

МОСКОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ
имени М.В. ЛОМОНОСОВА
Химический факультет

На правах рукописи

Титченко Николай Андреевич

**Экстракционные и хроматографические методы
генераторного получения ^{44}Sc**

1.4.13 Радиохимия

ДИССЕРТАЦИЯ
на соискание ученой степени
кандидата химических наук

Научные руководители:
кандидат химических наук Егорова Байирта Владимировна
доктор химических наук, академик РАН Калмыков Степан Николаевич

Москва – 2025

Оглавление

Введение	5
1 Обзор литературы.....	12
1.1 Изотопы скандия для ядерной медицины.....	12
1.2 Исследования РФЛП с радионуклидами скандия.....	14
1.3 Получение медицинских радионуклидов скандия	15
1.3.1 Скандий-47.....	15
1.3.2 Скандий-43.....	16
1.3.3 Скандий-44 и -44m.....	17
1.3.4 ^{44}Ti для генераторного получения ^{44}Sc	18
1.4 Генераторные методы разделения $^{44}\text{Ti}/^{44}\text{Sc}$	20
1.4.1 Генераторы на основе неорганических сорбентов	20
1.4.2 Генераторы на основе хелатирующих органических смол	21
1.4.3 Генераторы на основе анионообменных смол	23
1.5 Выделение радионуклидов скандия из титановых мишеней.....	28
1.6 Выделение радионуклидов титана из скандиевых мишеней.....	30
1.7 Поведение ионов Ti(IV) и Sc(III) в водных растворах	31
1.8 Экстракция Ti(IV) и Sc(III) растворами фосфорорганических соединений.....	33
1.9 Заключение из обзора литературы	34
2 Экспериментальная часть	36
2.1 Реактивы и оборудование	36
2.2 γ -спектроскопические измерения и расчёт активности радионуклидов	37
2.3 Определение коэффициентов распределения D для систем жидкость-жидкостной экстракции	38
2.3.1 Коэффициенты распределения D в системах на основе фосфорорганических соединений	39
2.3.2 Коэффициенты распределения D Ti(IV) и Sc(III) в системах на основе Aliquat 336	39

2.4	Многостадийное разделение ^{44}Ti и ^{44}Sc методом жидкость-жидкостной экстракции	40
2.5	Реэкстракция ^{44}Sc из растворов фосфорорганических экстрагентов	41
2.6	Определение коэффициентов распределения K_d в статических условиях	41
2.6.1	Коэффициенты распределения K_d с экстракционно-хроматографическими смолами и соляной или азотной кислотами.....	42
2.7	Хроматографические системы на основе анионообменников с элюентами на основе щавелевой кислоты.....	42
2.7.1	Кинетика сорбции Ti(IV) на смолах:.....	42
2.7.2	Определение статической сорбционной емкости TEVA	43
2.7.3	Коэффициенты распределения K_d в статических условиях	43
2.7.4	Подготовка и элюирование модельных генераторных колонок $^{44}\text{Ti}/^{44}\text{Sc}$	44
2.7.5	Подготовка и элюирование лабораторной генераторной колонки	45
2.7.6	Очистка полученного ^{44}Sc от щавелевой кислоты	46
2.7.7	Расчёты равновесного состава растворов элюентов на основе смесей соляной и уксусной кислот	46
2.8	Мечение ^{44}Sc компонентов РФЛП.....	47
2.8.1	Синтез комплексов ^{44}Sc -DOTA для оценки влияния природы буферного раствора	47
2.8.2	Мечение компонентов РФЛП ^{44}Sc с лабораторного генератора на основе TEVA	48
2.8.3	Мечение DOTА ^{44}Sc из экстракционных систем ТБФ – HCl и ТОФО – HCl.	49
3	Результаты и обсуждение.....	50
3.1	Разделение ^{44}Ti и ^{44}Sc за счёт анионного обмена в средах щавелевой кислоты.	50
3.1.1	Выбор элюента.....	50
3.1.2	Сравнение генераторных систем на основе смол Dowex 1×8 и TEVA	56
3.1.3	Лабораторный генератор $^{44}\text{Ti}/^{44}\text{Sc}$	62
3.1.4	Очистка от оксалат-ионов	63
3.1.5	Обобщение результатов исследования смол с элюентами на основе щавелевой кислоты	64

3.2	Факторы эффективности разделения.....	64
3.2.1	Модифицированный фактор очистки FX.....	65
3.2.2	Фактор эффективности разделения FN на основе оценки количества стадий.....	67
3.3	Альтернативные элюенты для генераторов на основе анионообменников.....	69
3.3.1	Выбор альтернативных растворов для элюента генератора $^{44}\text{Ti}/^{44}\text{Sc}$	69
3.3.2	Элюент на основе ортофосфорной кислоты.....	71
3.3.3	Элюент на основе аскорбиновой кислоты	72
3.3.4	Элюент на основе лимонной кислоты	73
3.3.5	Влияние природы буферного раствора на мечение DOTA.....	75
3.3.6	Обобщение результатов подбора альтернативных элюентов.....	76
3.4	Разделение $^{44}\text{Ti}/^{44}\text{Sc}$ по схеме обратного генератора на основе фосфорорганических экстрагентов.....	77
3.4.1	Влияние концентрации кислоты в водной фазе на экстракцию Ti(IV) и Sc(III)	77
3.4.2	Влияние концентрации экстрагента на экстракцию Ti(IV) и Sc(III).....	81
3.4.3	Моделирование многоступенчатого экстракционного генератора $^{44}\text{Ti}/^{44}\text{Sc}$...	83
3.4.4	Реэкстракция ^{44}Sc для синтеза меченых соединений	86
3.4.5	Экстракционно-хроматографические смолы	87
3.4.6	Обобщение результатов исследования схемы обратного генератора на основе фосфорорганических экстрагентов	89
3.5	Мечение компонентов РФЛП ^{44}Sc	90
	Заключение	91
	Выводы	92
	Список сокращений и условных обозначений.....	93
	Список литературы	94
	Приложения.....	105
	Благодарности	109

Введение

Актуальность исследования

Среди методов медицинской визуализации позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) и однофотонная эмиссионная компьютерная томография (ОФЭКТ) позволяют отслеживать метаболические процессы в живых организмах. Хотя оба метода имеют свои преимущества и ограничения [1], ПЭТ обеспечивает, как правило, более высокое пространственное разрешение и чувствительность, чем ОФЭКТ. ПЭТ радионуклиды, рутинно применяемые в современной практике, можно разделить на две группы. Первая группа состоит из короткоживущих радионуклидов, получаемых на циклотроне, построенном непосредственно в клинике. Данная группа включает ^{18}F , ^{11}C , ^{13}N и ^{15}O [2]. ^{18}F , имеющий самый длительный период полураспада среди рутинно применяемых радионуклидов ($T_{1/2} = 110$ мин), может быть локально транспортирован; производство и использование остальных должно быть организовано в одном месте. Вторая группа представляет собой генераторные радионуклиды $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ [3,4], $^{82}\text{Sr}/^{82}\text{Rb}$ [5–7]. Использование генераторов расширяет возможности ПЭТ-диагностики в клиниках, не имеющих собственного циклотрона. Однако перечисленные радионуклиды для ПЭТ являются короткоживущими (только ^{18}F и ^{68}Ga имеют период полураспада более одного часа), и их применение ограничено диагностикой быстрых метаболических процессов.

Спектр β^+ -излучателей, перспективных для ПЭТ с более длительными периодами полураспада, включает ^{44}Sc (4,0 ч), ^{64}Cu (12,7 ч), ^{86}Y (14,7 ч), ^{89}Zr (78,4 ч), ^{124}I (4,2 сут), ^{152}Tb (17,5 ч) [8–10]. Развитие современных методов, таких как хелатирование радиометаллов [11] и клик-химия [12], для включения радионуклидов в различные векторные молекулы, открывает широкие возможности для исследования фармакокинетики медленно циркулирующих препаратов. Особое внимание к ^{44}Sc , помимо удобного периода полураспада, связано с высокой вероятностью испускания позитрона ($E_{\text{avg}}^{\beta^+} = 632$ кэВ, 94%), а также с наличием прямой тераностической пары с β^- -излучателем ^{47}Sc (80,4 ч). Благодаря схожим химическим свойствам редкоземельных элементов ^{44}Sc также рассматривается как диагностический агент для распространённых β^- -излучателей ^{90}Y и ^{177}Lu .

Помимо прямого получения на циклотроне, ^{44}Sc также может быть получен генераторным путём из долгоживущего материнского радионуклида ^{44}Ti (60 лет). Существующие генераторные схемы разделения $^{44}\text{Ti}/^{44}\text{Sc}$ требуют дополнительных процедур концентрирования и очистки элюата ^{44}Sc либо не обеспечивают показателей разделения генераторной пары, необходимых для медицинского использования. Таким образом, разработка эффективных и надежных $^{44}\text{Ti}/^{44}\text{Sc}$ генераторов является актуальной задачей.

Степень разработанности темы исследования

На момент предшествующий, выполнению данной работы, были описаны несколько концепций генераторов $^{44}\text{Ti}/^{44}\text{Sc}$, которые можно разделить на 3 группы по типу применяемого сорбента:

- 1) оксиды металлов (TiO_2 , ZrO_2 , SnO_2);
- 2) органические смолы с активными группами на основе гидроксисоединений (Zr-resin);
- 3) анионообменные смолы (DOWEX 1×8, AG 1×8).

Особый интерес представляют системы на основе анионообменных смол с элюентами из смеси щавелевой и соляной кислот за счёт высокой эффективности разделения $^{44}\text{Ti}/^{44}\text{Sc}$, однако в существующих работах сделан акцент на эффективности разделения генераторной пары и почти не уделяется внимания химическим аспектам поведения Ti(IV) и Sc(III) в данных системах. Используемые смолы DOWEX 1×8 и AG 1×8 имеют идентичное строение и активные группы, а возможность применения других классов анионообменников не была изучена.

Было показано, что щавелевая кислота, входящая в состав элюента, препятствует образованию комплексов Sc^{3+} с хелаторами при применении ^{44}Sc для мечения компонентов радиофармпрепаратов. Для решения данной проблемы была разработана процедура очистки элюата от оксалат анионов с использованием дополнительной колонки. Данная процедура приводит к снижению выхода ^{44}Sc , а возможность использования альтернативных растворов элюентов для разделения $^{44}\text{Ti}/^{44}\text{Sc}$ с заменой щавелевой кислоты на биосовместимые комплексообразующие кислоты с концентрациями, не препятствующими мечению компонентов радиофармпрепаратов, не изучалась.

Представленные в литературе реализованные генераторные системы предполагают сорбцию материнского радионуклида ^{44}Ti , т. е. относятся к генераторам прямого типа. Для генераторных пар с долгоживущим материнским радионуклидом ($^{90}\text{Sr}/^{90}\text{Y}$) в литературе рассмотрены генераторы обратного типа, где материнский радионуклид остаётся в водном растворе, что облегчает долгосрочное использование генератора за счёт простоты регенерации материнского радионуклида. Несмотря на представленные в литературе данные по экстракции Ti(IV) и Sc(III) с применением Д-2-ЭГФК, ТБФ и ТОФО, включая гидрометаллургические процессы, а также выделение ^{47}Sc из облученной титановой мишени в системе с ТБФ, потенциал использования фосфорорганических экстрагентов для создания обратного генератора $^{44}\text{Ti}/^{44}\text{Sc}$ не изучен.

Цель и задачи исследования

Целью работы является установление физико-химических особенностей эффективного разделения $^{44}\text{Ti}/^{44}\text{Sc}$ для генераторного получения ^{44}Sc в форме, пригодной для синтеза радиофармпрепаратов.

Для достижения поставленной цели решались следующие **задачи**:

1. Определение химических форм титана и скандия, обуславливающих их разделение в щавелевокислых средах.
2. Поиск условий разделения генераторной пары $^{44}\text{Ti}/^{44}\text{Sc}$ в растворах, исключающих использование щавелевой кислоты, для непосредственного применения получаемого элюата ^{44}Sc в синтезе радиофармпрепаратов.
3. Исследование и обоснование возможности разделения титана и скандия в системах на основе фосфорорганических соединений по схеме обратного генератора.

Методология и методы исследования

Методом γ -спектроскопии изучена сорбция ионов Ti(IV) и Sc(III) из растворов 0,2 М H_2Ox + 0,1 М HCl и 0,005 М H_2Ox + 0,065 М HCl на смоле TEVA в статических условиях. Получены: коэффициенты распределения K_d , статическая сорбционная емкость по Ti(IV) . Проведено сравнение разделения ^{44}Ti и ^{44}Sc на смолах TEVA, Dowex 1×8 в статических и динамических условиях. Смещение зоны локализации активности в генераторных колонках исследовано методом цифровой автордиографии.

Коэффициенты распределения D для ионов Ti(IV) и Sc(III) в системах жидкость-жидкостной экстракции с водной фазой на основе растворов смесей соляной кислоты с уксусной, лимонной, аскорбиновой или фосфорной кислотами и органической фазы на основе Aliquat 336 были исследованы методом γ -спектроскопии. Возможность использования растворов аскорбиновой и лимонной кислот в качестве буферного раствора для радиофармацевтического синтеза была исследована путём проведения реакции комплексообразования ^{44}Sc с хелатором DOTA в соответствующих средах. Выход реакции меченая рассчитывали с использованием методов тонкослойной хроматографии и цифровой автордиографии.

Методом γ -спектроскопии изучено поведение ионов Ti(IV) и Sc(III) в жидкость-жидкостных экстракционных системах с ДЭГФК, ТБФ и ТОФО, исследованы зависимости коэффициентов распределения D от концентрации соляной и азотной кислот в водной фазе, а также от концентрации экстрагента. Апробирована многоступенчатая схема разделения, имитирующая прямоточный экстрактор. Изучена обратная экстракция ^{44}Sc в водный раствор, пригодный для последующего меченая.

Научная новизна

В работе впервые:

1. На основе химических свойств образуемых комплексных соединений проведено обоснование поведения и разделения Ti(IV) и Sc(III) в анионообменных системах, используемых в настоящее время для генераторного получения ^{44}Sc .
2. Показано влияние строения анионообменной смолы на эффективность генераторного разделения $^{44}\text{Ti}/^{44}\text{Sc}$, показана эффективность экстракционно-хроматографической смолы TEVA по сравнению с анионообменными смолами (DOWEX 1×8, AG 1×8).
3. Получены коэффициенты распределения Ti(IV) и Sc(III) для Aliquat 336 в среде смесей соляной кислоты с лимонной или аскорбиновой кислотами, показана возможность применения данных растворов для разделения $^{44}\text{Ti}/^{44}\text{Sc}$.
4. Разработаны методики многоступенчатого экстракционного разделения индикаторных количеств титана и скандия по схеме обратного генератора на основе результатов исследования экстракции ионов Ti(IV) и Sc(III) фосфорорганическими экстрагентами ТОФО и ТБФ в зависимости от состава водной и органической фаз, а также числа стадий экстракции.

Теоретическая и практическая значимость работы

Теоретическая значимость работы заключается в исследовании хроматографического разделения комплексов Ti(IV) и Sc(III) на смоле TEVA из растворов смеси щавелевой и соляной кислот. Получены новые данные по экстракционному разделению Ti(IV) и Sc(III) раствором Aliquat 336 и растворами соляной кислоты, содержащими лимонную или аскорбиновую кислоты; а также растворами фосфорорганических соединений и соляной или азотной кислот.

Разработаны генераторные схемы получения ^{44}Sc с высокой удельной объёмной активностью и/или без дополнительной стадии очистки для синтеза РФЛП.

Полученные в настоящей работе значения коэффициентов распределения для Ti(IV) и Sc(III) методами жидкость-жидкостной экстракции, а также экстракционной хроматографии в статических условиях в различных средах могут быть использованы в широком спектре работ, связанных с выделением и концентрированием данных элементов, включая выделение $^{43,44g,44m,47}\text{Sc}$ из облучённых титановых мишеней, выделение элементов в процессах гидрометаллургии и др.

Положения, выносимые на защиту

- 1) Применение экстракционно-хроматографической смолы TEVA в генераторе $^{44}\text{Ti}/^{44}\text{Sc}$ значительно увеличило удельную объёмную активность элюата ^{44}Sc с по сравнению с аналогичными системами на основе анионообменных смол.
- 2) Растворы смеси лимонной или аскорбиновой кислот с соляной позволяют разделять генераторную пару $^{44}\text{Ti}/^{44}\text{Sc}$, обеспечивая возможность применения полученного раствора ^{44}Sc в радиофармацевтическом синтезе без дополнительных стадий очистки от ионов, конкурирующих за связывание с хелатором.
- 3) Разработанная схема обратного экстракционного генератора $^{44}\text{Ti}/^{44}\text{Sc}$ на основе фосфорорганических экстрагентов ТОФО и ТБФ позволяет получать ^{44}Sc в водном растворе разбавленной соляной кислоты.
- 4) Процедура многоступенчатого экстракционного разделения ^{44}Ti и ^{44}Sc растворами ТОФО и ТБФ позволяет достичь высоких значений выхода ^{44}Sc с низким уровнем примеси ^{44}Ti и обеспечивает регенерацию материнского ^{44}Ti .

Соответствие паспорту научной специальности

Диссертационная работа соответствует паспорту специальности 1.4.13 Радиохимия по ряду исследований: методы выделения, разделения и очистки радиоактивных элементов и изотопов; экстракционные, сорбционные, хроматографические процессы разделения в радиохимии; получение и идентификация меченых соединений; методы радиохимического анализа; автордиография; метод радиоактивных индикаторов; химические аспекты использования радионуклидов в биологии и медицине.

Степень достоверности

Достоверность результатов определяется использованием современных инструментальных методов и подтверждается высокой сходимостью параллельных исследований.

Личный вклад автора

Автором проведен критический обзор литературы по теме работы, проведены эксперименты по определению коэффициентов распределения Ti(IV) и Sc(III) и по разделению $^{44}\text{Ti}/^{44}\text{Sc}$ в средах щавелевой кислоты, проведены расчёты равновесного состава растворов для Ti(IV) и Sc(III) и предложен механизм их разделения в щавелевокислых средах, предложено и проведено исследование разделения Ti(IV) и Sc(III) на анионообменниках из растворов кислот, применяемых в качестве буферных для синтеза РФЛП ; проведены эксперименты по определению

коэффициентов распределения Ti(IV) и Sc(III) между растворами фосфорорганических экстрагентов и растворами соляной и азотной кислот, проведена многоступенчатая процедура модельного экстракционного разделения $^{44}\text{Ti}/^{44}\text{Sc}$ и эксперименты по резэкстракции ^{44}Sc в водный раствор для последующего мечения а также проверка пригодности полученных растворов ^{44}Sc для мечения DOTA.

В рамках научно-исследовательской работы автор руководил студентами кафедры радиохимии Перекиной Е.А. и Халиуллиной Д.Р. при проведении отдельных экспериментов по экстракции Ti(IV) и Sc(III) фосфорорганическими экстрагентами и экспериментов по мечению DOTA радионуклидом ^{44}Sc , полученным генераторным способом.

Подготовка к публикации полученных результатов проводилась совместно с соавторами, причём вклад соискателя был существенным. Вклад автора в работе [1] был основным и определяющим. В публикациях [2,3] – заключался в создании генератора $^{44}\text{Ti}/^{44}\text{Sc}$, подборе и отработке методики выделения ^{44}Sc , а также перевода ^{44}Sc в раствор, пригодный для реакции мечения, в участии в подборе условий мечения коротких пептидов, в подборе систем ТСХ для их анализа и определения их устойчивости в биологически значимых средах, что позволило оценить возможность применения исследуемых конъюгатов разной природы с медицинскими радионуклидами Sc.

Апробация результатов

Результаты работы были представлены на следующих российских и международных конференциях: Всероссийский форум с международным участием «РАДИОФАРМАЦЕВТИКА – РАДИОФАРМИНДУСТРИЯ – ЯДЕРНАЯ МЕДИЦИНА – 2025» 2025 г (Обнинск, Россия); XXII Менделеевский съезд по общей и прикладной химии «SYMPOSIUM ON NUCLEAR CHEMISTRY (BRICS+)» 2024 г (Федеральная территория «Сириус», Россия); X Российская конференция с международным участием «Радиохимия-2022» 2022 г (Санкт-Петербург, Россия); Международный молодежный научный форум «ЛОМОНОСОВ-2022» 2022 г (Москва, Россия); 5-я Российская конференция по медицинской химии с международным участием «МедХим-Россия 2021» 2022 г (Волгоград, Россия); III Международная научно-практическая конференция «Актуальные проблемы разработки, производства и применения радиофармацевтических препаратов – РАДИОФАРМА-2019» 2019 г (Москва, Россия); IX Российская конференция с международным участием «Радиохимия 2018» 2018 г (Санкт-Петербург, Россия); II Международной научно-практической конференции «РАДИОФАРМА-2017» 2017 г (Москва, Россия).

Публикации

Основные материалы работы опубликованы в 3 статьях в рецензируемых научных журналах, индексируемых международными базами данных (Web of Science и Scopus) общим объемом 1,7 п.л.

