [95; p.1-30], которое обычно используется для вычисления разрешения в жидкостной хроматографии:

$$R_S = \frac{1}{4}(\alpha - 1)\sqrt{N}\frac{D_1}{\alpha(D_1 + 1)}, \tag{1.17}$$

Из соотношения $(1 - S_f)/S_f$ следует, что в жидкостной хроматографии с неподвижной фазой объём стационарной фазы в колонке заметно влияет на разрешение. При уменьшении объёма стационарной фазы (что может иметь место, если увеличивается скорость потока мобильной фазы или уменьшается скорость вращения колонки) пики сближаются. При увеличении объёма стационарной фазы в колонке расстояние между пиками, характеризующее их разрешение увеличивается, стремясь к максимуму при

приближении V_S к $V_{общ}$, что соответствует приближению фактора удерживания S_f к 1.

Жидкостная хроматография с неподвижной фазой успешно используется для концентрирования и разделения редкоземельных элементов. Разделение РЗЭ методом хроматографической экстракции описано также в работах [96; p.125-131, 97; p.133-140, 98; p.525-529, 99; p.25].

Все современные достижения хроматографической экстракции отражены в фундаментальном труде [100; с.123-154].

§1.1.4. Метод распределительной хроматографии

Частным случаем жидкостной хроматографии является экстракционная хроматография, называемая также распределительной хроматографией, которую можно рассматривать как своеобразный вариант непрерывной экстракции – экстрагируемое соединение распределяется между жидкими фазами, одна из которых удерживается на твёрдом инертном носителе, а вторая перемещается вдоль колонки. Этот вид хроматографии получил признание как эффективный метод высокоразрешимого разделения с 1941 года, т.е. с того момента, когда он был предложен Мартином и Синджем [101; p.1358-1368]. При экстракционном хроматографировании свойства органических соединений как селективных экстрагентов усиливаются благодаря многократности повторения хроматографического процесса. Это простой и удобный метод, пригодный для решения разнообразных задач радиохимии и аналитической химии. Ещё одно достоинство этого метода – возможность быстрого моделирования экстракционного процесса и определения различных констант, особенно при работе с малыми объёмами растворов, что имеет чрезвычайное значение в области радиохимии.

Развитие экстракционной хроматографии тесно связано с проблемой разделения РЗЭ. Из-за близости химических свойств лантаноидов их разделение может служить критерием любого нового метода разделения

ионов. Экстракционная хроматография позволяет успешно разделять лантаноиды. В то же время, решение проблемы разделения лантаноидов имеет большое значение и для развития самой экстракционной хроматографии, позволяет выяснить важные практические и теоретические особенности этого метода. Так при изучении экстракционно – хроматографического разделения лантаноидов С. Сикерский и И. Фиделис обнаружили важную закономерность, описывающую зависимость некоторых свойств ионов лантаноидов и актиноидов от их атомного номера – дубль – дубль – эффект [102; p.2225-2231]. Таким образом, экстракционная хроматография открывает широкие возможности для создания колоночных систем с достаточно хорошими характеристиками для выделения и разделения редкоземельных элементов.

В работе [103; p.439-442] описываются выделение ^{153}Sm из смеси редкоземельных радионуклидов, присутствующих в облученной нейтронами мишени из оксида самария природного изотопного состава, с использованием полимерной смолы. Полимерная смола (акриловая кислота-акрилонитрил)-метилендиакриламид P(AA-AN)-DAM получена путем радиационно-индуцированной радикальной полимеризации (доза 20 кГр, мощность дозы 5 кГр/ч). С использованием данной смолы в качестве катионита произведено отделение ^{153}Sm от других редкоземельных радионуклидов (^{152,154}Eu). С целью оптимизации разделения, которое может быть проведено методом колоночной хроматографии, в статистических условиях изучено распределение и ^{152,154}Eu в системе водный раствор HCl или янтарной кислоты, содержащий 0,8 моль/л аскарбиновой кислоты – смола P(AA-AN)-DAM. Как ^{152,154}Eu, так и ^{153}Sm сильно адсорбируются из 0,01 моль/л HCl на колонке P(AA-AN)-DAM. Раствор 1 моль/л янтарной кислоты в присутствии 0,8 моль/л аскорбиновой кислоты элюирует адсорбированный ^{152,154}Eu, после чего ^{153}Sm элюируется раствором 0,5 моль/л HCl. Недостатками метода является низкая радионуклидная и радиохимическая чистота.

Подробное освещение последних достижений в области практически всех важнейших методов хроматографии и теоретических основ хроматографии выполнено в работах [104; p.169-175, 105; p.9080-9085, 106; p.5241-5247].

Наиболее часто употребляемыми и важными в экстракционной хроматографии радионуклидов РЗЭ считают экстрагенты кислотного характера и амины. К кислым экстрагентам – «жидким катионообменникам» - относят кислые фосфорорганические соединения, сульфоновые кислоты и замещенные фенолы, практически же используется только моноалкилфосфорные, диалкилфосфорные и алкиларилфосфоновые кислоты [107; с.266-269, 108; p.685-689]:

Таблица 1.2

Катионообменные экстрагенты [108; p.685-689]

№	Ионообменники	Коммерческое название
1	Моно-2-этилгексилфосфорная кислота	М2ЭГФК
2	Ди-н-бутилфосфорная кислота	ДБФК
3	Динонилнафталинсульфоновая кислота	ДННСК
4	Ди-н-октилфосфорная кислота	ДОФК
5	Ди-н-аминофосфорная кислота	ДАФК
6	Ди-(2-этилгексил)ортофосфорная кислота	Д2ЭГФК
7	2-этилгексилфенилфосфорная кислота	2ЭГФФК
8	2-этилгексилфосфорная кислота	2ЭГФК

Среди приведенных жидких катионообменников кислые фосфорорганические соединения, особенно Д2ЭГФК, является наиболее важными.

Высокомолекулярные органические амины и соли аммония – «жидкие анионообменники» - также широко используемые в экстракционной хроматографии приведены в таблице 1.3.

Таблица 1.3

Жидкие анионообменники, используемое в колоночной экстракционной хроматографии [108; p.685-689].

Тип	Соединение	Коммерческое название
Первичный	Триалкилметиламин	Праймин М-Т
Вторичный	н-додеценилтриалкилметиламин н-лаурилтриалкилметиламин	Амберлит La-1 Амберлит La-2
Третичный	Три-н-октил, три-н-дециламин или трикаприламин Три-н-гексиламин Три-и-октиламин Три-н-октиламин Метилдиоктиламин	Аламин-336 ТГА Т-и-ОА ТОА МДОА
Четвертичный	Метилтри-н-(октил, децил)-аммоний хлорид или метилтрикаприламмоний нитрат Соли метилтрилауриламмоний	Аликват-336

Важную роль в экстракционной хроматографии играют носители. Носители экстрагентов должны прочно удерживать неподвижную фазу, распределенную в виде тонкой плёнки на поверхности носителя, при этом равновесие между водной и органической фазами достигается достаточно быстро. Носитель должен хорошо смачиваться неподвижной фазой и удерживать её в достаточном количестве, быть химически инертным, механически прочным и радиационно-устойчивым, состоять, по возможности, из одинаковых по размеру частиц, обладать достаточно развитой поверхностью и обеспечивать движение подвижной фазы через колонку с достаточной скоростью [109; с.326]. Для колоночной экстракционной хроматографии применяется ряд носителей: целлюлоза, силикагель, поливинилацетат, стеклянный порошок, политетрафторэтилен, полихлортрифторэтилен, окись алюминия, кизельгур, этирифицированные иониты, пористый полистирол, пористый полиэтилен и др. Многие из этих носителей обладают различными недостатками, поэтому применение их

ограничено. Более широко используется гидрофобизированный силикагель, кизельгур и фторированные полимеры (например, фторопласт-4).

В последнее время большое внимание уделяется таким композиционным материалам, как экстрагенты, нанесённые на инертный пористый носитель – твёрдые экстрагенты (ТВЭКС). Использование ТВЭКСов позволяет избежать ряда недостатков, присущих традиционным экстракционным и србционным методам. В работе [110; p.307, 111; p.271-284] изучена экстракция лантаноидов и иттрия ТВЭКСом на основе ТБФ в присутствии 1-5моль/л $NaNO_3$ в водной фазе. При этом процесс экстракции описывается с учетом образования форм: $[Ln(NO)_3(\text{ТБФ})_i]_{\text{орг}}$. Установлено, что величина i = 3, 4 для La, Ce, Pr, для всех остальных РЗЭ i = 3.

В работах [112; c.438, 113; c.688, 114; p.3851-3871, 115; c.9-45, 116; p.82-86, 117; p.1368-1382] описано успешное применение хроматографии с использованием разделяющих ионов для полного разделения как ТПЭ, так и радионуклидов РЗЭ. Введение в хроматографическую систему разделяющего иона, который в процессе элюирования занимает промежуточное положение между зонами разделяемых элементов, изолируя их друг от друга, тем самым увеличивает выход и чистоту выделяемого элемента.

Наиболее полно представлены работы по использованию экстракционной хроматографии для разделения неорганических смесей, в частности РЗЭ, в библиографии [118; c.611-616].

§1.2. Получение и применения радиофармацевтических препаратов на основе радионуклида ^{153}Sm

В радиофармацевтических препаратах терапевтического назначения радионуклид является основным лечебным началом, позволяющим локализовать лечебную дозу излучения непосредственно в органе-мишени или, иногда, в пораженных клетках и, соответственно, обеспечить минимальное облучение окружающих здоровых клеток органов и тканей.

Основной тенденцией современной ядерной медицины является значительное увеличение использования радиофармацевтических препаратов терапевтического назначения, в первую очередь в онкологии, при продолжающемся расширении перечня препаратов для диагностики.

Процесс создания радиофармацевтического средства включает ряд самостоятельных этапов, имеющих свои особенности и соответствующие методические подходы. К этим этапам прежде всего относятся:

- поиски или синтез химического соединения, фармакокинетика которого в организме животных или человека позволяет решить конкретную диагностическую или терапевтическую задачу;
- выбор радионуклида, обладающего наиболее выгодными ядерно-физическими характеристиками для его детектирования и минимизации лучевых нагрузок или создания требуемой лечебной дозы;
- разработка метода введения радионуклида в структуру выбранного химического соединения с формированием в конечном счете желаемой фармакокинетики, что особенно существенно при мечении биологически активных соединений, белков и т.д.;
- разработка технологии приготовления лекарственной формы препарата и методов его контроля;
- клинические испытания нового радиофармацевтического препарата, рекомендованного на основе положительных экспериментальных данных.

Последний этап является заключительным и определяющим в решении вопроса о целесообразности и возможности использования данного радиофармацевтического препарата в конкретных клинических ситуациях.

С 80-х гг. в индустриально развитых странах при лечении множественных костных метастазов стала активно применяться радионуклидная терапия. Метод основан на способности некоторых β-излучающих препаратов, накапливаться в метастатических очагах. «Внутреннее облучение» β-частицами позволяет достичь редукции

опухолевой инфильтрации и обеспечить обезболивание [119; с.23, 120; с.493-541, 121; p.21-27, 122; p.145-153, 123].

^{153}Sm является радиоактивным лантанидом с периодом полураспада 46,27 часов, максимальные энергии β-излучения - 0,64, 0,71 и 0,81 МэВ (средняя энергия - 0,29 МэВ). Гамма-излучение 103 кэВ хорошо подходит для получения сцинтиграфического изображения, что позволяет осуществлять индивидуальный подбор доз и оценивать эффект терапии в динамике. По своей химической природе ^{153}Sm-EDTMP (ЭДТМФ), самарий, ^{153}Sm-оксабифор, являются фосфонатными соединениями, которые транспортируют радионуклид ^{153}Sm в очаги с потребностью в усиленной минерализации (метастазы). По данным [123] наиболее высокая концентрация препарата обнаруживается в периферических участках костных метастазов. В этих зонах локально создаются высокие дозы β-излучения, воздействующие на опухолевую ткань, участки перифокальной инфильтрации и воспаления, а также на остеокласты, разрушающие костную ткань. Все эти механизмы обеспечивают торможение опухолевой прогрессии и уменьшают интенсивность болевого синдрома [121; p.21-27, 122; p.145-153, 123; 124; с.61-68, 125; p.623-630].

После внутривенного введения ^{153}Sm-EDTMP быстро выводится из крови и локализуется в костной матрице в зонах активной минерализации [123]. Поглощение костями этого препарата варьирует от 40 до 95% от введенной дозы, в зависимости от размеров и остеобластической активности костных метастазов [123; 124; с.61-68, 125; p.623-630, 126; p.784-795]. Остатки радиофармпрепарата выводятся с мочой в течение 5 часов. Такая фармакокинетика позволяет осуществлять предполагаемые индивидуальные оценки доз с помощью количественного гамма-анализа активности мочи [126; p.784-795] или сцинтиграфии всего тела через пять и более часов после инъекции радиофармпрепарата [123]. Такая предполагаемая дозиметрия

позволяет рассчитать стандартную поглощенную костным мозгом радиационную дозу.

Поглощение костями ^{153}Sm-EDTMP (как и других препаратов для терапии при метастазах в кости) является плохо предсказуемым и изменчивым. Подбор вводимой активности производится на единицу массы тела (обычно 37 МБк/кг). Исследование, в котором вводимая активность повышалась до 111 МБк/кг, показало, что такие дозы не вызывают фатальных осложнений (инфекций или кровотечений), а зависимость подавления боли от введенной активности сохраняется, хотя средний показатель снижения боли у 75% пациентов совпадает с цифрами, приведенными в других опубликованных отчетах об экспериментах с применением ^{153}Sm-EDTMP [123; 126; p.784-795]. Исследование, в котором активность этого препарата, введенная тридцати относительно молодым пациентам с костными поражениями, вызванными остеогенной саркомой, составила 1,1 ГБк, продемонстрировало впечатляющее снижение боли [127; p.189-196]. Однако, при этом у всех пациентов, получивших большие активности ^{153}Sm-EDTMP развилась сильная панцитопения (панцитопения – это состояние недостаточности всех типов клеток крови, развитие подобного состояния возможно при неправильной работе костного мозга). На 14-й день им пришлось делать переливание крови для восстановления гематологических показателей. Авторы [127; p.189-196] утверждают, что после этого у всех пациентов параметры крови восстановились. При этом существует совершенно противоположное мнение о нецелесообразности повышения разовой вводимой активности. В 2002 г под эгидой МАГАТЭ было проведено крупное многоцентровое, рандомизированное, слепое, контролируемое исследование эффективности и токсичности ^{153}Sm-EDTMP. Одной из задач его было изучение зависимости «доза-эффект» при применении РФП с паллиативной целью. Были обследованы 417 больных (251 мужчин и 166 женщин) с верифицированным диагнозом рака с метастазами в кости и болевым синдромом. Они были распределены на 3

группы. В 1-й ^{153}Sm -EDTMP вводили по 0,5 мКи/кг, во 2-й - по 1,0 мКи/кг, в 3-й - по 1,5 мКи/кг. Результаты оказались парадоксальными. Снижение боли в течение 4 мес. отмечено во всех группах с незначимыми различиями, однако гематологическая токсичность сильно зависела от вводимой дозы (пропорционально увеличивалась) [128; p.144-152].

Препараты на основе ^{153}Sm широко применяются в клинической практике. Они производятся под различными коммерческими названиями (Лексидронам, Квадрамет) компаниями в разных странах - CIS Bio Inernational (Франция), Lacomed (Чехия). Безусловно, положительным свойством препаратов на основе ^{153}Sm является наличие в их спектре γ–излучения, что обуславливает возможность получения сцинтиграфического изображения на гамма-камере, позволяющее точно отследить накопление препарата в очагах поражения после введения препарата больному. При повторных введениях по данным сцинтиграфии с ^{153}Sm можно судить о динамике процесса и успешности лечения. Но это же свойство имеет и негативную сторону, т.к. по отечественным нормам радиационной безопасности наличие γ–излучения требует госпитализации больных с введенным самарием, ^{153}Sm оксабифором. Короткий период полураспада (менее 2 сут) позволяет использовать более высокие, чем ^{89}Sr активности, что обеспечивает более раннее наступление клинического эффекта и меньшую гематотоксичность [123]. Однако, по этой же причине препарат нельзя длительно хранить и далеко перевозить. Вводят препараты на основе ^{153}Sm внутривенно капельно из расчета 0,5 - 1,5 мКи/кг. Наиболее часто используют дозировку 1,0 мКи/кг. Обычно обезболивающее действие начинается через несколько дней (5-10), хотя возможно и более отсроченное начало клинического эффекта. Продолжительность подавления болей так же, как и у других препаратов вариабельна, но обычно указывают на 3-6 мес. Эффективность в паллиативном лечении, отмеченная различными авторами колеблется в среднем от 70 до 80 % [122; p.145-153, 123; 126; p.784-795]. Так в исследовании компании «Лакомед» (Чехия) была дана оценка

эффективности терапии ^{153}Sm-EDTMP у различных групп больных с метастазами в кости и болевым синдромом [129; p.65]. У 138 больных раком предстательной железы результаты оказались следующими. Через 1 мес. после терапии: выраженный эффект - у 50% пациентов, частичный – у 41%, без эффекта – 9%. Через 3 мес. - выраженный эффект - у 43% пациентов, частичный – у 37%, без эффекта – 20%. У 114 больных раком молочной железы через 1 мес. после терапии выраженный эффект проявился у 43% пациентов, частичный – у 49%, без эффекта – 8%. Через 3 мес. - выраженный эффект у 41% пациентов, частичный – у 51%, без эффекта – 8%. При суммарной оценке эффекта у 378 больных различными опухолевыми заболеваниями с метастазами в кости через 1 мес. выраженный эффект отмечен у 43% пациентов, частичный – у 45%, без эффекта – 12%. Через 3 мес. - выраженный эффект - у 40% пациентов, частичный – у 41%, без эффекта – 19% [129; p.65]. Так же, как и у других препаратов, миелосупрессия является практически единственным требующим внимания осложнением, хотя в большинстве исследований не приведены случаи критического снижения гематологических показателей.

