

**Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования «Российский химико-технологический университет
имени Д.И. Менделеева»**

На правах рукописи

Баймуханова Аягоз Елтаевна

**Подбор пар радионуклидов III – IV валентных элементов для
создания генераторов нового типа**

2.6.8. Технология редких, рассеянных и радиоактивных элементов

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата химических наук

Москва – 2023

Диссертационная работа выполнена на кафедре химии высоких энергий и радиоэкологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский химико–технологический университет имени Д.И. Менделеева» и в Лаборатории ядерных проблем Международной межправительственной организации Объединённый институт ядерных исследований.

Научный руководитель: кандидат химических наук, доцент
Магомедбеков Эльдар Парпачевич, заведующий кафедрой химии высоких энергий и радиоэкологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский химико–технологический университет имени Д.И. Менделеева»

Научный консультант: кандидат химических наук,
Философов Дмитрий Владимирович, начальник сектора Научно–экспериментального отдела ядерной спектроскопии и радиохимии Лаборатории ядерных проблем Международной межправительственной организации Объединённый институт ядерных исследований

Официальные оппоненты:

доктор химических наук
Милютин Виталий Витальевич

заведующий лабораторией хроматографии радиоактивных элементов федерального государственного бюджетного учреждения науки Института физической химии и электрохимии им. А.Н. Фрумкина Российской академии наук

доктор химических наук
Винокуров Сергей Евгеньевич

главный научный сотрудник лаборатории радиохимии федерального государственного бюджетного учреждения науки Ордена Ленина и Ордена Октябрьской Революции Института геохимии и аналитической химии им. В.И. Вернадского Российской академии наук

Ведущая организация: Акционерное общество «Радиевый институт имени В.Г. Хлопина»

Защита состоится «14» марта 2024 г. в . в 15-00 часов на заседании диссертационного совета РХТУ 2.6.04 федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский химико–технологический университет имени Д.И. Менделеева» по адресу: 125480 г. Москва, ул. Героев Панфиловцев, д. 20, корп. 1, конференц-зал имени академика В.А. Легасова ИМСЭН-ИФХ.

С диссертацией можно ознакомиться в Информационно-библиотечном центре и на официальном сайте федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский химико–технологический университет имени Д.И. Менделеева»
https://www.muctr.ru/university/departments/ods/inhouse/inhouse_announcements/.

Автореферат диссертации разослан «___»_____ 2024 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета РХТУ.2.6.04
кандидат технических наук

М.А. Варганян

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность работы. В ядерной медицине радионуклиды в зависимости от своих ядерно-физических свойств применяются для молекулярной визуализации и терапии онкологических, кардиологических заболеваний и др.

В настоящее время в мишенной радионуклидной терапии и диагностике, и прежде всего в тераностике эффективно и широко используются трехвалентные радионуклиды (^{90}Y , ^{177}Lu , $^{225}\text{Ac} / ^{111}\text{In}$, ^{68}Ga и др.). Большой выбор ядерно-физических свойств моновалентных радионуклидов позволяет проводить и разрабатывать эффективные методы диагностики и терапии. Эти факторы выразились в разработке широкой мультиплицированной линейки радиофармпрепаратов (РФП) на основе трехвалентных элементов ($\text{Me(III)-DOTA-TOC/TATE/NOC}$, Me(III)-PSMA , Me(III)-DOTA-FAPI , Me(III)-DOTA-5G и др.). Новые эффективные методики получения практически любого подходящего трехвалентного радионуклида сразу же находят отклик в качестве доступного РФП на его основе. С одной стороны, это расширяет набор существующих методик синтеза и применения РФП, с другой стороны позволяет их оптимизировать.

Следует подчеркнуть, что радионуклидные генераторы являются весьма эффективным способом получения медицинских радионуклидов в виду доступности и высокой удельной активности получаемых радиофармпрепаратов.

Степень разработанности темы. Выбор радионуклидов в данном исследовании обусловлен их активным использованием в концепции тераностики в качестве диагностических и терапевтических компонентов (^{68}Ga , ^{86}Y , ^{90}Y , ^{225}Ac), а также необходимостью развития методов их получения.

Существует ряд коммерческих генераторов $^{68}\text{Ge} \rightarrow ^{68}\text{Ga}$, однако остаются проблемы с непостоянством и достаточно большой величиной проскока, а также с масштабированием по активности и утилизацией. В случае генератора $^{90}\text{Sr} \rightarrow ^{90}\text{Y}$ одной из главных проблем является загрязнение, как радиохимических помещений, так и препаратов следами стронция. Оптимизация подразумевает разработку эффективных генераторных схем, удобных в эксплуатации и подходящих для автоматизации, обеспечивающих минимальное количество опасных стадий (выпаривание, другие межфазовые превращения, близкий контакт персонала с радиофармпрепаратом). Несмотря на дешевизну материнского радионуклида, в последнее время интерес к дочернему ^{90}Y снижается. Помимо жесткости бета-излучения ^{90}Y это обусловлено высокими требованиями к безопасной эффективной работе генератора $^{90}\text{Sr} \rightarrow ^{90}\text{Y}$. Применение современных подходов в терапии и диагностике возможно раскроют потенциал ^{90}Y . Тем более если учитывать его использование в паре с диагностическим ^{86}Y . Следует подчеркнуть

физическую возможность осуществление генератора $^{86}\text{Zr} \rightarrow ^{86}\text{Y}$, который до сих пор не был разработан.

Разработка методик получения ^{225}Ac как из генераторов, так и ускорительным способом является «горячей» актуальной тематикой, о чем свидетельствует большое количество публикаций, выходящих в последние годы.

Разработка и эксплуатация радионуклидных генераторов ($^{68}\text{Ge} \rightarrow ^{68}\text{Ga}$, $^{86}\text{Zr} \rightarrow ^{86}\text{Y}$, $^{90}\text{Sr} \rightarrow ^{90}\text{Y}$, $^{229}\text{Th} \rightarrow ^{225}\text{Ra} \rightarrow ^{225}\text{Ac}$) как источника медицинских радионуклидов, а также выделение целевых радионуклидов из облученных мишеней требует изучения сорбционного поведения пар II – III, III – IV валентных элементов в подходящих химических системах.

Целью настоящей работы является разработка методик получения медицински значимых III валентных радионуклидов из генераторов и из облученных мишеней на примере ^{68}Ga , ^{86}Y , ^{90}Y и ^{225}Ac .

Основываясь на цели исследования, поставлены следующие **задачи**:

1. Осуществить подбор пар генетически связанных радионуклидов, подходящих для применения в ядерной медицине;
2. Определить коэффициенты распределения Th(IV), Ge(IV), Zr(IV), Y(III), Ac(III), Sr(II) и Ra(II) в растворах карбоновых кислот на ионообменных и экстракционных смолах;
3. Разработать схемы радионуклидных генераторов $^{68}\text{Ge} \rightarrow ^{68}\text{Ga}$, $^{86}\text{Zr} \rightarrow ^{86}\text{Y}$, $^{90}\text{Sr} \rightarrow ^{90}\text{Y}$;
4. Разработать методики получения и выделения материнских радионуклидов для генераторов Ge(IV) и Zr(IV) из облученных мишеней;
5. Разработать методику получения и выделения ^{225}Ac из облученных ториевых мишеней.

Научная новизна.