Структура и объем работы

Диссертационная работа изложена на 109 страницах печатного текста и состоит из введения, обзора литературы, экспериментальной части, обсуждения результатов, заключения, выводов и списка цитируемой литературы. Список цитируемой литературы содержит 126 наименований. Работа содержит 15 таблиц и 47 рисунков.

1 Обзор литературы

Тераностический подход в ядерной медицине, сочетающий диагностику и терапию, активно развивается и демонстрирует многообещающие результаты для персонализированной медицины. Комбинируя одну молекулу с разными радионуклидами, он позволяет диагностировать заболевание, определить оптимальную дозу, подобрать и провести эффективную терапию и оценить ответ на лечение для конкретного пациента [13,14].

Скандий обладает сходными химическими свойствами с галлием, что позволяет рассматривать ^{44}Sc в качестве долгоживущего аналога ^{68}Ga в диагностических препаратах [15]. Кроме того, наличие у скандия терапевтического изотопа ^{47}Sc открывает возможность применения тераностической пары $^{44}\text{Sc}/^{47}\text{Sc}$ в рамках одного химического элемента. Данная пара может выступить альтернативой $^{68}\text{Ga}/^{177}\text{Lu}$, которые уже рутинно применяются, в частности, для таргетной радионуклидной терапии с использованием лиганда PSMA-617 [16].

1.1 Изотопы скандия для ядерной медицины

Скандий обладает четырьмя изотопами, которые представляют интерес для применения в ядерной медицине (таблица 1.1).

Таблица 1.1. Характеристики изотопов скандия, представляющих интерес для ядерной медицины [17]

Изотоп	$T_{1/2}$	Важные параметры распада	Потенциальное применение
^{43}Sc	3,89 ч	$\beta_{1(\text{сред.})}^+$ (508 кэВ, 70,9%) $\beta_{2(\text{сред.})}^+$ (345 кэВ, 17,2%) γ (373 кэВ, 22,5%)	ПЭТ
^{44}Sc	3,97 ч	β^+ (630 кэВ, 94,3%); γ (1157 кэВ, 99,9%)	ПЭТ
$^{44\text{m}}\text{Sc}$	58,6 ч	γ (270 кэВ, 88%)	<i>In vivo</i> генератор для ПЭТ
^{47}Sc	3,35 д	$\beta_{1(\text{сред.})}^-$ (143 кэВ, 68,4%) $\beta_{2(\text{сред.})}^-$ (204 кэВ, 31,6%) γ (159 кэВ, 68,3%)	Терапия; ОФЭКТ

^{43}Sc и ^{44}Sc имеют ядерно-физические характеристики, позволяющие рассматривать их в качестве перспективных ПЭТ радионуклидов. Они обладают высокой вероятностью испускания позитрона (88% и 94% соответственно), при этом значение средней энергии β^+ -частиц (476 кэВ и 630 кэВ соответственно) у данных радионуклидов меньше, чем у потенциального аналога ^{68}Ga (836 кэВ, 87,7%).

Периоды полураспада ^{43}Sc и ^{44}Sc имеют близкое значение (~ 4 ч), что больше рутинно применяемых в настоящее время ПЭТ радионуклидов. Такой период полураспада позволяет проводить визуализацию более поздних временных точек после введения радиофармпрепарата (РФЛП), что дает возможность исследовать фармакокинетику медленно циркулирующих векторов и использовать скандий с пептидами, антителами, фрагментами антител и олигонуклеотидами [18]. Кроме того, получение ПЭТ сканов в увеличенном временном интервале приводит к уменьшению фоновых сигналов и, таким образом, к повышению качества изображения [19]. Также к достоинствам четырёхчасовых радионуклидов можно отнести возможность организовать централизованное производство РФЛП с последующим распределением в удалённые ПЭТ центры.

Применение ^{43}Sc по сравнению с ^{44}Sc позволяет обеспечить меньшую дозовую нагрузку на персонал и пациентов благодаря меньшей энергии и выходу дополнительного γ -излучения ($E_\gamma=373$ кэВ, (22,5%) у ^{43}Sc против $E_\gamma=1157$ кэВ (99,9%) у ^{44}Sc). Кроме того, при расчёте дозовой нагрузки от РФЛП с ^{44}Sc необходимо учитывать примесь долгоживущего $^{44\text{m}}\text{Sc}$ ($T_{1/2} = 58,6$ ч, $E_\gamma=270$ кэВ, 88%), если радионуклид получен на циклотроне [20].

С другой стороны, дополнительный гамма-квант с энергией 1157 кэВ, образующийся с высоким выходом при распаде ^{44}Sc , потенциально может быть использован для получения диагностических данных наравне с аннигиляционными квантами. В работах [21–23] представлена концепция прибора, в котором пространственное положение излучателя определяется путем одновременного обнаружения 3 γ -лучей за счёт дополнительной комптоновской камеры с жидким ксеноном. Авторы предлагают использовать радионуклиды, испускающие γ -кванты одновременно с позитроном, и ^{44}Sc , благодаря своим характеристикам, идеально подходит для этой цели. Учёт трёх событий от распада одного ядра позволит существенно снизить активность РФЛП без потерь качества получаемого изображения.

Другим развивающимся подходом, использующим гамма-кванты с энергией 1157 кэВ, является оценка времени жизни метастабильного связанного состояния позитрона – позитрония с помощью трех сигналов в камере J-PET. Авторы предполагают, что такая оценка позволит получать информацию о субмолекулярных свойствах биологических тканей [24].

Так же ^{44}Sc представляет интерес при совокупном рассмотрении вместе с метастабильным изомером $^{44\text{m}}\text{Sc}$. Последний имеет период полураспада 58,6 ч и претерпевает изомерный переход (98,8%) в основное состояние $^{44\text{g}}\text{Sc}$. Пара $^{44\text{m}}\text{Sc}/^{44\text{g}}\text{Sc}$ обладает характеристиками, позволяющими назвать её перспективным *in vivo* генератором. Это изотопы одного химического элемента, при их распаде не происходит изменения степени окисления, что позволят сохранить химические

свойства соединения после распада. Небольшая отдача от гамма-излучения, оцениваемая в 0,89 эВ, по расчётам не должна приводить к высвобождению изотопа из меченой ^{44}Sc молекулы. Экспериментально было показано, что высвобождение ^{44}Sc из комплекса $^{44\text{m}}\text{Sc}$ -DOTATATE за 2 периода полураспада $^{44\text{m}}\text{Sc}$ составило менее 1% [25]. Однако, в работе [26] было показано, что благодаря эмиссии конверсионных электронов (~12%) распад $^{44\text{m}}\text{Sc}$ приводит к высвобождению $^{44\text{g}}\text{Sc}$ в большем количестве. Авторы создали генератор $^{44\text{m}}\text{Sc}/^{44\text{g}}\text{Sc}$ с использованием DOTATOC в качестве хелатора и картриджа Strata C-18E в качестве генераторной колонки, при элюировании которой α -гидроксиизобутиратом аммония добились 10% выхода $^{44\text{g}}\text{Sc}$.

При реализации концепции *in vivo* генератора $^{44\text{m}}\text{Sc}$ потенциально может расширить диагностические возможности ^{44}Sc благодаря увеличению «эффективного периода полураспада». Кроме того, период полураспада $^{44\text{m}}\text{Sc}$ сопоставим с периодом терапевтического радионуклида ^{47}Sc (2,44 и 3,35 дня соответственно), что обеспечит возможность визуализации в течение сопоставимых периодов времени для диагностического и терапевтического радионуклидов.

Терапевтический радионуклид ^{47}Sc представляет собой низкоэнергетический β^- -излучатель с периодом полураспада 3,35 дня. β^- -излучение сопровождается эмиссией низкоэнергетического γ -кванта ($E_\gamma = 159$ кэВ, 68%), который потенциально подходит для диагностики с помощью ОФЭКТ или планарной сцинтиграфии.

1.2 Исследования РФЛП с радионуклидами скандия

Поскольку диагностические изотопы скандия рассматриваются как альтернатива ^{68}Ga , ряд работ посвящён сравнению их диагностического потенциала. Так в работе [27] проводили сравнение качества ПЭТ изображений, получаемых на фантомах с использованием ^{44}Sc и ^{68}Ga . По сравнению с ^{68}Ga для малых структур более веское разрешение изображения наблюдалось со ^{44}Sc . Исследование показало, что дополнительное γ -излучение при распаде скандия, хотя и приводит к повышению фонового шума, но на разрешение изображения влияет незначительно, а ^{44}Sc является подходящей альтернативой ^{68}Ga .

В другой работе проводили оценку дозовой нагрузки при использовании $[^{43,44,44\text{m}}\text{Sc}]\text{Sc}$ - и $[^{68}\text{Ga}]\text{Ga}$ -DOTATATE с использованием расчётов на основе фантомов. Результаты показали, что расчётное значение поглощённой дозы находится в допустимых пределах, что подтверждает возможность применения радионуклидов скандия качестве приемлемой альтернативой ^{68}Ga . При равномерном распределении препарата более длительный период полураспада у скандия приводит к большей поглощённой дозе, что с другой стороны компенсируется возможностью визуализации в более поздние интервалы после введения РФЛП [28].

Основным способом введения скандия в состав РФЛП является связывание через хелатор DOTA (1,4,7,10-тетраазациклодекан-1,4,7,10-тетрауксусная кислота). Так сообщается об исследованиях препаратов, меченных ^{44}Sc , включая DOTATATE, DOTANOC, DOTA-PSMA-617 и др. [29–32].

Сравнение препаратов на основе ^{44}Sc и ^{68}Ga показало, что в *in vivo* экспериментах на мышах ^{44}Sc -PSMA-617 демонстрирует более высокое соотношение накопления препарата в опухоли относительно печени по сравнению с ^{68}Ga -PSMA-617, а также лучшую корреляцию с ^{177}Lu -PSMA-617 [29]. В другом *in vivo* исследовании с животными было показано, что препарат ^{44}Sc -DOTA-NAPamide демонстрирует значительно большее накопление в опухоли через 4 часа после введения по сравнению с ^{68}Ga -DOTA-NAPamide [33].

В работе [34] проводилось *in vivo* исследование Sc-PSMA-617 как тераностического препарата, меченного ^{43}Sc и ^{47}Sc . Изображения ПЭТ и ОФЭКТ, полученные с ^{43}Sc -PSMA-617 и ^{47}Sc -PSMA-617 соответственно, продемонстрировали видимое различие опухоли относительно других тканей.

Первое сравнение ^{44}Sc -PSMA-617 с ^{68}Ga -PSMA-617 в клинических условиях показало, что препарат, меченный ^{44}Sc , обеспечивает сопоставимые с ^{68}Ga ПЭТ сканы по разрешению и уровню шума, а преимуществом ^{44}Sc является возможность получать качественные изображения даже через 19 часов после введения, что позволяет проводить более точную предтерапевтическую дозиметрию для терапии ^{177}Lu -PSMA-617 [19]. В другом исследовании, также проведенном в клинических условиях, препарат ^{44}Sc -DOTATOC был успешно применён для выявления мелких очагов нейроэндокринных новообразований поджелудочной железы при отсроченном сканировании [35].

1.3 Получение медицинских радионуклидов скандия

1.3.1 Скандий-47

^{47}Sc может быть наработан с помощью ряда различных ядерных реакций с использованием циклотрона, реактора или линейного ускорителя электронов.

На циклотроне ^{47}Sc может быть получен облучением мишеней карбоната кальция, обогащённого по ^{48}Ca : $^{48}\text{Ca}(p,2n)^{47}\text{Sc}$ [36]. Альтернативным путем является облучение α -частицами мишеней $[^{44}\text{Ca}]\text{CaO}$ на циклотроне по ядерной реакции $^{44}\text{Ca}(\alpha,p)^{47}\text{Sc}$. Однако данный метод обеспечивает сравнительно более низкий выход и радионуклидную чистоту за счёт образования примеси долгоживущего ^{46}Sc ($T_{1/2} = 83,79$ дня) [37].

Сообщается о получении ^{47}Sc при облучении мишени из фольги ^{nat}V протонами с энергией 24 МэВ по реакции $^{51}\text{V}(p, p + \alpha)^{47}\text{Sc}$. РНЧ составила $(99,5 \pm 0,2)\%$, среднее процентное содержание ^{46}Sc и ^{48}Sc в конечном продукте составило $0,05 \pm 0,01\%$ и $0,3 \pm 0,03\%$ соответственно [38].

^{47}Sc также может быть получен в реакторе облучением титановых мишеней, обогащенных по ^{47}Ti , в виде $[^{47}\text{Ti}]\text{TiO}_2$ или $[^{47}\text{Ti}]\text{Li}_2^{47}\text{TiF}_6$. Используются нейтроны с высокой энергией ($E_n > 1$ МэВ). Протекающая при этом реакция $^{47}\text{Ti}(n, p)^{47}\text{Sc}$ позволяет получить 2,8 ТБк продукта за 3,35 суток облучения на мишени массой 10 г $[^{47}\text{Ti}]\text{TiO}_2$. Основным недостатком этого метода является параллельное образование долгоживущего ^{46}Sc [39].

Другой способ реакторного получения ^{47}Sc предполагает облучение мишени из нитрата кальция, обогащённого ^{46}Ca , тепловыми нейтронами по реакции $^{46}\text{Ca}(n, \gamma)^{47}\text{Ca}$. Образовавшийся ^{47}Ca с периодом полураспада 4,5 дня распадается до ^{47}Sc , что в дальнейшем позволяет выделить образующийся ^{47}Sc с близкой к 100% радионуклидной чистотой [39,40].

Также существует несколько способов получения ^{47}Sc по фотоядерным реакциям на линейном ускорителе электронов. Первый был предложен в 1977 году и основан на реакции $^{48}\text{Ti}(\gamma, p)^{47}\text{Sc}$ [41]. Однако, чтобы минимизировать образование нежелательных примесей других радионуклидов Sc, необходимо использовать обогащенную ^{48}Ti мишень и проводить облучение при энергии электронов не выше 22 МэВ. Ограниченный выход и жесткие энергетические требования являются основными недостатками этого метода [42]. Другой путь предполагает осуществление реакции $^{48}\text{Ca}(\gamma, n)^{47}\text{Ca}$ и выделение ^{47}Sc , образующегося из распадающегося ^{47}Ca [43,44]. Перспективной альтернативой является облучений мишеней ванадия с природным изотопным составом (99,75% ^{51}V) по реакции $^{51}\text{V}(\gamma, \alpha)^{47}\text{Sc}$. Использование энергии тормозного излучения 20 МэВ позволяет получать ^{47}Sc с РНЧ $>99,998\%$ [45].

1.3.2 Скандий-43

^{43}Sc можно получить на циклотроне по нескольким ядерным реакциям. Два метода доступны для медицинских циклотронов, в одном используют обогащенную по ^{43}Ca мишень и реакцию $^{43}\text{Ca}(p, n)^{43}\text{Sc}$. Максимальная степень обогащения ^{43}Ca составляет 90%, поэтому продукт содержит большое количество примеси ^{44}Sc , который образуется из ^{44}Ca . Вторая доступная для медицинских циклотронов реакция $^{46}\text{Ti}(p, \alpha)^{43}\text{Sc}$ предполагает использование мишени с обогащенным ^{46}Ti , степень обогащения ^{46}Ti достигает 97%, что обеспечивает высокую радионуклидную чистоту ($>98\%$). Однако данная реакция имеет меньшее сечение, и выход ^{43}Sc ниже, чем в случае с реакцией $^{43}\text{Ca}(p, n)^{43}\text{Sc}$ [46].

Другим вариантом получения ^{43}Sc может стать облучение дейтронами обогащенных ^{42}Ca мишеней по ядерной реакции $^{42}\text{Ca}(d, n)^{43}\text{Sc}$. Такую реакцию возможно осуществить на

медицинском циклотроне с мощностью 20 МэВ, но основной проблемой является возможность установки источника пучка дейтронов [47,48].

Ещё одним способом получения ^{43}Sc является облучение α -частицами мишени CaCO_3 с природным содержанием кальция (^{40}Ca 96,941%, ^{42}Ca 0,647%, ^{43}Ca 0,135%, ^{44}Ca 2,086%, ^{46}Ca 0,004%, ^{48}Ca 0,187% [49]). ^{43}Sc образуется по ядерным реакциям $^{40}\text{Ca}(\alpha, p)^{43}\text{Sc}$ и $^{40}\text{Ca}(\alpha, n)^{43}\text{Ti}(T_{1/2} = 509 \text{ мс}) \rightarrow ^{43}\text{Sc}$. Образующиеся продукты имеют высокую радионуклидную чистоту. Основным ограничением этого способа является необходимость использования циклотрона с интенсивным пучком α -частиц. С другой стороны, при 4-часовом периоде полураспада ^{43}Sc и возможности получать высокие уровни радиоактивности продукта существует перспектива централизованного производства РФЛП с последующим распределением по клиникам [37,47].

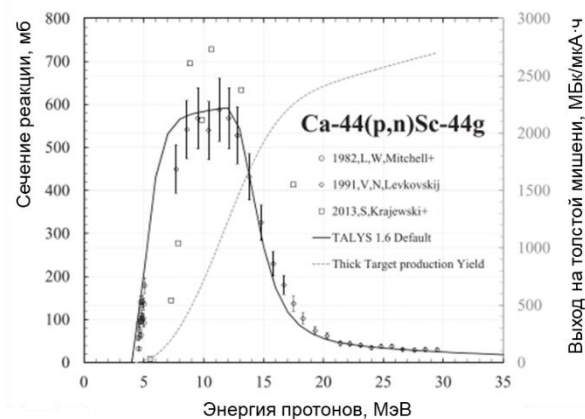
1.3.3 Скандий-44 и -44m

^{44}Sc может быть получен при непосредственном облучении кальциевых мишеней на циклотроне, либо генераторным методом через материнский радионуклид ^{44}Ti . Прямые пути получения ^{44}Sc неизбежно приводят к образованию двух изомеров ^{44g}Sc и ^{44m}Sc . Изотоп ^{44m}Sc ($T_{1/2} = 58,6 \text{ ч}$) может представлять интерес в качестве *in vivo* генератора $^{44m}\text{Sc}/^{44g}\text{Sc}$, однако если целью является основное состояние ^{44}Sc , то наличие изотопной примеси снижает радионуклидную чистоту (РНЧ) препарата и увеличивает дозовую нагрузку за счёт большего периода полураспада и дополнительного гамма-излучения.

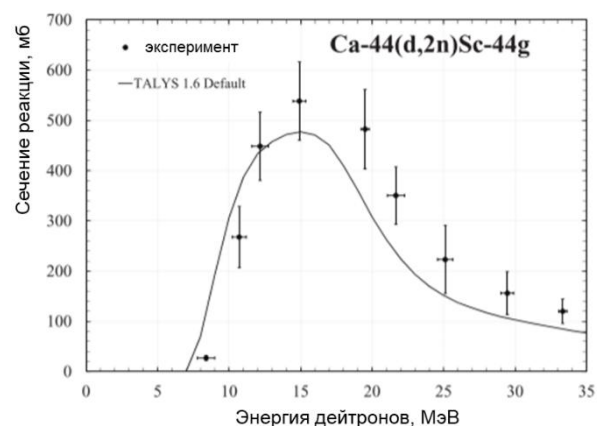
При облучении ^{44}Ca происходит образование как основного состояния ^{44g}Sc , так и метастабильного ^{44m}Sc . Соотношение $^{44m}\text{Sc}/^{44g}\text{Sc}$ зависит от выбранной энергии и типа ускоренных частиц (рисунок 1.1) [50].

Для получения продукта с высокой РНЧ предпочтительнее использовать протонные пучки с невысокой энергией, оптимальной является 12 МэВ. Увеличение энергии протонов или использование пучка дейтронов для получения ^{44}Sc по реакции $^{44}\text{Ca}(d, 2n)^{44}\text{Sc}$ приводит к увеличению содержания ^{44m}Sc в продукте. Могут быть использованы мишени с природным или изотопно-обогащённым составом. Природный изотопный состав кальция включает ^{40}Ca (96,94%), ^{44}Ca (2,09%), ^{42}Ca (0,647%), ^{48}Ca (0,187%), ^{43}Ca (0,135%) и ^{46}Ca (0,004%). Таким образом, при облучении ^{nat}Ca заряженными частицами происходит несколько реакций, приводящих к образованию смеси изотопов скандия, однако основными продуктами являются $^{44g,44m}\text{Sc}$, что делает этот метод экономичным. Для повышения РНЧ следует использовать мишени, обогащённые по ^{44}Ca [50–53].