В литературе [130; p.336-341] сообщается, что ^{153}Sm-EDTMP также как и ^{89}Sr-хлорид можно использовать в сочетании с низкими дозами химиопрепаратов или после химиотерапии, когда восстановятся показатели крови. В работе [131; p.195] получены хорошие результаты при комбинации ^{153}Sm-EDTMP и доцетаксела у больных гормонорефрактерным раком предстательной железы. Кроме того, на основании исследований уровня опухолевых маркеров (ПСА при раке простаты) были сделаны выводы о наличии собственной противоопухолевой активности у остеотропных РФП, которая реализуется посредством «внутреннего облучения метастазов» [132; с.320, 133; с.9-14]. В одном из таких исследований, выполненных в США, у 14 больных раком простаты с метастазами в кости был прослежен уровень ПСА после однократного введения ^{153}Sm-EDTMP. Через 1 мес. у 1 пациента он снизился более, чем на 50%, у 3-х - более, чем на 20%, у 3-х –

стабилизация уровня ПСА [132; с.320]. В исследованиях под эгидой компании «Лакомед» в Чехии также получены данные о снижении уровня ПСА у больных раком простаты с метастазами в кости при лечении ^{153}Sm-EDTMP [129; p.65].

Авторы [124; с.61-68] утверждают, производство препаратов на основе ^{153}Sm, обходится дешевле, чем ^{89}Sr-хлорида. В результате полученного лечения препаратом «Самарий, ^{153}Sm-оксабифор» качество жизни пациентов значительно улучшилось, распространение костных метастаз было остановлено. Наилучшие результаты получены в группах больных раком молочной и предстательной железы.

Радионуклидная терапия применяется не только в онкологии, но и в ревматологии для лечения тяжелого контингента больных с выраженными артралгиями. Описано применение ^{153}Sm – EDTMP при ревматоидном артрите, анкилозирующем спондилите, псориатическом полиартрите в случаях резистентности к другим видам терапии [134; p.1417-1420, 135; p.356-359].

В мировой практике для паллиативной терапии костных метастазов сейчас активно используются радиофармпрепараты на основе ^{153}Sm, ^{89}Sr, ^{32}P, ^{188}Re, ^{90}Y, ^{177}Lu и др. (таблица 1.4) [119; с.23, 136; с.15, 137; с.493, 138; с.54-59, 139; p.159, 140; p.67-74, 141; p.226-231, 142; p.261-265]. В Узбекистане этот список пока ограничен единственном препаратом: «Самарий, ^{153}Sm оксабифор». «Самарий, ^{153}Sm оксабифор» является первым остеотропным радиотерапевтическим препаратом, в Узбекистане (регистр. № 00222/07/15 от 17 июля 2015). По механизму действия он близок к зарубежному аналогу ^{153}Sm - EDTMP (Лексидронам), выпускаемым под коммерческим названием «Квадрамед» (фирма «CIS Bio Inernational»). В настоящее время в Узбекистане препарат на основе ^{153}Sm («Самарий, ^{153}Sm оксабифор»), который производится по технологии, разработанной в данной работе в ИЯФ применяется главным образом, в Республиканском Специализированном

Центре Хирургии имени академика В. В. Вахидова и НИИ Эндокринологии, где получили лечение более 1000 больных с костными метастазами опухолей различных локализаций.

Таблица 1.4.

Основные ядерно-физические характеристики радионуклидов, применяющихся для терапии при костных метастазах

Радионуклиды и препараты на их основе	$T_{1/2}$ (сут)	Энергия β-излучения (МэВ) макс.	энергия β-излучения (МэВ) сред.	Энергия γ-излучения кэВ (%)
^{89}Sr (Sr – 89 хлорид)	50,5	1,46	0,583	-
^{153}Sm - EDTMP **^{153}Sm – оксабифор**	**1,95**	**0,8**	**0,73**	**103 (28)**
^{188}Re (Re – 188 HEDP/ EDTMP)	0.71	2,12	0,780	155 (15)
^{32}P (P – 32 ортофосфат)	14,3	1,70	0,695	-
^{90}Y (Y-90 цитрат, Y-90 EDTMP)	2,67	2,28	0,81	-
^{77}Lu (Lu – 177 EDTMP)	6,71	0,503 Конверсия электронов	0,133 0,014	113 (64)

Повышение эффективности лечения больных с метастазами в кости является актуальной проблемой, как внутри Узбекистане, так и во всем мире. В этой связи изучение возможностей отечественного радиофармацевтического препарата «Самарий, ^{153}Sm оксабифор» также представляется весьма актуальным.

II. МЕТОДЫ И ОБЪЕКТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

§2.1. Методы, материалы и реактивы

В экспериментальных исследованиях использовали метод радиоиндикаторов с использованием радионуклидов соответствующих элементов, которые были получены в ядерном реакторе ВВР-СМ ИЯФ АН РУз. Для облучения были использованы обогащенный по ^{152}Sm хлорид самария $SmCl_3$ и оксид самария Sm_2O_3 из природного изотопного состава, имеющий следующие характеристики: Содержание основного вещества – 99,5%; Другие РЗЭ (Nd, Eu, Gd, Dy) – 0,5%; Fe – $1\cdot10^{-2}$%; Ca – $5\cdot10^{-2}$%; Cu - $1\cdot10^{-2}$%. Навеска облучаемых образцов составила 1,5 мг и время облучения 10 часов для обогащенного и 5 мг и 20 часов для природного самария. Для облучения, взвешенные на аналитических весах образцы помещались в кварцевые ампулы и запаивались герметично. Образцы в кварцевых ампулах помещали в алюминиевые блок - контейнеры с водой. Облучение образцов в алюминиевых блок – контейнерах проводили в вертикальных каналах ядерного реактора. Образцы после облучения выдерживались определенное время для распада короткоживущих радиоактивных примесей, и затем кварцевые ампулы вскрывались путём резки одного из её концов. После вскрытия ампулы, образцы из ампулы переносили в термостойкий стакан или колбу и растворяли в соляной кислоте. Приготовленные, таким образом радиоактивные растворы были использованы в экспериментах в качестве радиоактивного индикатора путём взятия из раствора аликвотной его части.

Для исследования по экстракции радионуклидов самария и европия растворами экстрагентов (Д2ЭГФК, ТОА и МДОА) проводили из водных растворов соляной и азотной кислот. Для этой цели использовались стеклянные пробирки с притертыми пробками. Контактирование органической и водной фаз проводилось на универсальном аппарате для

встряхивания жидкости в колбах и пробирках АВУ-1. Время контактирования фаз выбирали в зависимости от кинетики экстракции элемента в исследуемой системе. Разделение фаз осуществлялись на лабораторной центрифуге марки ОПН - 8. Образцы жидких фаз для измерения в пробирках или стаканах отбирались с помощью автоматического дозатора (Gilson).

Используемые реактивы в экспериментах: Д2ЭГФК – $[C_4H_9CH(C_2H_5)CH_2O]_2PO(OH)$, ТОА – $(C_8H_{17})_3N$, МДОА – $CH_3(C_8H_{17})_2N$, порошок фторопласт-4 (в виде пудры), минеральные кислоты HCl, HNO_3 и нитратные соли лития, алюминия и аммония. Используемые в экспериментах минеральные кислоты (HCI, HNO_3) имели марку «х.ч.». Растворы нитрата лития, алюминия, и аммония получали при растворении соответствующих солей марок «х.ч.» и «ч.д.а.» в 0,01 моль/л HNO_3. Сначала готовили насыщенные растворы, а из них - растворы других концентраций. Расчёты по определению концентраций насыщенных растворов соответствующих нитратов, с помощью которых приготовлялись элюирующие растворы, проводили с учётом значений растворимости, которые приведены в справочнике [143; с.448], и формулы:

$$M = \frac{1000 \cdot Bd}{(100 + B) \cdot M_M}; \qquad (2.1)$$

где B - растворимость нитрата в 100 граммах воды при 20°С; d - плотность раствора при 20°С; M_M - относительная молекулярная масса.

Применяемая в качестве экстрагента Д2ЭГФК получена из технического продукта с использованием двух специальных методик очистки.

При первой методики начальная стадия очистки [144; с.58] осуществляется разложением пирофосфатов. Разложение пирофосфатов производится нагреванием технического продукта 6 М раствором HCI при

температуре 80 ^{0}С в течении 8 часов при интенсивном перемешивании (барботированием воздуха). Для удаления соляной кислоты и тяжелых спиртов (компонента нейтральных примесей) применяется продувка 1кг пара при 100 ^{0}С. После паровой обработки продукт смешивается с 1 М водным раствором NaOH, чтобы смесь приобрела pH=9. Удаление М2ЭГФК производится перемешиванием натриевой соли Д2ЭГФК с 1,3 л алифатического растворителя (Петролейным эфиром). Отстоявшуюся водную фазу сливают, а органическую фазу промывают 3 раза 1 М раствором NaOH. М2ЭГФК собирается в щелочных водных растворах. Отделение нейтральных примесей осуществляется трехкратной экстракцией растворителем из продукта, отмытого щелочью, в который предварительно добавляется вода. Выделение Д2ЭГФК из раствора натриевой соли осуществляется прибавлением в раствор концентрированной соляной кислоты. Выделившаяся органическая фаза отмывается водой, и алифатический разбавитель отгоняется под вакуумом при нагревании не выше 100 ^{0}С на водяной бане.

Вторая методика очистки Д2ЭГФК осуществляется следующим образом: соль $CuCI_2 \cdot n\ H_2O$ (или $CuSO_4$) растворяется в воде, (40 г по меди на 100 мл Д-2-ЭГФК) затем осаждается 1 М NaOH. Полученная гидроокись с pH=9 промывается дистиллированной водой до pH = 7-8 и отфильтровывается вакуумным насосом. Свежая гидроокись меди $Cu(OH)_2$ контактируется с Д2ЭГФК + бензол 1:1 и перемешивается в течении 2-3 часов. После чего медная соль Д2ЭГФК промывается 2 раза (50-100 мл) бензолом с перемешиванием и последующем отсасыванием, растворенной части. Отфильтрованная соль Д2ЭГФК переносится в делительную воронку и реэкстрагируется 7 М HCI. Перед реэкстракцией добавляется немного бензола для лучшего расслаивания. Полученный раствор Д2ЭГФК контактируется с 4 М HCI до получения бесцветного раствора Д2ЭГФК. Из полученного раствора отгоняется бензол на воздухе, до исчезновения его запаха.

Концентрация Д2ЭГФК определялась потенциометрическим титрованием ацетонового или спиртового раствора кислоты с помощью едкого натра. Отсутствие следов моноэфира устанавливалось по экстракции индикаторных количеств лантаноидов из группы легких РЗЭ. По данным авторов работ [145; p.334-343] известно, что в присутствии следов монокислоты коэффициенты распределения их резко возрастают. В результате таких проверок установили, что полученная Д2ЭГФК содержит не менее 99,5% основного продукта.

Коммерческие продукты три-н-октиламин (ТОА) фирмы “Merck” с содержанием основного продукта не менее 95% переводили в нитратную форму посредством контактирования исходного реактива с 5,0 моль/л HNO_3 в течение 30-40 минут при соотношении фаз $V_{орг} : V_{HNO_3}$ = 1:1. После разделения органическая фаза контактировалась с 1,0 моль/л HNO_3 в течение 5-10 мин. Отделённый от водной фазы экстрагент промывали 1,0 моль/л раствором нитрата аммония до нейтральной реакции, затем органическую фазу отделяли от водной фазы и использовали для проведения экспериментов. Другой третичный амин – метил-н-диоктиламин (МДОА) – был получен в очищенном виде из Института атомной энергии им. И.В. Курчатова. Перед непосредственным использованием его переводили в нитратную форму обработкой 0,5 моль/л HNO_3.

Для синтеза радиоактивного терапевтического препарата на основе полученного радионуклида ^{153}Sm, в качестве основного неактивного компонента была выбрана окса-бис(этиленнитрило)тетраметиленфосфоновая кислота (оксабифорная кислота) (Завод «Медрадиопрепарат», Москва), использованная ранее в составе отечественного диагностического препарата «Технефор,^{99м}Tc» предназначенном для сцинтиграфии костей. В качестве вспомогательных реактивов для синтеза препарата «Самарий, ^{153}Sm-оксабифор» были использованы NaOH, NaCl марки «осч» и вода апирогенная.

§2.2. Приборы и измерительная (радиометрическая и спектрометрическая) аппаратура

Количественные характеристики радионуклидов в растворах и исследуемых объектах определяли радиометрическим методом путём измерения их радиоактивности или гамма – спектров на специальных приборах. Радиометрические измерения проводили на четырехканальном гамма-спектрометре NP-424L (Венгрия), со сцинтилляционным датчиком ND-420L. Используемый в комплексе сцинтиллятор - это кристалл NaJ(Tl), который дает возможность увеличить геометрию измерения до 4π. Измеряемые активности в лабораторных условиях – несколько десятков мкКюри. Идентификация элементов производилась по характерным энергетическим линиям их γ-спектров на установке Измерительного Центра ВВР-СМ ИЯФ АН РУз, состоящей из γ- спектрометра с полупроводниковым Ge/Li детектором ПДДК-125 и усилителем «Аспект» на базу ЭВМ. Программное обеспечение выполнено фирмой «Аспект». Разрешение детектора 4 КэВ. А также на γ-спектрометре на базе анализатора ICA-70 с детектором ПДДК-100 и разрешающей способностью 5,0 кэВ для энергии 1,33 МэВ препарата ^{60}Co. Чувствительный объём детектора - 53 см^3.

Все измерения проводились с учётом аппаратурных ошибок, возникающих вследствие нестабильности измерительной аппаратуры, и ошибок, обусловленных статистическим характером радиоактивного распада, зависящего, главным образом, от величины измеряемой активности. В случаях небольшой скорости счёта измеряемой активности мишени проводился набор статистики за счёт увеличения времени измерения. Для повышения точности измерения γ-активности компонента количественный подсчёт содержания радионуклида проводился по соответствующего γ-пика на основании формулы Ковелла:

$$S = \sum_{k=0}^{i+n} I_k - \frac{n}{2}(I_i + I_{i+n}), \qquad (2.2)$$

где S - площадь γ - пика; I - число импульсов в соответствующих каналах.

Для количественных определений $SmCl_3$ использовали спектрофотометр LKB Biochrom Ultrespec II (Швеция).

Потенциометрическое титрование проводили на титрометре Automatic Titrimetr (Венгрия).

Для корректировки pH растворов использовали pH-метр Mettler Toledo Seven Easy (Франция).

Весы лабораторные Sartorius R160P и аналитические Sartorius LSS00S (Германия) использовали для взвешивания облучаемых образцов, реактивов, при приготовлении буферных и стандартных растворов.

§2.3. Приготовление экстракционно-хроматографических колонок

Применяемые при экстракционном хроматографировании радионуклидов хроматографические колонки представляют собой стеклянную трубку соответствующего диаметра и высоты, снабженную краном, и заполненную инертным носителем, предварительно импрегнированным экстрагентом. В качестве инертного носителя были использованы силикагель марки «ШСК» - (шихта силикагель мелкопористый), размельченный до 0,20 - 0,15 мм, и тефлоновая пудра фракции 0,4 мм. Высота слоя сорбента, а также диаметра колонки выбирались в зависимости от поставленной задачи.

Для приготовления сорбента на основе силикагеля сухой носитель обрабатывали известным количеством экстрагента в летучем растворителе (этиловый эфир, бензол и т.д.). Как правило, на 1 грамм силикагеля ШСК брали 0,5 мл экстрагента и 5 мл растворителя. Полученную смесь тщательно перемешивали в стакане, и растворитель отгоняли под током воздуха при

комнатной температуре до получения совершенно сухого носителя. Нанесение носителя на тефлоновую пудру осуществляли суспензионным способом, основанном на сорбции экстрагента поверхностью носителя [146; с.325]. Частицы тефлона обволакиваются со всех сторон экстрагентом и, соединяясь, друг с другом, образуют мицеллы. Размер мицелл зависит от количества взятого экстрагента, чем больше количество экстрагента, тем больше размер образуемых мицелл. В соответствии с проведёнными предварительно исследованиями было установлено, что оптимальная эффективность экстракционно - хроматографической системы наблюдается при использовании соотношения экстрагент : тефлон = 1:2. Для равномерного распределения экстрагента по всей поверхности носителя и получения, одинаковых по размеру частиц сорбента тефлоновая пудра предварительно смешивалась с этиловым или изопропиловым спиртом в соотношении 1:3 и промывалась раствором 1,0 моль/л раствором либо HCI, либо HNO_3, при этом удалялся спирт. В полученную смесь при нагревании и постоянном перемешивании вводили экстрагент (Д2ЭГФК или третичный амин). Далее смесь контактировали с тем раствором, с которым предполагается проводить эксперимент. Экстрагент остаётся на носителе и получается однообразная масса с равномерным распределением экстрагента по всей поверхности носителя и с одинаковым размером частиц. При использовании данного метода количество неподвижной фазы задаётся исполнителем и заранее точно известно. Методика легко воспроизводится.

Заполнение колонок проводились «мокрым» способом. Носитель (силикагель) с фиксированным на нём экстрагентом перемешивался с некоторым количеством подвижной фазы. Пузырьки воздуха тщательно удалялись. В случае использования тефлоновой пудры эта операция осуществлялись непосредственно при нанесении экстрагента на носитель. Затем в вертикально установленную колонку заливался раствор подвижной фазы, небольшими порциями переносилась суспензия, и открывался слегка кран в нижней части колонки для свободного и равномерного оседания

сорбента в колонке. Суспензия добавлялась до тех пор, пока не получалась нужная высота сорбента. После пропускания через колонку 4-х кратного объёма подвижной фазы подготовка колонки заканчивается. Все эксперименты проводились при температуре 20-22°С.

Система использования для выполнения экспериментов в динамическом режиме показана на рисунке 2.1. Рабочим слоем хроматографической колонки служат ионообменные материалы и ТВЭКС Д2ЭГФК/ФТ–4. Система состоит: 1 – колонка, 2 – жидкая фаза, 3 – сорбент (экстрагент + тефлон), 4 – фильтр, 5 – кран, 6 – емкость для сбора элюата.

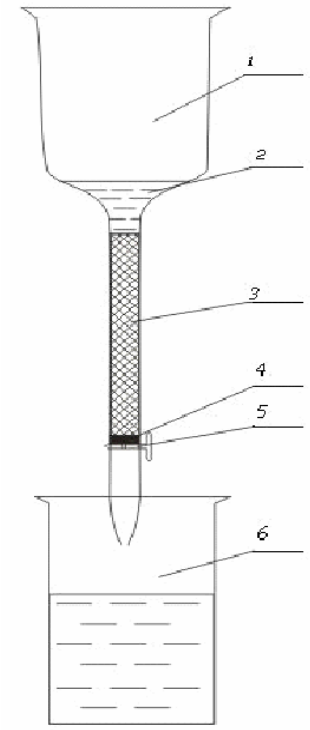


Рис. 2.1. Вид хроматографической колонки

1 – колонка, 2 – жидкая фаза, 3 – сорбент (экстрагент + тефлон), 4 – фильтр, 5 – кран, 6 – емкость для сбора элюата, размер колонок: $d_{внутр}$ = 5,0 мм; h = 210 – 220 мм; высота сорбента – 150 – 170 мм.