1. Предложен радионуклидный генератор $^{86}\text{Zr} \rightarrow ^{86}\text{Y}$. Разработана методика получения ^{86}Zr по реакции $\text{Y}(p, 4n)$ с протонами в диапазоне энергий 70–45 МэВ.
2. Предложена схема радионуклидного генератора $^{68}\text{Ge} \rightarrow ^{68}\text{Ga}$, основанная на анионообменной хроматографии в оксалатно–хлористоводородной среде с различными модами элюирования: прямой и реверсной.
3. Разработана химическая схема выделения изотопов Ge(IV) из мишеней галлия, облученных протонами на основе экстракции из жидкой мишени с последующей реэкстракцией на DGA Resin в среде трихлоруксусной кислоты.
4. Предложена реверсная схема радионуклидного генератора $^{90}\text{Sr} \rightarrow ^{90}\text{Y}$, основанная на катионообменной хроматографии в среде уксусной кислоты – ацетата аммония.
5. Разработана методика растворения тория в комплексообразующей трихлоруксусной кислоте в целях хроматографического выделения Ac(III) и Ra(II) на катионите. Разработана

методика выделения изотопов Ac(III) и Ra(II) – продуктов реакции глубокого расщепления – из облученных протонами мишеней тория с возможностью масштабирования.

6. Впервые определены коэффициенты распределения Ge(IV), Zr(IV) и Y(III) на катионите Dowex 50×8 и анионите Dowex 1×8 в смесях этандиовой и хлористоводородной кислот; Zr(IV) и Y(III) на экстракционной смоле UTEVA Resin в растворах этандиовой кислоты; Th(IV), Ac(III) и Ra(II), а также Ac(III) и Ra(II) с макроколичеством тория на катионите Dowex 50×8 в среде трихлоруксусной кислоты; Sr(II) и Y(III) на катионите Dowex 50×8 и анионите Dowex 1×8 в растворах уксусной кислоты и смеси уксусной кислоты и ацетата аммония.

Теоретическая и практическая значимость работы.

1. Разработанные радионуклидные генераторы $^{68}\text{Ge} \rightarrow ^{68}\text{Ga}$, $^{86}\text{Zr} \rightarrow ^{86}\text{Y}$ и $^{90}\text{Sr} \rightarrow ^{90}\text{Y}$ дают возможность получения медицинских радионуклидов ^{68}Ga , ^{86}Y и ^{90}Y .
2. Разработанная методика выделения ^{225}Ac из макроколичеств тория позволяет увеличить его наработку за счет использования массивных мишеней тория, а также попутно извлечь радиоизотопы радия.
3. Результаты проведенной оценки сорбционного поведения II, III и IV валентных элементов на ионообменных и экстракционных смолах в среде карбоновых кислот возможно использовать при разделении элементов в соответствующих отраслях, а также для оценки их химических свойств.

Методология и методы исследования. Методологическая основа диссертации представлена анализом современной научной литературы по изучаемой проблеме и общепринятыми методами проведения исследований. В работе использованы следующие основные методы исследования: гамма–спектрометрия, выполненная с помощью аналитического оборудования Объединённого института ядерных исследований; бета–спектрометрия с помощью оборудования кафедры Химии высоких энергий и радиозоологии РХТУ им. Д. И. Менделеева и масс–спектрометрия с индуктивно связанной плазмой с помощью аналитического оборудования Института проблем технологии микроэлектроники и особочистых материалов РАН.

Положения, выносимые на защиту:

1. Сорбционные характеристики Th(IV), Ge(IV), Zr(IV), Ac(III), Y(III), Ra(II) и Sr(II) на ионообменных и экстракционных смолах в растворах ряда карбоновых кислот.
2. Методики получения позитрон-излучающих радионуклидов ^{86}Y и ^{68}Ga посредством радионуклидных генераторов $^{86}\text{Zr} \rightarrow ^{86}\text{Y}$, $^{68}\text{Ge} \rightarrow ^{68}\text{Ga}$, а также материнских радионуклидов из облученных мишеней.
3. Методика получения радионуклида ^{90}Y посредством радионуклидного генератора $^{90}\text{Sr} \rightarrow ^{90}\text{Y}$ с реверсным типом элюирования.

4. Методика получения терапевтического радионуклида ^{225}Ac из ториевых мишеней, облученных протонами средних энергий.

Степень достоверности и апробация результатов. Основные результаты и положения диссертационной работы были представлены в виде докладов на следующих конференциях: X Российская конференция с международным участием «Радиохимия–2022» (Санкт–Петербург, Россия, 2022); IX Российская конференция с международным участием «Радиохимия–2018» (Санкт–Петербург, Россия, 2018); 18th Radiochemical conference (Marianske Lasne, Czech Republic, 2018); The third International Symposium on Technetium and other Radiometals in Chemistry and Medicine (Bressanone, Italy, 2018); International conference on chemistry and material science, 2017 (Rome, Italy); International scientific forum «Nuclear Science and Technologies» (Almaty, Kazakhstan, 2017); 10th International Symposium on Targeted Alpha Therapy (Kanazawa, Japan, 2017); The XX International Scientific Conference of Young Scientists and Specialists (AYSS–2016) (Dubna, Russia, 2016).

Публикации. По материалам диссертации опубликовано 14 научных работ, в том числе в журналах, входящих в базы данных научного цитирования WoS/Scopus – 3, в других изданиях, включая сборники тезисов докладов международных научных конференций – 11.

Обоснованность научных положений и выводов, и достоверность полученных данных. Степень достоверности представленных данных определяется публикацией результатов в рецензируемых журналах. Также результаты работ докладывались на международных конференциях и на научных семинарах ЛЯП ОИЯИ. Результаты обсуждались и докладывались, как и на семинарах НЭОЯСиРХ ЛЯП по ядерной спектроскопии и радиохимии, структуре атомного ядра, неускорительной физике нейтрино и астрофизике, так и на общелабораторном семинаре ЛЯП ОИЯИ.

Личный вклад автора. Автор принимал участие в поиске и анализе литературы по теме исследования; в планировании программы экспериментов, постановке и проведении экспериментов; в разработке и реализации методик выделения радионуклидов из мишеней; в определении коэффициентов распределения элементов в исследуемых средах; в разработке, тестировании и определении качественных параметров радионуклидных генераторов; в обсуждении полученных результатов; в подготовке публикаций материалов в научных изданиях и докладах на конференциях.

Планирование программы и облучения мишеней проводилось совместно с сотрудниками Отдела Фазотрона ЛЯП ОИЯИ. Исследование образцов на содержание стабильных изотопов, а также определение коэффициентов разделения выполнены совместно с сотрудниками АСИЦ ИМТМ РАН (г. Черноголовка).

Структура и объём работы. Диссертационная работа состоит из введения, обзора научной литературы, шести глав, выводов, заключения и списка литературы. Общий объём диссертационной работы составляет 126 страниц, включая 44 рисунка и 16 таблиц. Список цитируемой литературы включает 161 библиографическую ссылку.

Автор выражает благодарность сотрудникам Фазотрона ЛЯП ОИЯИ за организацию и проведение облучений мишеней, сотрудникам АСИЦ ИПТМ РАН за проведение измерений на МС–ИСП, Хушвактову Ж.Х. за теоретический расчет выходов ядерных реакций.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Во **введении** обоснована актуальность работы, сформулированы цель и задачи работы, положения, выносимые на защиту, определены научная новизна, теоретическая и практическая значимость полученных результатов, приведены сведения об апробации работы.