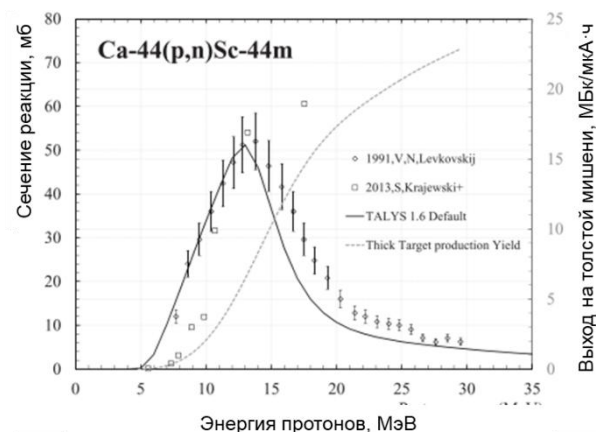
а



б



в



г

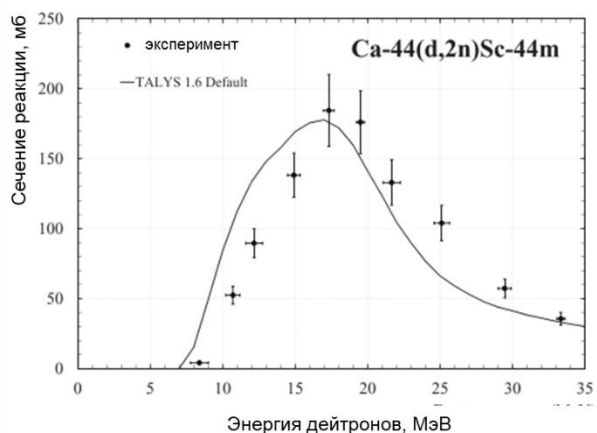


Рис. 1.1. Экспериментальные функции возбуждения для реакций: (а) $^{44}\text{Ca}(p,n)^{44g}\text{Sc}$,
(б) $^{44}\text{Ca}(d,2n)^{44g}\text{Sc}$, (в) $^{44}\text{Ca}(p,n)^{44m}\text{Sc}$, (г) $^{44}\text{Ca}(d,n)^{44m}\text{Sc}$ [50]

^{44}Sc может быть получен на медицинских циклотронах, которые используются для получения ^{18}F в ПЭТ-центрах по реакции $^{44}\text{Ca}(p,n)^{44}\text{Sc}$. При этом используются низкоэнергетические пучки протонов и жидкие либо твердые мишени, обогащенные по ^{44}Ca . Использование твердых мишеней приводит к большему выходу продукта, но это не всегда возможно на медицинских циклотронах без установки дополнительного оборудования. Максимальный уровень обогащения ^{44}Ca близок к 99%, благодаря чему получается продукт с достаточно высокой радионуклидной чистотой. Для предотвращения образования ^{43}Sc по реакции $^{44}\text{Ca}(p,2n)^{43}\text{Sc}$ необходимо ускорять протоны до энергии не выше 14,46 МэВ [54].

1.3.4 ^{44}Ti для генераторного получения ^{44}Sc

Генераторная концепция подразумевает многократное выделение целевого радионуклида, который образуется в результате распада долгоживущего материнского радионуклида. Использование генераторных систем позволяет получать дочерний радионуклид с высокой степенью чистоты и удельной объемной активностью в форме, готовой для синтеза или

непосредственного применения. Такая концепция позволяет клинике независимо от наличия и работы циклотрона быстро и удобно получать радионуклид либо уже готовый РФЛП [55].

Получение ^{44}Sc с помощью генераторной системы $^{44}\text{Ti}/^{44}\text{Sc}$ является альтернативой прямому пути [55,56]. Период полураспада ^{44}Ti варьируется в разных исследованиях от 39 до 66,6 лет. Последние исследования показали, что период полураспада составляет 60 ± 1 год [57–60]. В результате электронного захвата ^{44}Ti образуется ^{44g}Sc , т.е. в отличие от прямых методов получения генераторный ^{44}Sc не содержит примесей ^{44m}Sc .

Генератор $^{44}\text{Ti}/^{44}\text{Sc}$ представляет собой систему векового равновесия. Если исходить из создания системы, позволяющей проводить количественное отделение дочернего радионуклида от материнского, то порции ^{44}Sc , близкие к активности ^{44}Ti , будут доступны каждые сутки на протяжении десятков лет независимо от работы циклотрона. Тогда задача сводится к получению материнского радионуклида ^{44}Ti .

Для получения ^{44}Ti мишени из скандия природного изотопного состава (100% ^{45}Sc) облучают протонами по реакции $^{45}\text{Sc}(p,2n)^{44}\text{Ti}$. Естественным ограничением является длительный физический период полураспада ^{44}Ti . Практически осуществимым периодам облучения, например, 1 день или даже 1 неделя, соответствуют коэффициенты насыщения лишь 0,000032 и 0,000222. Поэтому для производства достаточной активности требуется выделение производственной линии с большим током пучка протонов на длительное время облучения. Функции возбуждения для реакции $^{45}\text{Sc}(p,2n)^{44}\text{Ti}$ приведена на рисунке 1.2 [61–63].

Так ускоритель с энергией протонов 30 МэВ и током пучка в 1 мА произвёл 560 МБк ^{44}Ti при облучении мишени в течение одной недели. Полученной активности достаточно, чтобы ежедневно проводить ПЭТ визуализацию для двух пациентов [64].

Малые коэффициенты насыщения также приводят к тому, что выделение наномолярных количеств ^{44}Ti из граммовой скандиевой мишени не является тривиальным. Однако, большой период полураспада позволяет проводить этот процесс без существенной потери активности вследствие распада, что позволяет использовать несколько стадий без ограничений по времени.

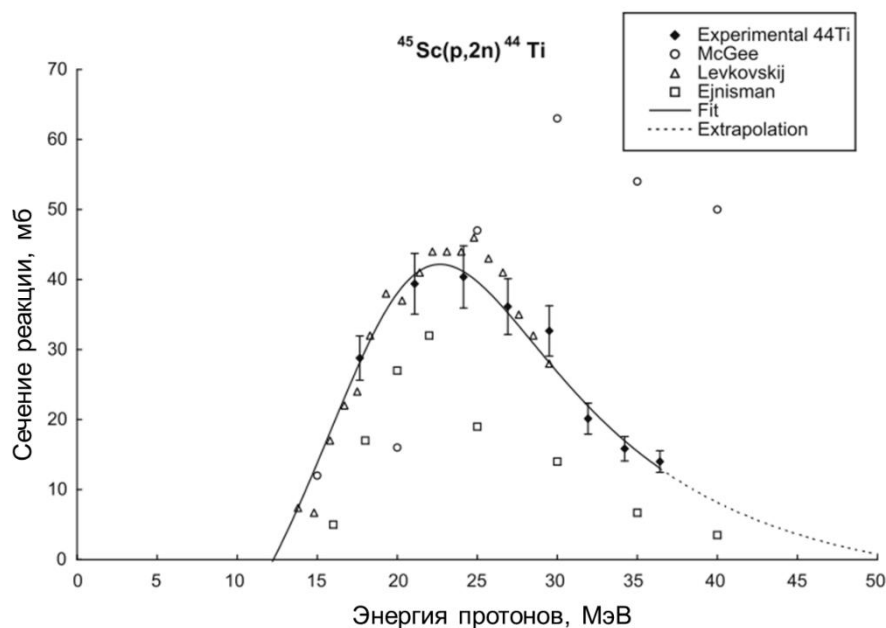


Рис. 1.2. Функции возбуждения для реакций $^{45}\text{Sc}(p,2n)^{44}\text{Ti}$ [63]

Таким образом, для получения ^{44}Ti не требуются изотопно-обогащённые мишени, однако необходимы циклотроны с высоким протонным потоком и длительное время облучения, что приводит к высокой себестоимости производства.

1.4 Генераторные методы разделения $^{44}\text{Ti}/^{44}\text{Sc}$

Одна из первых схем разделения Ti(IV) и Sc(III) для радионуклидного генератора $^{44}\text{Ti}/^{44}\text{Sc}$ была предложена и проверена с использованием радионуклидов ^{51}Ti и ^{46}Sc [65]. Скандий экстрагировали в 1% органический раствор 1-фенил-3-метил-4-каприл-пиразолона-5 в метилизобутилкетоне из 10% водного раствора перекиси водорода при $\text{pH}=4,5$. Показано, что титан экстрагируется при кислотности водного раствора до $\text{pH}<4$, а скандий – $\text{pH}<5,4$. Таким образом, оптимальным интервалом значений pH для разделения является 4,0-5,4. Реэкстракцию скандия проводили 2 М HCl . Метод позволяет извлечь более 90% активности скандия в течение 10 минут, коэффициент разделения составил 10^6 .

Остальные представленные генераторные схемы построены на удержании материнского ^{44}Ti и элюировании ^{44}Sc .

1.4.1 Генераторы на основе неорганических сорбентов

Несколько исследований сообщают о создании генераторных колонок $^{44}\text{Ti}/^{44}\text{Sc}$ на основе неорганических сорбентов – оксидов металлов. Хотя эти сорбенты и обладают высокой и длительной радиационной стабильностью, однако они, с одной стороны, демонстрируют в основном невысокий выход ^{44}Sc , а с другой – не обеспечивают надёжного удерживания ^{44}Ti и требуют применения дополнительных колонок для очистки ^{44}Sc после элюирования.

Так в работе [66] был использован неорганический ионообменник ZrO_2 и растворы соляной кислоты в качестве элюента. Показано, что скандий может быть элюирован при $pH < 3,7$, при этом выход ^{44}Sc возрастает с увеличением кислотности. Однако, с уменьшением pH аналогично убывают и значения K_d для Ti , что может привести к высокому проскоку материнского радионуклида. Оптимальными условиями для разделения является 0,01 М раствор соляной кислоты. В этих условиях выход ^{44}Sc составляет 42–46%, коэффициент разделения 5×10^4 (проскок $^{44}Ti \approx 9 \times 10^{-4}\%$).

В другой работе [67] получили аналогичные результаты, используя комбинированный генератор с неорганическим сорбентом TiO_2 и экстракционно-хроматографической смолой Zr-resin. В качестве элюента применяли 0,3 М HCl. В данной системе ^{44}Ti сорбировали на оксиде титана для повышения радиационной стойкости генератора, а органическую смолу использовали для снижения проскока ^{44}Ti . Такой подход позволил уменьшить проскок ^{44}Ti (по сравнению с TiO_2 без дополнительного органического сорбента) с $1 \times 10^{-3}\%$ до $1 \times 10^{-4}\%$, однако привёл к снижению выхода ^{44}Sc с $51 \pm 2\%$ до $46 \pm 2\%$.

Аналогичный подход с сорбцией ^{44}Ti на радиационно-стойком неорганическом сорбенте SnO_2 в комбинации с дополнительной стадией очистки элюата для снижения проскока на более селективной неорганической смоле DGA использовали в работе [68]. Получая $84,7 \pm 9,5\%$ ^{44}Sc в 5 М HNO_3 с колонки на SnO_2 (проскок ^{44}Ti на этой стадии является высоким и составляет $0,14 \pm 0,15\%$), элюат загружали на колонку с DGA, где удерживался ^{44}Sc , а материнский радионуклид ^{44}Ti смывали сначала в 5М HNO_3 , а затем в 3,5М HCl при промывке колонки (о процедурах регенерации данного ^{44}Ti не сообщается). Далее извлекали ^{44}Sc в 0,1М HCl с выходом $93,2 \pm 2,1\%$. Проскок ^{44}Ti на данном этапе был ниже порога детектирования. Итоговый выход ^{44}Sc составил $78,9 \pm 9,7\%$.

1.4.2 Генераторы на основе хелатирующих органических смол

В ряде исследований [62,69] сообщалось о применении генераторных колонок на основе органической экстракционно-хроматографической смолы Zr resin с группами гидроксаматного типа. Сообщается, что загрузку ^{44}Ti на смолу производили в 6 М HCl. Скандий можно элюировать с помощью 4-6 М HCl, однако высокая концентрация кислоты осложняет процедуры обращения с генератором и полученным ^{44}Sc . Поэтому в качестве элюента использовали раствор 0,05 М HCl, что привело к появлению проскока ^{44}Ti . Для его уменьшения использовали реверсивную схему элюирования (смена направления потока элюента через колонку после каждого элюирования, см рисунок 1.3) и модульную конструкцию генератора с одноразовыми картриджами, наполненными той же смолой. Картриджи меняют после элюирования. ^{44}Ti , сорбированный на дополнительных

картриджах, может быть регенерирован с помощью 6 М HCl/0,65% H₂O₂ и повторно загружен на основной модуль генератора в 0,05 М соляной кислоте. Выход ⁴⁴Sc в данной системе составляет $82,9 \pm 5,3\%$ в 4 мл 0,05 М HCl, а соотношение ⁴⁴Sc/⁴⁴Ti в конечном растворе составило 3557, что соответствует проскоку ⁴⁴Ti 0,023%.

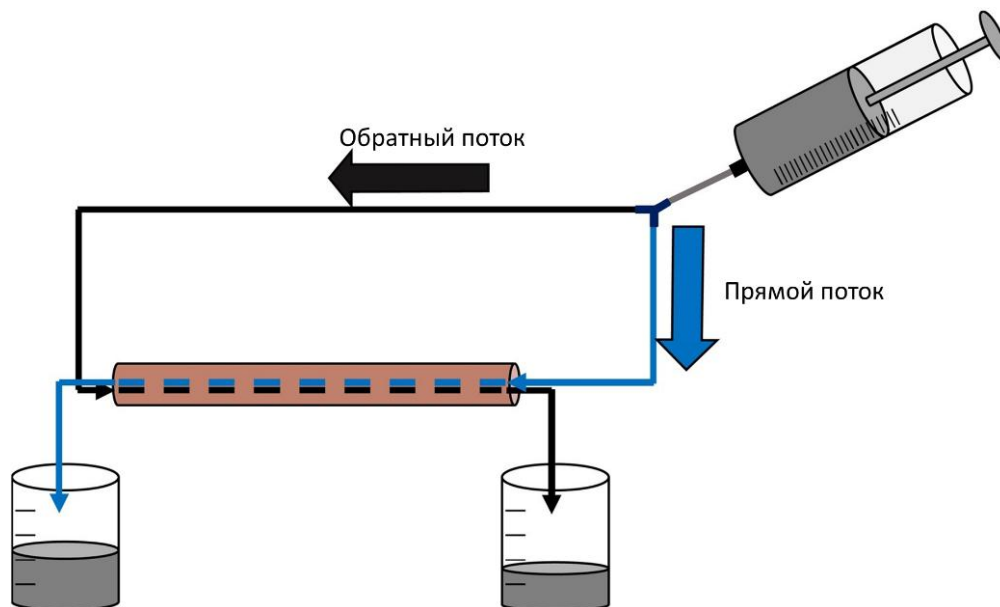


Рис. 1.3. Схема реверсивного элюирования со сменой направления потока [62]

В работе [70] провели синтез и сравнительное исследование смол с активными группами на основе гидроксамовых кислот, сравнивая их с коммерчески доступной Zr-resin. Из 10 образцов удержание ⁴⁴Ti в динамическом режиме показали только 2 смолы: незамещенная гидроксаматная смола Accell (AU) и метилзамещенная гидроксаматная смола Accell (AM). Лучший результат показала смола AM, которая позволила провести 75 элюирований ⁴⁴Sc без проскока материнского ⁴⁴Ti, в то время как для Zr-resin в тех же условиях было проведено только 10 элюирований, после чего проскок ⁴⁴Ti составил 0,16%. Выход ⁴⁴Sc в 0,5М HCl составил 80 – 85%.

Таким образом, колонки с органическими смолами на основе гидроксамовых кислот позволяют получать больший выход ⁴⁴Sc по сравнению с генераторами на неорганических сорбентах. При этом фоновый проскок ⁴⁴Ti остаётся высоким, а для предотвращения элюирования материнского радионуклида необходимо применять реверсивную схему элюирования.

В работе [71] также сообщается о синтезе и исследовании хелатирующих смол на основе катехола и деферипрона. Модельный генератор ⁴⁴Ti/⁴⁴Sc со смолой на основе деферипрона, показавшей обнадеживающие результаты в статических условиях, продемонстрировал выход ⁴⁴Sc $65 \pm 3\%$ в 200 мкл 0,2 М HCl, а проскок ⁴⁴Ti составил 0,1%.

1.4.3 Генераторы на основе анионообменных смол

Наиболее эффективной системой разделения $^{44}\text{Ti}/^{44}\text{Sc}$ является использование анионообменных смол с растворами на основе щавелевой кислоты в качестве элюента.

Впервые такой подход предложен в 1967 году, в работе [72] предложили использовать раствор 0,2 М HCl + 0,1 М H_2Ox для элюирования скандия с Dowex 1x8. Первый генератор позволял получить ^{44}Sc с выходом 60% в 30 мл раствора. Скандий концентрировали путём упаривания элюата досуха, а затем с помощью перекиси водорода окисляли примесь щавелевой кислоты. Авторы сообщают, что активность долгоживущих загрязнений за 40 элюирований по 50 мл возрастает с 0,02% до 0,1%. Для решения этой проблемы авторы предлагают перезаряжать генератор каждый раз, когда примесь материнского радионуклида достигает высоких значений, для этого ^{44}Ti смывают с колонки в 1 М HCl для повторной загрузки на новую колонку.

В работе [73] использовали анионообменную смолу Dowex 1x8 и раствор 0,06 М HNO_3 + 0,4 М HF в качестве элюента. В данной системе выход ^{44}Sc составил 90% в 3 мл раствора. Активность генератора составила 50 кБк, авторы сообщают, что элюат не содержит ^{44}Ti .

Первый нацеленный на медицинское применение генератор $^{44}\text{Ti}/^{44}\text{Sc}$ [74] основан на уже упомянутой концепции с использованием анионообменной смолы и смеси щавелевой и соляной кислот в качестве элюента. Авторы использовали ионообменную смолу AG 1X8 и подробнее исследовали смеси кислот в качестве элюентов как для анионообменной AG 1x8, так и для катионообменной смолы AG 50x8 (таблица 1.2).

Полученные коэффициенты распределения Ti(IV) и Sc(III) на смоле AG 1-X8 (200-400 mesh, Cl-форма) с растворами смесей HCl и H_2Ox различных концентраций показали, что наиболее подходящими из изученных растворов элюентами являются следующие смеси: 0,2 М HCl + 0,1 М H_2Ox , 0,125 М HCl + 0,025 М H_2Ox и 0,065 М HCl + 0,005 М H_2Ox .

Для дальнейшего применения скандия в синтезе РФЛП более оптимальным вариантом является элюент с наименьшей из предложенных концентраций кислот – 0,065 М HCl + 0,005 М H_2Ox .

В экспериментах с модельными колонками авторы показали, что после пятнадцатого элюирования (по 10 мл 0,2 М HCl + 0,1 М H_2Ox каждое) пропуск материнского радионуклида значительно возрастает, а к пятидесятому ^{44}Ti практически полностью вымывается с генератора (рисунок 1.4). Для предотвращения выхода материнского радионуклида была предложена схема реверсивного элюирования с дополнительной процедурой пропускания элюента через колонку в обратном направлении после получения ^{44}Sc для компенсации смещения ^{44}Ti .