§2.4. Используемые и формулы

Расчеты коэффициентов распределения (D) радионуклидов в исследуемых системах проводили по формулам:

$$D = [Me]_{орг} / [Me]_{в} \tag{2.3}$$

в статистических условиях и

$$D = \frac{(V_{\max} - V_0)}{V_{эфф}} \tag{2.4}$$

в динамическом режиме,

где $[Me]_{орг}$ и $[Me]_{в}$ - концентрация металла в органической и водной фазах, соответственно; V_{max} – объем раствора, соответствующий максимуму хроматографического пика; V_0 и $V_{эфф}$ – свободный и эффективный объемы хроматографической колонки.

Фактор разделения определяли по формуле:

$$\alpha = D_1 / D_2 \tag{2.5}$$

где, D_1 и D_2 - коэффициенты распределения разделяемых элементов.

Величина сорбции радионуклидов на сорбентах вычислялась по формуле:

$$S = \left(\frac{D}{D+1} \right) \cdot 100\% \tag{2.6}$$

§2.5. Статистическая обработка результатов измерений

Каждому физическому измерению присуща некоторая погрешность, обусловленная как систематическими ошибками, величину которых, в

принципе, можно измерить и учесть, и случайными ошибками, величина которых колеблется произвольно и не может быть измерена. Погрешность измерения в лучшем случае может быть снижена лишь до какого-то приемлемого уровня. Вследствие этого необходимо оценивать возможную достоверность измерения. С этой целью проводится статистический анализ экспериментально полученных данных с использованием разработанного метода классической статистики для небольшого числа параллельных измерений [147; с.113, 148; с.81].

Проведя серию измерений, прежде всего необходимо отбросить те из полученных результатов, которые значительно отличаются от среднего, используя для этого Q - критерий в зависимости от общего числа выполненных определений (n) и от принятой доверительной вероятности (α). Обычно принимают α = 90%. Все экспериментально полученные результаты располагают по порядку от наименьшего до наибольшего: $x_1, x_2, x_3, \ldots, x_n$. Для первого и последнего рассчитывают:

$$Q' = \frac{x_2 - x_1}{x_n - x_1}; \tag{2.6}$$

и

$$Q'' = \frac{x_n - x_{n-1}}{x_n - x_1}; \tag{2.7}$$

Больших из этих показателей сравнивают с табличным значением Q - критерия [143; с.448]. Далее находят среднее арифметическое x оставшихся значений:

$$x = \frac{x_1 + x_2 + x_3 + \ldots + x_n}{n}, \tag{2.8}$$

среднее отклонение $\overline{d}$:

$$\overline{d} = \frac{1}{n}\left[\left|x_1 - \overline{x}\right|\right] + \left|x_2 - \overline{x}\right| + \left|x_3 - \overline{x}\right| + \ldots + \left|x_n - \overline{x}\right|; \qquad (2.9)$$

и относительное отклонение, равное:

$$\left(\overline{d}/x\right)\cdot 100\%; \qquad (2.10)$$

Оценить воспроизводимость метода, которым получены результаты и сделать выводы о вероятной величине случайной ошибки данного измерения можно по стандартному отклонению. Для небольшого числа параллельных измерений стандартное отклонение S определяют по выражению:

$$S = \sqrt{\sum_{i=1}^{N} \frac{\left(x_i - \overline{x}\right)^2}{n-1}}; \qquad (2.11)$$

Относительное стандартное отклонение:

$$S_n = \left(S/\overline{x}\right)\cdot 100\%. \qquad (2.12)$$

Стандартное отклонение очень большой выборки σ является постоянной, характеризующей данную серию большого числа измерений и определяется по выражению:

$$\sigma = \sqrt{\sum_{i=1}^{N} \frac{\left(x_i - \mu\right)^2}{n}}; \qquad (2.13)$$

где x - единичное измерение; μ - среднее арифметические бесконечного числа измерений.

Действительное среднее $\overline{x}$ является постоянной, значение которой всегда остаётся неизвестным. Однако при помощи статистики можно

установить пределы области вокруг экспериментально найденного среднего $\bar{x}$, внутри которой следует ожидать с данной степенью вероятности нахождение истинного среднего. Пределы, полученные таким образом - доверительные границы и интервал, в которых найденное значение должно соответствовать истинному определяемого значения, выражается следующим образом:

$$\bar{x} + \frac{tS}{\sqrt{n}} > x > \bar{x} - \frac{tS}{\sqrt{n}}; \qquad (2.14)$$

Для данной выборки величина интервала частично определяется заданной степенью надёжности, определяемой константой t (коэффициент Стьюдента) для избранной доверительной вероятности [149; с.383, 150; с.43, 151; с.107, 152; с.62]. Так как величина доверительного интервала является производной от стандартного отклонения S метода измерения, она зависит также от достоверности, с которой определена величина S.

Многочисленными экспериментальными наблюдениями установлено, что распределение случайных ошибок в химических экспериментах описывается кривой распределения Гаусса:

$$y = \frac{\bar{e}(x-\mu)^2 \cdot 2\sigma^2}{\sigma\sqrt{2n}} = \frac{e^{-Z^{\frac{2}{2}}}}{\sigma\sqrt{2\pi}}; \qquad (2.15)$$

где y - частота появления каждого значения $(x-\mu)$,

$$z = \frac{x-\mu}{\sigma}; \qquad (2.16)$$

позволяет выразить отклонения от среднего в единицах стандартного отклонения. Преобразуя уравнение (2.16) и учитывая, что z может иметь знак

плюс или минус, можно получить доверительные границы для единичного измерения:

$$\mu = x \pm z\sigma; \qquad (2.17)$$

§2.6. Теоретические расчеты накопления радионуклида самария-153 в процессе облучения

Теоретические расчеты накопления радионуклида самария-153 проводились по следующей формуле:

$$A = \frac{N_A m \Phi \sigma \Theta}{M}\left(1 - e^{-\lambda t}\right); \qquad (2.18)$$

где: N_A – число Авогадро (1/моль) - $6{,}02 \cdot 10^{23}$

m – масса облучаемого вещества,(г) - 0,0015

Ф – плотность потока нейтронов (н/(см^{2}с)) - $5{,}00 \cdot 10^{13}$

σ – сечение ядерной реакции (см^2) - $1{,}4 \cdot 10^{-22}$

θ – обогощение изотопа в смеси (1 = 100%) (^{152}Sm)- 0,9999

M – молекулярная масса (^{152}Sm) (г) - 152

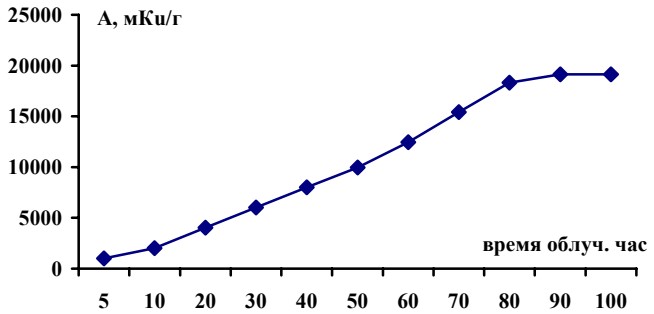


Рис. 2.2. Накопление радионуклида ^{153}Sm при облучении природного самария

Таблица 2.1

Расчет накопления радионуклида ^{153}Sm при облучении природного и обогащенного самария (Ф = 5,00·10^{13} н/(см^{2}с))

$t_{обл}$, час	Расчет накопления ^{153}Sm	Расчет накопления ^{153}Sm
	А, ^{153}Sm мКи/г $Sm_{природ}$	А, ^{153}Sm мКи/г $Sm_{обогащ}$
5	1011 ± 10	3750 ± 37
10	2020 ± 20	7489 ± 74
20	4027 ± 40	14932 ± 149
30	6022 ± 60	22330 ± 223
40	8005 ± 80	29682 ± 296
50	9976 ± 99	36989 ± 369
60	12451 ± 124	47354 ± 473
70	15428 ± 154	58469 ± 584
80	18316 ± 183	65643 ± 656
90	19139 ± 191	71773 ± 717
100	19150 ± 191	71859 ± 718

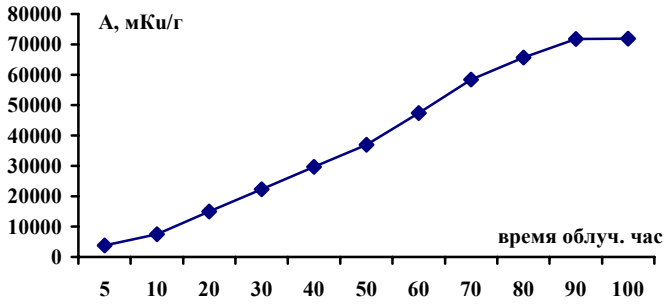


Рис. 2.3. Накопление радионуклида ^{153}Sm при облучении обогащенного самария

Как видно из таблица 2.1 (Рис.2.2 и Рис.2.3) максимальное насыщение радионуклида ^{153}Sm (для приготовление радиофармацевтического препарата) достигается 70-80 часов облучения образцов обогащенного и природного самария.

Таблица 2.2

Распад удельной активности, образовавшийся радионуклида ^{153}Sm после облучении природного и обогащенного самария, время облучения 50 часов (Ф = 5,00·10^{13} н/(см^{2}с)).

$t_{выд}$, час	Удельная активность, мКи/г	
	^{153}Sm из природ. самария	^{153}Sm из обогащ. самария
2	9676,7 ± 96	35879,3 ± 358
6	9078,2 ± 90	33660,0 ± 336
12	8379,8 ± 83	31070,8 ± 310
24	6983,2 ± 69	25892,3 ± 258
48	4888,2 ± 48	18124,6 ± 181
60	4090,2 ± 40	15165,5 ± 151
72	3391,8 ± 33	12576,3 ± 125
96	2394,2 ± 23	8877,4 ± 88

§2.7. Описание установки для синтеза радиофармпрепарата «Самарий, ^{153}Sm оксабифор»

Растворение радионуклида ^{153}Sm в виде хлорида и получение радиофармацевтического препарата называемый «Самарий, ^{153}Sm оксабифор» на его основе производят в реакторе для получения препарата, представленном на рисунках 2.4 - 2.7.

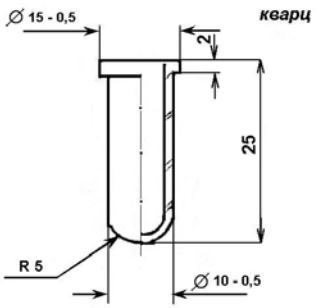


Рис.2.4. Стаканчик для облучения (из кварцевой трубки)

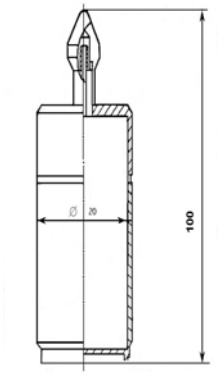


Рис.2.5. Блок контейнер (из алюминия)

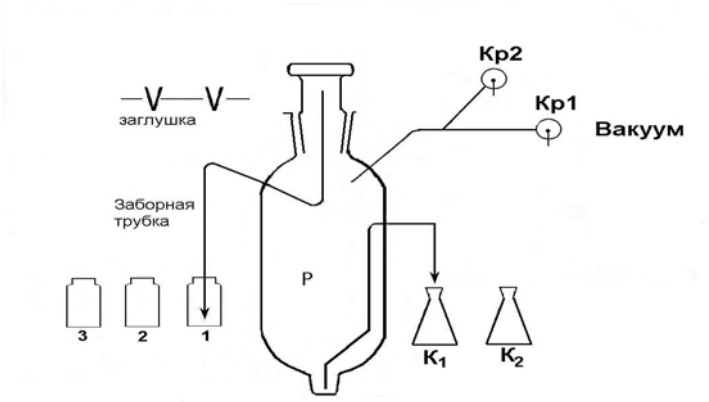


Рис.2.6. Аппаратура для получения раствора самарий хлористого, $^{153}SmCl_3$ и радиофармацевтического препарата «Самарий, ^{153}Sm оксабифор» (Р – реактор растворения, 1,2,3 – флаконы для лекарственных средств, $К_1$, $К_2$ – колбы конические)

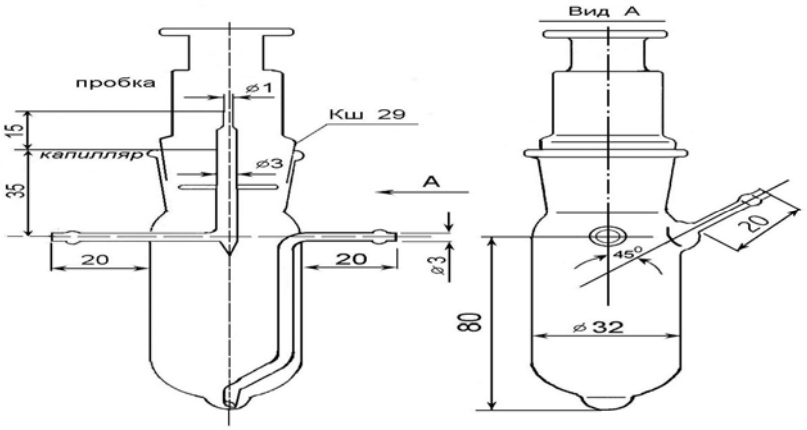


Рис.2.7. Реактор растворения

Соединение отдельных узлов установки осуществляют с помощью гибких трубок, устойчивых к кислотам и щелочам.

III. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ЗАКОНОМЕРНОСТЕЙ РАСПРЕДЕЛЕНИЯ САМАРИЯ И ЕВРОПИЯ В ЭКСТРАКЦИОННО-ХРОМАТОГРАФИЧЕСКИХ СИСТЕМАХ

§3.1. Закономерности распределения самария и европия в системе Д2ЭГФК-минеральные кислоты

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

Условия эксперимента выбирались на основании результатов предварительно проведенной статической экстракции самария и европия в системе Д2ЭГФК-минеральные кислоты. Экстракцию проводили в делительных воронках при комнатной температуре (20-25°C) или в термостатированном аппарате – встряхивателе. В таблице 3.1 представлены результаты статической экстракции Sm и Eu 0,5 моль/л раствором Д2ЭГФК в о-ксилоле из солянокислых растворов. В этом же таблице приведены рассчитанные значения факторов разделения (α) Sm и Eu.

Таблица 3.1

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

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

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

В таблице 3.2 представлены коэффициенты распределения Sm и Eu на колонке с неразбавленной Д2ЭГФК в зависимости от концентрации HCl.

Таблица 3.2

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

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

Графические виды зависимости коэффициентов распределения Sm и Eu от концентрации HCl в водной фазе в исследованных экстракционных и экстракционно-хроматографических системах с Д2ЭГФК показаны на рисунках 3.1 и 3.2.

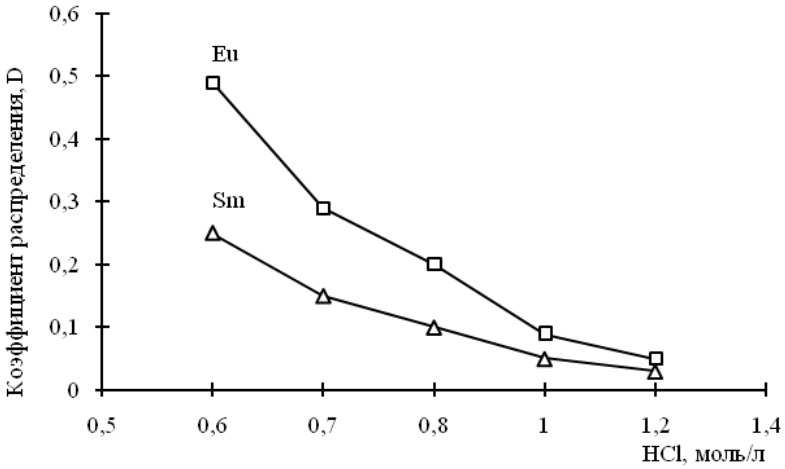


Рис. 3.1. Зависимости коэффициентов распределения Sm и Eu от концентрации HCl на 0,5 моль/л Д2ЭГФК в о-ксилоле

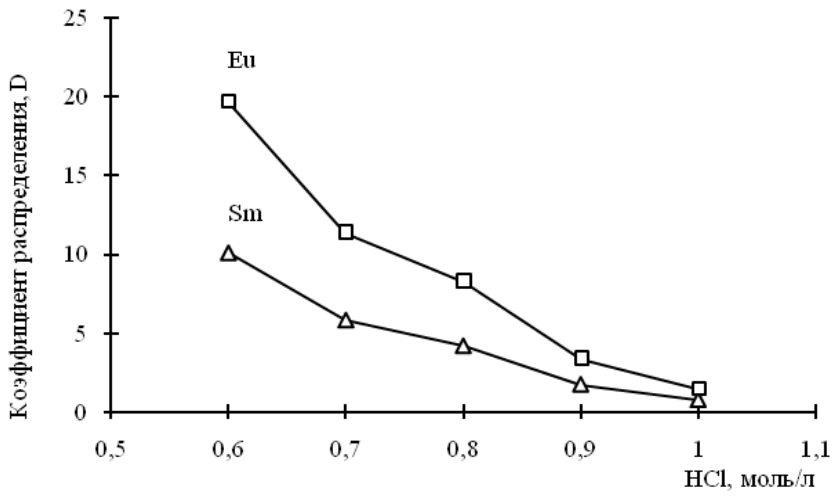


Рис. 3.2. Зависимости коэффициентов распределения Sm и Eu от концентрации HCl на неразбавленной Д2ЭГФК

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

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

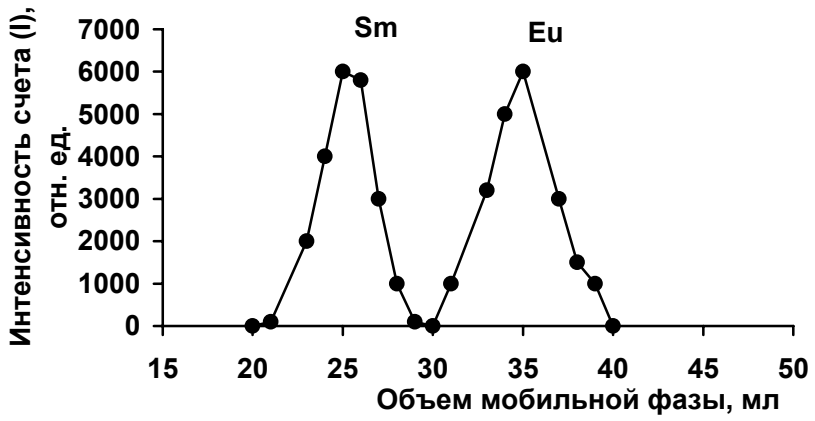


Рис 3.3. Элюирование Sm и Eu из колонки с 0,5 моль/л Д2ЭГФК 0,8 моль/л раствором HCl

Из представленных данных видно, что Sm полностью разделяется от Eu путем элюирование в объеме 30 мл 0,8 моль/л раствором HCl из колонки с 0,5 моль/л Д2ЭГФК. Как показали эксперименты на профиль элюирования влияет скорость элюирования элементов. Причем, чем ниже скорость элюирования, тем уже профиль элюирования элементов и вымывание их из хроматографической колонки компактнее. Наиболее оптимальной скоростью элюирования оказалось 0,5–1,0 мл/мин.