В **главе 1** представлен литературный обзор современных направлений в ядерной медицине, анализ данных по комплексообразованию II, III, IV валентных элементов с карбоновыми кислотами, а также механизмам сорбции данных комплексов на ионообменных смолах. Также описаны методы получения медицинских радионуклидов на ускорителях и посредством радионуклидных генераторов. В заключении сделаны выводы к литературному обзору.

В **первом разделе главы 2** представлено обоснование выбора пар радионуклидов для создания радионуклидных генераторов. Выбор целевых радионуклидов производился на основе с одной стороны их значимости и применимости в тераностике, с другой стороны степени разработанности методик их получения. Общеизвестно что радионуклидные генераторы позволяют получить высококачественные препараты медицинских радионуклидов. Для разработки новых радионуклидных генераторов были рассмотрены те генетические пары, где при распаде материнского радионуклида получаются менее короткоживущие диагностические или терапевтические компоненты тераностических пар. Также были учтены ядерно-физические характеристики материнских радионуклидов, их доступность и способы получения.

В процессе изучения проблем существующих генераторов было установлено следующее: а) необходимость поиска новых сорбентов для имеющихся генераторов в целях улучшения их параметров; б) необходимость разработки новых типов генераторов особенно на основе относительно долгоживущих материнских радионуклидов; в) необходимость разработки новых генераторов. Таким образом из множества генетически связанных пар были выбраны $^{86}\text{Zr} \rightarrow ^{86}\text{Y}$, $^{68}\text{Ge} \rightarrow ^{68}\text{Ga}$ и $^{90}\text{Sr} \rightarrow ^{90}\text{Y}$ (Рисунок 1).

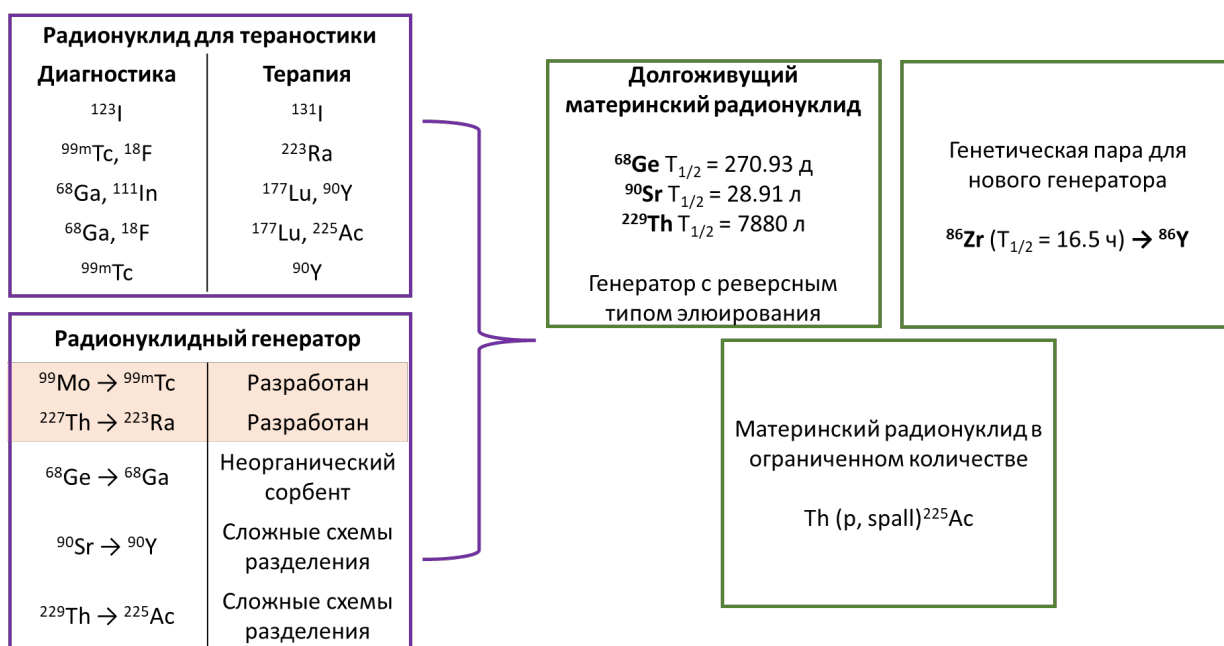


Рисунок 1 – Схема подбора генетических пар для радионуклидных генераторов

Во **втором разделе** указаны химические реактивы и радиоактивные метки, использованные в исследованиях. В **третьем разделе** описана методика определения коэффициентов распределения с радиоактивной меткой. В **четвертом разделе** представлены использованные радиометрические и масс-спектрометрические (МС-ИСП) методы определения радиоактивности и концентрации вещества.

В **главе 3** рассматривается получение радиохимически чистых препаратов ^{86}Y – диагностического компонента тераностической пары $^{86}\text{Y}/^{90}\text{Y}$.

В **первом разделе** были определены коэффициенты распределения K_d Zr(IV) и Y(III) на: анионите Dowex 1×8 и экстракционной смоле UTEVA Resin в растворах $\text{C}_2\text{H}_2\text{O}_4$; Dowex 1×8 и Dowex 50×8 с 0.005 М $\text{C}_2\text{H}_2\text{O}_4 - \text{HCl}$. На основе полученных результатов (Рисунок 2б) была разработана схема генератора.

Во **втором разделе** описаны результаты теоретического расчета (программа FLUKA) выходов радионуклидов $^{86,87,88,89}\text{Zr}$ при облучении протонами мишени природного иттрия. На основе полученных результатов были выбраны оптимальные параметры облучения. На Фазотроне ЛЯП ОИЯИ был проведен ряд облучений фольг природного иттрия протонами с энергией 70 МэВ. Получили значимое количество ^{86}Zr (600–970 МБк/мкА·ч на конец облучения) с минимальными примесями остальных радиоизотопов циркония: ^{88}Zr (0.7%) и ^{89}Zr (6–8%).

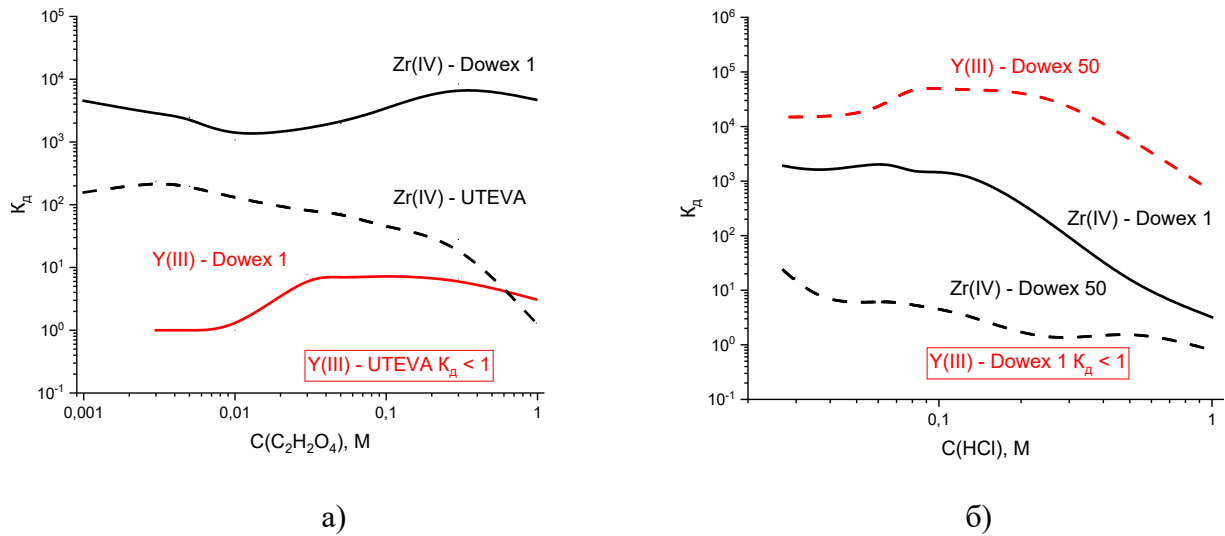


Рисунок 2 – а) K_d Zr(IV) и Y(III) на Dowex 1×8 и UTEVA Resin в растворах $C_2H_2O_4$; б) K_d Zr(IV) на Dowex 1×8 (линия) и Dowex 50×8 (штрих);