Таблица 1.2. Коэффициенты распределения K_d для $Ti(IV)$ и $Sc(III)$ в растворах смесей соляной и щавелевой кислот [74]

Раствор	С, Моль/л		AG 1x8		AG 50x8	
№	H ₂ Ox	HCl	Ti(IV)	Sc(III)	Ti(IV)	Sc(III)
1	0,1	0	>1000	184	–	–
2		0,05	>1000	41	–	–
3		0,1	>1000	14	–	–
4		0,15	>1000	5,1	<<1	12
5		0,2	>1000	1,7	<<1	10,7
6		0,3	370	0,2	<<1	7
7		0,5	105	<<1	<<1	11,2
9		1	17	<<1	<<1	8,1
10	0,025	0	>1000	954	1	201
11		0,025	>1000	168	1	148
12		0,05	>1000	40,9	0,6	129
13		0,075	>1000	14,2	1,8	128
14		0,125	1050	2,68	3,3	124
15		0,175	410	0,3	3,1	120
16		0,25	290	<<1	2,9	119
17	0,005	0	>1000	2340	32	7619
18		0,025	>1000	67,2	30,4	2378
19		0,0375	>1000	24	34,2	2242
20		0,05	>1000	10,9	33,6	2665
21		0,065	>1000	4	28,2	1872
22		0,08	844	1,27	33	1715
23		0,1	688	0,71	33	1646
24		0,125	457	<<1	25,6	1398
25		0,25	46	<<1	–	–
26		0,5	3,8	<<1	–	–

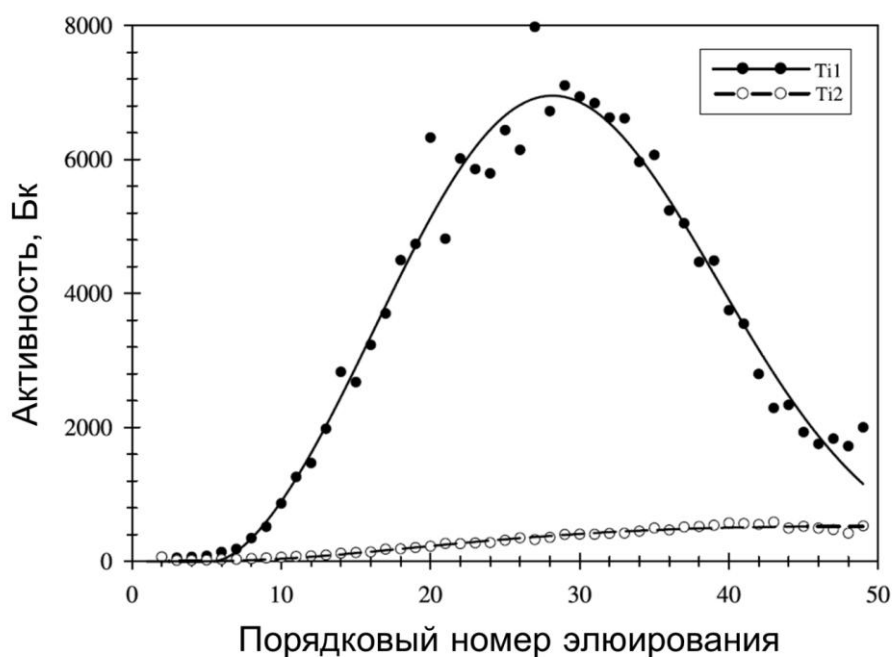
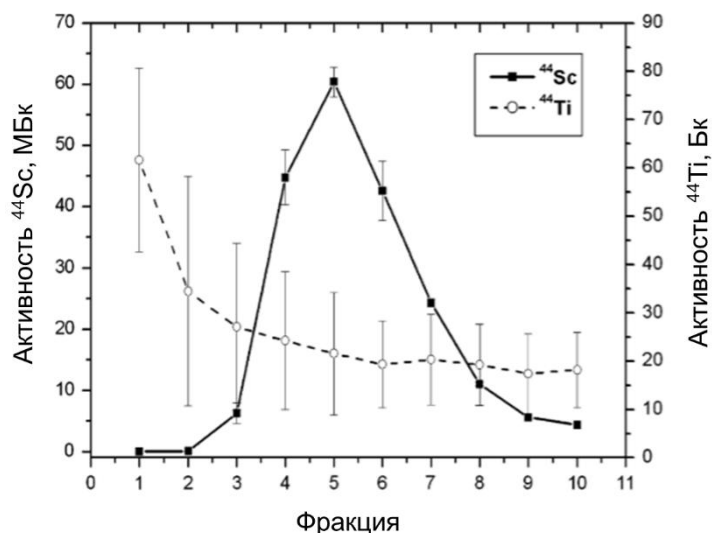


Рис. 1.4. Проскок ^{44}Ti с генератора $^{44}\text{Ti}/^{44}\text{Sc}$ на основе AG 1x8, элюент $0,2\text{ M HCl} + 0,1\text{ M H}_2\text{C}_2\text{O}_4$ в режиме прямых элюирований (Ti1) и в режиме реверсивного элюирования (Ti2)[74]

На основе реверсивной схемы был изготовлен генератор, содержащий 185 МБк ^{44}Ti . Выход ^{44}Sc составил 97% (180 МБк) ^{44}Sc в 20 мл раствора (рисунок 1.5а). Фракционирование элюата позволяет получить 85% от доступной активности в 8 мл раствора. Проскок ^{44}Ti составляет $5 \times 10^{-5}\%$ (90 Бк), что соответствует коэффициенту разделения 2×10^6 .

Полученный с генератора раствор ^{44}Sc не может быть непосредственно использован для получения меченых соединений по нескольким причинам: с одной стороны, желательно уменьшить объем раствора для повышения объемной активности ^{44}Sc , с другой – pH раствора слишком низкий, кроме того, раствор содержит оксалат-ионы в большой для радиофармацевтического синтеза концентрации. Поэтому была предложена дополнительная стадия обработки раствора полученного ^{44}Sc с использованием катионообменной смолы AG 50x8 [75]. ^{44}Sc в $0,065\text{ M HCl} + 0,005\text{ M H}_2\text{Ox}$ с генератора поступал на дополнительную колонку с AG 50W-X8 (200-400 mesh, H^+ - форма). При этом 98% ^{44}Sc удерживалось на колонке, а 80% от ^{44}Ti , попавшего в элюат с генератора в результате проскока, вымывалось с раствором. Далее колонку продували воздухом для вытеснения щавелевокислого раствора, промывали 4 мл воды Milli-Q, снова продували воздухом. Очищенный таким образом от щавелевой кислоты ^{44}Sc смывали в 3 мл $0,25\text{ M}$ ацетата аммония ($\text{pH} = 4,0$). В конце колонку промывают 1 мл 4 M HCl и 1 мл воды Milli-Q, благодаря чему удаляют остатки ^{44}Sc и ^{44}Ti , и переводят смолу в форму, готовую к следующей процедуре очистки (рисунок 1.5б). Сообщается, что данная стадия занимала около 10 минут.

а



б

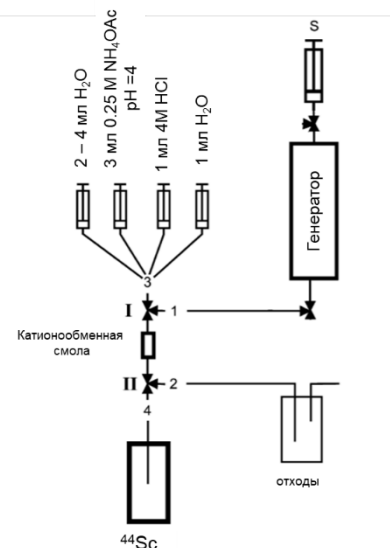


Рис. 1.5. Генератор $^{44}\text{Ti}/^{44}\text{Sc}$ на основе AG 1x8: (а) профиль элюирования 0,005 М H_2Ox + 0,007 М HCl , (б) схема концентрирования элюата ^{44}Sc и очистки от ионов щавелевой кислоты на дополнительной колонке AG 50Wx8[75]

Таким образом, генератор, содержащий 185 МБк ^{44}Ti , позволяет получить 150 МБк (81%) готового к дальнейшему применению ^{44}Sc в 3 мл ацетатного буфера, содержание ^{44}Ti составляет менее 10 Бк ($5 \times 10^{-6}\%$) [74,75]. Сообщается, что на основе ^{44}Sc , полученного с генератора, изготовленного по данной схеме, был синтезирован $[^{44}\text{Sc}]\text{Sc-PSMA-617}$ в качестве радиофармпрепарата и применён для ПЭТ-исследований пациентов в клинических условиях[19].

Позднее, по аналогии с настоящей работой, растворы смеси щавелевой и лимонной кислот, подобранные ранее для AG 1x8 [74], были применены с экстракционно-хроматографической смолы TEVA, где используется Aliquat 336 в качестве экстрагирующего агента. Авторы работы [76], используя элюент 0,2 М HCl + 0,1 М H_2Ox , получили ^{44}Sc с выходом $91 \pm 6\%$ в 1 мл элюата, проскок ^{44}Ti составил не более $1,5 \times 10^{-5}\%$. Авторы на примере мечения PSMA-617 полученным ^{44}Sc показали, что концентрация оксалатов в реакционной смеси более чем 0,001 М приводит к снижению выхода (рисунок 1.6) и предложили методику очистки от щавелевой кислоты с использованием комбинации смол Presep PolyChelate и TK221, которая занимает не более 15 мин и обеспечивает выход $^{44}\text{Sc} \geq 90\%$ относительно активности, элюированной из генератора.

Таким образом, использование растворов щавелевой кислоты с анионообменными смолами для разделения $^{44}\text{Ti}/^{44}\text{Sc}$ является наиболее эффективным методом разделения Ti(IV) и Sc(III) , позволяющим получить максимальный выход ^{44}Sc при минимальном проскоке ^{44}Ti без дополнительных колонок. Однако элюат необходимо подвергать очистке от ионов щавелевой кислоты.

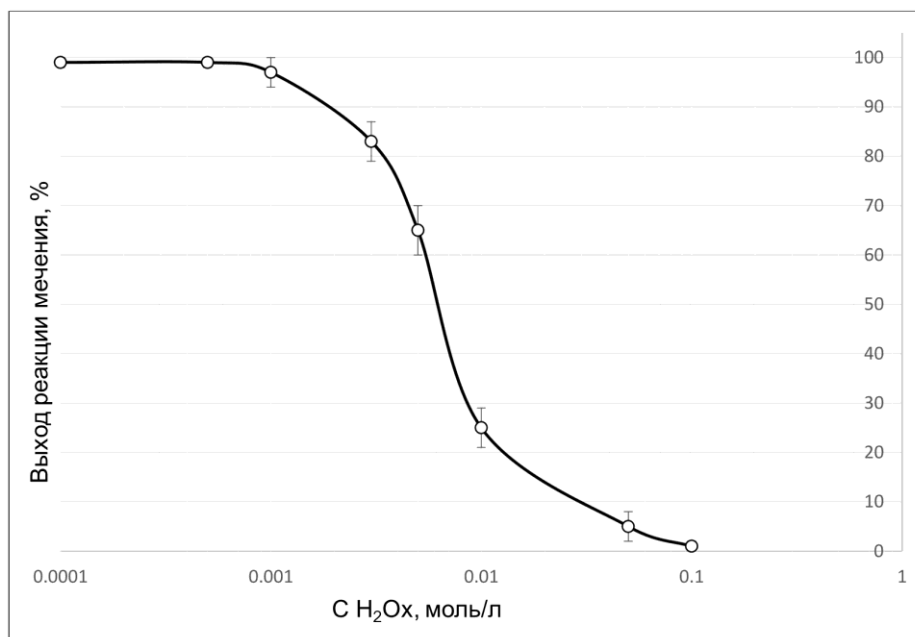


Рис. 1.6. Зависимость выхода реакции меченения $[^{44}\text{Sc}]/\text{Sc-PSMA-617}$ от концентрации оксалата в реакционной смеси. Условия эксперимента: конвекционный нагрев 95°C , 30 мин, $V = 1,5$ мл, $\text{pH} = 4,5$, 20 нмоль PSMA-617 [76]

Описанные генераторы $^{44}\text{Ti}/^{44}\text{Sc}$ относятся к хроматографической схеме прямого типа, что означает, что материнский радионуклид удерживается на сорбенте, в то время как дочерний радионуклид извлекается. Когда проскок ^{44}Ti в элюатах ^{44}Sc превышает определенный уровень, предлагается удалять ^{44}Ti из колонки и снова загружать его после регенерации.

Прямая схема является общепринятой для генераторов, срок годности которых определяется в основном периодом полураспада материнского радионуклида, например, $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$, $^{82}\text{Sr}/^{82}\text{Rb}$, $^{225}\text{Ac}/^{213}\text{Bi}$. В этом контексте генератор $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ можно рассматривать как пограничный случай [4]. В соответствии с периодом полураспада ^{68}Ge (271 день), генератор должен работать от одного года до двух лет. Однако срок его использования ограничивается снижением качества элюата ^{68}Ga , которое зависит от увеличения проскока ^{68}Ge и содержания нерадиоактивных примесей ионов $^{68}\text{Zn(II)}$ (продукт распада ^{68}Ga , накопленный в колонке генератора) и ионов Fe(III) , а также от снижения выхода элюата. Для улучшения качества элюата были разработаны процедуры постэлюирования [77,78]. После завершения работы генератора предполагается регенерация нераспавшегося материнского радионуклида ^{68}Ge .

Известны генераторные пары, используемые в ядерной медицине, например, $^{90}\text{Sr}/^{90}\text{Y}$, $^{229}\text{Th}/^{225}\text{Ac}$, $^{227}\text{Ac}/^{227}\text{Th}$, в которых материнский радионуклид имеет период полураспада более десятка лет. Было описано большое количество систем для выделения ^{90}Y из ^{90}Sr (29 лет) [79], включая ионообменное разделение, экстракцию растворителем и экстракционную хроматографию. Хотя изучались как прямые, так и обратные схемы, окончательная регенерация

исходного раствора материнского радионуклида была общим обязательным шагом. То же самое справедливо для различных подходов к хроматографическому разделению ^{225}Ac от ^{229}Th (7340 лет) [80–82] и ^{227}Th от ^{227}Ac (21,8 лет) [83].

Учитывая длительный период полураспада ^{44}Ti (60 лет), было бы также целесообразно использовать схемы генераторов $^{44}\text{Ti}/^{44}\text{Sc}$, в которых исходный радионуклид удерживается в растворе между экстракциями ^{44}Sc .

1.5 Выделение радионуклидов скандия из титановых мишеней

Анализ методов, применяемых для отделения радионуклидов скандия от макроколичеств облученного титана, так же, как и радионуклидов титана из облученного скандия, позволяет шире взглянуть на возможности разделения этих элементов для создания эффективных $^{44}\text{Ti}/^{44}\text{Sc}$ генераторных схем. Концентрирование радионуклидов скандия при их выделении из облучённых титановых мишеней (обычно используется титановая фольга или диоксид титана), как правило, основано на применении смол DGA (экстрагент – N,N,N',N'-тетра-2-этилгексилдигликольамид) [84], которая также широко используется при извлечении радионуклидов скандия из кальциевых мишеней [31,85–88].

В работе [89] мишени из диоксида титана растворяли в концентрированной серной кислоте при нагревании. Полученный остывший раствор пропускали через картридж со смолой DGA и промывали концентрированными азотной, а затем соляной кислотами. В этих условиях ^{47}Sc удерживался в картридже, а большая часть мишенного материала была смыта в процессе загрузки, а затем при промывании концентрированной HNO_3 . Было показано, что горячая HCl более эффективно элюирует ^{47}Sc из колонки DGA, чем HCl при комнатной температуре. Выход ^{47}Sc составил 76,3% в 15 мл 0,1 М HCl при комнатной температуре и возрос до 91,1% в 5 мл горячей 0,1 М HCl .

Авторы работы [90] предварительно осаждали макроколичества титана в виде диоксида титана при разбавлении концентрированного раствора азотной кислоты. Потери скандия на этой стадии составили менее 3%. Далее раствор загружали на колонку с DGA resin и вымывали остаточное количество титана 3 М HNO_3 , ^{47}Sc с общим выходом 97% элюировали в 20 мл 0,4 М HCl .

В работе [86] металлический порошок титана после облучения растворяли при нагревании в 8 М HCl и загружали на колонку с DGA resin, колонку промывали соляной кислотой, постепенно снижая концентрацию с 8 М до 4 М, чтобы полностью избавиться от примесей титана. ^{43}Sc элюировали 4 мл 0,1 М HCl и сразу загружали на колонку с катионообменной смолой SCX, чтобы

сконцентрировать ^{43}Sc в небольшом объеме, откуда смывали ^{43}Sc в 700 мкл 4,8 М NaCl + 0,13 М HCl (рН 0–0,5).

Также выделение радионуклидов скандия может осуществляться с помощью катионообменных смол. В работе [91] раствор концентрированной серной кислоты после растворения мишени из диоксида титана разбавляли водой и загружали на Dowex 50W-X8, предварительно промытую 2 М HCl . После вымывания титана 2 М HNO_3 элюировали ^{47}Sc в смеси 4 М HCl + 0,1 М HF с выходом 98%. Аналогичное выделение ^{47}Sc с использованием нескольких колонок катионообменной смолы AG 50W-X4 и элюентом 4 М HCl + 0,1 М HF провели в работе [92].

В работе [93] для выделения ^{47}Sc из мишени диоксида титана использовали Dowex 1x8 с элюентом 0,4 М HF + 0,06 М HNO_3 аналогично генераторному разделению [73]. Мишень растворяли в концентрированной плавиковой кислоте. После разбавления раствор загружали на Dowex 1x8 в 1 М HF , в этой среде на колонке сорбировались как титан, так и скандий. Скандий элюировали раствором 0,4 М HF + 0,06 М HNO_3 и после упаривания в среде 5М HCl растворяли в 0,1 М соляной кислоте, загружали на катионообменную смолу Dowex 50x8 и элюировали ^{47}Sc в 3 мл ацетатного буфера.

Процедура для выделения ^{47}Sc из титановой мишени с использованием трибутилфосфата (ТБФ) была предложена в работе [94]. Авторы использовали ТБФ сорбированный на силикагеле, в 10 М соляной кислоте Sc(III) удерживался данным экстрагентом, а титан постепенно вымывался. Затем скандий элюировали в 0,1 М HCl с общим выходом 97,7% (рисунок 1.7).

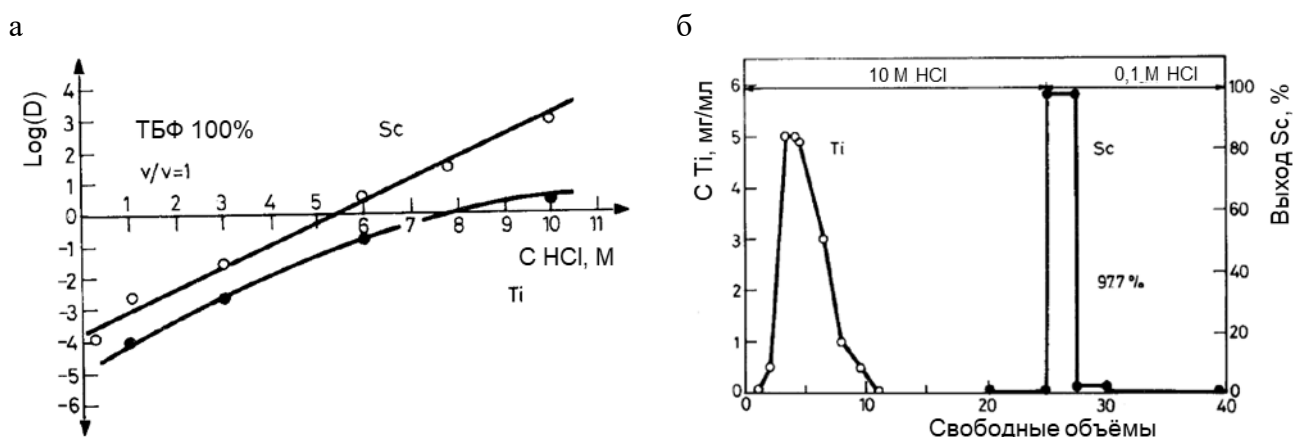


Рис. 1.7. Исследования выделения ^{47}Sc из облучённой титановой мишени с помощью трибутилфосфата: (а) коэффициенты распределения D , (б) кривая элюирования Ti(IV) и Sc(III) [94]

1.6 Выделение радионуклидов титана из скандиевых мишеней

В работе [62] предложено использовать смолу Zr resin для «грубой» очистки ^{44}Ti от мишенного материала скандия, при загрузке в 6 М HCl 93% скандия вымывается из колонки, а оставшийся скандий вымывается в дополнительных 20 мл 6 М HCl. ^{44}Ti можно элюировать с выходом 95% в 35 мл 0,65 М H_2O_2 + 6 М HCl.

В работах [95,96] ^{45}Ti выделяли из скандиевой мишени. Скандиевую фольгу растворяли в 6 М HCl, добавляли каплю концентрированной HNO_3 для окисления Ti(III) до Ti(IV) и переводили раствор в 6 М HCl трехкратным упариванием и повторным растворением. Далее пропускали полученный раствор через катионит AG 50Wx8, ^{45}Ti элюировался в 6 М HCl, скандий смывали раствором 4 М HCl + 0,1 М HF. Выход составил 75-90%.

Выделить ^{44}Ti из скандиевой мишени можно также с помощью анионообменных смол и растворов соляной кислоты [74,97]. Так в работе [97] предложен двухстадийный метод выделения ^{44}Ti из облучённой мишени металлического скандия (рисунок 1.8). Метод основан на ионообменной хроматографии. На первой стадии проводят грубое выделение ^{44}Ti из основного материала мишени посредством сорбции ^{44}Ti на анионообменной смоле AG 1x8 в концентрированной HCl. Коэффициент разделения $^{44}\text{Ti}/\text{Sc}$ на этой стадии составил $10^2 - 10^3$. Затем проводят второй этап, смывая ^{44}Ti в 4 М HCl и пропуская полученный раствор через катионообменную смолу AG 50Wx8, на которой удерживается остаточное количество скандия. Данный метод обеспечивает выход ^{44}Ti 90–97% с общим коэффициентом разделения $\text{Ti}/\text{Sc} \geq 10^6$.