§3.2. Закономерности распределения самария и европия в системе третичные амины (ТОА, МДОА) – высаливатель

Известно, что экстрагирование радионуклидов самария и европия аминами из растворов с высокой концентрацией анионов-лигандов связано с образованием анионных комплексов радионуклидов самария и европия в водной фазе. Степень извлечения радионуклидов РЗЭ возрастает с повышением концентрации аниона в виде кислоты может привести к полному связыванию амина кислотой и подавлению экстракции соли металла. Поэтому извлечение радионуклидов РЗЭ может быть реализовано при концентрациях анионов-лигандов до 7-8 моль/л и более при условии минимального содержания соответствующей кислоты в водном растворе, т.е. необходимым условием является присутствие в системе высаливателя.

В таблицах 3.3 и 3.4 приведены результаты эксперимента динамического определения коэффициентов распределения Sm и Eu при экстракционном-хроматографировании концентрированными три-н-октиламином (ТОА) и метилдиоктиламином (МДОА) в зависимости от концентрации высаливателя. В качестве высаливателя применяли растворы нитрата лития ($LiNO_3$). Исследования проводили на хроматографических колонках с фторопластом-4, импрегнированным ТОА и МДОА со следующими рабочими параметрами: Ø 5 мм; высота слоя сорбента – 175 мм; свободный объём колонки – 2,3 мл; объём неподвижной фазы в колонке – 0,7

мл при соотношении 0,5 мл на 1 грамм тефлоновой пудры; скорость мобильной фазы составляла 0,96 мл·см$^{-2}$·мин$^{-1}$. Полученные результаты, приведены в таблицах 3.3 и 3.4.

Таблица 3.3

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

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

Таблица 3.4

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

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

Графические виды экстракционной-хроматографии Sm и Eu, в системах ТОА- $LiNO_3$ и МДОА- $LiNO_3$ показаны на рисунках 3.4 и 3.5.

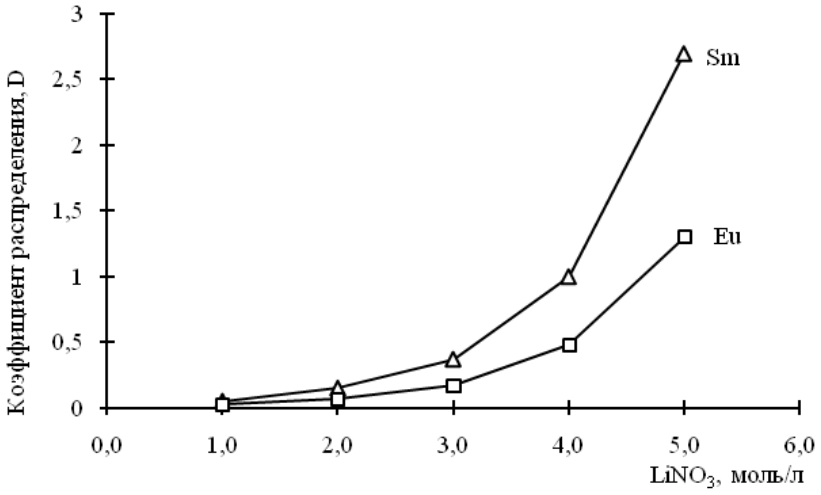


Рис. 3.4. Зависимости коэффициенты распределения Sm и Eu от концентрации $LiNO_3$ на ТОА

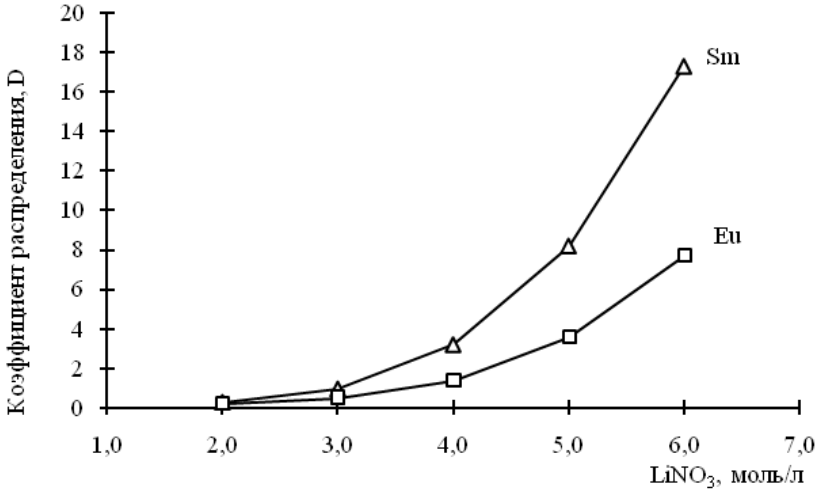


Рис. 3.5. Зависимости коэффициенты распределения Sm и Eu от концентрации $LiNO_3$ на МДОА

Из таблицы 3.3, 3,4 и из рисунках 3.4, 3.5 видно, что насыщение водного раствора высаливателем увеличивает коэффициенты распределения Sm и Eu в несколько десятков раз, что позволяет реально использовать ТОА и МДОА для извлечения и очистки самария. Из таблицы 3.4 видно, что радионуклидов Sm и Eu коэффициенты распределения на МДОА относительно выше, чем на ТОА при прочих равных условиях. Следовательно, МДОА экстрагируется Sm и Eu в среднем 3-4 раза лучше.

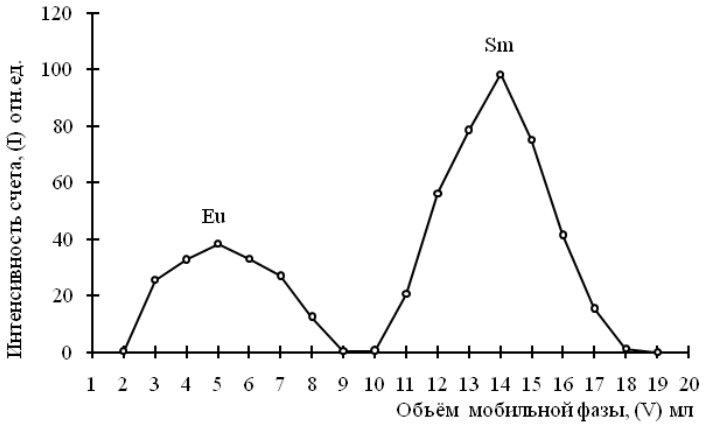


Рис. 3.6. Элюирование Sm и Eu из колонки с ТОА растворами $LiNO_3$

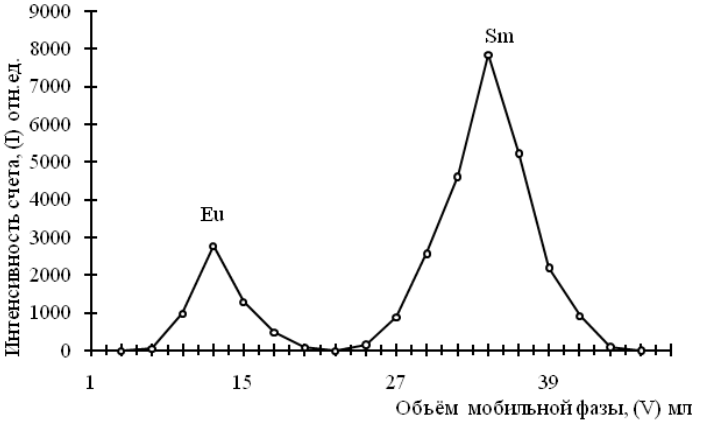


Рис. 3.7. Элюирование Sm и Eu из колонки с МДОА/ФТ-4 4,0 М водным раствором $LiNO_3$

Как видно из рисунках, разделение элементов полное. Как показали эксперименты на профиль элюирования влияет скорость элюирования элементов. Причем, чем ниже скорость элюирования, тем уже профиль элюирования элементов и вымывание их из хроматографической колонки компактнее. Наиболее оптимальной скоростью элюирования оказалось 0,5–1,0 мл/мин. Хроматографический вариант разделения Sm и Eu в системе МДОА- $LiNO_3$ рекомендован нами для использования на последней стадии очистки радионуклида ^{153}Sm, кроме того, выполнение хроматографического варианта очистки на последней стадии технологического процесса позволяет

получать радионуклид ^{153}Sm в форме $^{153}SmCl_3$, которая необходима при дальнейшем процессе получения его лекарственной формы.

IV. СИНТЕЗ РАДИОФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО ПРЕПАРАТА «САМАРИЙ, ^{153}Sm ОКСАБИФОР»

§4.1. Радиохимическая схема получения $^{153}SmCl_3$

Для облучения использованы следующие образцы:

Первый образец окись самария обогащенной по самарию-152 имеющий следующие характеристики: сырье – окись самария, Sm_2O_3 обогащенная по самарию-152 не менее 99%, изотопный состав сырья $SmCl_3$ и содержание химических примесей в нем представлены в таблицах 4.1 и 4.2.

Таблица 4.1

Изотопный состав окиси самария, обогащенной по самарию-152

Изотопы самария	144	147	148	149	150	152	154
Содержание, %	-	-	0,1	0,1	0,1	99,0	0,7

Таблица 4.2

Содержание химических примесей в окиси самария, обогащенной по самарию-152

Элементы	Содержание, %	Элементы	Содержание, %
K	< 0,006	Mn	< 0,005
Na	< 0,005	Pb	< 0,020
Ca	< 0,005	Sn	< 0,005
Mg	< 0,005	Ce	< 0,080
Fe	< 0,005	Gd	< 0,060
Al	< 0,005	Yb	< 0,050
Si	< 0,003	Eu	< 0,080
Cr	< 0,005	Nd	< 0,050
Ni	< 0,006	Pr	< 0,050
Cu	< 0,005		

Образец с самарием к облучению готовились следующим путем: Навеску окиси самария, обогащенную по самарию-152, 1,5 мг Sm_2O_3 помещают в предварительно взвешенный кварцевый стаканчик (рис. 2.4). Прокаливают Sm_2O_3 на электрической плитке в течение 5-10 мин до постоянного веса. В кварцевый стаканчик с прокаленной окисью самария вносят 0,5 мл 6 М раствора кислоты хлористоводородной. После полного растворения удаляют избыток кислоты хлористоводородной выпариванием раствора досуха под зеркальной лампой. Сухой остаток растворяют в 0,5 мл 0,1 М раствора кислоты хлористоводородной. Раствор повторно выпаривают.

Реакция проходит по следующему уравнению:

$$Sm_2O_3 + 6HCl = 2SmCl_3 + 3H_2O \qquad (4.1)$$

Кварцевый стаканчик с самарием хлористым закрывают алюминиевой фольгой, завальцовывают по выступающему краю и помещают стаканчик в блок-контейнер (рис. 2.5), на дне которого находится алюминиевая фольга; сверху также помещают несколько слоев алюминиевой фольги. Блок-контейнер герметизируют электродуговой сваркой в инертной атмосфере. Блок-контейнер с мишенью самария направляют на облучение тепловыми нейтронами в потоке $(5\text{-}6)\cdot 10^{13}$ нейтрон/см^2.с. Продолжительность облучения – 50-70 часов.

После облучения вскрытие блок-контейнера с облученным хлористым самарием, ^{153}Sm осуществляют с помощью специального приспособления (внутрикамерное оборудование) согласно действующей на предприятии инструкции. Извлекают кварцевый стаканчик и вносят его в рабочую камеру для дальнейшей переработки мишени.

В рабочую камеру вносят три флакона для лекарственных средств, содержащих, соответственно, 3, 3 и 4 мл 0,1 М раствора кислоты хлористоводородной.

Снимают с реактора растворения Р (рис. 2.6) пробку, насаживают кварцевый стаканчик на патрубок с капилляром, выступающим из горловины реактора, закрывают реактор пробкой. Заборную трубку реактора Р с наконечником помещают во флакон 1, при этом отвод для слива закрывают заглушкой, которая представляет собой запаянный наконечник для автоматической пипетки типа «Biohit» и служит для перекрытия доступа воздуха. Открывают вентиль крана Кр1 вакуумной магистрали и передают первую порцию (3 мл) 0,1 М раствора кислоты хлористоводородной из флакона 1 в кварцевый стаканчик, смывая $^{153}SmCl_3$ в реактор (Р). Закрывают вентиль крана Кр1, выдерживают 5-10 мин. Операцию повторяют еще два раза, используя 0,1 М раствор кислоты хлористоводородной из флаконов 2 и 3.

Перемешивание полученного раствора самария хлористого, ^{153}Sm осуществляют барботированием воздуха, поступающего через трубку, опущенную до дна реактора Р «слив». При этом заборная трубка с наконечником закрыта заглушкой, а слив освобожден от заглушки. Перемешивают полученный раствор в течение 5 мин, затем вентиль крана Кр1 закрывают. С помощью сжатого воздуха отбирают пробу $^{153}SmCl_3$ для анализа. Для этого заборную трубку перекрывают с помощью заглушки, отвод слива реактора Р помещают во флакон 4 (пробы для анализа $^{153}SmCl_3$), установленный в свинцовом контейнере КТ 1-5, открывают вентиль крана Кр2 сжатого воздуха. Объем пробы $^{153}SmCl_3$ 0,3-0,5 мл.

Второй образец оксид самария природного изотопного состава, имеющий следующие характеристики: самарий-152 – 28,6%; содержание основного вещества – 99,5%; другие РЗЭ (Nd, Eu, Gd, Dy) – 0,5%; Fe – $1\cdot10^{-2}$%; Ca – $5\cdot10^{-2}$%; Cu - $1\cdot10^{-2}$%.

Облучение образцов Sm_2O_3 проводили в вертикальном канале реактора с плотность потока тепловых нейтронов $(5\text{-}6)\cdot10^{13}$ н·см$^{-2}$·с$^{-1}$ с герметичной упаковкой образца в кварцевую ампулу. Масса облучаемого образца составляла 5 мг в расчете на металл, и время облучения составляло 5 часов

(для экспериментальных исследовании). Выдержка облученного образца составляла 1 сутки. После выдержки образец переводили в кварцевый стакан и растворяли в концентрированной HCl, при необходимости слегка нагревали. Конечная кислотность радиоактивного раствора составляла 0,1 моль. Из полученного раствора изготавливали источники излучения ^{153}Sm для оценки чистоты радионуклида. Радиометрические и спектрометрические измерения проводили на измерительном комплексе, состоящем из Ge-детектора (модель G 2018, производство Canberra) и гамма спектрометра с программным обеспечением (GENEI-2000). По результатам измерений оценивали чистоту полученного радионуклида ^{153}Sm**.** Характеристики детектора: разрешающая способность – 1,8 кэВ на линии 1,33 МэВ (60Co); d = 61,5 mm; h= 29,5 mm; эффективность регистрации – 20%.

Результаты этих измерений приведены на рисунках 4.1, 4.2 и в таблице 4.3. На рисунках показан вид гамма спектра ^{153}Sm со свинцовым фильтром (рис. 4.2) и без него (рис. 4.1). Поскольку без фильтра на спектре видны только линии ^{153}Sm из-за большей его активности, и она перекрывает все остальные линии других радионуклидов. Чтобы идентифицировать другие линии спектра пришлось ставить фильтр и гасить основную линию ^{153}Sm 103,3 кэВ.

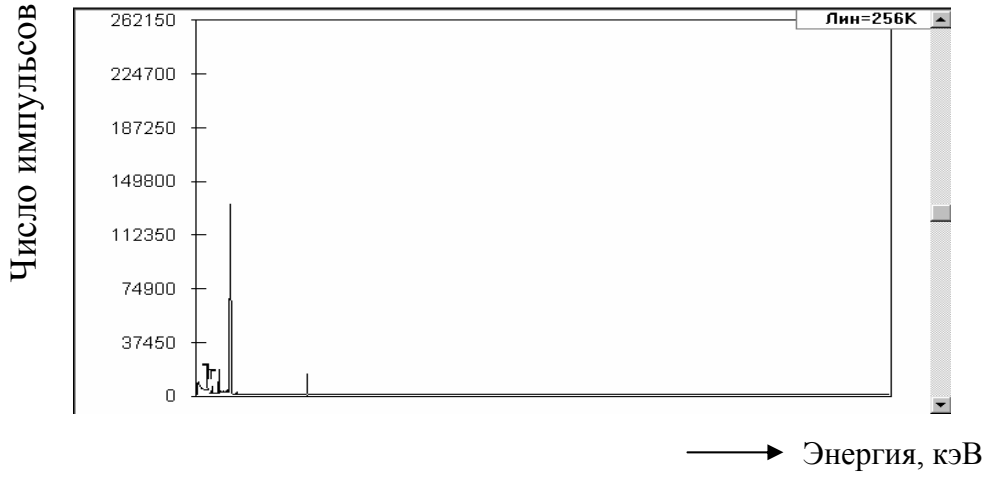


Рис. 4.1. Гамма спектр радионуклида $^{153}SmCl_3$ полученной оксида самария природного изотопного состава, измерение без фильтра

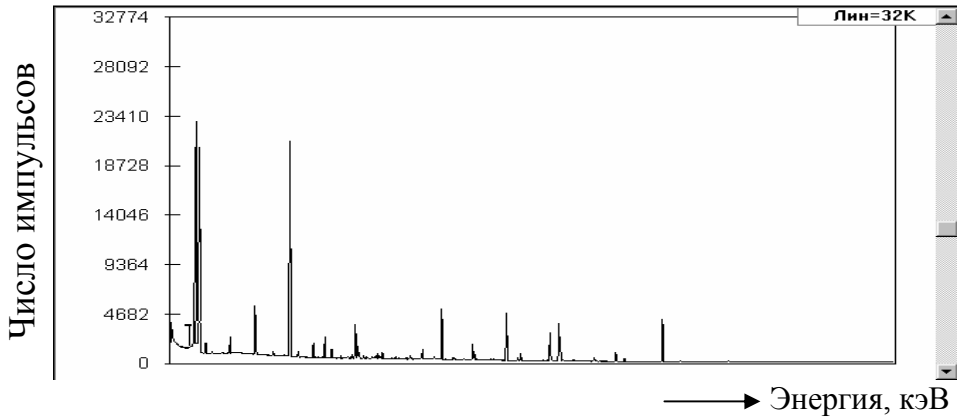


Рис. 4.2. Гамма спектр радионуклида радионуклида $^{153}SmCl_3$ полученной оксида самария природного изотопного состава, измерение с фильтром

Результаты измерений источников ^{153}Sm приведены в таблице 4.3.