K_d Y(III) на Dowex 50×8 (штрих) и Dowex 1×8 (<1) с 0.005 М $C_2H_2O_4 - HCl$

В *третьем разделе* описана методика выделения ^{86}Zr из облученного металлического иттрия. Методика основана на использовании двух связанных колонок, заполненных анионитом Dowex 1×8 и экстракционной смолой UTEVA Resin. Мишень растворяли в концентрированной азотной кислоте, затем раствор наносили на колонку UTEVA через анионитную колонку. Для удаления макроколичеств иттрия колонку UTEVA промывали 6 М HNO_3 . Радиоизотопы Zr(IV) смывали с колонки UTEVA в 1 М HCl . Эффективность методики подтверждается высокой степенью очистки равной $7 \cdot 10^6$. Схема приведена на Рисунке 3.

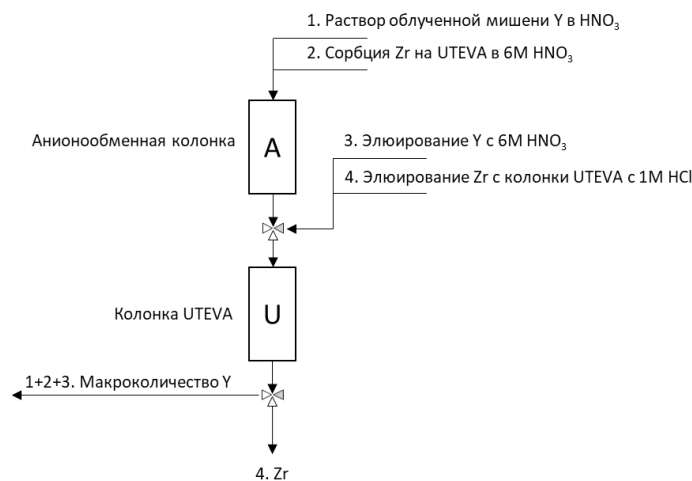


Рисунок 3 – Схема выделения Zr(IV) из облученных мишеней иттрия

В *четвертом разделе* описываются схемы радионуклидного генератора $^{86}Zr \rightarrow ^{86}Y$:
 1) анионообменная смола AG 1×8 – раствор 0.005 М $C_2H_2O_4 / 0.07$ М HCl ; 2) экстракционная смола ZR Resin – раствор 0.1 М HCl или 0.25 М $CH_3COONH_4 / \sim 0.14$ М CH_3COOH (pH 4.5).

В основу первой схемы положен метод анионообменной хроматографии с использованием смеси этандиовой и хлороводородной кислот. Часть раствора 1 М НСl из вышеописанного процесса выделения (4 на Рисунке 3), содержащего ^{86}Zr , вносили в катионнообменную колонку Dowex 50×8. Катионитную колонку промывали 0.1 М НСl, адсорбированный на колонке ^{86}Zr переносили на колонку генератора раствором 0.005 М $\text{C}_2\text{H}_2\text{O}_4$ / 0.07 М НСl. По оценке работы генератора химический выход ^{86}Y составляет $\geq 70\%$, а проскок материнского $^{86}\text{Zr} < 10^{-3}\%$.

Во второй схеме часть раствора 1 М НСl с ^{86}Zr наносили на колонку генератора, заполненную ZR Resin. При использовании в качестве элюента 0.1 М НСl химический выход ^{86}Y составлял $\geq 95\%$ без заметного проскока ^{86}Zr ($\leq 10^{-4}\%$); а при 0.25 М $\text{CH}_3\text{COONH}_4$ / ~ 0.14 М CH_3COOH выход $^{86}\text{Y} \geq 57\%$ при проскоке $^{86}\text{Zr} \leq 10^{-4}\%$.

Полученные препараты ^{86}Y отличаются высокой радионуклидной чистотой, которые представлены активностью $^{87}\text{Y} - 6 \cdot 10^{-3}\%$, $^{87\text{m}}\text{Y} < 0.3\%$ и $^{88}\text{Y} - 2 \cdot 10^{-2}\%$ от активности ^{86}Y . В заключении сделан вывод к главе 3.

Глава 4 посвящена получению позитрон-излучающего радионуклида ^{68}Ga при помощи радионуклидного генератора $^{68}\text{Ge} \rightarrow ^{68}\text{Ga}$.

В *первом разделе* изложены результаты определения K_d Ge(IV) статическим методом на ионообменных смолах Dowex 1×8 и Dowex 50×8 в смеси НСl/ $\text{C}_2\text{H}_2\text{O}_4$ (Рисунок 4).

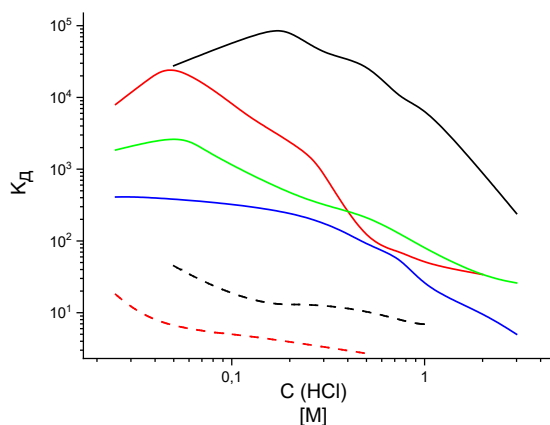


Рисунок 4 – K_d Ge(IV) на Dowex 50×8 (штрих) и Dowex 1×8 (линия) с различными концентрациями НСl и фиксированными концентрациями $\text{C}_2\text{H}_2\text{O}_4$: черный – 0.1 М, красный – 0.005 М, зеленый – 0.003 М, синий – 0.001 М

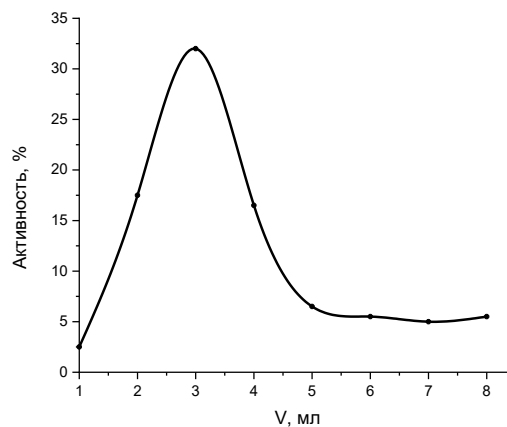


Рисунок 5 – Профиль элюирования ^{68}Ga для радионуклидного генератора $^{68}\text{Ge} \rightarrow ^{68}\text{Ga}$.