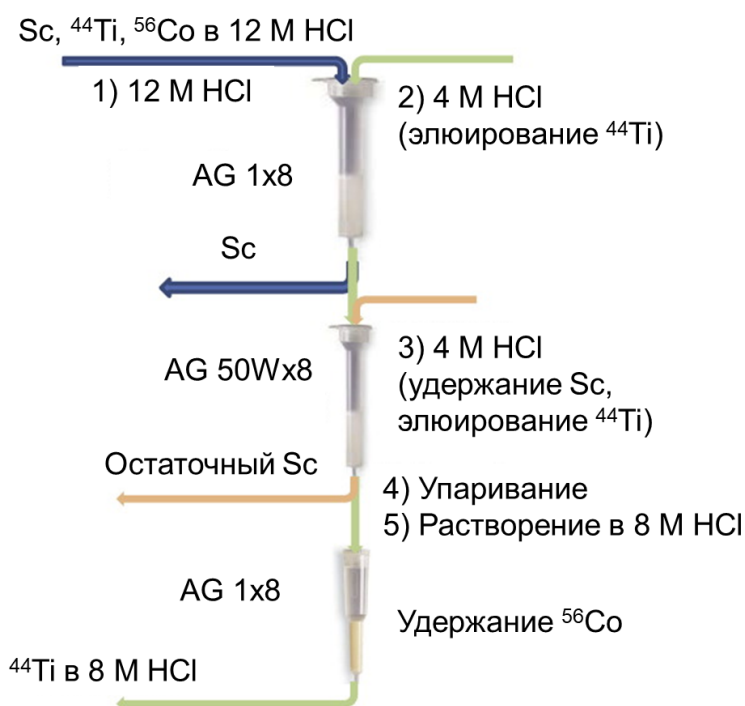


Рис. 1.8. Схема химического выделения ^{44}Ti из облучённой мишени ^{nat}Sc [97]

1.7 Поведение ионов Ti(IV) и Sc(III) в водных растворах

Ti(IV) является легко гидролизуемым ионом, согласно [98] катион Ti^{4+} может существовать в водных растворах с высокой кислотностью ($[H^+] > 2-5$ М). Хотя нахождение Ti(IV) в менее кислых средах в форме $Ti(OH)_2^{2+}$ или в форме титанил-иона TiO^{2+} по-разному интерпретируются в различных источниках, но образование осадка $Ti(OH)_4$ при $pH > 2-3$, а также наличие промежуточных гидролизных форм в интервале $0,01 \text{ М} < [H^+] < 8 \text{ М}$ в целом согласуются, хотя и наблюдаются противоречия в соотношении гидролизных форм [98–101]. Диаграмма распределения гидроксокомплексов Ti(IV) от кислотности среды [98] представлена на рисунке 1.9.

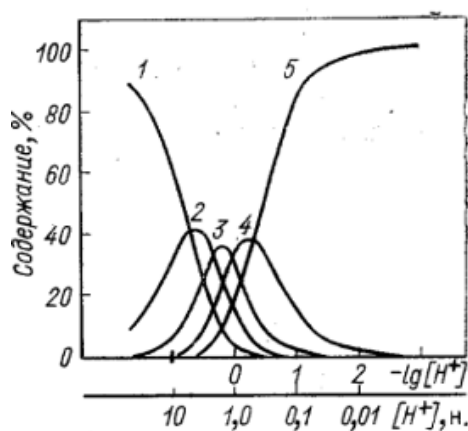


Рис. 1.9. Диаграмма распределения гидроксокомплексов Ti(IV) от кислотности среды:
1 — Ti^{4+} , 2 — $Ti(OH)^{3+}$, 3 — $Ti(OH)_2^{2+}$, 4 — $Ti(OH)^+$, 5 — $Ti(OH)_0$ [98]

Sc(III) также является склонным к гидролизу ионом, в разбавленных растворах ($C(Sc^{3+}) \leq 1 \times 10^{-3}$) существует в виде гидратированных мономерных ионов [102]. Диаграмма распределения гидроксокомплексов Sc(III) от кислотности среды [98] представлена на рисунке 1.10.

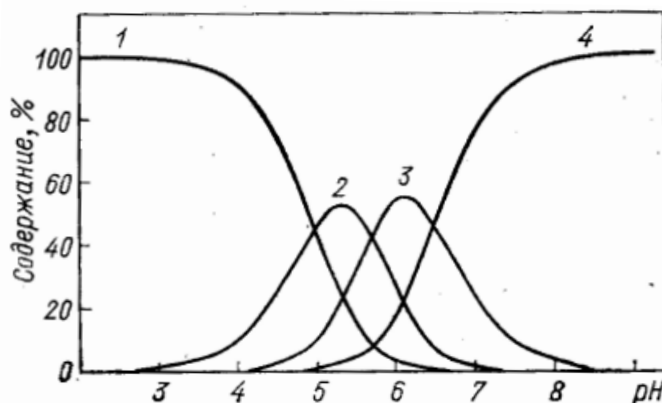


Рис. 1.10. Диаграмма распределения гидроксокомплексов Sc(III) от кислотности среды:
1 — Sc^{3+} , 2 — $ScOH^{2+}$, 3 — $Sc(OH)^+$, 4 — $Sc(OH)_3$ [98]

В растворах с $\text{pH} > 3$ Sc(III) претерпевает гидролиз, который проходит по многоступенчатой схеме, а при $\text{pH} > 4$ возможно образование псевдоколлоидов. При этом введение в раствор оксалатных или цитратных анионов смещает образование псевдоколлоидов в менее кислую зону $\text{pH} > 6$, а присутствие PO_4^{3-} ионов – наоборот, в более кислую с $\text{pH} > 3$, что может быть связано с низкой растворимостью фосфата скандия ($\text{PP ScPO}_4 = 3,4 \cdot 10^{-6}$) [102].

В водных растворах скандий образует комплексные соединения с органическими кислотами и другими соединениями с активными кислород- и азотсодержащими группами. В книге [102] сведены полученные в литературе константы устойчивости комплексов скандия при различных соотношениях Me:L , данные из отдельных работ отличаются вследствие разных условий и методов проведения экспериментов. Некоторые константы устойчивости комплексов скандия с уксусной, щавелевой и лимонной кислотами представлены в таблице 1.3.

Таблица 1.3. Константы устойчивости комплексов скандия с органическими кислотами [102]

Кислота	Ионная сила	Me:L	$\lg \beta$
Уксусная	0,1 М	1:1	3,46
		1:2	6,05
		1:3	8,83
Щавелевая	0,2 М	1:1	7,80
		1:2	13,85
		1:3	18,95
Лимонная	0,2 М	1:1	11,36
		1:2	19,81

С щавелевой и лимонной кислотами скандий образует отрицательно заряженные комплексы состава $[\text{Sc}(\text{Ox})_2]^-$, $[\text{Sc}(\text{Ox})_3]^{3-}$ и $[\text{Sc}(\text{Cit})_2]^{3-}$ соответственно [103].

Ti(IV) также образует комплексные соединения с данными органическими кислотами. Константы устойчивости комплексов $[\text{Ti}(\text{OH})_2\text{Ox}]^{2-}$ и $[\text{Ti}(\text{OH})_2(\text{Ox})_2]^{2-}$ составляют $\lg \beta_1 = 7,90$ и $\lg \beta_2 = 13,24$ соответственно [104]. Также сообщается об исследованиях комплексов титана с лимонной [105] и аскорбиновой [106] кислотами, в которых получены константы устойчивости отрицательно заряженных комплексов Ti^{4+} с данными органическими лигандами, однако в данных исследованиях в качестве источника титана служил TiCl_4 , а эксперименты проводили в инертной атмосфере для предотвращения гидролиза хлорида титана, что позволило изучить в кислой среде ($\text{pH} < 5$) соединения без частично гидролизованных форм $\text{Ti}(\text{OH})_2^{2+}$. Распределение форм комплексов Ti(IV) с анионами лимонной [105] и аскорбиновой [106] кислотами в зависимости от кислотности среды представлено на рисунках 1.11 и 1.12 соответственно. Однако данные для комплексов Ti(IV) с анионами аскорбиновой и лимонной кислот получены в специфических условиях (TiCl_4 , инертная атмосфера) и не позволяют провести корректное сравнение с данными для комплексов $\text{Ti}(\text{OH})_2^{2+}$ с анионами щавелевой кислоты.

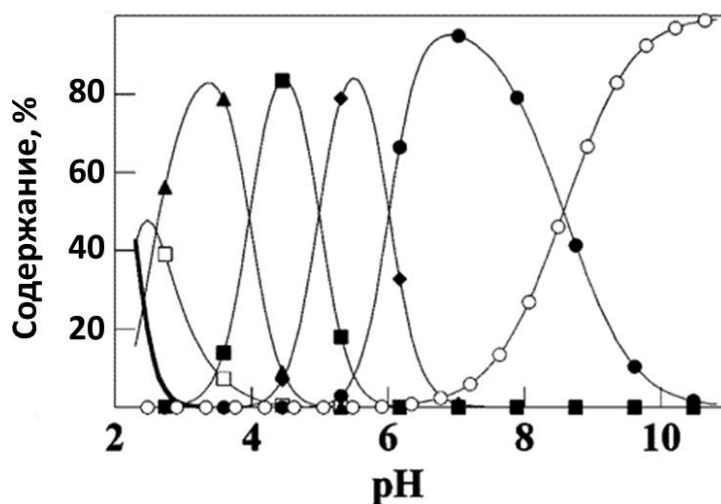


Рис. 1.11. Диаграмма распределения комплексов $Ti(IV)$ с цитрат анионами (cit^{4-}) от кислотности среды: (—) $Ti^{4+}(aq)$; ($\square$) $[Ti(Hcit)]^+$; ($\blacktriangle$) $[Ti(H_2cit)_3]^{2-}$; ($\blacksquare$) $[Ti(H_2cit)(Hcit)_2]^{4-}$; ($\blacklozenge$) $[Ti(Hcit)_2(cit)]^{6-}$; ($\bullet$) $[Ti(cit)_3]^{8-}$; ($\circ$), $[Ti(OH)_2(cit)_2]^{6-}$ [105]

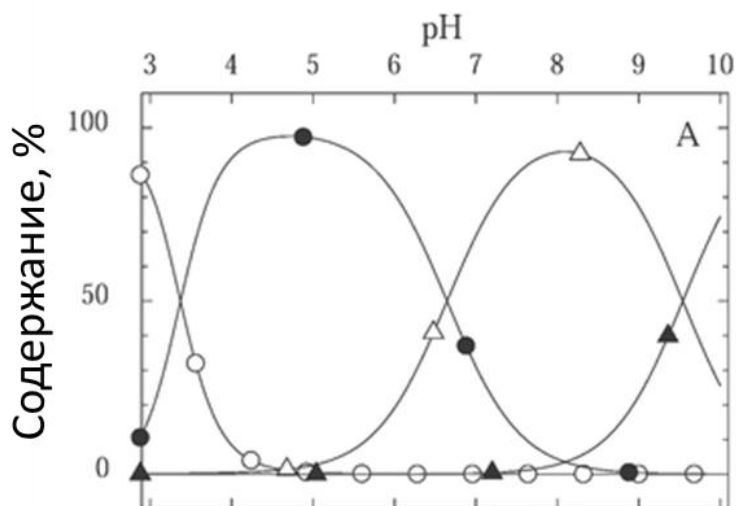
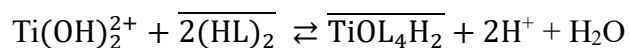


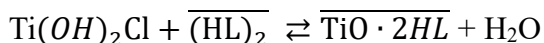
Рис. 1.12. Диаграмма распределения комплексов $Ti(IV)$ с анионами аскорбиновой кислоты (asc^{2-}) от кислотности среды: ($\circ$) $[Ti(asc)_2]^0$; ($\bullet$) $[Ti(asc)_3]^{2-}$; (Δ) $[Ti(asc)_2(OH)_2]^{2-}$; ($\blacktriangle$) $[Ti(asc)(OH)_4]^{2-}$ [106]

1.8 Экстракция $Ti(IV)$ и $Sc(III)$ растворами фосфорорганических соединений

В работе [107] была исследована экстракция $Ti(IV)$ из растворов соляной кислоты в растворы Д-2-ЭГФК в керосине и бензоле. Было показано, что при низкой кислотности водной фазы ($[H^+]$ до 3 М) экстракция проходит по реакции катионного обмена:



А при высокой кислотности за счёт сольватации:



Зависимость коэффициентов распределения D от концентрации HCl имеет V – образную кривую с минимумом в области 3 М HCl, что связано со сменой механизма экстракции.

Высокие степени извлечения E для Ti(IV) и Sc(III) в Д-2-ЭГФК были получены при экстракции из растворов HCl, HNO₃ и HClO₄ [108].

При экстракции в 100% ТБФ повышение концентрации кислот HCl или HNO₃ приводит к увеличению коэффициентов распределения для Sc(III), который эффективно экстрагируется из растворов HCl, начиная с 6 М и 10 М HNO₃ [109]. При этом для Ti(IV) наблюдается слабая экстракция в ТБФ при концентрации HCl < 8 М [110]. Также процесс разделения Ti(IV) и Sc(III) в контексте выделения радионуклидов с применением ТБФ был рассмотрен в разделе 1.5 (см. рисунок 1.7).

Экстракция Sc(III) в раствор 0,01 М ТОРО в керосине была достаточно высокой в диапазоне 1-6 М HCl, а в случае HNO₃ постепенно снижалась при увеличении концентрации HNO₃ с 1 М до 6 М [111]. Для Ti(IV) наблюдаются низкие значения степени экстракции в области 2-4 М HCl, а также увеличение коэффициентов распределения при возрастании концентрации HCl до 8 М [110].

Согласно [112] коэффициенты распределения для скандия выше, чем для титана в системах Д-2-ЭГФК – 3 М HNO₃; ТБФ – 4-12 М HCl/1-14 М HNO₃; ТОФО – 4-8 М HCl/1-6 М HNO₃.

В работе [110] было показано, что сольватные числа для Ti(IV) при экстракции в ТБФ и ТОФО из растворов соляной кислоты равны двум: TiOCl₂·2ТБФ и TiOCl₂·2ТОФО. При экстракции Sc(III) в ТОРО из растворов HNO₃ сообщается о сольватном числе 3 (Sc(NO₃)₃·3ТОФО) [111,113].

1.9 Заключение из обзора литературы

Таким образом, радиофармпрепараты на основе радионуклидов скандия активно исследуются в настоящее время и демонстрируют высокий потенциал. ⁴⁴Sc является перспективным ПЭТ радионуклидом.

Генераторный способ получения ⁴⁴Sc обеспечивает большую РНЧ по сравнению с прямым получением благодаря отсутствию изомерной примеси ^{44m}Sc. Материнский радионуклид ⁴⁴Ti может быть получен облучением скандиевой мишени природного изотопного состава по реакции

$^{45}\text{Sc}(p,2n)^{44}\text{Ti}$, однако требуется длительное время облучения и высокая интенсивность пучка для наработки активности в медицинских количествах. Использование генератора $^{44}\text{Ti}/^{44}\text{Sc}$ позволит получать необходимое количество ^{44}Sc на ежедневной основе независимо от работы циклотрона как для исследовательских работ, так и в медицинских целях.

Предложенные генераторные схемы относятся к генераторам прямого типа и либо являются неэффективными с точки зрения разделения генераторной пары, либо требуют дополнительных стадий концентрирования и очистки элюата для применения полученного ^{44}Sc в мечении компонентов радиофармпрепаратов.

Ti(IV) и Sc(III) образуют отрицательно заряженные комплексы с щавелевой, лимонной, аскорбиновой и фосфорной кислотами, что потенциально может быть использовано для их разделения в анионообменных системах.

Высокое извлечение Sc(III) в ТОФО и ТБФ наблюдается при меньшей концентрации кислот HCl и HNO_3 , чем для Ti(IV) , что потенциально может быть использовано для создания генератора обратного типа.

На основании анализа литературных данных были сформулированы цель и задачи настоящего исследования, направленного на разработку эффективных методов генераторного получения ^{44}Sc с высокой радионуклидной чистотой в форме, пригодной для синтеза радиофармпрепаратов.

2 Экспериментальная часть

2.1 Реактивы и оборудование

Для экспериментов по жидкость-жидкостной экстракции использовали:

- N-метил-N,N,N-триоктиламмоний хлорид (Aliquat 336, Acros Organics);
- ди(2-этилгексил)фосфорную кислоту (Д-2-ЭГФК, Sigma-Aldrich);
- три-н-октилфосфиноксид (ТОФО, Sigma-Aldrich);
- трибутилфосфат (ТБФ, Acros Organics).

Для приготовления органических растворов использовали толуол в качестве растворителя.

В работе использовали следующие ионообменные смолы на основе сополимера стирола и дивинилбензола:

- Dowex 1×8 (100-200 меш и 200-400 меш, Cl⁻-форма, Sigma-Aldrich);
- Dowex 50×8 (200-400 меш, H⁺-форма, Sigma-Aldrich),

а также экстракционно-хроматографические смолы, где на полимерный носитель нанесён экстрагент:

- TEVA resin (размер частиц: 100-150 мкм, экстрагент – Aliquat 336, Cl⁻-форма, TrisKem);
- Ln-resin (размер частиц: 100-150 мкм, экстрагент – Д-2-ЭГФК, TrisKem);
- ТК200 (размер частиц: 100-150 мкм, экстрагент – ТОФО, TrisKem);
- ТБФ-resin (размер частиц: 100-150 мкм, экстрагент – ТБФ, TrisKem).

Раствор ⁴⁴TiCl₄ в 4 М HCl был получен от ЗАО Циклотрон.

Авторадиографические исследования проводили с использованием системы Perkin Elmer Cyclone Plus и соответствующего программного обеспечения.

Измерения значений pH растворов проводили с помощью pH-метра Econix-Expert Expert-001 с использованием комбинированного pH-электрода InLab Flex-Micro Mettler Toledo.

Перемешивание образцов проводили с помощью шейкеров Biosan Multi-Vortex V-32 – для эппендорфов, Biobase BJPX-VW – для флаконов на 5 мл, Biosan Multi Bio RS-24 для эппендорфов и флаконов на 5,10 и 50 мл.

Нагрев образцов осуществляли в термошейкере Allsheng MS-100.

Для ускорения осаждения сорбента и расслоения фаз использовали центрифуги Eppendorf Centrifuge 5418 для эппендорфов и Beckman Coulter Allegra X-30R Centrifuge для флаконов на 5 и 50 мл.

Взвешивание реагентов проводили на аналитических весах GR-200 A&D.

2.2 γ -спектроскопические измерения и расчёт активности радионуклидов

Радиоактивность образцов измеряли методом гамма-спектрометрии с использованием HPGe-детектора GR3818 Canberra или HPGe-детектора GC3020 Canberra. Обработку спектров проводили с помощью программного обеспечения SpectraLine (ЛСПМ, Россия). Для определения активности ^{44}Ti использовались характеристические γ -линии при 67,9 кэВ (93,0 %) и 78,3 кэВ (96,8 %), а для ^{44}Sc – γ -линии при 1157,0 кэВ (99,9 %).

Для определения количества ^{44}Sc в образцах, где в качестве источника ^{44}Sc использовали предварительно выделенный из генератора препарат, использовали поправку на распад для учёта распада ^{44}Sc за время измерения. Корреляция (2.1) между активностью и количеством отсчётов в пике

$$A_{\text{Sc}}(t) = A_{\text{Sc}}^m e^{-\lambda_{\text{Sc}} t} = \left(\frac{dN}{dt} \right) \frac{1}{\varepsilon \eta} \frac{t_R}{t_L} \quad (2.1)$$

была использована в интегральной форме (2.2):

$$A_{\text{Sc}}^m = \frac{N}{\varepsilon \eta} \frac{t_R}{t_L} \frac{\lambda_{\text{Sc}}}{(1 - e^{-\lambda_{\text{Sc}} t_R})} = \frac{N}{\varepsilon \eta} \frac{t_R}{t_L T_{\text{Sc}}}, \quad (2.2)$$

где A_{Sc} и A_{Sc}^m – активности в любой момент времени и в начале измерения соответственно; λ_{Sc} – постоянная распада ^{44}Sc ; η – интенсивность характеристической γ -линии при 1157 кэВ; N – количество отсчётов; ε – эффективность детектора для данной энергии γ -квантов; t_R и t_L – реальное и живое время измерения; $T_{\text{Sc}} = \frac{(1 - e^{-\lambda_{\text{Sc}} t_R})}{\lambda_{\text{Sc}}}$ – временной параметр, зависящий от распада ^{44}Sc во время измерения. Затем активность ^{44}Sc пересчитывали на момент выделения измеряемого образца.

Для расчёта количества ^{44}Sc в экспериментах по определению коэффициентов распределения (D и Kd) Ti(IV) и Sc(III), где использовали ^{44}Ti в равновесии с ^{44}Sc , также применили поправку на распад ^{44}Ti . Распределение ионов Ti(IV) и Sc(III) между фазами при их разделении нарушало равновесие, и для отдельно взятой фазы значения A_{Sc} и A_{Sc}^m вычисляли по уравнениям (2.3) и (2.4):

$$A_{\text{Sc}}(t) = \frac{\lambda_{\text{Sc}}}{\lambda_{\text{Sc}} - \lambda_{\text{Ti}}} A_{\text{Ti}}^m (e^{-\lambda_{\text{Ti}} t} - e^{-\lambda_{\text{Sc}} t}) + A_{\text{Sc}}^m e^{-\lambda_{\text{Sc}} t} = \left(\frac{dN}{dt} \right) \frac{1}{\varepsilon \eta} \frac{t_R}{t_L}, \quad (2.3)$$

$$A_{\text{Sc}}^m = \frac{N}{\varepsilon \eta} \frac{t_R}{t_L T_{\text{Sc}}} - \frac{\lambda_{\text{Sc}}}{\lambda_{\text{Sc}} - \lambda_{\text{Ti}}} A_{\text{Ti}}^m \left(\frac{T_{\text{Ti}}}{T_{\text{Sc}}} - 1 \right), \quad (2.4)$$

где A_{Ti}^m – активность ^{44}Ti в начале измерения; λ_{Ti} – константа распада ^{44}Ti . Поскольку $t_R \ll \frac{1}{\lambda_{Ti}}$, т.е. распадом ^{44}Ti можно пренебречь, параметр $T_{Ti} = \frac{(1-e^{-\lambda_{Ti}t_R})}{\lambda_{Ti}}$ практически равен t_R . Наконец, значение активности ^{44}Sc A_{Sc}^s в момент разделения фаз было получено из соотношения:

$$A_{Sc}^m = \frac{\lambda_{Sc}}{\lambda_{Sc} - \lambda_{Ti}} A_{Ti}^s (e^{-\lambda_{Ti}\Delta t} - e^{-\lambda_{Sc}\Delta t}) + A_{Sc}^s e^{-\lambda_{Sc}\Delta t}, \quad (2.5)$$

где A_{Ti}^s – активность ^{44}Ti в момент разделения фаз ($A_{Ti}^s \approx A_{Ti}^m$); Δt – время, прошедшее между разделением фаз и началом измерения образца на γ -спектрометре.