Таблица 4.3

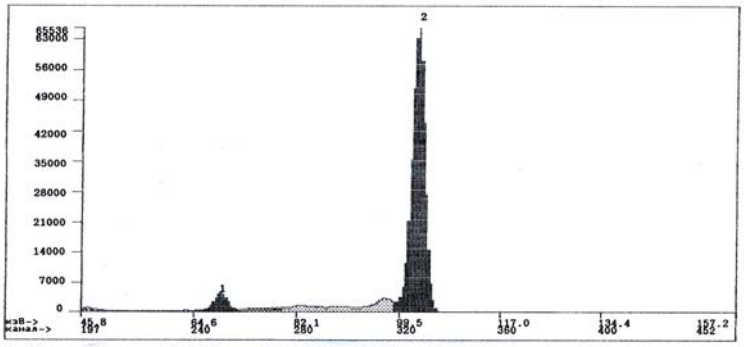
Расшифровка гамма спектра источника ^{153}Sm

Энергия кэВ	Площадь пика 10^4	Радионуклид	Энергия кэВ	Площадь пика 10^4	Радионуклид
69,8	1,12	Sm-153	582,3	4,43	Eu-154
103,3	3,32	Sm-153	678,6	7,83	Eu-152
121,9	8,47	Eu-152,154	692,5	3,76	Eu-154
179.2	8,25	Lu-173	765,0	6,21	Eu-154
344,3	8,81	Eu-152	919,5	6,89	Eu-152
411,2	6,97	Eu-152	1079,4	5,37	Dy-185
444,0	8,98	Eu-152	1274,9	6,05	Eu-154
533,4	8,87	Nd-147	1461,4	4,21	Eu-154

Полученные результаты свидетельствуют, что в составе радиоактивного ^{153}Sm имеются, в основном, радионуклидные примеси других редкоземельных элементов, главным образом радионуклиды европия. Следовательно, задача данной работы является очистить радионуклид ^{153}Sm

от примесей других радионуклидов, разработать для этого подходящую радиохимическую схему очистки и концентрирования радионуклида ^{153}Sm. Для цели составление эффективной радиохимической схемы получения радионуклида ^{153}Sm нами были выбраны колоночная химическая система с МДОА – $LiNO_3$ (из-за наибольшего фактора разделения) в фторопласта-4. Сорбент для колонки приготавливали импрегнированием жидкого органического реактива МДОА в тефлоновую пудру (фторопласт-4, размеры частиц менее 0,035 мм) в водноспиртовой среде. Соотношение составляло 0,5 мл МДОА на 1 гр. тефлона.

Полученные данные свидетельствуют, что для получения радионуклида ^{153}Sm из оксида самария природного изотопного состава, можно описывать радиохимической схемы с использованием химическая система МДОА – $LiNO_3$, чем ТОА- $LiNO_3$ и Д2ЭГФК-HCl.



N	Энергия кэВ	Площадь импульс	Фон импульс	Ошибка %	Разреш канал	Разреш кэВ	Разреш %
1	69.13	22850.3	14569.7	1.00	6.17	2.69	3.90
2	102.69	386318.3	34360.7	0.17	6.37	2.78	2.71

Рис. 4.3. Гамма спектр и расшифровка очищенного радионуклида ^{153}Sm

Порядок и последовательность радиохимических процедур переработки облученной мишени, очистка и получения конечного радионуклида ^{153}Sm показаны на рис.4.4.

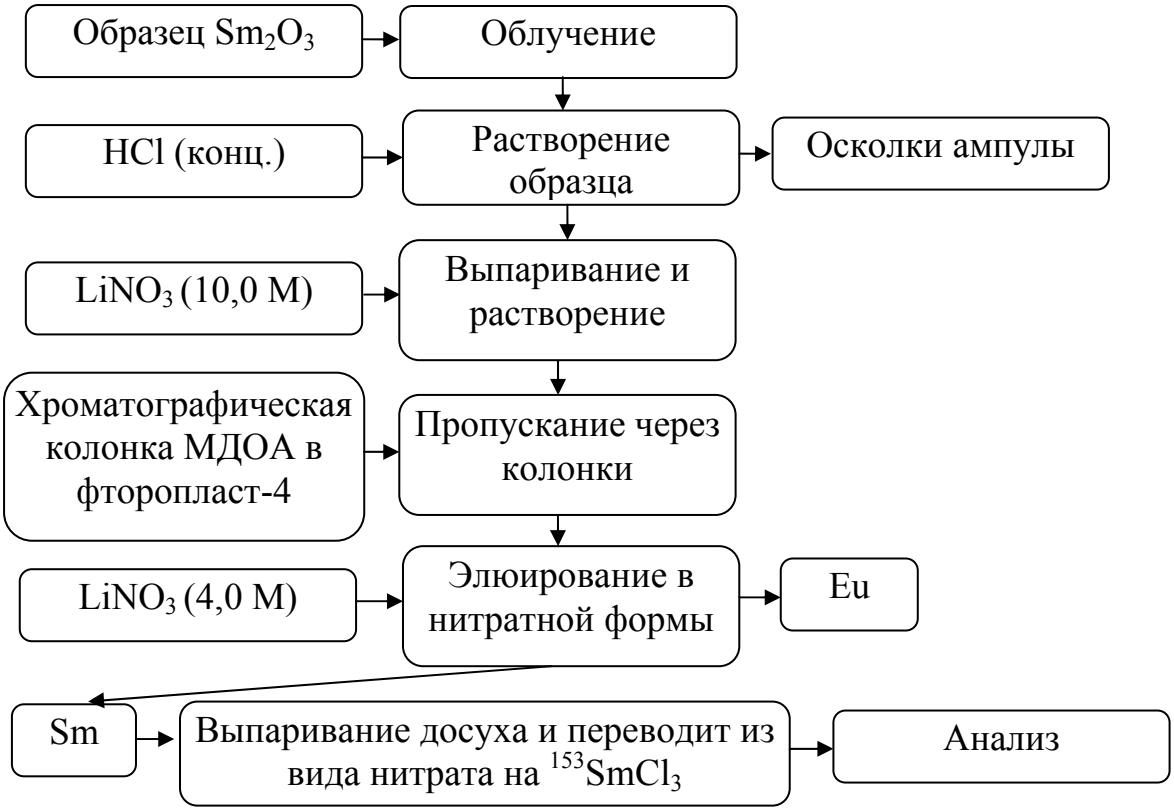


Рис. 4.4. Радиохимическая схема получения самария-153 в виде хлорида

§4.2. Измерение активности $^{153}SmCl_3$ и его радионуклидной чистоты

Объемную активность самария-153 рассчитывали по формуле:

$$A_V = \frac{S \cdot n}{t \cdot \varepsilon \cdot 3{,}7 \cdot 10^7 \cdot y}; \qquad (4.2)$$

где, A – объемная активность самария-153 (мКи/мл), S – площадь пика (c^{-1}, 1/с, имп.), n – коэффициент разбавления (разы) относительно 1 мл, t – время измерения (сек.), ε – эффективность измерительного тракта для данной энергии (отн. ед.), $3{,}7 \cdot 10^7$ – коэффициент перехода в мКи, y – квантовый выход (отн. ед.).

Объемную активность примесей европия определяли по формуле:

$$A_{i_{Eu}} = \frac{S \cdot n}{t \cdot \varepsilon \cdot 3{,}7 \cdot 10^7 \cdot y}; \qquad (4.3)$$

Содержание примесей европия в процентах определяли по формуле:

$$i = \frac{A_i \cdot 100}{A_V}; \qquad (4.4)$$

§4.3. Синтез радиофармацевтического препарата «Самарий, ^{153}Sm оксабифор» на основе радионуклида ^{153}Sm

Получение препарата «Самарий, ^{153}Sm оксабифор» производят в соответствии с аппаратурной схемой (рис. 2.6) путем добавления к полученному раствору самария хлористого, $^{153}SmCl_3$ приготовленного реагента.

Приготовление реагента: навеску оксабифор кислоты (окса-бис[этиленнтрило]-тетраметиленфосфоновая кислота – $C_8H_{24}N_2P_4O_{13}$) 645±5 мг помещают в коническую колбу $К_1$ вместимостью 50 мл, последовательно добавляют туда же 9 мл воды для инъекций, 6,5 ± 0,1 мл 1 М раствора натрия гидроокиси, и 60±1 мг натрия хлористого, тщательно перемешивают, вносят в защитную камеру (бокс). Заборную трубку реактора (Р) для получения препарата помещают в коническую колбу $К_1$, в которой находится реагент, открывают вентиль крана (Кр1) вакуумной магистрали (слив закрыт заглушкой) так, чтобы скорость подачи реагента в реактор Р составляла 3-4 капли в секунду. Скорость подачи регулируют вентилем крана (Кр1). Перемешивают барботированием воздуха в течение 5 мин. При этом слив открывают, а заборную трубку перекрывают заглушкой. Закрывают вентиль крана Кр1 вакуумной магистрали. Сливают готовый препарат «Самарий, ^{153}Sm оксабифор» в коническую колбу $К_2$ вместимостью 50 мл с помощью сжатого воздуха. Для измерения активности отбирают 0,5 мл препарата во

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

§4.4. Аналитический контроль радиофармацевтического препарата «Самарий, ^{153}Sm оксабифор»

Аналитический контроль препарата «Самарий, ^{153}Sm оксабифор» проводят согласно с НД предприятия ВФС 42 Уз – 1585 – 2010 по следующему характеристиками:

Внешний вид раствора. Бесцветная прозрачная жидкость.

Подлинность. Устанавливают путем измерения энергии гамма-излучения при помощи сцинтилляционного или другого спектрометра энергий и относительных интенсивностей гамма-линий по статье «Радиоактивность» (ГФ XI, вып. 1, с. 55). Наиболее интенсивные составляющие гамма-излучений самария-153 имеют энергии 0,070 МэВ (5,4%) и 0,103 МэВ (28,3%). Активность самария-153 уменьшается с периодом полураспада 46,7 ч.

Испытание на натрий и самарий проводят по статье «Определение примесей химических элементов в радиофармацевтических препаратах» (ГФ XI, вып. 1, с. 322). В эмиссионном спектре препарата должны обнаруживаться характерные линии с длинами волн (нм): 285,28; 285,30 (дублет); 330,23; 330,29 (дублет) (натрий); 325,44; 338,24 (самарий). Для этого 1,0 мл воды помещают в пробирку вместимостью 5 мл, прибавляют 2 капли 0,1 моль/л раствора аммония роданида, 1 каплю 3% раствора железа окисного хлорида, появляется красно-коричневое окрашивание, которое исчезает от прибавления 0,1 мл препарата (комплексообразующее вещество).

pH. От 5,0 до 7,0 (потенциометрически, ГФ XI, вып. 1, с. 113).

Определение объемной активности. Проводят по гамма-излучению относительным методом с помощью измерительной установки по статье

«Радиоактивность» (ГФ XI, вып. 1, с. 55). Объемная активность должна быть от 240 до 1500 МБк/мл на время изготовления.

Радионуклидные примеси. Относительное содержание примеси европия-152 не должна быть более $3 \cdot 10^{-3}$ % от активности самария-153 на время изготовления препарата, что гарантируется чистотой исходного сырья и технологией производства.

Определение радиохимической чистоты. На полоску хроматографической пластинки Kizelgel 5553 размером 15х100 мм, отступив от одного из краев на 15 мм (линия старта), наносят препарат в таком количестве (0,001 мл), чтобы можно было статически достоверно зарегистрировать на радиометрической установке по крайней мере 0,5 % активности от нанесенной. После высушивания пятна проводят хроматографию в течение 1 ч, используя в качестве растворителя смесь этанол-вода в объемном соотношении 8:2. Полученную хроматограмму высушивают при комнатной температуре, обклеивают ее с двух сторон лентой полиэтиленовой с липким слоем. Радиохимическая чистота препарата должна быть не менее 90,0 %. Результаты измерений радиохимической чистоты радионуклида ^{153}Sm и РФП на его основе опытной партии показаны на рисунках 4.1 и 4.2.

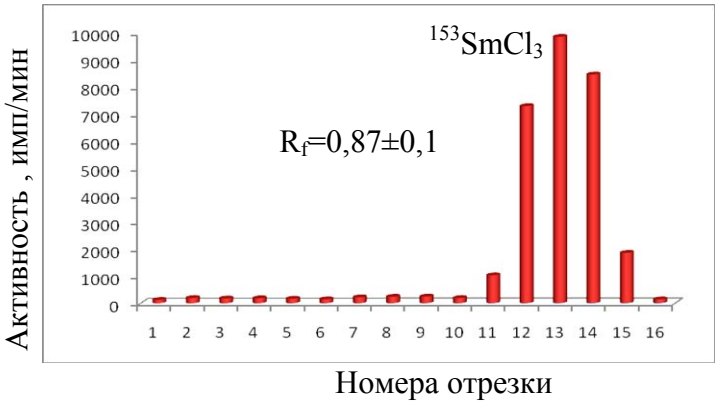


Рис. 4.1. Гистограмма радиохимической чистоты радионуклида ^{153}Sm в растворе $C_2H_5OH:H_2O$ в соотношение 8:2

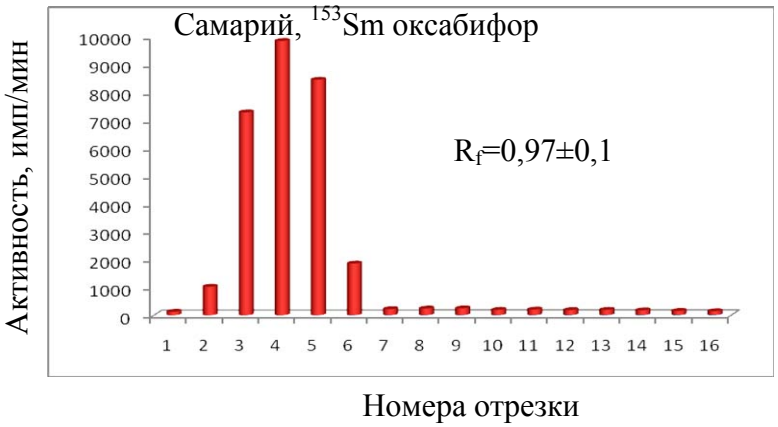


Рис. 4.2. Гистограмма радиохимической чистоты радиофармацевтического препарата «Самарий, ^{153}Sm оксабифор» на основе радионуклида ^{153}Sm в растворе $C_2H_5OH:H_2O$ в соотношение 8:2

В указанном режиме (Рис. 4.2.) хроматографирования R_f самария не связанного в комплекс составляет 0,97±0,1, а комплекс оксабифора натрия с самарием остается на старте. Устанавливают количественное распределение активности на хроматограмме участка, содержащего комплекс, и всей хроматограммы радиометрическим методом.

Определение натрия оксабифора. 0,1 мл препарата помещают в термостойкую колбу вместимостью 50 мл, прибавляют 5,0 мл кислоты серной концентрированной, 8-10 капель хлорной кислоты, перемешивают и нагревают на плитке до выделения белых паров. Продолжают нагрев в течении 30 минут, регулярно помешивая. Раствор охлаждают, количественно переносят в мерную колбу на 50 мл, доводят до метки водой и перемешивают. 10 мл полученного раствора переносят в мерную колбу на 25 мл, титруют 10 % раствором аммиака до нейтральной среды, прибавляют 10 мл раствора реактива, доводят водой до метки, перемешивают. Через 10 минут определяют оптическую плотность раствора при 410 нм в кювете с толщиной слоя 10 мм, используя в качестве контрольного раствора, содержащий 10 мл реактива и 15 мл воды. Содержание натрия оксабифорав препарате (С) в мг/мл вычисляют по формуле:

$$C = \frac{D \cdot 30{,}97 \cdot 50 \cdot 25}{2090 \cdot 0{,}1 \cdot 10} \cdot 4{,}55 \text{ ; мг/мл} \qquad (4.5)$$

где, D – оптическая плотность испытуемого раствора; 30,97 – молекулярная масса фосфора; 50 – объем раствора, приготовленного после разложения пробы, в мл; 25 – объем испытуемого раствора, в мл; 2090 – коэффициент молярного поглощения; 5,0 – объем разбавленного раствора препарата, в мл; 0,1 – объем разбавленного раствора препарата, взятого для приготовления испытуемого раствора, в мл; 4,55 – пересчетный коэффициент. Содержание натрия оксабифора в 1,0 мл препарата должно быть от 15,0 до 25,0 мг.

Определение самария. Проводят по статье «Определение примесей химических элементов в радиофармацевтических препаратах» (ГФ XI, вып. 1, с. 322). В 5 мерных колб вместимостью 100 мл каждая вносят по 1 мл основного раствора кобальта, по 2 мл раствора натрия хлорида и основной раствор самария в таком количестве, чтобы его концентрации в мерных колбах после разбавления составляли бы 1,0; 2,5; 10,0 и 20,0 мкг/мл. Растворы доводят до метки 1% раствором кислоты хлористоводородной и перемешивают. После нанесения на угольные электроды эталонных растворов на эти же электроды наносят по 0,05 мл раствора, содержащего натрия оксабифор. Анализу подвергают пробу препарата, разбавленную в 5 раз 1% раствором кислоты хлористоводородной. Аналитическая пара линий, нм: самарий-338,24; кобальт-304,40. Содержание самария в виде комплекса самарий оксабифор в 1,0 мл препарата должно быть от 25,0 до 100,0 мкг.