Смола – Dowex 1×8 (0.18 мл), раствор – 0.005 М $\text{C}_2\text{H}_2\text{O}_4$ / 0.33 М НСl

Во *втором разделе* описаны разработанные методики выделения радиоизотопов германия из облученных мишеней галлия протонами с энергией 300 МэВ. Для облучения была приготовлена оригинальная мишень галлия, инкапсулированная в ниобиевую оболочку. Облучение галлия массой 1 г проводилось на Фазотроне ЛЯП ОИЯИ, время облучения 30 мин.

Разработанные методики выделения радиоизотопов германия основываются на: 1) экстракционной хроматографии (DGA Resin) и катионообменной хроматографии в среде HNO_3 и 2) экстракционной хроматографии (DGA Resin) в среде CCl_3COOH . Первая методика отличается простотой использования и высокими коэффициентами разделения $\text{Ge}/\text{Ga} \sim 10^5$. В данной методике галлий растворяется в 10 М HNO_3 , далее раствор наносится на колонку DGA. Практически весь радиогерманий сорбировался на колонке. Для дополнительной очистки к колонке DGA присоединили катионообменную колонку. Ge(IV) был элюирован с экстракционной колонки DGA через катионообменную колонку раствором 0.1 М HNO_3 . На рисунке 6а показана схема выделения радиоизотопов Ge(IV) из облученной мишени галлия.

Вторая методика заключается в экстракции германия из жидкого галлия комплексообразующей кислотой CCl_3COOH , с последующей реэкстракцией посредством твердофазной экстракционной хроматографии. Металлический галлий не растворяется в CCl_3COOH , в то время как весь радиогерманий переходит в водную фазу. Раствор наносили на колонку DGA Resin. Радиоизотопы германия элюировали с колонки раствором 0.1 М CCl_3COOH . На этапе экстракции выход радиогермания составил $> 80\%$, а доля галлия в растворе $< 1\%$. Итоговый выход радиогермания после двух этапов извлечения составил $> 70\%$ без видимых следов галлия. Схема выделения показана на рисунке 6б.



Этап I. Экстракция германия из жидкого галлия.
 Этап II.

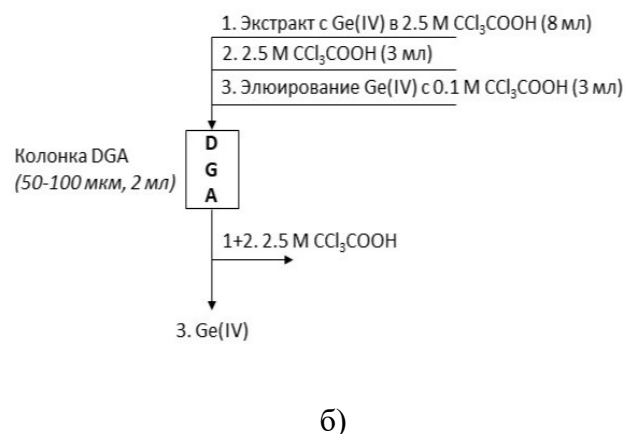


Рисунок 6 – Схема выделения радиоизотопов Ge(IV) из макроколичеств галлия на основе:

- экстракционной и катионообменной хроматографий в среде HNO_3 ;
- экстракционной хроматографии (DGA Resin) в среде CCl_3COOH

В *третьем разделе* проведена оценка сорбции Ga(III) динамическим методом и оценка работы пилотного радионуклидного генератора $^{68}\text{Ge} \rightarrow ^{68}\text{Ga}$. По результатам оценки был выбран рабочий раствор для генератора: 0.005 М $\text{C}_2\text{H}_2\text{O}_4$ / 0.33 М HCl . В этой системе K_d Ge(IV) и Ga(III) ~ 800 и ~ 35 соответственно.

В *четвертом разделе* предложен радионуклидный генератор $^{68}\text{Ge} \rightarrow ^{68}\text{Ga}$ с прямым и реверсным типами элюирования. Основываясь на результатах K_d Ge(IV) и Ga(III) была выбрана

химическая схема радионуклидного генератора $^{68}\text{Ge} \rightarrow ^{68}\text{Ga}$: 0.005 М $\text{C}_2\text{H}_2\text{O}_4$ / 0.33 М HCl – Dowex 1×8. Обе моды элюирования: прямая (I) и реверсная (II) обеспечивают выход ^{68}Ga порядка 75 – 80%. На Рисунке 5 показан профиль элюирования ^{68}Ga . Использование анионообменной смолы позволит в дальнейшем масштабировать генератор по активности материнского радионуклида, так как такие смолы отличаются высокой ёмкостью, а также высокой радиоустойчивостью по сравнению с неорганическими сорбентами. Такой переход генераторов $^{68}\text{Ge} \rightarrow ^{68}\text{Ga}$ с неорганической основы на ионообменную смолу (на порядок больше ёмкость) также может открыть использование новых путей наработки ^{68}Ge , например, по реакции $\text{Ge}(p, \text{rxn})$. В заключении сделан вывод к главе 4.

В главе 5 описано получение радиопрепаратов ^{90}Y – терапевтического компонента тераностической пары $^{86}\text{Y}/^{90}\text{Y}$.

В первом разделе описываются результаты определения K_d Sr(II) и Y(III) на ионообменных смолах Dowex 50×8 и Dowex 1×8 – уксусная кислота и смесь уксусной кислоты и ацетата аммония. В первой серии экспериментов было показано, что оба элемента Sr(II) и Y(III) не сорбируются ($K_d < 1$) на Dowex 1×8, а на Dowex 50×8 имеют $K_d > 10000$ во всем диапазоне концентраций CH_3COOH . K_d Sr(II) и Y(III) < 1 в системе Dowex 1×8 – 0.1 М CH_3COOH / $\text{CH}_3\text{COONH}_4$, а в системе Dowex 50×8 – 0.1 М CH_3COOH / $\text{CH}_3\text{COONH}_4$ показаны на рисунке 7.

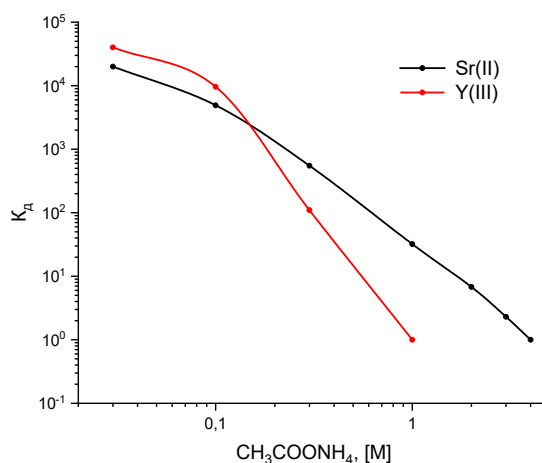


Рисунок 7 – K_d Sr(II) и Y(III) на Dowex 50×8 с 0.1 М CH_3COOH и различными концентрациями $\text{CH}_3\text{COONH}_4$

Выполнена оценка механизма взаимодействия катионов с ацетатом аммония по тангенсу угла наклона $\lg K_d - \lg C(\text{CH}_3\text{COONH}_4)$. Примечательным является угол наклона – 4.0 для Y(III), что свидетельствует о доминировании двухзарядного комплекса $\text{Y}(\text{CH}_3\text{COO})^{2+}$ на смоле.