2.3 Определение коэффициентов распределения D для систем жидкость-жидкостной экстракции

Органические фазы готовили путем растворения экстрагентов Aliquat 336, Д-2-ЭГФК, ТОФО или ТБФ в толуоле до достижения необходимой концентрации раствора. Перед экстракцией органический раствор предварительно уравнивали с раствором соответствующей водной фазы, не содержащей Ti(IV) и Sc(III). 500 мкл органической фазы добавляли в коническую пробирку типа Эппендорф объемом 1,5 мл к такому же объему добавленной водной фазы (соотношение фаз 1:1).

Пробирки встряхивали на шейкере со скоростью 3000 об/мин не менее 5 минут (Biosan V-32) для экспериментов, где концентрация неорганической кислоты была выше 0.1 М. Для экспериментов с Aliquat 336 и разбавленными водными растворами кислот перемешивание проводили на шейкере Biosan Multi Bio RS-24 в течение 15 минут в режиме 90 rpm 15 sec. – 90deg. 15 sec., vibro 5 deg. – 5 sec во избежание образования устойчивой эмульсии при интенсивном перемешивании.

После завершения перемешивания органическую и водную фазы разделяли центрифугированием в течение 10 секунд. После этого из обеих фаз отбирали аликвоты по 400 мкл для определения активности радионуклидов методом γ -спектроскопии.

Значения коэффициента извлечения E и коэффициента распределения D рассчитывали по следующим уравнениям:

$$E = \frac{A^O}{A^O + A^A} \times 100\%; \quad (2.6)$$

$$D = \frac{A^O}{A^A}, \quad (2.7)$$

где A^O и A^A – активности радионуклидов в органической и водной фазах соответственно.

2.3.1 Коэффициенты распределения D в системах на основе фосфорорганических соединений

Определялись коэффициенты распределения Sc(III) и Ti(IV), экстрагированных из растворов HCl и HNO₃ в диапазоне концентраций кислот от 0,1 до 9 М. Образец водной фазы содержал 0,2 кБк ⁴⁴Ti в равновесии с ⁴⁴Sc. В качестве органических фаз использовались растворы 1,5 М Д-2-ЭГФК, 1,8 М ТБФ и 0,1 М ТОФО в толуоле.

Для ТБФ и ТОФО была изучена зависимость D Sc(III) и Ti(IV) от концентрации экстрагента, которую варьировали в диапазонах 0,18–3,67 М и 0,01–0,18 М соответственно. Как и ранее, в каждую водную фазу вносили 0,2 кБк ⁴⁴Ti в равновесии с ⁴⁴Sc. Для экспериментов по экстракции ТБФ водной фазой служил 9 М раствор HCl. В случае ТОФО исследовались растворы 6,3 М HCl и 9 М HNO₃.

Также были проведены эксперименты по экстракции генераторного ⁴⁴Sc (см. раздел 2.7.5) растворами ТБФ и ТОФО в тех же концентрационных диапазонах. Очищенный ⁴⁴Sc получали из колонки Dowex 50×8 путем пропускания 6,3 М раствора HCl, который затем служил водной фазой для экстракции ТБФ. Для экспериментов с ТОФО ⁴⁴Sc элюировали из колонки Dowex 50×8 буферным раствором 0,5 М NH₄OAc (pH 4) с последующим упариванием досуха и переводом в раствор 0,1 М HNO₃ или 3 М HCl. В начале экстракции каждый образец водной фазы содержал около 1 кБк ⁴⁴Sc.

2.3.2 Коэффициенты распределения D Ti(IV) и Sc(III) в системах на основе Aliquat 336

Коэффициенты распределения в системе на основе Aliquat 336 определялись аналогично пункту 2.3.1. При изучении зависимости D Ti(IV) и Sc(III) от концентраций соляной и азотной кислот в диапазоне от 0,1 до 9 М использовали 1 М раствор Aliquat 336 в толуоле.

При исследовании возможности экстракции Ti(IV) и Sc(III) в 0,25М Aliquat 336 из растворов комплексообразующих кислот в качестве водных фаз использовали смеси 1·10⁻³ М HCl с 0,1М щавелевой, лимонной, уксусной, аскорбиновой или ортофосфорной кислотой.

Для ортофосфорной, аскорбиновой и лимонной кислот были исследованы зависимости D Ti(IV) и Sc(III) от кислотности водных фаз, которые регулировались путём изменения концентрации соляной кислоты. Диапазоны исследованных концентраций представлены в таблице 2.1.

Таблица 2.1. Диапазоны концентраций соляной кислоты в исследованных водных фазах при определении коэффициентов распределения D $Ti(IV)$ и $Sc(III)$ в системах на основе Aliquat 336 с комплексообразующими агентами

Комплексообразующий агент	Начальная концентрация HCl	Конечная концентрация HCl
0,001M H_3Cit	0	0,1
0,05M H_3PO_4	0,005M	0,02M
0,05M H_2Asc	0,0075	0,035

Для аскорбиновой и лимонной кислот также были исследованы растворы с добавлением 0.05M NaCl. Добавление 0.05M NaCl в водную фазу предотвращало образование устойчивой эмульсии при интенсивном перемешивании фаз. Для этого на этапе предварительного насыщения органической фазы и на этапе экстракции к водным фазам добавляли раствор 1M NaCl до достижения необходимой концентрации.

2.4 Многостадийное разделение ^{44}Ti и ^{44}Sc методом жидкость-жидкостной экстракции

Экстракционные системы 1,8 М ТБФ – 7 М HCl, 0,18 М ТОФО – 3 М HCl и 0,18 М ТОФО – 0,1 М HNO_3 были дополнительно исследованы в многостадийном экстракционном разделении ^{44}Sc и ^{44}Ti . В данных системах ионы $Sc(III)$ в основном экстрагировались, в то время как ионы $Ti(IV)$ оставались в водной фазе.

Для каждого этапа экстракции брали равные объемы водной и органической фаз по 2 мл. Исходный водный раствор с добавлением 1 кБк ^{44}Ti в равновесии с ^{44}Sc добавляли к соответствующему органическому раствору в полипропиленовом флаконе на 5 мл. Образец встряхивали и затем разделяли полученные органическую и водную фазы, как описано в разделе 2.3. Активность радионуклидов в органической A_{11}^O и водной фазах A_{11}^A измеряли методом γ -спектроскопии, а значение коэффициента экстракции E_{11} рассчитывали по уравнению (2.6). Затем органическую и водную фазы приводили в контакт со свежей порцией водного и органического растворов соответственно (рис. 2.1 а) и аналогичным образом получали два набора значений A_{12}^O , A_{12}^A , E_{12} и A_{21}^O , A_{21}^A , E_{21} .

Вертикальные и горизонтальные линии на схеме, представленной на рис. 2.1, соответствуют стадиям и потокам. Для выбранных систем экстракции был изучен процесс разделения в прямоточном режиме, включающий два потока и четыре стадии (рис. 2.1б).

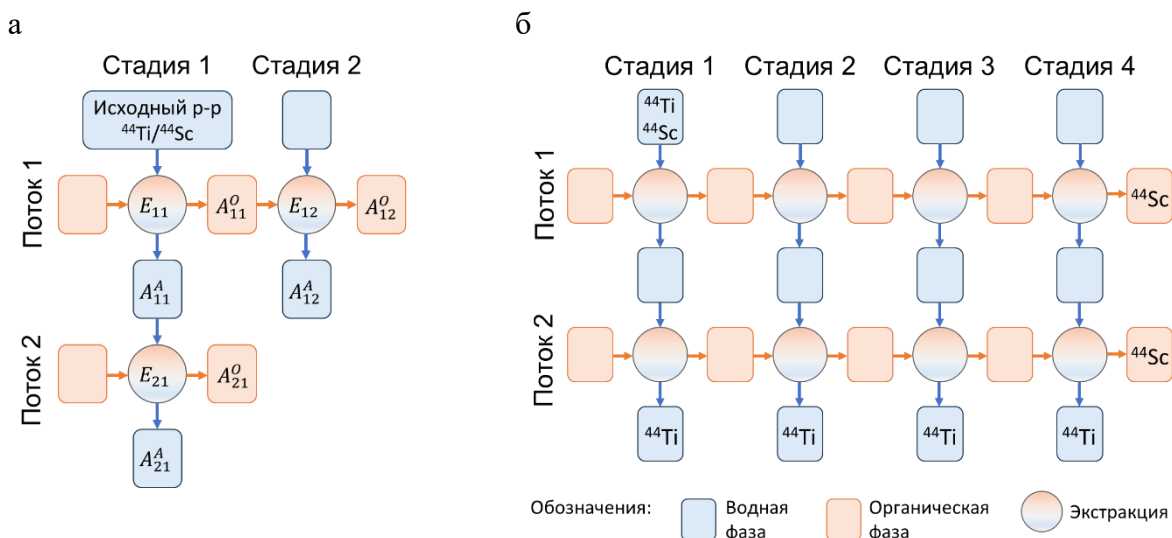


Рис. 2.1. Схема многоступенчатого разделения ^{44}Sc и ^{44}Ti : а – три начальные стадии экстракции; б – реализованная в работе схема разделения, включающая 2 потока по 4 стадии

Для регенерации ^{44}Ti из систем ТБФ – HCl и ТОФО – HCl водные фазы от стадий 1-3 (суммарно содержат $>99,9\%$ ^{44}Ti) объединяли и добавляли концентрированную соляную кислоту до конечной концентрации HCl 9 моль/л. Из полученного раствора дважды экстрагировали ^{44}Ti в органический раствор 0,18 М ТОФО, предварительно насыщенный с 9 М HCl, (ОФ:ВФ = 1:12 для регенерации из системы на основе ТБФ, и 1:24 для системы на основе ТОФО). Две органические фазы объединяли и трижды проводили реэкстракцию ^{44}Ti в 1 М HCl, (ОФ:ВФ = 4:1 для регенерации из системы на основе ТБФ, и 2:1 для системы на основе ТОФО).

2.5 Реэкстракция ^{44}Sc из растворов фосфорорганических экстрагентов

Полученный в соответствии с многоступенчатой процедурой разделения ^{44}Sc (рис. 2.1б) подвергали реэкстракции равным объемом деионизированной воды или буферных растворов NH_4OAc с концентрацией ацетат-ионов 0,5 М. Значения pH буферных растворов варьировались от 2,7 до 10. Условия эксперимента по реэкстракции аналогичны эксперименту по определению коэффициентов распределения D, описанному в разделе 2.3. Разделенные фазы анализировали методом γ -спектроскопии, контролируя значения pH водных фаз после реэкстракции.

2.6 Определение коэффициентов распределения Kd в статических условиях

Для определения коэффициентов распределения Kd Ti(IV) и Sc(III) с ионообменными и экстракционно-хроматографическими смолами водную фазу известного объема встряхивали во флаконе с навеской смолы в течение необходимого времени, после чего центрифугировали

флаконы для осаждения частиц смолы, водную фазу фильтровали через кварцевую вату и отбирали аликвоту известного объёма, которую измеряли на гамма-спектрометре. Параллельно проводили аналогичные действия с контрольным образцом, к которому не добавляли навеску смолы. K_d рассчитывали по формуле:

$$K_d = \frac{A_0 - A_s}{A_s} \times \frac{V}{m}, \quad (2.8)$$

где: A_0 – удельная активность аликвоты раствора в контрольном образце, A_s – удельная активность аликвоты раствора исследуемого образца после сорбции, V – объём раствора в миллилитрах, m – масса смолы в граммах.

2.6.1 Коэффициенты распределения K_d с экстракционно-хроматографическими смолами и соляной или азотной кислотами

Навеску исследуемой смолы массой $30,0 \pm 0,5$ мг помещали во флакон на 5 мл, добавляли 2,4 мл исследуемого раствора кислоты и перемешивали на шейкере Biosan Multi Bio RS-24 в течение 60 минут в режиме 90 rpm 15 sec. – 90deg. 15 sec., vibro 5 deg. – 5 sec. Далее флаконы центрифугировали и отбирали 1,9 мл раствора. После предварительного насыщения к оставшимся 500 мкл раствора добавляли 0,2 кБк ^{44}Ti в равновесии с ^{44}Sc в 1,9 мл исследуемого раствора кислоты и перемешивали в том же режиме в течение 60 минут. Далее флаконы центрифугировали, пропускали водную фазу через фильтр и отбирали аликвоту 2,2 мл и измеряли на гамма-спектрометре.

2.7 Хроматографические системы на основе анионообменников с элюентами на основе щавелевой кислоты

2.7.1 Кинетика сорбции Ti(IV) на смолах:

Исходный раствор ^{44}Ti в HCl выпаривали и перерастворяли в 0,005 М H_2Ox . Аликвоту полученного раствора объёмом 500 мкл измеряли на гамма-спектрометре, а затем добавляли к образцу, содержащему 50 мг исследуемой смолы в растворе смеси соляной и щавелевой кислот, таким образом, чтобы общий объём раствора в полученном образце составил 4 мл, а концентрация H_2Ox и HCl соответствовала исследуемому раствору. Образец перемешивали с помощью шейкера Biosan Multi Bio RS-24 в режиме 90 rpm 15 sec. – 90deg. 15 sec., vibro 5 deg. – 5 sec и запускали отсчёт времени. Сразу после смешивания отбирали первую аликвоту объёмом 600 мкл, так чтобы она содержала суспензию частиц смолы. Образец сразу возвращали на шейкер. Последующие аликвоты отбирали через 2,5, 6, 10 и 30 мин. Каждую аликвоту центрифугировали сразу после отбора для осаждения частиц смолы, из неё отбирали 500 мкл раствора и измеряли его на гамма-спектрометре. Полученную активность сравнивали с

активностью исходной аликвоты и рассчитывали долю ^{44}Ti , оставшегося в растворе на момент отбора пробы, и долю ^{44}Ti , сорбированного смолой.

2.7.2 Определение статической сорбционной емкости TEVA

Для получения раствора стабильного Ti(IV) образец титановой металлической стружки растворяли в концентрированной соляной кислоте. К полученному фиолетовому раствору Ti(III) добавляли несколько капель HClO_4 для окисления Ti^{3+} до Ti^{4+} , что приводило к обесцвечиванию раствора. Полученный раствор Ti(IV) выпаривали и повторно растворяли в известном объеме 10 М HCl . Полученный раствор с известной концентрацией Ti(IV) разбавляли щавелевой кислотой и деионизированной водой, после чего использовали для создания требуемой концентрации Ti(IV) в образце. Концентрацией Ti(IV) из раствора ^{44}Ti пренебрегали.

Раствор исходного ^{44}Ti выпаривали и повторно растворяли в 0,1 М HCl . Для приготовления каждого образца смешивали необходимое количество раствора Ti(IV) , соляной и щавелевой кислот, добавляли аликвоту ^{44}Ti и разбавляли водой до конечного объема раствора 40 мл. К полученным растворам добавляли по $50 \pm 0,5$ мг смолы TEVA без предварительной подготовки и оставляли на шейкере. На следующий день образцы центрифугировали для осаждения частиц смолы и отбирали по 20 мл раствора без частиц смолы. Полученные растворы измеряли на гамма-спектрометре и рассчитывали количество Ti(IV) , оставшегося в растворе и сорбированного смолой TEVA.

К «контрольному» образцу навеску смолы не добавляли, остальные этапы эксперимента проводили аналогично. Расчет количества сорбированного и оставшегося в растворе Ti(IV) проводили относительно «контрольного» образца. По полученным данным строили кривую насыщения и определяли статическую сорбционную емкость.

2.7.3 Коэффициенты распределения K_d в статических условиях

Коэффициенты распределения K_d определяли аналогично процессу, описанному в пункте 2.6, но без предварительного насыщения смол. Для расчета коэффициентов распределения K_d Sc(III) использовали элюат с генераторной колонки на основе Dowex 1×8 (см. раздел 2.7.4). Для расчета K_d Ti(IV) исходный раствор ^{44}Ti в HCl упаривали и перерастворяли ^{44}Ti в растворе 0,005М $\text{H}_2\text{Ox} + 0,065\text{М HCl}$. Аликвоты полученных растворов разбавляли раствором 0,005М $\text{H}_2\text{Ox} + 0,065\text{М HCl}$ до общего объема 650 мкл. К полученным растворам добавляли $30,0 \pm 0,5$ мг испытуемой смолы TEVA resin/Dowex 1×8 (за исключением образцов «контроля») без предварительной подготовки. Образцы помещали на шейкер на двое суток для исследования K_d Ti(IV) и на 3 часа для исследования Sc(III) . Образцы центрифугировали для осаждения частиц

смолы, затем отбирали аликвоту раствора без смолы и измеряли её на гамма-спектрометре. Коэффициенты распределения K_d рассчитывали по формуле (2.8).

2.7.4 Подготовка и элюирование модельных генераторных колонок $^{44}\text{Ti}/^{44}\text{Sc}$

Смолы предварительно замачивали в деионизованной воде и переносили суспензию смолы в стеклянную колонку с внутренним диаметром 6 мм. Для генераторной колонки на основе Dowex 1×8 100-200 меш объем смолы составлял 3 мл, высота 110 мм; Dowex 1×8 200-400 меш – 2,4 мл, высота 85 мм; TEVA – 2,7 мл, высота 95 мм. Далее колонки промывали 10 мл H_2O и 10 мл 0,1 М H_2Ox .

Исходный раствор ^{44}Ti в HCl упаривали и повторно растворяли в 3 мл 0,1 М H_2Ox . Полученный раствор загружали в колонку со смолой. Активность ^{44}Ti , загруженного в колонку Dowex 1×8 100-200 меш, составляла 4,2 кБк; Dowex 1×8 200-400 меш – 2,5 кБк; и TEVA, 6 кБк. Далее колонку промывали 40 мл 0,065 М HCl + 0,005 М H_2Ox (элюент 1).

Элюирование колонки осуществлялось раствором элюента 1. В случае генераторных колонок на основе TEVA и Dowex 1×8 100-200 меш элюент подавался под действием силы тяжести, а для колонки на основе Dowex 200-400 меш использовался перистальтический насос. Для Dowex 100-200 меш объем элюента составлял 40-50 мл на одно элюирование, скорость элюирования 1 мл/мин (скорость потока = 35 мм/мин); для Dowex 200-400: 20-30 мл, 0,36 мл/мин (13 мм/мин); для TEVA: 5 мл, 0,4 мл/мин (14 мм/мин). Элюат ^{44}Sc собирали в эппендорфы фракциями по 1 мл. Каждую фракцию измеряли на гамма-спектрометре. Полученные значения активности пересчитывали с учётом поправок на распад ^{44}Sc на момент начала элюирования и строили кривые элюирования.

Элюирование проводили не чаще одного раза в сутки.

Для моделирования длительного использования генераторных систем на основе Dowex 1×8 и TEVA проводили серию элюирований, где объём элюента 1 на каждое элюирование составил от 200 до 350 мл в случае Dowex 1×8 и 100 мл для TEVA. Общий объем элюента для Dowex 1×8 100-200 меш составил 1450 мл за 5 элюирований и 600 мл для TEVA за 6 элюирований. Элюат собирали во флаконы фракциями по 50 мл. Элюат из каждой элюции объединяли и упаривали до объема 50 мл, выдерживали не менее 2 суток и измеряли на гамма-спектрометре для определения проскока ^{44}Ti .

После каждого элюирования распределение радиоактивности в генераторной колонке визуализировали методом цифровой авторадииграфии. Для контроля зоны локализации радиоактивности в колонке использовали неподвижную метку ^{152}Eu , сорбированного на

силикагеле. Метку крепили на внешней стороне корпуса каждой колонки выше слоя сорбента. Метка оставалась неподвижной относительно смолы на протяжении всего исследования. В случае генераторной колонки с Dowex 1×8 100-200 меш перед закреплением метки ^{152}Eu было пропущено 550 мл элюента, для TEVA и Dowex 1×8 100-200 меш метка была закреплена до загрузки ^{44}Ti в генераторную колонку.