Определение натрия хлорида. 0,2 мл препарата помещают в стакан вместимостью 20 мл, прибавляют 2,0 мл воды, 0,1 мл раствора кислоты азотной разведенной, перемешивают и титруют потенциометрически 0,02 М раствором серебра нитрата, применяя в качестве индикаторного серебряный электрод. По максимуму на кривой титрования находят точку эквивалентности. 1,0 мл 0,02 М раствора серебра нитрата соответствует 1,168 мг натрия хлорида. Содержание натрия хлорида в 1,0 мл препарата должно быть от 4,0 до 6,0 мг.

Неактивные примеси. Содержание неактивных примесей мышьяка, бария, бериллия, висмута, кадмия, хрома, меди, железа, ртути, марганца, молибдена, никеля, свинца, олова, сурьмы, теллура, цинка и алюминия должно быть ниже предела их обнаружения, указанного в статье «Определение примесей химических элементов в радиофармацевтических препаратах» (ГФ XI, вып. 1, с. 322), что гарантируется технологией изготовления.

Испытание на стерильность. Препарат «Самарий, ^{153}Sm оксабифор» производится в асептических условиях и должен выдерживать испытание на стерильность (ГФ XI, вып. 2, с. 187).

Таблица 4.1

Аналитические показатели опытной партии радиофармацевтического препарата «Самарий, ^{153}Sm оксабифор» на основе радионуклида ^{153}Sm (согласно с ФС 42 Уз – 1585 – 2010)

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

V. ДОКЛИНИЧЕСКИЕ И КЛИНИЧЕСКИЕ ИСПЫТАНИЯ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА «САМАРИЙ, ^{153}Sm ОКСАБИФОР»

§5.1. Доклинические испытания

Проведение лабораторных испытаний препарата «Самарий, ^{153}Sm оксабифор» проводилось в соответствии с инструкцией по проведению доклинических испытаний безопасности фармакологических средств (Ташкент, 2000г.). Лабораторные испытания были проведены (2008 г.) по оценке следующих характеристик:

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

Опыты по изучению острой и хронической токсичности препарата проведены на 60 крысах (породы Вистар) массой 140-160 гр., содержащихся на стандартном пищевом рационе в условиях стационарного вивария.

Острую токсичность препарата «Самарий, ^{153}Sm оксабифор» изучали на 5 группах животных (по особей в каждой) путем внутрибрюшинного введения препарата в дозах по основному веществу 63,4 мг/мл, 190,3 мг/мл, 253,7 мг/мл, 317,2 мг/мл, 380,6 мг/мл, соответственно, по 0,15 мл на 100 гр массы тела. После введения в течение суток велось наблюдение за соматическим и поведенческим статусом животных. Контрольной группой служили интактные животные.

Установлено, что непосредственно после введения препарата появлялась незначительная одышка, в течение первого часа после введения препарата у животных всех групп, независимо от введенной дозы препарата, наблюдается отсутствие аппетита, изменение поведения. Животные вялые, малоподвижные, нарушен норковый рефлекс, не реагируют на внешние раздражители, в частности на звук.

Через 1 час у животных первой группы появляется реакция на внешние раздражители, в частности, на звук. Через 2 часа наблюдается повышение активности. И через 3,5 часа полностью восстанавливается поведенческий и соматический статус.

Аналогичная динамика отмечена и у животных 2-ой группы, однако восстановление полной активности у них происходит несколько позднее, спустя 4,5 часа.

У животных 3-ей группы отмечается та же тенденция, однако внешний вид животных этой группы отличается от двух предыдущих: шерсть увлажена, отмечается полная адинамия. Однако через 3 часа внешний шерсть животных принимает первоначальный вид. А еще через час восстанавливается аппетит и повышается подвижность.

Животные 4-ой группы уже через 20 минут после введения ведут себя пассивно, забиваются в угол клетки, на звуки не реагируют. Шерсть влажная. В таком состоянии животные пребывают в течение последующих 3 часов наблюдения. Однако в последующем постепенно к животным возвращается подвижность, появляется аппетит и через 5 часов наблюдается постепенная нормализация поведенческого статуса.

У животных 5-ой группы все выявленные признаки интоксикации носят более выраженный характер. Шерсть мокрая, приобретает тусклую окраску. Животные не реагируют на звук, норковый рефлекс отсутствуют, адинамия. Однако на 2 сутки наблюдения все вышеуказанные признаки токсичности не наблюдались. Судороги, двигательное возбуждение после введения препарата ни у одной из групп животных не отмечались. Летальность во всех группах отсутствует.

Из представленных результатов видно, что препарат «Самарий, ^{153}Sm оксабифор» во всех случаях вводился в дозировках значительно превышающих обычно применяемую клиническую дозу. При этом, введение препарата в дозе 64,3 мг/мл, 190,3 мг/мл не приводит к развитию выраженных патологических изменений, не вызывает побочных эффектов и

сравнительно безопасен для организма животных. Введение препарата в более высоких концентрациях вызывает некоторые нарушения в организме животных, но самостоятельно купируется через 2 суток, не приводя к летальным исходам. На основании изложенного, можно заключить, что введение препарата в лечебной дозе является безопасным для организма.

Для уточнения этого предположения проведена серия исследований по изучению субхронической токсичности данного препарата. Для этого препарат вводился животным внутрибрюшинно (так как брюшина обладает большой всасываемой способностью) один раз в день на протяжении 3 суток в дозе 15 мг/кг массы тела животного по основному веществу. Через сутки после последнего введения животных забивали путем мгновенной декапитации с целью забора крови и ткани внутренних органов для биохимических исследований.

Введение препарата в указанной дозе не вызывало видимых изменений в поведении и внешнем виде животных. Они оставались активными на протяжении всего периода наблюдения, гипертермическая реакция на введение препарата не отмечалась. При вскрытие видимые участки некроза ткани в местах введения препарата отсутствовали.

Изменение биохимических показателей крови и ткани печени крыс после введения препарата «Самарий, ^{153}Sm оксабифор» не было выявлено.

Экспериментальные исследования функциональной пригодности препарата «Самарий, ^{153}Sm оксабифор» были выполнены на 28 крысах породы Вистар весом 140-150 грамм. Радиотерапевтический препарат «Самарий, ^{153}Sm оксабифор» из расчета активности 1 мКи/кг веса животного в объеме 0,2 мл вводили в хвостовую вену животного. При этом, концентрация стабильного самария составляла 40,0 мкг/мл, содержание носителя натрия оксабифора – 31,0 мг/мл, pH-7,0. Радионуклидная чистота составляла – 99,99%, радиохимическая чистота составляла – 99,0%. Забой путем декапитации производился в следующие сроки: через 30 минут, 1 час, 24 часа, и на 4 сутки (на конец срока годности препарата) после введения

радиотерапевтического препарата. Таким образом, были составлены 4 группы крыс по 7 крыс в каждой.

Для радиометрии отбирались кровь, печень, бедро и почка. Навески органов отмывались физиологическим раствором, взвешивались на торсионных весах и подвергались радиометрии. Радиометрию производили в колодезном счетчике с радиоизмерительным устройством фирмы «Гамма» (Венгрия) по общепринятой методике с перерасчетом уровня радиоактивности в имп/сек на единицу массы тела животного. Кроме того, для подтверждения органотропности радиофармпрепарата была произведена сцинтиграфия крысы с переломом шейного позвонка крысы и сцинтиграфия костей скелета кролика без патологии костной системы. Сцинтиграфия производилась на современном однофотонном двухдетекторном эмиссионном компьютерном томографе (СПЕКТ) NUCLINE SPIRIT DH-V фирмы «MEDISO» (Венгрия). Количественные данные подвергались статистической обработке по Стьюденту с определением степени достоверности «р». Достоверным отклонение считалось при $p<0,05$. Результаты исследования биологического распределения препарата «Самарий, ^{153}Sm оксабифор» представлены в таблице 5.1.

Таблица 5.1

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

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

Как видно из таблицы, уже через 30 минут после введения препарата «Самарий, ^{153}Sm оксабифор» происходит перераспределение препарата, когда появляется его основное свойство накапливается в костной системе. Так, в костной ткани бедра в этой группе крыс концентрация препарата составила 14,13 ± 3,84 при концентрации в крови - 2,56 ± 1,10 и 0,83 ± 0,35 в печени, что свидетельствует о его высокой органотропности, т.е. его функциональной пригодности.

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

§5.2. Клинические испытания

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

Цель испытания было изучение анальгетической эффективности и способности тормозить рост метастазирования в кости, а также

переносимости препарата «Самарий, ^{153}Sm оксабифор» по ограниченной программе для выявления возможности выдачи рекомендации препарата для клинического применения в ядерной медицине.

Для участия в клинических испытаниях было отобрано 20 пациентов с распространенным костным метастазированием и болевым синдромом, данных письменное согласие на участие в клинических испытаниях, подробно проинформированных о механизме действия Самария-153 оксабифора, а также о его возможных побочных эффектах. Всем больным предварительно было проведено сканирование костей скелета с Tc99m технефором, а также определены общий и биохимический анализы крови. В данную группу вошли больные старше 18 лет, имеющие гистологически подтвержденный диагноз первичной опухоли, находящихся на учете в онкологическом диспансере, с позитивным накоплением РФП в проекции метастазов (остеоблатический характер метастазирования) на предварительном сканировании костей скелета с Tc99m технефором.

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

Также были изучены переносимость и побочные действия (миелотоксичность) с применением шкалы гематологической токсичности противоопухолевой терапии по критериям CTC – NCIC (Справочник Видаль Специалист. Серия «Онкология», 2003; Переводчикова Н.И., 2005).

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

Распределение и накопление Самария-153 оксабифора изучалось путем проведения сканирования всего тела на двухдетекторной гамма камере

фирмы Mediso непосредственно сразу после введения РФП, через 6 и 24 часа. После введения Самария-153 оксабифора в палате производилось измерение уровня излучения гамма-квантов на расстоянии 1 метра от больного. Больные находились в стационарных условиях до достижения уровня излучения гамма-квантов на расстоянии 1 метра от пятки больного не привышающих 3мкЗв в час. Данный уровень определяется с помощью дозиметра-радиометра ИРД-02Б1 и измерялся начиная с моменты введения препарата, через 6 и 24 часа.

Проанализированы результаты обследования и лечения 20 пациентов старше 18 лет, которые находились на стационарном лечении, с наличием болевого синдрома вследствие метастазов в кости скелета, проходивших радионуклидную терапию препаратом «Самарий, ^{153}Sm оксабифор» в Республиканском Специализированном Центре Хирургии имени академика В. В. Вахидова в период с 3 по 18 ноября 2009 года. Все больные находятся на учете в областном онкологическом диспансере по поводу опухолей различной локализации и предварительно давших письменное согласие на участие в клинических испытаниях.

Мужчин 5, средний возраст 61,2 ± 7,9 (минимум – 51,1, максимум – 73,0). Среди них, 4 находятся на учете с диагнозом рак простаты, и один, с диагнозом рак легкого.

Женщин 15, средний возраст 58,3 ± 11,5 (минимум – 34,2, максимум – 81,4) из которых на учете в онкологическом диспансере по поводу рака молочной железы наблюдается 12 больных, по поводу рака легких – 1, рака почки – 1, рака шейки матки – 1.

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

Нами изучалась способность тормозить рост костных метастазов проводя сканирование костей скелета до лечения «Самарий, ^{153}Sm оксабифор»ом, через 1,5 и через 3 месяца после проведенного лечения. Согласно нашим данным, у 8 больных отмечалась стабилизация процесса, у 12 больных снижение количества и интенсивности костных метастазов. При этом, улучшения были от минимальных до выраженных.

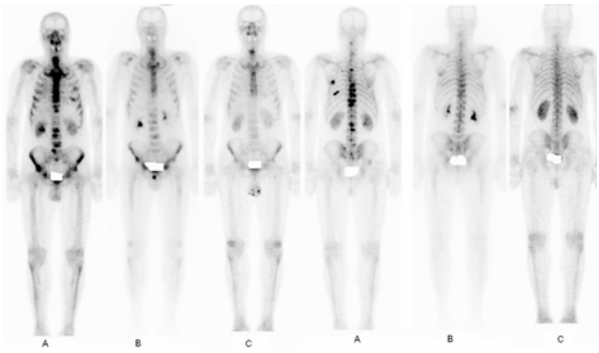


Рис 5.1. Больной А, 1958 г.р. с центральной формой рака легкого T3N2M1 сканы всего тела с Тс^{99м} технефором с до проведения (А), через 1,5 месяца(В) и через 3 месяца(С) после проведения лечения радиофармпрепаратом «Самарий, ^{153}Sm оксабифор»

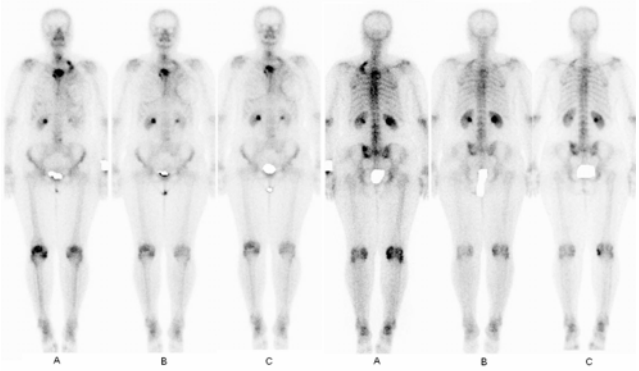


Рис. 5.2. Больная Д., 1958 с диагнозом Cr левой молочной железы pT4N2M1 молочной железы с имплантом слева. Диагностические сканы до проведенного лечения радиофармпрепаратом «Самарий, ^{153}Sm оксабифор» (А), через 1,5 месяца (В) и через 3 месяца (С)

«Самарий, ^{153}Sm оксабифор» накапливаясь селективно в метастатических очагах является эффективным средством для стойкого

обезболивания костных метастазов. При этом, у 90% исследуемых больных обезболивающий эффект продолжается более 6 месяцев. Примеры из отчета клинических испытаний приведены на рисунках 5.1. и 5.2.

§5.3. Оценка клинико-дозиметрических и фармакокинетических свойств радиофармпрепарата «Самарий, ^{153}Sm оксабифор».

В радионуклидной терапии проблема клинической дозиметрии неразрывно связана с фармакокинетикой, поскольку особенности распределения, накопления и выведения радионуклидов оказывают на формирование поглощенных доз не меньше, а подчас и больше влияния, чем ядерно-физические свойства. «Самарий, ^{153}Sm оксабифор», как и другие остеотропные препараты, наиболее интенсивно накапливается в метастатических очагах, зонах воспаления, местах бывших переломов.

После внутривенного введения в костной ткани обычно фиксируется от 50 до 80% (в редких случаях – до 90%) препарата, поступившего в организм. Терапевтическое действие самария оксабифора, ^{153}Sm определяется его β-излучением.

Рис 5.3. Больная Ю,1948 г.р с диагнозом с-r левой молочной железы с множественными метастазами в кости скелета непосредственно сразу после введения радиофармпрепарата «Самарий, ^{153}Sm оксабифор», через 6 и 24 часа

Для определения клинико-дозиметрических и фармакокинетических свойств препарата, дозиметрический контроль и сканирование костей скелета проводились непосредственно сразу после введения препарата, через 6 и 24 часа (Рис 5.3.)

Как представлено на рисунке 5.3 и 5.4., определялось общее число импульсов со всего тела больного, а также отношение выбранной области (метастаз) к участку интактной ткани.

Наши данные показывают, что если в первые 6 часов, отношение накопления РФП в метастатическом участке по сравнению с интактной тканью превышало 6 раз (6,1+5,7), то через 24 часа, оно увеличивалось в 2 раза и составляло 11,54+9,3. (Рис 5.4.)

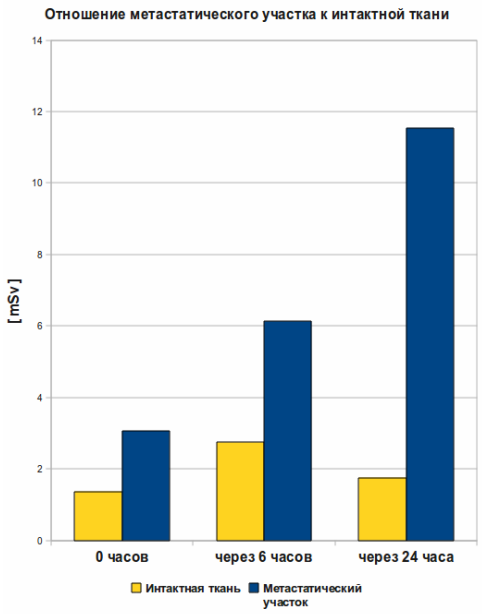


Рис 5.4. Отношение накопления радиофармпрепарата «Самарий, ^{153}Sm оксабифор» в метастатическом участке по сравнению с интактной тканью

Данное явление связано с увеличением фиксации Самария-153 оксабифора в метастатическом участке, а также с выведением активности из интактной ткани через мочевыводящие пути.

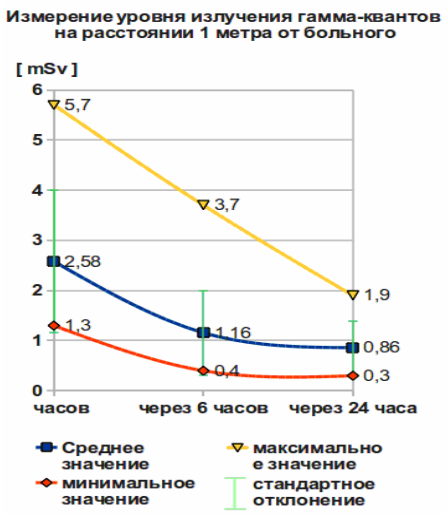


Рис 5.5. Измерение уровня излучения гамма-квантов радиофармпрепарата «Самарий, ^{153}Sm оксабифор» на растоянии 1 метра от больного

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

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

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, исследования проведенные по изучению условий получения радионуклида ^{153}Sm в ядерном реакторе показали, что для получения радионуклида ^{153}Sm можно облучат мишеней из обогащенного самария (^{152}Sm > 99,998%) и из оксида самария природного изотопного состава (Sm_2O_3) чистотой 99,9%.