Во *втором разделе* предложен радионуклидный генератор $^{90}\text{Sr} \rightarrow ^{90}\text{Y}$ с реверсной схемой элюирования с двумя растворами. По результатам определения K_d пары Sr(II) и Y(III) была выбрана химическая схема: смола Dowex 50×8 – раствор 0.1 М CH_3COOH / 0.5 М $\text{CH}_3\text{COONH}_4$, где K_d для Sr(II) равен 32 и для Y(III) $K_d < 1$. Выход дочернего радионуклида ^{90}Y составил 70% с загрязнением материнским радионуклидом $^{90}\text{Sr} < 4 \cdot 10^{-3} \%$. В заключении сделан вывод к главе 5.

Глава 6 посвящена выделению изотопов Ac(III) и попутного извлечения изотопов Ra(II) из облученных мишеней тория.

В *первом разделе* описаны результаты определения K_d Th(IV), Ac(III) и Ra(II) в системе Dowex 50×8 – CCl_3COOH (серия 1), а также Ac(III) и Ra(II) с макроколичеством тория (серия 2). На рисунке 8 показаны K_d Th(IV), Ac(III) и Ra(II) (серия 1).

Во второй серии концентрация тория изменялась от 100% (0.64 М) до 10% (0.064 М). При добавлении макроколичеств тория, происходит насыщение смолы торием и это влияет на поведение Ac(III) и Ra(II). Значения K_d для Ac(III) составили от 9 до 60, и для Ra(II) от 10 до 100 во всем диапазоне. Вероятно, трихлоруксусная кислота формирует менее стабильные комплексы с низзарядными катионами, поэтому Ac(III) и Ra(II) задерживается лучше на катионообменной смоле, чем Th(IV) ($K_d \sim 1$). В присутствии макроколичеств тория с увеличением концентрации CCl_3COOH K_d для Ac(III) увеличиваются, как видно из рисунка 9. С точки зрения «качества» методики, увеличение сорбции Ac(III) с увеличением концентрации CCl_3COOH в широком диапазоне концентрации макрокомпонента тория является положительным фактором. Поскольку увеличение концентрации CCl_3COOH является естественным процессом при упаривании раствора мишени. Кроме этого, не требуется контроля и подбора точной концентрации как тория, так и CCl_3COOH , что важно в организации работы с большими активностями в горячей камере.

Во *втором разделе* описывается облучение пластинок природного металлического тория (по 1 г) на Фазотроне ЛЯП ОИЯИ протонами с энергией 600 МэВ в течении 30 мин. При облучении производятся ^{225}Ac и ^{223}Ra в количестве ~ 13 и ~ 14 МБк·ч⁻¹ на конец облучения соответственно.

В *третьем разделе* предложена схема разделения Ac(III) и Ra(II) от макроколичеств тория (Рисунок 10), разработанная на основе результатов по сорбции. Схема состоит из двух стадий: первая – ионообменная хроматография для грубой очистки от макроколичеств материала мишени, вторая – экстракционная хроматография для тонкой очистки Ac(III) и Ra(II).

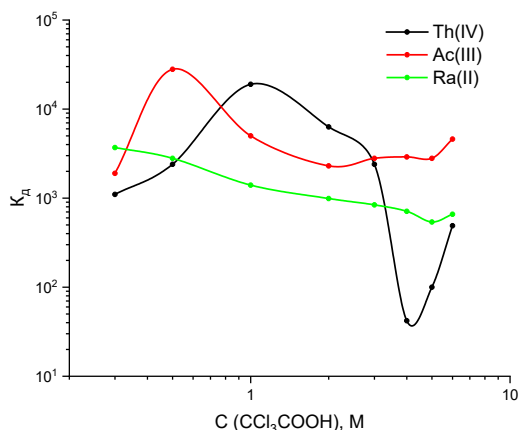


Рисунок 8 – K_d Th (IV), Ac (III) и Ra (II) на Dowex 50×8 в среде трихлоруксусной кислоты

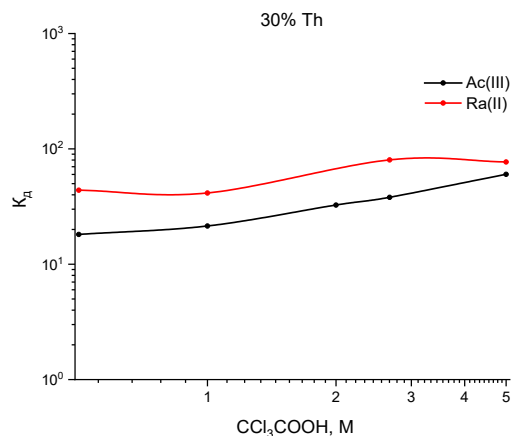


Рисунок 9 – Зависимость K_d Ac(III) и Ra(II) от концентрации трихлоруксусной кислоты в присутствии макроколичеств тория. 30% соответствует ~ 0.2 M $\text{Th}(\text{CCl}_3\text{COO})_4$

Растворение металлического тория проводится в трихлоруксусной кислоте с добавлением небольшого количества HF и HNO_3 . На первой стадии разделения раствор мишени вносят на катионообменную колонку (1 мл) через фильтр (процесс 1 Рисунок 10). При промывании колонки раствором 5 M CCl_3COOH (процесс 2 Рисунок 10) смылась основная часть тория, других высокозарядных (4+ и выше) катионов, большинство двухвалентных элементов, а также трехвалентных мягких катионов. На катионообменной колонке задержались Ac(III) и Ra(II) и их аналоги, а также часть высокозарядных ионов. В целях тонкой очистки Ac(III) и Ra(II) и их аналогов применяли твердофазную экстракционную хроматографию. Катионообменная колонка была связана с тандемными колонками: анионообменной (1 мл), DGA I (1 мл) и SR (0.5 мл). Колонка DGA I была использована для разделения Ac(III) и легких лантаноидов Ln(III), а колонка SR для разделения Ra(II) от Sr(II) и Ba(II). Все тандемные колонки промывали 7 M HNO_3 (процесс 3 Рисунок 10). В результате получили радиопрепарат очищенного радия; Ac(III) и легкие Ln(III) сорбировались на DGA I; Sr(II) и Ba(II) сорбировались на колонке SR, с помощью которой в последствии были разделены в среде HNO_3 . Затем для увеличения объёма смолы, позволяющего более эффективное разделение Ac(III) от легких Ln(III) колонка DGA I, была соединена с колонкой DGA II. При промывке колонки 10 M HNO_3 (процесс 4 Рисунок 10) было получено > 95% Ac(III) без следов лантаноидов. Хроматограмма разделения Ra(II) от Sr(II) и Ba(II), а также Ac(III) от Ln(III) показана на рисунке 11.

Главным достоинством методики является возможность ее адаптации для получения максимально возможных количеств актиния из массивных мишеней тория. Это обусловлено тем, что используемые небольшие количества: трихлоруксусной кислоты (10 мл на 1 г тория) на стадии растворения; и катионообменной смолы (1 г смолы на 1 г тория) на первой стадии

разделения дают возможность потенциально масштабировать массу мишени вплоть до 300 г. Еще одним существенным преимуществом является то, что растворение и комплексообразование тория проводится в одной и той же среде (трихлоруксусная кислота). В заключении сделан вывод к главе 6.