Смещение зоны локализации активности ΔH в исследуемых генераторных колонках в зависимости от общего объёма V , пролитого через колонку элюента, оценивали по цифровым автордиограммам, рассчитывая расстояние между центрами пятен, соответствующих неподвижной метке ^{152}Eu и $^{44}\text{Ti}/^{44}\text{Sc}$ в колонке (рис. 2.2а):

$$\Delta H_V = H_0 - H_V \quad (2.9)$$

Растяжение зоны локализации K оценивали, рассчитывая отношение длины L и ширины B пятна $^{44}\text{Ti}/^{44}\text{Sc}$ в колонке на автордиограмме (рис 2.2б):

$$K_V = \frac{L_V}{B_V} \quad (2.10)$$

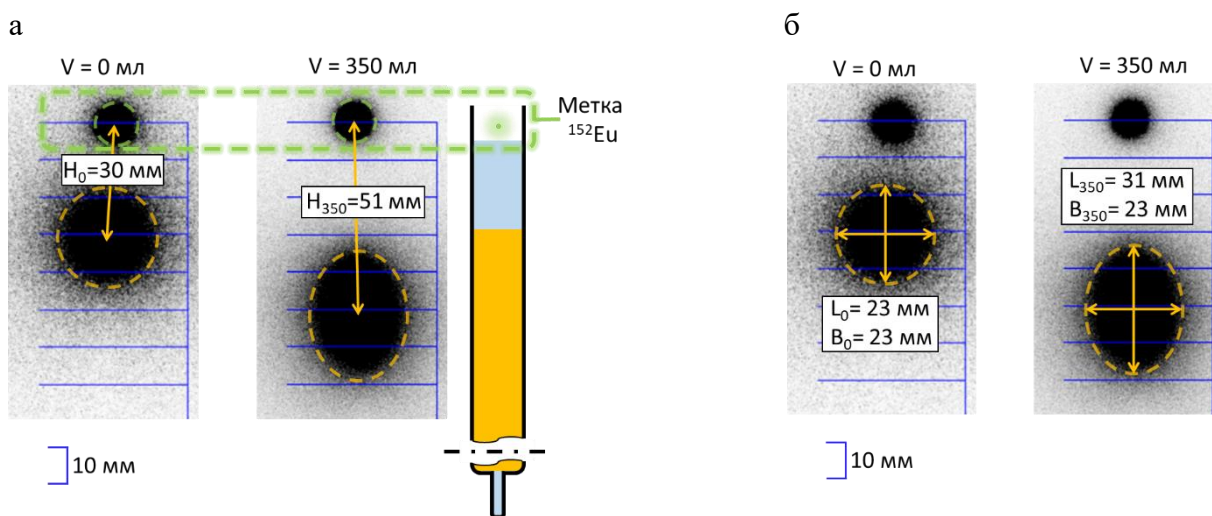


Рис. 2.2. Оценка изменения зоны локализации активности в генераторной колонке по цифровой автордиографии: а – смещение ΔH ; б – растяжение K

2.7.5 Подготовка и элюирование лабораторной генераторной колонки

Лабораторная колонка с TEVA была подготовлена аналогично модельным колонкам, внутренний размер колонки составил 3,5 мм, объем смолы 1 мл, высота 100 мм, активность ^{44}Ti 75 кБк, скорость потока под действием силы тяжести 0,26 мл/мин (27 мм/мин). Перед загрузкой ^{44}Ti смолу предварительно насыщали элюентом 1. К 150 мкл раствора 75 кБк ^{44}Ti в элюенте 1 добавили 15 мг смолы TEVA и поместили на шейкер на 2 часа, после чего содержимое эппендорфа загрузили на колонку так, что 15 мг смолы, сорбиравшей ^{44}Ti , осели в верхнем слое

генераторной колонки. Далее колонку промыли 20 мл элюента 1, собирая элюат от загрузки и промывки.

Элюирования проводили элюентом 1 по 3 мл на каждое элюирование не чаще 1 раза в сутки. Для экспериментов с ^{44}Sc элюат собирали фракциями по 0,5 мл, а для построения кривых элюирования – фракциями по $0,1 \pm 0,02$ мл. Каждую фракцию измеряли на гамма-спектрометре. Полученные значения активности пересчитывали с учётом поправок на распад ^{44}Sc на момент начала элюирования.

Для измерения проскока ^{44}Ti элюат повторно измеряли на гамма-спектрометре не менее, чем через 1 неделю после элюирования. Зону локализации активности внутри генераторной колонки контролировали методом автордиографии аналогично модельным колонкам относительно неподвижной метки ^{152}Eu (пункт 2.7.5).

2.7.6 Очистка полученного ^{44}Sc от щавелевой кислоты

Очистку от оксалат-ионов проводили по методике, предложенной в работе [75]. Для этого использовали дополнительную колонку, которую заполняли катионообменной смолой Dowex 50- $\times$ 8 ($h=30$ мм), предварительно уравновешенной в 4М HCl . Колонку промывали 10 мл деионизованной воды, затем загружали фракции ^{44}Sc в элюате с генератора и промывали 10 мл деионизованной воды.

^{44}Sc элюировали 0,5 М NH_4OAc $\text{pH}=4,0$. Элюат собирали в эппендорфы фракциями по 0,5 мл и измеряли на гамма-спектрометре. Наиболее активные фракции использовали в экспериментах с ^{44}Sc . При необходимости перевести ^{44}Sc в другую среду раствор упаривали и перерастворяли в необходимом растворе кислоты, после чего доводили pH с помощью концентрированного аммиака.

После элюирования колонку с Dowex 50- $\times$ 8 последовательно промывали 1 мл H_2O , 3 мл 4 М HCl . И оставляли до следующей очистки, которую начинали с промывания колонки 10 мл H_2O , после чего на колонку можно было повторно загружать ^{44}Sc в элюате с генератора.

2.7.7 Расчёты равновесного состава растворов элюентов на основе смесей соляной и уксусной кислот

Равновесные составы растворов в статических условиях, содержащих Ti(IV) или Sc(III) , были рассчитаны для смесей щавелевой и соляной кислот различных концентраций, для которых известны коэффициенты распределения D Ti(IV) и Sc(III) из литературных данных[74].

Расчеты выполнены с использованием программного обеспечения для построения диаграмм составов Hyperquad (HySS)[114]. Для расчёта состава комплексов Ti(IV) были

использованы константы устойчивости комплексов $[\text{Ti}(\text{OH})_2\text{Ox}]^0$ и $[\text{Ti}(\text{OH})_2\text{Ox}_2]^{2-}$, установленные в работе [104]. Данные для остальных комплексов, включая комплексы скандия, были взяты из базы данных констант равновесия HYDRA[115]. При расчёте pH растворов с заданными концентрациями щавелевой и соляной кислот предполагалось, что диссоциация соляной кислоты проходит полностью, а щавелевая кислота диссоциирует частично по первой ступени ($\text{pK}_{a1} = 1,23$). Общая концентрация Ti(IV) в растворах составляла $4,2 \cdot 10^{-5}$ М, а Sc(III) — $6,38 \cdot 10^{-12}$, что соответствует 185 МБк ^{44}Ti в равновесии с ^{44}Sc в растворе объёмом 20 мл.

2.8 Мечение ^{44}Sc компонентов РФЛП

2.8.1 Синтез комплексов ^{44}Sc -DOTA для оценки влияния природы буферного раствора

Возможность образования комплексов ^{44}Sc -DOTA в исследуемых буферных растворах изучали, используя в качестве источника ^{44}Sc элюат с генераторной колонки с TEVA (см. раздел 2.7.5), прошедший процедуру очистки от щавелевой кислоты (см. раздел 2.7.6). 0,5 мл ^{44}Sc в 0,5 М NH_4OAc , pH = 4,0 упаривали, перерастворяли в 150 мкл 0,1М HCl и разбавляли деионизованной водой до 1,5 мл. Полученный раствор помещали в ультразвуковую ванну на 10 минут.

Буферные растворы готовили из 0,1М растворов кислот (H_2Ox , H_3Cit , H_2Asc , HOAc), добавляя небольшими порциями концентрированный аммиак до достижения pH = $4,05 \pm 0,05$.

К 480 мкл исследуемого буферного раствора добавляли 30 мкл ^{44}Sc в 0,01М HCl и ставили на термошейкер в режиме 90°C – 200 об/мин на 5 минут. После того, как образец нагреется, добавляли 5,2 мкл раствора 0,01М DOTA, интенсивно перемешивали, возвращали в термошейкер и засекали время. В заданные временные точки отбирали аликвоты по 15 мкл раствора для анализа методом ТСХ. Контрольный образец, к которому не добавляли раствор DOTA, также нагревали на термошейкере в режиме 90°C – 200 об/мин в течение 5 минут, после чего отбирали аликвоту для анализа.

Для анализа полученных комплексов методом ТСХ использовали систему 10% NaOAc-MeOH = 1:1 (V:V), силикагель (SiO_2/Al). ТСХ пластины готовили в виде полосок длиной 10 см и шириной 1,5 см, линию старта проводили на расстоянии 1,5 см от края. Полоски предварительно насыщали раствором элюента и просушивали. Аликвоту исследуемого раствора наносили на линию старта и помещали пластины в стакан с элюентом. Флаконы закрывали крышками и ждали, когда фронт элюента поднимется до уровня 0-0,5 см от верхнего края пластины.

Экспонирование полученных хроматограмм и установление распределения активности на хроматографической полоске проводили методом цифровой автордиографии. Хроматограммы

экспонировали в течение 1 часа. Для проведения количественного анализа в некоторых случаях полученные хроматограммы разрезали на участки одинаковой геометрии и проводили измерения на гамма-спектрометре. Количественный анализ РХЧ полученных комплексов методом гамма-спектрометрии давал сходящиеся результаты с анализом методом цифровой авторадииографии (рис. 2.3).

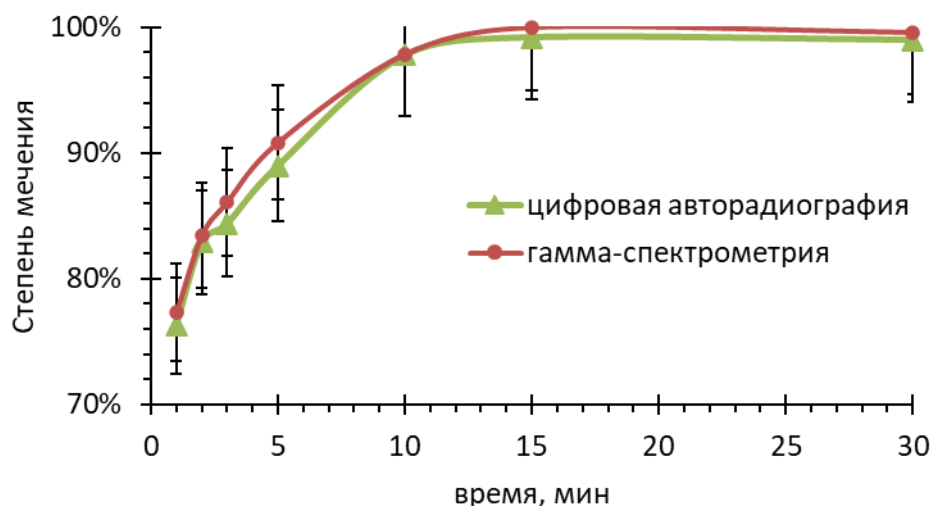
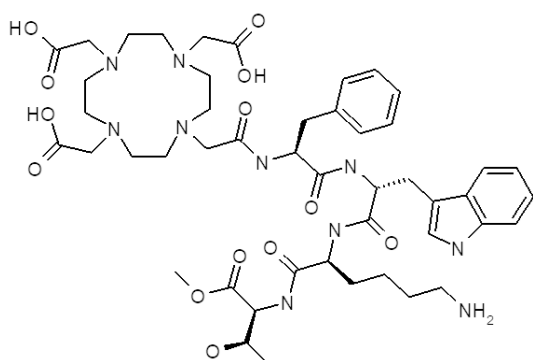


Рис. 2.3. Зависимость РХЧ полученного комплекса от времени нагрева, рассчитанная на основе данных гамма-спектрометрии и цифровой авторадииографии

2.8.2 Мечение компонентов РФЛП ^{44}Sc с лабораторного генератора на основе TEVA

Конъюгаты DOTA-P (рис. 2.4) были синтезированы в Институте химических реактивов (ИРЕА) НИЦ «Курчатовский институт».

а) DOTA-P1: DOTA-Phe-D-Trp-Lys-Thr



б) DOTA-P2: DOTA-Thz-Phe-D-Trp-Lys-Thr

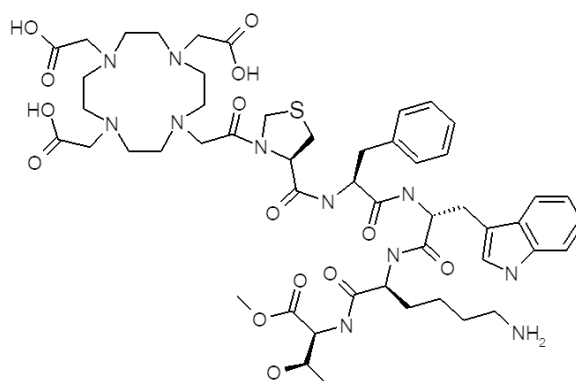
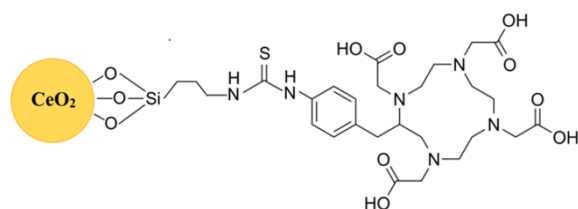
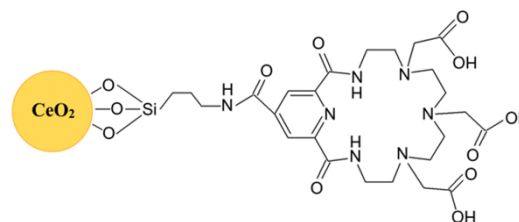


Рис. 2.4. Структурные формулы конъюгатов: (а) DOTA-P1 и (б) DOTA-P2 [116]

Для синтеза комплексов скандия с конъюгатами коротких пептидов DOTA-P1 и DOTA-P2 к 0,5 мл ^{44}Sc , прошедшего стадию подготовки к реакции комплексообразования (0,5 М NH_4OAc ,

pH = 4,0), добавляли 14 мкл 4 мкМ $\text{Sc}(\text{NO}_3)_3$ для создания итоговой концентрации $1 \cdot 10^{-7}$ М и необходимое количество 0,002 М водного раствора DOTA-P. Необходимый pH раствора устанавливали добавлением концентрированных HCl или NaOH. Полученный раствор помещали на термошейкер при 90°C на 20 мин. Степень мечения комплексов определяли методом ТСХ (неподвижная фаза – целлюлоза, элюент – 0,01 М EDTA) [116].

Конъюгаты наночастиц CeO_2 с модифицированной (3-аминопропил)триэтоксисиланом (APTES) поверхностью CeO_2 -APTES-DOTA и CeO_2 -APTES-L2 (L2: 6,9,12-трис(трет-бутоксикарбонилметил)-2,16-диоксо-3,6,9,12,15,21-гексаазабицикло [15.3.1] геникоза1(21),17,19-триен-19-карбоновая кислота) были синтезированы коллегами на кафедре Радиохимии МГУ имени М.В. Ломоносова. Синтез комплексов проводили в 0,1 М HN_4OAc pH = 6 при 90°C в течении 30 мин ($C_{\text{Sc(III)}} = 1 \times 10^{-9}$ М; $C_{\text{конъюгат}} = 0,1$ г/л). Степень мечения определяли, отделяя маточный раствор от образца при центрифугировании. Маточный раствор измеряли на гамма-спектрометре и сравнивали его активность с контрольным образцом [117].

а) CeO_2 -APTES-DOTAб) CeO_2 -APTES-L2Рис. 2.5. Конъюгаты наночастиц: (а) CeO_2 -APTES-DOTA и (б) CeO_2 -APTES-L2[117]

2.8.3 Мечение DOTA ^{44}Sc из экстракционных систем ТБФ – HCl и ТОФО – HCl

Раствор ^{44}Sc в разбавленной HCl, полученный после реэкстракции в рамках многоступенчатого разделения $^{44}\text{Ti}/^{44}\text{Sc}$ с экстрагентами ТБФ и ТОФО (разделы 2.4 – 2.5), трижды промывали толуолом для удаления возможных органических примесей. Далее 500 мкл раствора ^{44}Sc смешивали с 500 мкл 0,5 М NH_4OAc для создания буферной среды. pH раствора довели до 4, добавляя 3 М NaOH. Затем добавляли хелатор DOTA до конечной концентрации 10^{-4} М. Образцы нагревали при 90 °C в течение 15 минут.

Радиохимическую чистоту ^{44}Sc -DOTA оценивали с помощью тонкослойной хроматографии (iTLC-SG (Agilent Technologies), элюент 0,04 М NH_4OAc (pH = 5) : MeOH = 1:1, $R_f(\text{свободный } ^{44}\text{Sc}) = 0$, $R_f(^{44}\text{Sc-DOTA}) = 0,9$ [68]). Анализ хроматограмм проводили с помощью методов цифровой автордиографии и гамма-спектрометрии аналогично разделу 2.8.1.

3 Результаты и обсуждение

3.1 Разделение ^{44}Ti и ^{44}Sc за счёт анионного обмена в средах щавелевой кислоты

Генераторы $^{44}\text{Ti}/^{44}\text{Sc}$ на основе анионообменных смол с элюентами на основе щавелевой кислоты в настоящее время являются наиболее эффективными и проработанными системами (см. раздел 1.4). В работе [74] были подробно изучены растворы смесей соляной и щавелевой кислот для разделения Ti(IV) и Sc(III) на анионообменной смоле AG 1×8, в результате было предложено 3 раствора для создания генераторной системы: 1) $0,005 \text{ H}_2\text{Ox} + 0,065 \text{ HCl}$ (далее элюент 1); 2) $0,025 \text{ H}_2\text{Ox} + 0,125 \text{ HCl}$ (элюент 2); 3) $0,1 \text{ H}_2\text{Ox} + 0,2 \text{ HCl}$ (элюент 3). Логично предположить, что данные растворы могут быть использованы и с другими анионообменниками в тех же целях. Aliquat 336 является широко применяемым экстрагентом, работающим по механизму анионного обмена. Данный экстрагент используется в экстракционно-хроматографической смоле TEVA. При исследовании радиационной стойкости ионных жидкостей Aliquat 336 продемонстрировал стабильность при поглощении дозы гамма-излучения до 100 кГр [118], что говорит о возможности использования смол на его основе для радионуклидного генератора $^{44}\text{Ti}/^{44}\text{Sc}$.

В данной работе рассмотрен механизм взаимодействия Ti(IV) и Sc(III) с анионообменниками в щавелевокислых средах, а также изучена возможность использования экстракционно-хроматографической смолы TEVA для разделения ^{44}Ti и ^{44}Sc по данному механизму.

3.1.1 Выбор элюента

3.1.1.1 Расчёт состава равновесного раствора элюента, механизм разделения Ti(IV) и Sc(III)

В существующей литературе не уделялось внимания химическим основам работы предлагаемых генераторных систем $^{44}\text{Ti}/^{44}\text{Sc}$. В настоящем разделе предпринята попытка объяснить механизм разделения Ti(IV) и Sc(III) на анионообменных смолах в элюентах, предложенных для AG 1×8, с учетом данных об их физико-химических свойствах. Для этого состав исследованных в работе [74] растворов был рассчитан на основе констант устойчивости комплексов Ti(IV) и Sc(III) с учётом концентраций щавелевой и соляной кислот, а также создаваемой ими кислотности среды.

Расчеты показали, что в условиях растворов предлагаемых элюентов для титана (см. таблицы П1, П3, П5) преобладают нейтральные и отрицательно заряженные формы комплексов: $\text{Ti(OH)}_2\text{Ox}^0$ и $[\text{Ti(OH)}_2\text{Ox}_2]^{2-}$. Для скандия (см. таблицы П2, П4, П6) преобладают положительно

заряженные формы ScHOx^{2+} и ScOx^+ , при этом с ростом pH увеличивается доля отрицательно заряженной формы ScOx_2^- . Таким образом, для процессов, протекающих в генераторе $^{44}\text{Ti}/^{44}\text{Sc}$ на основе анионообменных смол, ключевым является содержание форм $[\text{Ti}(\text{OH})_2\text{Ox}_2]^{2-}$ и ScOx_2^- .

В рассматриваемом диапазоне концентраций соляная кислота является, прежде всего, регулятором pH, поскольку хлорид-анионы образуют комплекс $[\text{Ti}(\text{OH})_2\text{Cl}_2]^0$ в значительно меньших количествах, чем $\text{Ti}(\text{OH})_2\text{Ox}^0$ и, следовательно, оказывают незначительное влияние на соотношение отрицательно и нейтрально заряженных форм титана. В свою очередь, оксалат-ионы играют ключевую роль в образовании ионов, взаимодействующих со смолой. С повышением pH щавелевая кислота диссоциирует, высвобождая оксалат-анионы, что приводит к увеличению доли отрицательно заряженных оксалатных комплексов как $\text{Ti}(\text{IV})$, так и $\text{Sc}(\text{III})$.