Исследования химического поведения самария и европия в экстракционно-хроматографисеских системах с жидкими катионо- и анионообменниками, в качестве которых были выбраны ди-2-(этилгексил)ортофосфорная кислота (Д2ЭГФК)-минеральные кислоты, и третичные амины три-н-октиламин (ТОА), метилдиоктиламин (МДОА)-высаливатель, позволили определить оптимальные условия разделения самария и европия в исследованных системах. Для составления радиохимической схемы получения радионуклида ^{153}Sm можно использовать все рассмотренные химические системы. Поскольку самой сложной задачей, в проблеме получения радионуклида является очистка ^{153}Sm от радиоактивных примесей европия, то некоторое преимущество имеет система МДОА-$LiNO_3$ из-за большого значения фактора разделения.

Исследованы условия образования радионуклида ^{153}Sm в ядерном реакторе и разработана радиохимическая схема выделения радионуклида ^{153}Sm с высокой степенью чистоты из облученного оксида самария природного изотопного состава (Sm_2O_3) чистотой 99,9%.

По полученным результатам диссертационной работы можно сформулировать **выводы** следующим образом:

1. Установлены закономерности двухфазного распределения радионуклида ^{153}Sm между растворами Д2ЭГФК и минеральные кислоты.

2. Определены закономерности экстракционно–хроматографического поведения ^{153}Sm в системах с третичными аминами, как три-н-октиламин и метилдиоктиламин.

3. Впервые создана и экспериментально реализована радиохимическая схема выделения и очистки радионуклида ^{153}Sm.

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

Результаты данной работы внедрены в производство на ГП «Радиопрепарат» ИЯФ АН РУз в виде технологии получения радиофармацевтического препарата «Самарий, ^{153}Sm оксабифор» (Регистрационное удостоверение № 10/141/6 от 11 мая 2010 г., обновленная версия № 00222/07/15 от 17 июля 2015 г.). Производимая по данной технологии продукция успешно применяется в медицинских клиниках Республики Узбекистан и поставляется в зарубежные клиники.

По результатам диссертации получены акт об использовании изобретений от ГП «Радиопрепарат» ИЯФ АН РУз (акт от 07.09.2010 года). Технологии получения радионуклида ^{153}Sm и радиофармпрепарата на его основе запатентованы в Узбекистане (IAP №04132, IAP №04643). Акт об использовании изобретения по полученному патенту и регистрационное удостоверение приложены к диссертации.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Кодина Г.Е., Кулаков В.Н., Шейно И.Н. Редкоземельные элементы в ядерной медицине (обзор). // Саратовский научно-медицинский журнал.-Саратов, 2014. -№10 (4), -С.849–858.
2. Богородская М. А., Кодина Г. Е. Химическая технология радиофармацевтических препаратов. // Курс лекций. ФМБЦ им. Бурназяна.-Москва, 2010. -461 с.
3. Крылов В. В., Дроздовский Б. Я. Цыб А. Ф. Радионуклидная терапия в паллиативном лечении больных метастазами в кости (обзор литературы). // Ж. Мед. радиол. и радиацион. Безопасность.-Москва, 2006. -№4, -С.37-42.
4. Тажединов И., Аманкулов Ж. М., Сейсенбаева Г. Т., Хан О. Г. Радионуклидная терапия-важнейшее направление в развитии ядерной медицины в Казахстане. // Medicine.-Алматы, 2017. -№7. (181), -С.2-8.
5. Hassan Ranjbar., Ali Bahrami-Samani., Davood Beiki., Mohammad Ghannadi-Maragheh. Development of ^{153}Sm/^{177}Lu-EDTMP as a possible therapeutic complex. // Iran J.Nucl.Med.-Tehran, 2017. -№25 (1), -P.11-16.
6. Yousefnia H., Enayati R., Hosntalab M., Zolghadri S., Bahrami-Samani A. Samarium-153-(4-[((bis(phosphonomethyl))carbamoyl)methyl]-7, 10-bis(carboxymethyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododec-1-yl)acetic acid: A novel agent for bone pain palliation therapy. // J. Can. Res. Ther.-Dehli, 2016. -№12, -P.1117-1123.
7. Петриев В. М., Афанасьева Е. П., Скворцов В. Г. Остеотропные препараты на основе фосфоновых кислот для лечения костных метастазов человека (обзор). // Химико-фармацевтический журнал.-Москва, 2008. -Т.42. -№5, -С.3-10.

8. Jansen D. R., Krijger G. C., Kolar Z. L., Zonnenberg B. A., Zeevaart J. R. Targeted radiotherapy of bone malignancies. // Curr. Drug. Discov Technol. 2010. -Vol.7, -№4, -P.233-246.
9. Ogawa K., Washiyama K. Bone target radiotracers for palliative therapy of bone metastases. // Curr. Med. Chem. -USA, 2012. -Vol.19, -№20, -P.3290-3300.
10. Serafini A.N., Kuker R.A., Fernandez G. et al. Evaluation of Sm-153 EDTMP as a Tumoricidal Agent in Prostate Cancer. // World J. Nucl. Med. Mumbai, 2002. -Vol.1. Suppl 2, -P.136.
11. Левин В.И. Получение радиоактивных изотопов. -Москва, Атомиздат, 1972, -256 с.
12. Knapp F.F., Mirzadeh S., Beets A.L. «Reactor Production and Processing of Radioisotopes for Therapeutic Applications in Nuclear Medicine». // Int. Conf. on Isotopes. -Beijing, 1995. May 7-12. Abstr, -P.66-70.
13. Jin, X.H., et al., Study on irradiation conditions of producing ^{153}Sm with natural abundance samarium target, Atomic Energy Science and Technology. IAEA TECDOC-1114. -Viena, 1999, -P.54-58.
14. Ramamoorthy, N., Saraswathy, P., Das, M.K., Mehra, K.S., Ananthakrishnan, M. Production logistics and radionuclidic purity aspects of ^{153}Sm for radionuclide therapy. Nuclear Medicine Communications. – Dehli, 2002.-Vol.23, -P.83-89.
15. Скурудин В. С. Фармацевтическая технология. Методы и технологии получения радиофармпрепаратов. –Москва, Юрайт. 2016, -139 с.
16. Ishfaq, M.M., Mushtaq, A., Jawaid, M., «Optimization on the production of ^{186}Re, ^{153}Sm and ^{166}Ho radionuclides in a reactor for radiotherapy». Proc National Chemistry Conf. -Lahore, 1997, -P.67-73.
17. Saraswathy P., Narasimhan D.V.S., Balasubramanian P.S., et al. Preparation and evaluation of ^{153}Sm-EDTMP using natural Sm_2O_3 targets– Applicability for palliative treatment of metastatic bone pain. Ind. J. Nucl. Med. –Dehli, 1997. -№12, -P.191–197.

18. Silberstein E.B., Buscombe J.R., Mc. Ewans A. et al. Society of nuclear medicine procedure guideline for palliative treatment of painful bone metastases. Society of nuclear medicine procedure guidelines manual. 2003, -P.145-153.
19. Garnuszek P, Pawlak D, Licinska I. EDTMP chelates with different radionuclides. Part I. Preparation and investigation of EDTMP chelates with: ^{153}Sm, ^{177}Lu, ^{99m}Tc, ^{51}Cr, ^{113m}In and ^{64}Cu. Problemy Medycyny Nuklearnej. 2001, -№15 (29), -P.63-70.
20. Ketring A.R., Embree M.F., Bailey K. Production and supply of high specific activity radioisotopes for radiotherapy applications` // World J. of Nucl. Medicine, 2002. -Vol.1. (2), -P.185.
21. Ehrhardt G.J., Ketring A.R., Cutler C.S. Radioisotope radiotherapy research and achievements at the University of Missouri Research Reactor. // Chech. J. of Physics. –Prague, 2003, -V.54, -№2, -P.707-712.
22. Итоги науки и техники. Серия радиационная биология. Под редакцией проф. Ю. Н. Касаткиня. -Москва, -Т.10. 1991, -216 с.
23. Справочник по ядерной физики по ред. Л.А.Арцимовича, Изд-во физ.-мат. Литературы. –Москва. 1963, -261 с.
24. Герасимов А.С., Зарицкая Т.С., Рудин А.П. Справочник по образованию нуклидов в ядерных реакторах. –Москва, Энергоатомиздат, 1989, -388 с.
25. Ramamoorthy N., Saraswathy P., Das M.K., Mehra K.S., Ananthakrishnan M. Production logistics and adionuclidic purity aspects of ^{153}Sm for radionuclide therapy. Nucl. Med. Commun.-Helsinki, 2002. -№23, -P.83-89.
26. Харитонов О. В., Фирсова Л. А., Козлитин Е. А., и др. Выделение и разделение радионуклидов методом вытеснительной комплексообразовательной хроматографии. // Сорбционные и хроматографические процессы. –Москва, 2016. -Т.16. -№3, -С.291-305.

27. Егоров Ю. В., БетенековН. Д., ПузакоВ. Д. Методы концентрирования и разделения радионуклидов. Учебно-методическое пособие. – Екатеринбург, 2016, -128 с.
28. J. Kraikaew., W. Srinuttrakul., C. Chayavadanakur. Solvent extraction study of rare earths from nitrate medium by the mixtures of TBP and D2EHPA in kerosine. Journal of metals, materials and minerals. 2005. -V.15, -№2, -P. 89-95.
29. V. Jedinakova., P. Vanura., J. Zilkova., V. Bilek., F. Touati. Extraction of micro- and macro-concentrations of rare earth ions with the mixture of D2EHPA and TBP in n-hexane and cyclohexane. J. Radioanal. Nucl. Chem. Articles. 1992. -V.162, -№2, -P.267-276.
30. Жерин И. И., Амелина Г. Н. Основы радиохимии, методы выделения и разделения радиоактивных элементов. –Томск, 2009, -196 с.
31. Гиндуллина Т. М., Дубова Н. М. Аналитическая химия и физико-химическое методы анализа. –Томск, 2013, -220 с.
32. Крылов В. А., Сергеев Г. М., Елипашева Е. В. Введение в хроматографические методы анализа. Часть 1. Ионный обмен и ионная хроматография. Часть 2. Практическая ионная хроматография. -Нижний Новгород, 2010, -91 с.
33. Кокотов Ю.А., Золотарев П.П., Елькин Г.Э. Теоретические основы ионного обмена: Сложные ионообменные системы. -Химия, 1986, -280 с.
34. Логвиненко, И.А. О возможности попутного извлечения скандия и редкоземельных элементов из продуктивных растворов подземного выщелачивания на Далматовском месторождении. Подземное выщелачивание урана, золота и других металлов. Под ред. М.И. Фазлуллина. -Москва, 2005. -Т.1, -С.199-208.
35. Смирнов, Д.И. Сорбционное извлечение редкоземельных элементов, иттрия и алюминия из красных шламов. -Цветные металлы, 2002. -№8, -С.64-69.

36. Чувелёва, Э.А. Сорбция РЗЭ и ТПЭ на сильнокислотном сульфокатионите КУ-2 из азотнокислых растворов. Радиохимия. – Москва, 1994. -Т.36, -№-5, -С.410-413.
37. Локшин, Э.П. Сорбция редкоземельных элементов из сульфатных и фосфатных растворов.– Апатиты, 2010, -С.54-57.
38. Бушуев, Н.Н. Основы новой технологии выделения редких элементов из ЭФК. Химия и технология редких, рассеянных и радиоактивных элементов. –Москва, 2013, -С.52-58.
39. Lokshin, E.P. Processing of Phosphodihydrate to Separate Rare-Earth Elements and Obtain Gypsum Free from Phosphates and Fluorides. Russian Journal of Applied Chemistry. –Moscow, 2011. -Vol.84, -№9, -P.1461-1469.
40. Wang Y, Yin L, Gedanken A. Sonochemical synthesis of mesoporous transition metal and rare earth oxides. Ultrason Sonochem, 2002. -V.9, -№6, -P.285-290.
41. Balasubramanian B, Skomski R, Li X, Valloppilly S.R, Shield J.E, Hadjipanayis G.C, Sellmyer D.J. Cluster synthesis and direct ordering of rare-earth transition-metal nanomagnets. -Nano Lett, 2011. -V.11, -№4, -P.1747-1752.
42. Евтеева, Л.И. Исследования по сорбционному концентрированию РЗЭ из растворов подземного скважинного выщелачивания урана. -Материалы научной конференции «Физико-химическая геотехнология». -Москва, 2013, -С.-33-35.
43. Fernández R.G., García Alonso. Separation of rare earth elements by anion-exchange chromatography using ethylenediaminetetraacetic acid as mobile phase. J. Chromatogr. -2008. -V.1180, -№1-2, -P.59-65.
44. M. Atanassova., I. Dukov. Synergistic solvent extraction of trivalent lanthanoids with mixtures of 1-phenyl-3-methyl-4-benzoyl-5-pyrazolone and crown ethers. -Acta Chim. Slov. 2006. -№53, -P.457-463.

45. Denzler F. O., Lebedev N. A., Novgorodov A. N., Rosch F., Qaim S. M. Production and radiochemical separation of ^{147}Gd. -Appl. Radiat. Isot. 1997. -Vol.48, -№3, -P.319-326.
46. Милютин, В.В. Сорбция ионов РЗЭ(III), Th(IV) и U(VI) изазотнокислых растворов сорбент амина основе тетраоктилдигликольамида. Радиохимия. –Москва, 2015. -Т.57, -№5, -С.438-441.
47. Ogata, T. Immobilization of diglycol amic acid on silica gel for selective recovery of rare earth elements. -Chemistry Letters, 2014. -№43, -P.1414-1416.
48. Ogata, T. Adsorption behavior of rare earth elements on silica gel modified with diglycol amic acid. –Hydrometallurgy, 2015. -№152, -P.178-182.
49. Ogata, T. Rapid and selective recovery of heavy rare earths by using an adsorbent with diglycol amic acid group. –Hydrometallurgy, 2015. -№155, -P.105-109.
50. Ogata, Takeshi. Selective recovery of heavy rare earth elements from apatite with an adsorbent bearing immobilized tridentate amido ligands. -Separation and Purification Technology, 2016. -№159, -P.157-160.
51. Чирст Д.Э., Литвинова Т.Е., Чистяков А.А. Термодинамическое исследование экстракции церия (III) и иттрия (III) трибутилфосфатом. -Журнал Прикладной химии, 2004. -№9. (77), -С.1430-1434.
52. Хамизов, Р.Х. Сорбционное концентрирование и выделение РЗЭ из экстракционной фосфорной кислоты. Сорбционные и хроматографические процессы. –Москва, 2012. -Т.12, -№1, -С.29-39.
53. Xie, F. A critical review on solvent extraction of rare earths from aqueous solutions. -Minerals Engineering, 2014. -№56, -P.10–28.
54. Liu, Y. Application and Perspective of Ionic Liquids on Rare Earths Green Separation. -Separation Science and Technology, 2012. -Vol.47, -P.223-232.

55. Секерский С., Фиделис И. Экстракционная хроматография лантаноидов. Экстракционная хроматография. Под ред. Т. Брауна, Г. Герсини. -Москва, 1978. -С.294-327.
56. Федоров Ю.С., Зильберман Б.Я. Вторичные экстракционные свойства сольватов актиноидов и циркония с ТБФ. –Радиохимия, 1999. -Т.41, -№6, -С.508-513.
57. Пяртман А.К., Копырин А.А. Влияние концентрации воды в органической фазе на значения констант фазовых экстракционных равновесий в системах нитраты редкоземельных металлов (III) - три-н-бутилфосфат. Радиохимия. -Санк Петербург, 1997. -Т.39, -№2, -С.149-154.
58. Вальков А.В. Сергиевский В.В. Ягодин Г.А. Некоторые закономерности извлечения и разделения РЗЭ смесями экстрагентов. Изв.ВУЗов. -Химия и химическая технология, 1982. -Т.25, -№3, -С.333.
59. Turanov, A.N. Extraction of Lanthanides (III) from Aqueous Nitrate Media it Tetra-(p-tolyl)[(o-Phenylene)Oxymethylene] Diphosphine Dioxide. -Solvent Extraction and Ion Exchange, 2009. -Vol.27, -№4, -P.551-578.
60. Shimojo, K. Highly Efficient Extraction Separation of Lanthanides Using a Diglycolamic Acid Extractant. -Analytical Sciences, 2014. -V.30, -P.263-269.
61. Демин, С.В. Экстракция редкоземельных элементов из кислых растворов краун-эфирами с использованием 1,1,7-тригидрододекафторгептанола в качестве растворителя. -Журнал неорганической химии, 2009. -Т.54, -№3, -С.432-435.
62. Turanov, A.N. Extraction of Lanthanides (III) with N, N′-Bis(Diphenylphosphinyl-Methylcarbonyl) Diaza-18-Crown-6 in the Presence of Ionic Liquids. -Solvent Extraction and Ion Exchange, 2012. -V.30, -P.244-261.

63. Н. Ф. Кизим, Е. Н. Голубина. Интенсивность спонтанной поверхностной конвекции в системах с ди-(2-этилгексил)фосфорной кислотой. -Журнал физической химии, 2009. -Т.83, -№7, -С.1384-1390.
64. Кизим, Н. Ф. Структурообразование в системе $ErCl_3H_2O$-ди-(2-этилгексил) фосфорная кислота - C_7H_{16}. -Химия и химическая технология, 2009. -Т.52, -№6, -С.19-22.
65. Калякин С. Н., Кузьмин В. И., Мулагалеева М. А. Бинарная экстракция хлоридов лантана и церия (III) ди(2-этилгексил)фосфатом тетраоктиламмония. -Хим. Технология, 2001. -Т.1, -С.23–27.
66. J.Kraikaew, W.Srinuttrakul, C.Chayavadhanakur. Solvent Extraction Study of Rare Earths from Nitrate Medium by the Mixtures of TBP and D2EHPA in Kerosene. -Journal of Metals, Materials and Minerals, 2005. -V.15, -№2, -P.89-95.
67. Khaironie M. T., Masturah M., Meor Yusoff-Meor Sulaiman. Solvent Extraction of Light Rare Earths from Acidic Medium by Di-(2-ethylhexyl) Phosphoric Acid in Kerosene. -Jurnal Kejuruteraan, 2015. -№27, -P.57-62.
68. Мельник М.И., Филимонов В.Т., Карелин Е.А. Особенности экстракции весовых количеств лантаноидов (III) ди(2-этилгексил)фосфорной кислотой из растворов азотной и уксусной кислот. Радиохимия. –Санк Петербург, 1999. -Т.41, -№1, -С.67-70.
69. Славицкий А.И., Михлин Е.Б., Павлов И.Ю., Белоусов Е.А. Экстракция редкоземельных металлов смесью ди-(2-этилгексил)ортофосфорной кислоты и три-н-бутилфосфата. 1. Экстракция азотной кислоты и церия (III) смесью ди-(2-этилгексил)ортофосфорной кислоты три-н-бутилфосфата. Радиохимия. –Санк Петербург, 1989. -Т.31, -№1, -С.25-31.
70. Е. В. Бояринцева., О. А. Синегрибова. Тетрадный эффект при экстракции среднетяжелых РЗЭ смесью Д2ЭГФК и ТОМАН. Успехи в химии и химической технологии. –Москва, 2014. -Том XXVIII, -№9, -С.36-38.