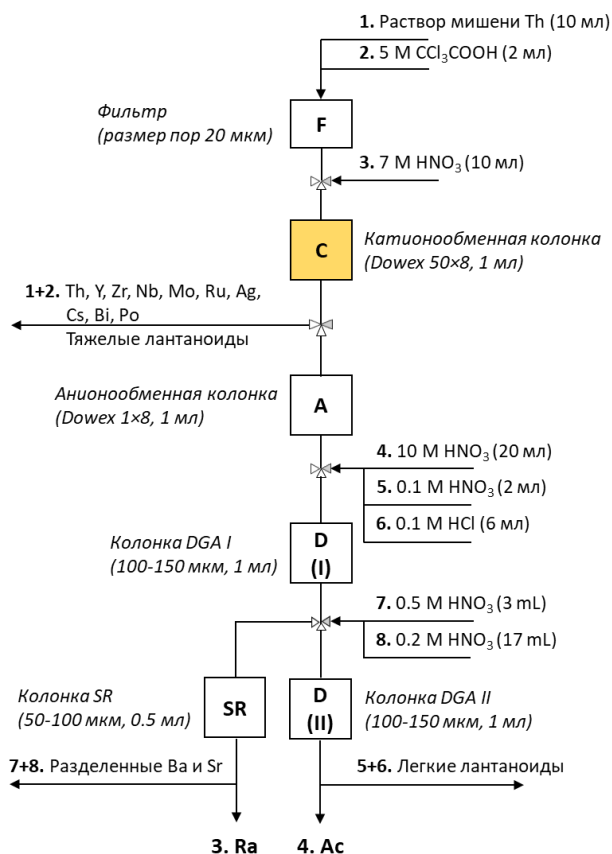


Рисунок 10 – Схема выделения изотопов Ac(III) и Ra(II) из облученной мишени природного тория

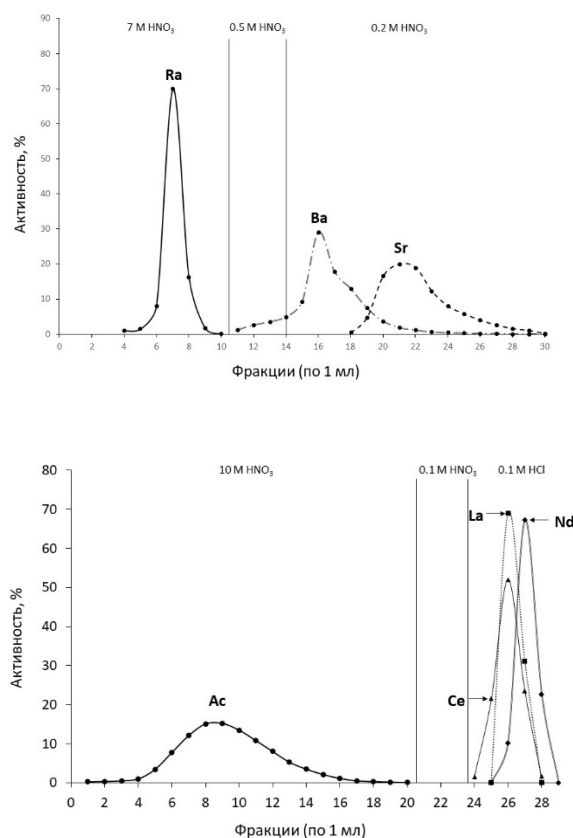


Рисунок 11 – Хроматограмма разделения Ra(II) от Sr(II) и Ba(II), а также Ac(III) от Ln(III)

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В заключении были сделаны следующие выводы:

1. Разработана методика получения ^{86}Zr по реакции $(p, 4n)$ облучением иттрия протонами в диапазоне энергий 70–45 МэВ. Разработана методика выделения ^{86}Zr , основанная на последовательно связанных анионообменной и UTEVA Resin колонках в азотнокислой среде. Впервые предложены 2 схемы радионуклидного генератора $^{86}\text{Zr} \rightarrow ^{86}\text{Y}$: 1) анионообменная смола – оксалатно–хлористоводородная среда; 2) экстракционная смола ZR Resin – хлористоводородная среда. Выход ^{86}Y составил $\geq 70\%$ для схемы 1 и $\geq 90\%$ для схемы 2, а проскок ^{86}Zr $10^{-3} - 10^{-4}\%$. Радионуклидная чистота ^{86}Y составила $\geq 99.6\%$, что превышает чистоту при прямой наработке облучением мишени обогащенного стронция по реакции $^{86}\text{Sr}(p, n)$, которая составляет 96–98 %.

2. Разработаны 2 химические схемы выделения изотопов Ge(IV) из мишеней галлия, облученных протонами на основе: 1) связанных колонок, заполненных смолами DGA Resin и катионообменной в азотнокислой среде; 2) экстракции из жидкой мишени с последующей реэкстракцией в DGA Resin в среде трихлоруксусной кислоты. Впервые предложена методика экстрагирования радиоизотопов германия из макроколичеств жидкой мишени галлия трихлоруксусной кислотой. Выход Ge(IV) в обоих случаях составил $> 70 \%$.
3. Предложена схема радионуклидного генератора $^{68}\text{Ge} \rightarrow ^{68}\text{Ga}$, основанная на анионообменной хроматографии в оксалатно-хлористоводородной среде с различными модами элюирования: прямой и реверсной. Выход ^{68}Ga составил $\geq 75 \%$.
4. Предложена схема радионуклидного генератора $^{90}\text{Sr} \rightarrow ^{90}\text{Y}$, основанная на катионообменной хроматографии в среде уксусной кислоты – ацетата аммония. Выход ^{90}Y составил 70% с проскоком материнского радионуклида $^{90}\text{Sr} < 4 \cdot 10^{-3}\%$.
5. Разработана методика выделения изотопов Ac(III) и Ra(II) – продуктов реакции глубокого расщепления – из мишени тория, облученных протонами. Методика основана на ионообменной и твердофазной экстракционной (DGA Resin и SR Resin) хроматографиях. Методика обеспечивает высокий выход Ac(III) $\geq 95\%$ и Ra(II) $\sim 99\%$ в течение нескольких часов. Использование 1 мл катионита на 1 г тория позволяет масштабировать методику разделения мишеней тория массой до 300 г в целях увеличения активности нарабатываемого ^{225}Ac .
6. Определены коэффициенты распределения Ge(IV), Zr(IV) и Y(III) на катионите Dowex 50×8 и анионите Dowex 1×8 в растворах этандиовой и хлористоводородной кислот. Динамическим методом проведена оценка коэффициентов распределения Ga(III) на анионите Dowex 1×8 в растворах этандиовой и хлористоводородной кислот. Оценена сорбция Ge(IV) и Ga(III) на DGA Resin в растворах трихлоруксусной кислоты. Определены коэффициенты распределения Zr(IV) и Y(III) на экстракционной смоле UTEVA Resin в растворах этандиовой кислоты. На катионите Dowex 50×8 в среде трихлоруксусной кислоты определены коэффициенты распределения Th(IV), Ac(III) и Ra(II), а также Ac(III) и Ra(II) в присутствии макроколичеств тория. Определены коэффициенты распределения Sr(II) и Y(III) на катионите Dowex 50×8 и анионите Dowex 1×8 в растворах уксусной кислоты и смеси уксусной кислоты и ацетата аммония.