71. Пяртман А.К., Кескинов В.А., Ковалев С.В., Копырин А.А. Экстракция нитратов лантаноидов (III) ди-(2-этилгексил)ортофосфатом триалкилбензиламмония в толуоле. Радиохимия. –Санк Петербург, 1997. -Т.39, -№2, -С.145-154.
72. Герсини Г. Неподвижные фазы в экстракционной хроматографии. Экстракционная хроматография. Под ред. Т. Брауна, Г. Герсини.-Москва, 1978. -С.95-183.
73. Шмидт В.С. Экстракция аминами.-Москва, Атомиздат, 1980. -264 с.
74. Вольф Л., Матцель В., Шрайбер М. Экстракция редкоземельных элементов длинноцепочными третичными аминами. Вестник Киев. ун-та. -Киев, 1967. -С.89-93.
75. Е. М. Рахманько, Ю. В. Матвейчук, И. В. Качанович. Роданидные комплексы металлов в экстракции и ионометрии. Бел. Гос. Ун. -Минск, 2017. -171 с.
76. Шмидт В.С. Линейные соотношения свободных энергий как средство обобщения и анализа данных по экстракции. Успехи химии, 1978. -Т.47, -№10, -С.1730-1755.
77. Kalyakin S. N., Kuzmin V. I. Binary extracting agents as new stationary phases for the extraction chromatography of ionic compounds. -Mendeleev Commun, 2000. -№4, -P.151–152.
78. Горюнов А. Г., Дядик В. Ф., Ливенцов С. Н., Чурсин Ю. А. Математическое моделирование технологические процессов водно-экстракционной переработки ядерного топлива. –Томск, 2011. -237 с.
79. Horbez D., Stork A. Coupling between Electrolysis and Liquid-Liquid Extraction in an Undivided Electrochemical Reactor. Applied to the Oxidation of Ce^{3+} to Ce^{4+} in an Emulsion II Journal of Applied Electrochemistry, 1991. -V.21, -№10, -P.915-921.
80. Kingsnorth, D. J. IMCOA - RARE EARTHS: Reducing our dependence upon China, Metal Pages Rare Earths Conference. –Beijing, September 2011/February 2012.

81. Быховский Л.З., Ануфриева С.И., Тигунов Л.П. Реальные сырьевые источники редкоземельного сырья. //Тез. докл. конф. «Актуальные вопросы получения и применения РЗМ». –Москва, «ГИНЦВЕТМЕТ», 2014. -С.33-38.
82. Милюкова М. С., Варежкина Н.С., Мясоедов Б.Ф. Использование гетерополисоединений для выделения трёхвалентных трансплутониевых и редкоземельных элементов экстракцией. Радиохимия. –Санк Петербург, 1990. -Т.32, -№4, -С.67-75.
83. Ивахно С. Ю., Юртов Е. В. Мембранная экстракция. Итоги науки и техники. ВИНИТИ. - Сер. Неорганическая химия. 1990. Вып.18. -С. 3174.
84. Корпусов Г.В., Филянин А.Т., Крылов Ю.С., Данилов Н.А. Особенности применения полупротивоточных методов в радиохимии //Тез. докл.Всерос. конф. «50 лет производства и применения изотопов в России» (Обнинск. 20-22 окт. 1998 г.). -Обнинск, 1998. -С.29.
85. Ito Y., Weinstein M., Aoki I., Harada R., Kimura E. The Coil Planet Centrifuge. –Nature, 1966. -V.212, -№5066, -P.985-987.
86. Ito У. New Continuous Extraction Method with a Coil Planet Centrifuge. -J. Chromatogr, 1981. -V.207, -№2, -P.161-169.
87. Soin An.V., Savonina E.Yu., Maryutina T.A. Dynamic extraction in microcolumn as a method for the sample preparation of oil-contaminated soils. -Journal of Analytical Chemistry, 2014. -V.69, -№1, -P.12.
88. Гуськова, В.П. Хроматографические методы разделения и анализа: учеб. Пособие. // Кемеровский технологический институт пищевой промышленности. – 2-е изд., испр. и доп. – Кемерово, 2015. – 158 с.
89. Tingting Zhou, Bin Chen, Guorong Fan, Yifeng Chai, Yutian Wu. Application of high-speed counter-current chromatography coupled with high-performance liquid chromatography–diode array detection for the preparative isolation and purification of hyperoside from Hypericum

perforatum with online purity monitoring. -Journal of Chromatography, 2006. -V.1116, –P.97–101.

90. Allnstrong D.W., Bertrand G.Ь. and Berthod A. Study of the Origin and Mechanism of Band Broadening and Pressure Drop in Centrifugal Countercurrent Chromatography. -Anal. Chem, 1988. -V.60, -№22, -P.2513-2519.
91. Lucy Ch.A., Cantwell F.F. Kinetics of Solvent Extraction - Flow Injection Analysis. -Anal. Chem, 1989. -V.61, -№2, -P.101-107.
92. Ito Y. Experimental observations of the hydrodynamic behaviour of solvent systems in high-speed counter-current chromatography. 1. Hydrodinamic distribution of two solvent phases in a helical column subjected to two types of synclvonous planetary motion. -J. Chromatogr, 1984. -V.301, -№2, -P.377-386, -P.405-414.
93. Counter-current chromatography. Theory and practice. Chromatographic Science Series. Edited by N.B. Mandava and Y. Ito. -New York, 1988. -V.44, –P.841.
94. Conway W.D. Counter-current chromatography. -J. Chromatogr, 1991. -V.538, -№1, -P.27-35.
95. Knox J.H., Pyper H.M. Framework for maximizing throughput in preparative liquid chromatography. -J. Chromatogr, 1986. -V.363, -№1, -P.1-30.
96. Takeuchi T., Kabasawa Y., Tanimura T. Continious separation of lanthanides by counter-current fractional extraction. -J. Chromatogr, 1991. -V.538, -№1, -P.125-131.
97. Kitazume E., Bhatnagar M., Ito Y. Separation of rare earth elements by high-speed counter-current chromatography. -J. Chromatogr, 1991. -V.538, -№1, -P.133-140.
98. Nakamura Sh., Hashimoto H., Akiba K., Saito Y. Mutual separation of heavy lanthanoide elements and yttrium by high-speed counter-current chromatography. -Analytical Sciences, 1997. -V.13, -№4, -P.525-529.

99. Chmutova M.K., Myasoedov B.F. Separation of transplutonium and rare earth elements using counter-current chromatography. Int. Conf. on Isotopes. (Beijing, China. 7-12 May 1995).-Beijing, 1995. -P.25.

100. Киркленд Дж. Жидкожидкостная хроматография. Современное состояние жидкостной хроматографии. Под ред. Дж. Киркленда. -Москва, 1974. -С.123-154.

101. Martin A.J.P., Synge R.L.M. A new form of chromatogram employing two liquid phases. -Biochem. J, 1941. -V.35, -№2, -P.1358-1368.

102. Siekierski S,, Fidelis I. The existence of regularities, tetrad or double-double effect in the changes in unit cell volumes of the compounds of the actinides in different oxidation states. -J. Inorg. Nucl. Chem, 1972. -V.34, -№7, -P.2225-2231.

103. K. F. Allan, K. M. El-Azony, and A. A. El-Mohty. Separation of ^{153}Sm from other rare-earth radionulides present in neutron-irradiated samarium oxide target using polimeric resin. Radiochemistry. –S. Peterburg, 2009. -V. 51, -№5, -P.439-442.

104. Amin M., Lim L. W & Takeuchi T. Determination of common inorganic anions and cations by non-suppressed ion chromatography with column switching. -Journal of Chromatography, 2008. -V.1182, -№2, –P.169-175.

105. Zakaria P., Bloomfield C., Shellie R. A, Haddad P. R & Dicinoski G. W. Determination of bromate in sea water using multi-dimensional matrix-elimination ion chromatography. -Journal of Chromatography, 2011. -V.1218, -№50, –P.9080-9085.

106. Gautier C., Bourgeois M., Isnard H., Nonell A., Stadelmann G. & Goutelard F. Development of cadmium/silver/palladium separation by ion chromatography with quad rupole inductively coupled plasma mass spectrometry detection for off-line cadmium isotopic measurements. -Journal of Chromatography, 2011. -V.1218, -№31, –P.5241-5247.

107. М. Н. Римская–Корсакова, В. М. Иванов, А. В. Дубинин, Г. В. Прохорова. Концентрирования лантанидов при анализе природных

сульфидов. Вест. Моск. Ун-та. Сер.2. Химия. –Москва, 2001. -Т.42, -№4, -С.266-269.

108. Wiebe A.K. Vapor Phase Chromatography - Elution Time and Resolution in Vapor Chromatography. -J. Phys. Chem. 1956. -V.60, -P.685-689.

109. Жуховицкий А.А. Основы теории хроматографического разделения. Газовая хроматография. -Москва, 1960. -326 с.

110. Kimura T. Extraction Chromatography in the TBP-HNO_3 System. -J. Radioanal. Nucl. Chem. Articles, 1990. -V.141, -P.307.

111. Horwitz E.P., Bloomquist C.A.A. High speed - high efficiency separation of the transplutonium elements by extraction chromatography. -J. Inorg. Nucl. Chem, 1973. -V.35, -№1, -P.271-284.

112. Скуг Д., Уэст Д. Основы аналитической химии. Под ред. Ю.А. Золотова. Мир. –Москва, 1979. -Т.2, -438 с.

113. Высокоэффективная жидкостная хроматография в биохимии. Под ред. А. Хентен, К.П. Хупе, Ф. Лотипайх, В. Вёльтер. Мир. -Москва, 1988. -688 с.

114. Horwitz E.P., Bloomquist C.A.A. The preparation, performance and factor affecting band spreading of high efficiency extraction chromatographic columns for actinide separations. -J. Inorg. Nucl. Chem. 1972. -V.34, -№12, -P.3851-3871.

115. Каргер Б. Связь теории и практики в высокоскоростной жидкостной хроматогафии. Современное состояние жидкостной хроматографии. Под ред. Кирклендa. -Москва, 1974. -С.9-45.

116. Sandra P. Resolution - definition and nomenclature. J. High Resolut. Chromatogr, 1989. -V.12, -№2, -P.82-86.

117. Golshan-Shirazi S., Guiochon G. Theory of Optimization of the Experimental Conditions of Preparative Elution Chromatography. Optimization of Column Efficiency. Anal. Chem, 1989. -V.61, -№13, -P.1368-1382.

118. Федотов С.Н., Яблочкин А.В. Оптимизация условий разделения смеси в экстракционной хроматографии. -Журн. аналит. химии. 1986. -Т.41, -№4, -С.611-616.

119. Краснова Э.В. Возможности стронция-89 хлорида в комплексной терапии костных метастазов. Автореф. Диссерт. на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. -Обнинск, 2006. –С.23.

120. Модников О.П., Новиков Г.А., Родионов В.В. Современные подходы к лечению множественного метастатического поражения костей. (Курс лекций по паллиативной помощи онкологическим больным под редакцией Новикова Г.А., Чиссова В.И., Модникова О.П.). -Москва, 2004. -Т.1, –С.493-541.

121. Enrique O., Zhongyun P., Parma E.P., et al. Efficacy and toxicity of Sm-153- EDTMP in the palliative treatment of painful bone metastases. -World J. Nucl. Med, 2002. -V.1, -№1, -P.21-27.

122. Silberstein E.B., Buscombe J.R., Mc. Ewans A., Taylor A. T. Society of nuclear medicine procedure guideline for palliative treatment of painful bone metastases. -Society of nuclear medicine procedure guidelines manual, 2003. -P.145-153.

123. Turner J.H. Treatment of painful skeletal metastases. -Alasbimn Journal, Special Issue: 8-th World Congress of Nuclear Medicine, -№17. sept. 2002.

124. Цыб А.Ф., Дроздовский Б.Я., Крылов В.В., Кодина Г.Е. Паллиативная терапия самарием-оксабифором, ^{153}Sm при метастатических поражениях костей. -Медицинская радиология и радиационная безопасность, 2002. -Т.48, -№5, –С.61-68.

125. Liepe K, Kotzerke J. A comparative study of 188Re-HEDP, 186Re-HEDP, 153Sm-EDTMP and ^{89}Sr in the treatment of painful skeletal metastases. –Nucl. Med. Commun, 2007. -V.28, -P.623-630.

126. Turner J.H., Martindale A.A., Sorby P., et al. Samaruim-153 EDTMP therapy of disseminated skeletal metastasis. -Eur. J. Nucl. Med, 1999. -№15. -P.784-795.

127. Anderson PM, Wiseman GA, Dispenzieri A. et al. High-dose samarium-153 ethylenediaminetetramethylene phosphonate: low toxicity of skeletal irradiation in patients with osteosarcoma and bone metastases. -Journal of Clinical Oncology, 2002. -P.189-196.

128. Vigna L, Matheoud R, Ridone S, Arginelli D, Della Monica P, et al. Characterization of the [^{153}Sm] Sm-EDTMP pharmacokinetics and estimation of radiation absorbed dose on an individual basis. –Phys. Med, 2011. -V.27, –P.144-152.

129. Nestaval A., Chodacki A., Rosendorf V. Atlas of Samarium Therapy. First edition. -Praha, 2002. –P.65.

130. Tu S.M., Millikan R.E., Mengistu B., et. al. Bone-targeted therapy for advanced androgen-independent carcinoma of the prostate: a randomised phase II trial. -Lancet, 2001. -V.357, –P.336-341.

131. Boni G., PastinaI., Genovesi D. et al. ^{153}Sm-EDTMP combined with docetaxel in patients with hormone-refractory metastatic prostate cancer: preliminary data on toxicity and response. -Eur. J. Nucl. Med. & Molec. Imag, 2006. -V.33, Suppl.2, -P.195

132. Новик А.А., Ионова Т.И. Руководство по исследованию качества жизни в медицине. Изд-во «Олма-Пресс». –Москва, 2007. -320 с.

133. Петров С.Б., Ракул С.А. Рак предстательной железы и качество жизни. -Онкоурология, 2006. -№4, -С.9-14.

134. Alberts A.S., Brighton S.W., Louw W.K. et al. Samarium-153-EDTMP for Palliation of Ankylosing Spondylitis, Paget's Disease and Rheumatoid Arthritis. -J.Nucl.Med, 1995. -V.36, –P.1417-1420.

135. Mikuls T.R., Kahn D., Utrie P.C. Samarium-153-EDTMP in the treatment of refractory rheumatoid arthritis. –Scand. J. Rheumatol, 2001. -V.30, -№6, –P.356-359.

136. Корытова Л.И., Сухов В.Ю., Шутко А.Н. и др. Применение «Метастрона» в лечении больных с костными метастазами. Пособие для врачей. -Санкт-Петербург, 1997. –С.15.

137. Модников О.П., Новиков Г.А., Родионов В.В. Современные подходы к лечению множественного метастатического поражения костей. (В кн. Курс лекций по паллиативной помощи онкологическим больным под редакцией Новикова Г.А., Чиссова В.И., Модникова О.П.). –Москва, 2004. -Т.1, –С.493.

138. Рыжков А.Д. , Габуния Р.И., Ширяев С.В. и др. Лечение болевого синдрома при метастазах в кости рака молочной железы с помощью хлорида стронция – 89. -Маммология, 2006. -№3, -С.54-59.

139. Balogh Z., Nagy P., Gal M. Comparatirative analysis of the results of Y-90-EDTMP and Sm-153-EDTMP treatment of painful bone metastases (Multicentric trial). -Eur. J. Nucl. Med. & Molec. Imag, 2006. -V.33, Suppl.2, Sept, -P.159.

140. Chakraborty S, Das T, Unni PR et al. ^{177}Lu labelled polyaminopshonates as potential agents for bone pain palliation. -Nuc. Med. Communications, 2002. -№23, -P.67-74.

141. Fettich J., Padhy A., Nair N., et al. Comparative clinical efficacy and safety of ^{32}P and ^{89}Sr in the palliative treatment of metastatic Bone Pain: results of an IAEA coordinated research project. -World J Nucl Med, 2003. -V.2, -№3, -P.226-231.

142. Liepe K, Hliscs R, Kropp J. et al. Rhenium-188 HEDP in the palliative treatment of bone metastases. -Cancer Biotherapy & Radiopharmaceuticals, 2000. -V.15, -№3, -P.261-265.

143. Лурье Ю.Ю. Справочник по аналитической химии: Справочник. Химия. -Москва, 1989. -448 с.

144. Отчет Института Атомной Энергии имени И.В Курчатова «Новый эффективный метод получения ди-2-этилгексилфосфорной кислоты (Д2ЭГФК) в чистом виде». -Москва, 1975. -№12-13, -58 с.

145. Peppard D.F. et.al. Fractional extraction of the lanthanides as their di-alkulorthophosphates. -J.Inorg. Nucl. Chem, 1957. -V.4, -№5-6, -P.334-343.
146. Современное состояние жидкостной хроматографии. Под ред. Дж. Кирклендa. Мир. -Москва, 1974. -325 с.
147. Основы радиохимии и радиоэкологии. Практикум. Учебное пособие. Под редакцией М. И. Афанасова. ЗАО «Принт-Ателье». – Москва, 2016. -113 с.
148. В.И. Никитин. Первичная статистическая обработка экспериментальных данных. Методические указание для ВУЗа. СамГТУ. –Самара, 2017. -81 с.
149. Основы аналитической химии Книга 1. Общие вопросы. Методы разделения. Под. Ред. Ю.А. Золотова. Высшая школа. -Москва, 2000. -383 с.
150. Математическая обработка результатов химического анализа. Методическое руководство (составители Л.Г. Шайдарова, Н.А. Улахович). Изд-во КГУ. -Казань, 2000. -43 с.
151. Н.М. Репкин, С.В. Леванова, Ю.А. Дружинина. Методы обработки результатов химического эксперимента: учеб. Пособие. СамГТУ. – Самара, 2012. -107 с.
152. О. Г. Вокина, А. И. Демченко, Г. А. Заварзина. Математическая обработка результатов количественного анализа. Учебно-методическое пособие. ИГМУ. –Иркутск, 2014. -62 с.