Изучение и применение трехвалентных и сопутствующих им двух- и четырехвалентных радиоизотопов имеют великолепные перспективы. Очевидно, что их значительный выбор только усиливает возможности терапистики. В самом ближайшем времени предложенные методы, по-видимому, найдут продолжение по получению ^{225}Ac из массивных ториевых мишеней, применению высокоактивных $^{86}\text{Zr} \rightarrow ^{86}\text{Y}$ и $^{68}\text{Ge} \rightarrow ^{68}\text{Ga}$,

$^{90}\text{Sr} \rightarrow ^{90}\text{Y}$ генераторов по вышеобозначенным схемам для ПЭТ-диагностики и терапии соответственно. Весьма важно развивать применение реверсных и тандемных схем работы радионуклидных генераторов для других пар радионуклидов. Кроме этого, следует добавить, что очень интересно применять в технологических цепочках возможность растворения тория в трихлоруксусной кислоте. Также схему получения ^{86}Zr из иттриевой мишени можно расширить на выделение ПЭТ-радионуклида ^{89}Zr из подобной мишени. Разработанные методики, ряд полученных данных о сорбции радионуклидов можно применять в МГУ им. М. В. Ломоносова, в канадском центре ускорителей частиц TRIUMF, НИЦ Курчатовский институт, Институт ядерной физики Республики Казахстан, а также в ряде других организаций, которые специализируются на разработке методик получения радионуклидов.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ АВТОРОМ:

1. **Baimukhanova A.**, Engudar G., Marinov G., Kurakina E., Dadakhanov J., Karaivanov D., Yang H., Ramogida C.F., Schaffer P., Magomedbekov E.P., Filosofov D., Radchenko V. An alternative radiochemical separation strategy for isolation of Ac and Ra isotopes from high energy proton irradiated thorium targets for further application in Targeted Alpha Therapy (TAT) // Nuclear medicine and biology. – 2022. – V. 112–113. – P. 35–43 (*Scopus, Web of Science*).
2. Dadakhanov J., Marina A., **Baimukhanova A.**, Karaivanov D., Temerbulatova N., Kozempel J., Roesch F., Filosofov D. Sorption of various elements on ion-exchange resins in acetic media // Journal of radioanalytical and nuclear chemistry. – 2021. – V. 327. – Is. 9. – P.1191–1199 (*Scopus, Web of Science*).
3. **Baimukhanova A.**, Radchenko V., Kozempel J., Marina A., Brown V., Karandashev V., Karaivanov D., Schaffer P., Filosofov D. Utilization of (p, 4n) reaction for ^{86}Zr production with medium energy protons and development of a $^{86}\text{Zr} \rightarrow ^{86}\text{Y}$ radionuclide generator // Journal of radioanalytical and nuclear chemistry. – 2018. – V. 316. – P. 191–199 (*Scopus, Web of Science*).
4. **Баймуханова А.**, Караиванов Д. В., Воробьева М. Ю., Магомедбеков Э. П., Философов Д. В. Выделение изотопов германия из облученных мишеней галлия // X Российская конференция с международным участием «Радиохимия 2022»: сборник тезисов (Санкт–Петербург, 26–30 сентября 2022 г.). Москва: Изд–во ООО «Адмиралпринт», 2022. С. 72.
5. **Баймуханова А. Е.**, Радченко В. И., Маринова А. П. Маринов Г. М., Куракина Е. С., Караиванов Д. В., Философов Д. В. Выделение изотопов актиния и радия из облученной протонами ториевой мишени // IX Российская конференция с международным участием «Радиохимия 2018»: сборник тезисов (Санкт–Петербург, 17–20 сентября 2018 г.). С. 477.
6. Радченко В. И., **Баймуханова А.**, Робертсон А. Р., Рамогида К. Ф., Янг Х., Костельник Т., Ли Л., Симнунич М., Енгл Д., Бархард Т., Алусио Э., Элисон П., Ольсон Э., Куракина Е., Маринова А., Маринов Г., Караиванов Д., Хёер К., Бенард Ф., Орвиг К., Шафер П., Философов Д. Развитие программы по наработке и использованию терапевтических

радиоизотопов в ТРИУМФ // IX Российская конференция с международным участием «Радиохимия 2018»: сборник тезисов (Санкт–Петербург, 17–20 сентября 2018 г.). С. 514.

7. **Vaimukhanova A.**, Chakrova E., Roesch F., Kozempel J., Filosofov D. Production of positron emitter radionuclide ^{68}Ga via generator $^{68}\text{Ge}\rightarrow^{68}\text{Ga}$ // 18th Radiochemical conference: booklet of abstracts (Mariánské Lázně, Czech Republic, 13–18 May 2018). Czech Chemical Society Symposium Series, 2018. V. 16. N. 2. P. 248.

8. **Vaimukhanova A.**, Radchenko V., Marinov G., Marinova A., Karaivanov D., Robertson A., Yang H., Mynerich J., Ramogida C., Ladouceur K., Schaffer P., Filosofov D. An alternative separation strategy for the isolation of Ac and Ra isotopes from thorium targets irradiated with high energy protons // The third International Symposium on Technetium and other Radiometals in Chemistry and Medicine (Terachem 2018): book of abstracts (Bressanone, Italy, 26–29 September 2018). Nuclear medicine and biology, 2019. V. 72–73. Suppl. 1. P. S32.

9. Radchenko V., **Vaimukhanova A.**, Schaffer P., Filosofov D., Marinova A., Marinov G., Karaivanov D., Robertson A., Yang H., Mynerich J., Ramogida C., Ladouceur K. Production of ^{225}Ac and ^{225}Ra for targeted alpha therapy via spallation on thorium: overview of radiochemical strategies and need for separation from large thorium targets // The third International Symposium on Technetium and other Radiometals in Chemistry and Medicine (Terachem 2018): book of abstracts (Bressanone, Italy, 26–29 September 2018). Nuclear medicine and biology, 2019. V. 72–73. Suppl. 1. P. S5.

10. **Баймуханова А. Е.**, Чакрова Е. Т., Караиванов Д. В., Коземпель Я., Рёш Ф., Философов Д. В. Получение позитрон–излучающего радионуклида ^{68}Ga : радиохимическая схема радионуклидного генератора $^{68}\text{Ge}\rightarrow^{68}\text{Ga}$ // Вестник Казахского национального университета им. аль–Фараби, серия химическая. 2018. Т. 89. № 2. С. 20–26.

11. **Vaimukhanova A.**, Kozempel J., Radchenko V., Marinova A., Karaivanov D., Filosofov D. Utilization of (p, 4n) reaction potential for medical isotopes production with medium energy protons: $^{86}\text{Zr}/^{86}\text{Y}$ // International conference on chemistry and material science: book of abstracts (Rome, Italy, 18–20 October 2017). Rome: Scientific tree conference, 2017. P.50.

12. **Баймуханова А. Е.**, Радченко В. И., Философов Д. В. Схема разделения ^{225}Ac из облученных ториевых мишеней // Международный научный форум «Ядерная наука и технологии»: сборник тезисов (Алматы, Казахстан, 12–15 сентября 2017). Алматы: Изд–во Института ядерной физики РК, 2017. С. 401.

13. Radchenko V., **Vaimukhanova A.**, Marinova A., Karaivanov D.V., Robertson A., Ramogida C. F., Kunz P., Ladouceur K., Schaffer P., Filosofov D. Behavior of Ac, Th and Ra on cation exchange resin in hydrochloric and trichloroacetic acids: Towards an alternative separation strategy for ^{225}Ac from irradiated thorium targets // 10th International Symposium on Targeted Alpha Therapy: book of abstracts (Kanazawa, Japan, 30 May – 1 June 2017). P.88.

14. **Vaimukhanova A.**, Marinov G., Filosofov D. Distribution coefficients of ^{68}Ge on ion exchange resin // The XX International Scientific Conference of Young Scientists and Specialists (AYSS–2016): book of abstracts (Dubna, Russia, 14–18 March 2016). Dubna: JINR, 2016. P.7.