Согласно значениям коэффициентов распределения [74] в рассматриваемых растворах наблюдается удерживание обоих катионов. Но в случае $\text{Sc}(\text{III})$, согласно расчётам, преобладающей формой является катион ScHOx^{2+} , что приводит к существенно более низким значениям K_d . Удержание титана на смоле наблюдается в тех растворах, где доля отрицательно заряженных форм $[\text{Ti}(\text{OH})_2\text{Ox}_2]^{2-}$ больше или сопоставима с количеством нейтральной формы $\text{Ti}(\text{OH})_2\text{Ox}^0$. При этом концентрация удерживаемого смолой иона $[\text{Ti}(\text{OH})_2\text{Ox}_2]^{2-}$ при сорбции из раствора может быть восполнена за счет равновесия $\text{Ti}(\text{OH})_2\text{Ox}^0 + \text{Ox}^{2-} \rightleftharpoons [\text{Ti}(\text{OH})_2\text{Ox}_2]^{2-}$.

Оптимальными растворами для разделения $\text{Ti}(\text{IV})$ и $\text{Sc}(\text{III})$ на основе анионообменных смол должны быть те, в которых присутствует значительная доля отрицательно заряженных форм титана, а доля отрицательно заряженных форм скандия мала. На рисунке 3.1 показано процентное содержание суммы отрицательно заряженных форм титана и скандия в растворах смесей соляной и щавелевой кислот. Расчеты показывают, что концентрация нейтральных форм скандия пренебрежимо мала. В растворах, обеспечивающих количественное удерживание титана с $K_d > 1000$, взаимодействие скандия со смолой становится заметным ($K_d > 5$) [74] уже при его содержании в виде отрицательно заряженных форм более 0,1%. Содержание форм $\text{Ti}(\text{IV})$ и $\text{Sc}(\text{III})$ в предложенных в работе [74] элюентах приведено в таблице 3.1.

Таблица 3.1. Рассчитанные молярные доли катионных, анионных и нейтральных форм $\text{Ti}(\text{IV})$ и $\text{Sc}(\text{III})$ в растворах элюентов, предложенных для $\text{AG I} \times 8$

Ион	Форма	Элюент 1 0,005 М H_2Ox + 0,065 М HCl	Элюент 2 0,025 М H_2Ox + 0,125 М HCl	Элюент 3 0,1 М H_2Ox + 0,2 М HCl
$\text{Ti}(\text{IV})$	Анионная	33,86%	45,09%	57,70%
	Нейтральная	65,68%	54,70%	42,21%
	Катионная	0,46%	0,21%	0,09%
$\text{Sc}(\text{III})$	Анионная	0,09%	0,07%	0,07%
	Катионная	99,91%	99,93%	99,93%

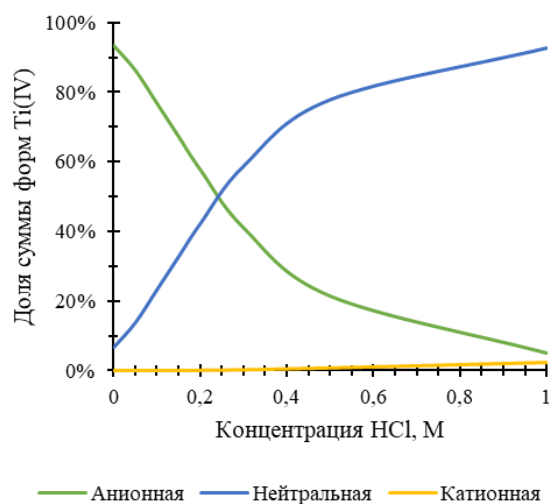
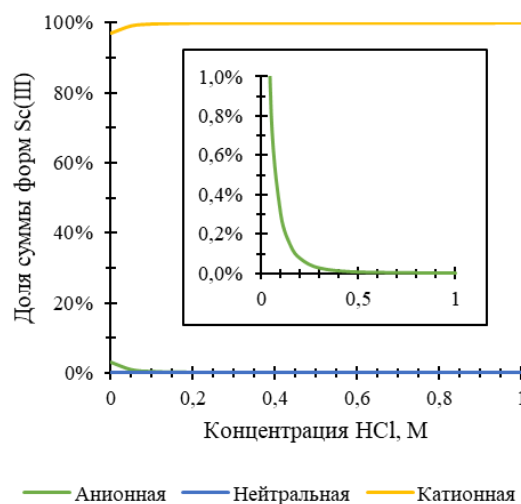
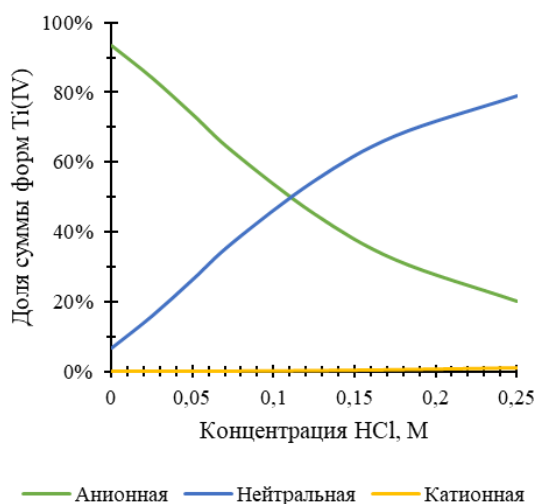
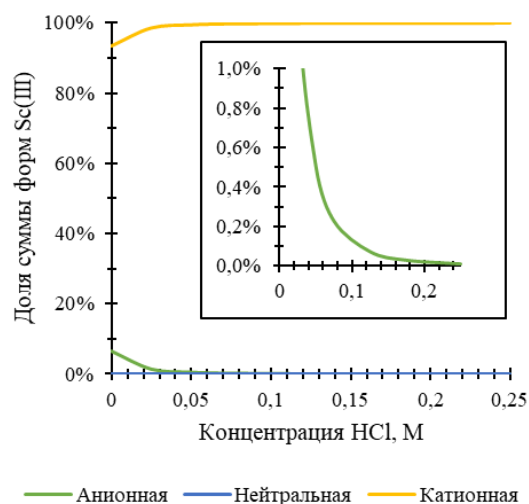
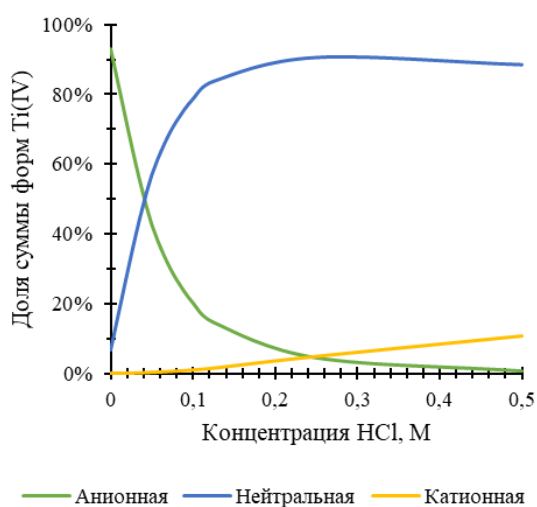
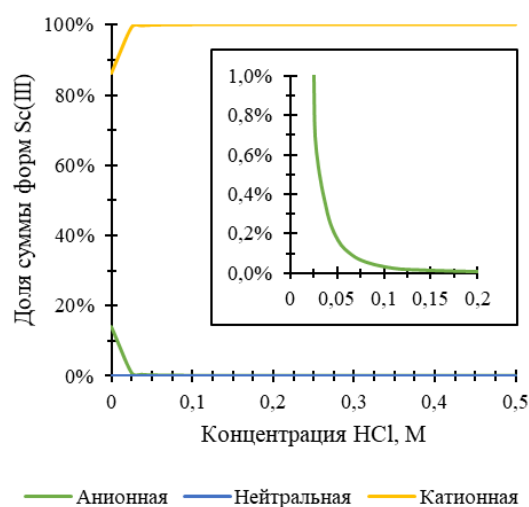
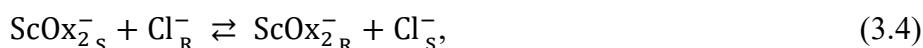
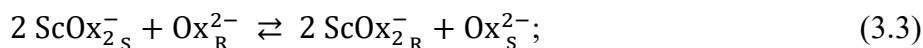
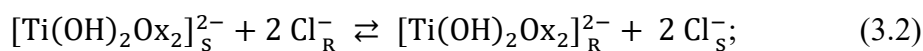
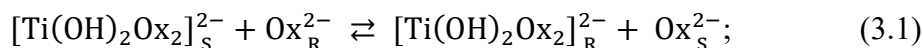
а Формы Ti(IV) в среде 0,1 М H₂Oxб Формы Sc(III) в среде 0,1 М H₂Oxв Формы Ti(IV) в среде 0,025 М H₂Oxг Формы Sc(III) в среде 0,025 М H₂Oxд Формы Ti(IV) в среде 0,005 М H₂Oxе Формы Sc(III) в среде 0,005 М H₂Ox

Рис. 3.1. Результаты расчётов доли суммы анионных, нейтральных и катионных форм Ti(IV) (а, в, д) и Sc(III) (б, г, е) в среде 0,1 М H₂Ox (а, б), 0,025 М H₂Ox (в, г) и 0,005 М H₂Ox в зависимости от концентрации HCl

Таким образом, взаимодействие Ti(IV) и Sc(III) с анионитом можно описать следующими реакциями:



где индексы S и R обозначают водную фазу и фазу анионообменника соответственно.

Поскольку концентрация $[\text{Ti}(\text{OH})_2\text{Ox}_2]^{2-}$ и ScOx_2^{-} определяется в первую очередь концентрацией кислот в водной фазе, то разделение Ti(IV) и Sc(III) в предложенных для смолы AG 1×8 элюентах может быть осуществлено и в других системах, работающих по принципу анионного обмена. Таким образом, элюенты, предложенные в работе [74], являются оптимальным решением для разделения Ti(IV) и Sc(III) в средах щавелевой кислоты за счёт анионного обмена.

Так, в данной работе для создания генератора $^{44}\text{Ti}/^{44}\text{Sc}$ на основе смолы TEVA были использованы предложенные для AG 1×8 элюенты без дополнительных исследований зависимости коэффициентов распределения от концентрации добавленной соляной кислоты. Позднее коэффициенты распределения Ti(IV) и Sc(III) на смоле TEVA в растворе 0,1 М H_2Ox в зависимости от концентрации HCl были исследованы в работе [76], где показано, что в случае элюента на основе 0,1 М H_2Ox необходимо использовать смесь с 0,2М HCl, как это было ранее показано для AG 1×8 [74].

3.1.1.2 Коэффициенты распределения

Для выбора элюента были определены коэффициенты распределения K_d Ti(IV) и Sc(III) на TEVA в статических условиях в среде элюентов 1-3 (рисунок 3.2). Полученные данные говорят о высоком удержании Ti(IV) на смоле и низкой сорбции Sc(III) из элюента для каждого из трёх растворов. Таким образом, данные элюенты пригодны для создания генераторной системы с экстракционно-хроматографической смолой TEVA. Различия находятся в пределах погрешности измерений и не позволяют однозначно выбрать наиболее подходящий элюент исходя из значений K_d .

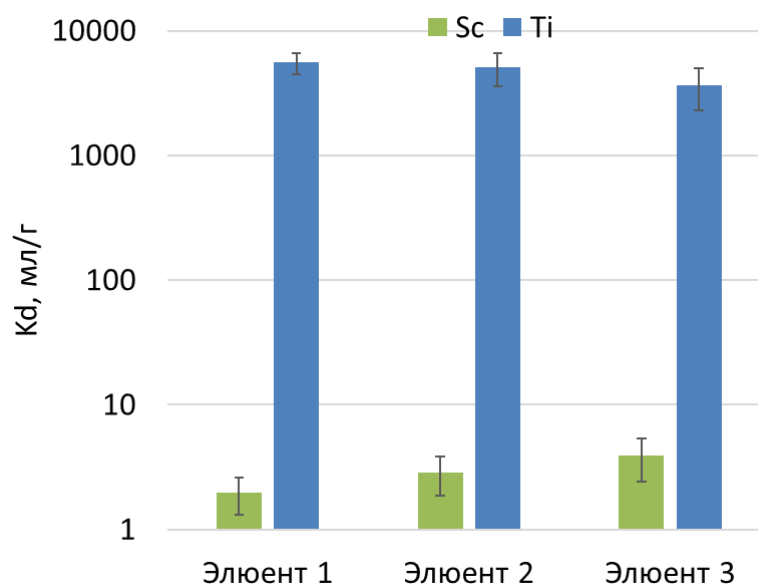


Рис. 3.2. Коэффициенты распределения K_d $Ti(IV)$ и $Sc(III)$ на TEVA в статических условиях в среде элюентов 1 ($0,005 H_2Ox + 0,065 HCl$); 2 ($0,025 H_2Ox + 0,125 HCl$); 3 ($0,1 H_2Ox + 0,2 HCl$)

Большее количество отрицательно заряженных комплексов $Ti(IV)$ содержится в элюенте 3, в то же время, данный элюент содержит большое количество щавелевой кислоты, которая может конкурировать с лигандами за связывание скандия [75] при дальнейшем введении ^{44}Sc в состав РФЛП. Элюент 1, напротив, содержит меньшее количество кислот, но и меньшее количество отрицательно заряженных комплексов $Ti(IV)$. Поэтому при дальнейшем выборе раствора проводилось сравнение данных двух элюентов.

3.1.1.3 Кинетика сорбции $Ti(IV)$ из щавелевокислых растворов на TEVA

Для элюентов 1 и 3 была исследована скорость сорбции $Ti(IV)$ на TEVA. Зависимость доли сорбированного $Ti(IV)$ из щавелевокислых растворов от времени контакта фаз приведена на рисунке 3.3. Дополнительно на графике приведена зависимость для раствора $0,005 H_2Ox + 0,125 HCl$, который содержит избыточное количество соляной кислоты относительно элюента 1, согласно расчётам, в данном растворе доля анионных форм $Ti(IV)$ составляет 15%.

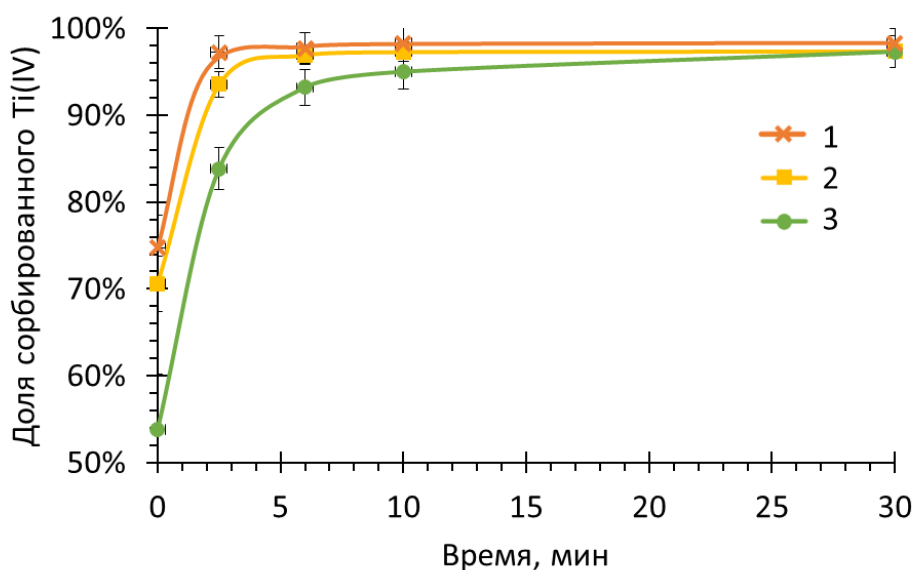


Рис. 3.3. Зависимость доли сорбированного $Ti(IV)$ смолой TEVA из растворов: (1) Элюент 3: $0,1 H_2Ox + 0,2 HCl$ (58%), (2) Элюент 1: $0,005 H_2Ox + 0,065 HCl$ (34%), (3) Контрольный раствор с избытком соляной кислоты: $0,005 H_2Ox + 0,125 HCl$ (15%). В скобках указана сумма фракций отрицательно заряженных форм $Ti(IV)$ согласно расчетам, приведенным в разделе 3.1.2

Увеличение содержания отрицательно заряженных форм титана приводит к увеличению скорости сорбции на TEVA. В элюенте 3, где содержание отрицательно заряженных форм титана составляет 58%, сорбция достигает максимальных значений через 2,5 минуты. В элюенте 1 (34% отрицательно заряженных форм титана) сорбция занимает 6 минут. Наконец, если для сравнения взять раствор $0,005M H_2Ox + 0,125M HCl$ с еще более низкой долей отрицательно заряженных форм титана (15%), то время сорбции составляет более 10 минут.

В предлагаемых элюентах 1 и 3 сорбция титана достигает более 97% за 3–6 минут и далее медленно растёт с увеличением времени контакта фаз, поэтому при загрузке ^{44}Ti в генераторную колонку желательно использовать низкие скорости потока, а также предварительно уравнивать ^{44}Ti с небольшим количеством смолы в статических условиях и размещать ее в качестве верхнего слоя генераторной колонки.

3.1.1.4 Статическая сорбционная емкость TEVA по $Ti(IV)$

Статическая сорбционная емкость TEVA по $Ti(IV)$ была определена в среде элюентов 1 и 3 (рисунок 3.4).

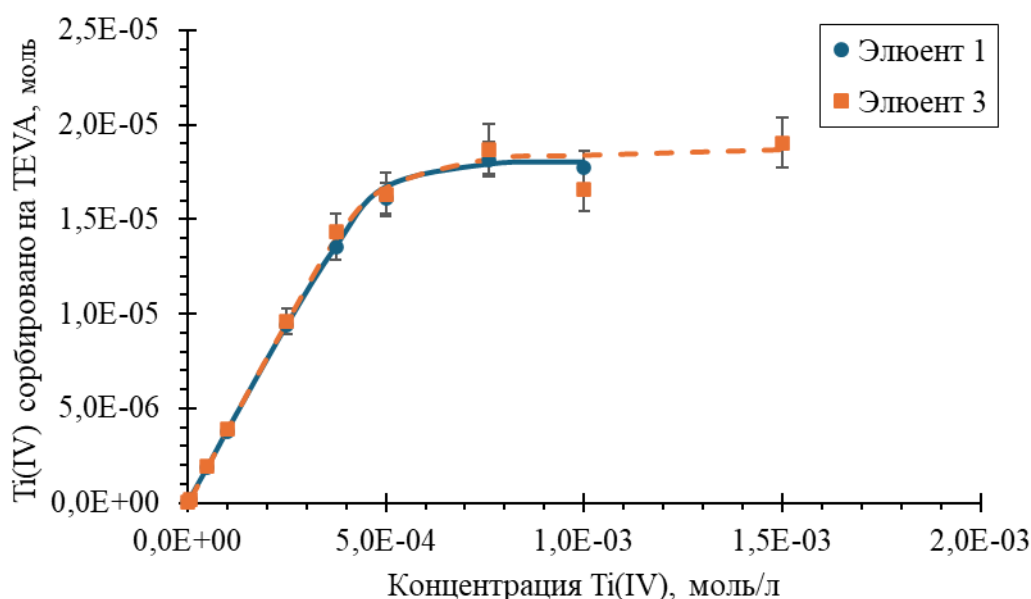


Рис. 3.4. Сорбция Ti(IV) смолой TEVA из растворов исследуемых элюентов (1 и 3) в зависимости от концентрации Ti(IV) в фазе раствора

В обеих средах статическая сорбционная емкость составила 17 мг Ti(IV) на 1 г смолы (0,36 ммоль Ti/г смолы). Эта величина сопоставима с сообщаемой производителем сорбционной емкостью TEVA по Th(IV): 70 мг Th/г смолы = 0,3 ммоль Th/г смолы.

Обобщая результаты, полученные в разделе 3.1.1, можно заключить, что элюенты 1 и 2, предложенные для смолы AG 1×8, пригодны для создания генератора $^{44}\text{Ti}/^{44}\text{Sc}$ на основе экстракционно-хроматографической смолы TEVA и в контексте разделения имеют схожие характеристики. Учитывая дальнейшее применение ^{44}Sc для исследований компонентов РФЛП, для использования в данной работе был выбран элюент 1, поскольку он содержит наименьшую концентрацию щавелевой кислоты.

3.1.2 Сравнение генераторных систем на основе смол Dowex 1×8 и TEVA

Экстракционно-хроматографическая смола TEVA в данной работе используется впервые для разделения ^{44}Ti и ^{44}Sc . Для корректного сравнения генераторной системы на основе TEVA с существующими аналогами были проведены параллельные эксперименты с сорбентами TEVA и Dowex 1×8 в одинаковых условиях.

3.1.2.1 Коэффициенты распределения в статических условиях

Коэффициенты распределения K_d Ti(IV) и Sc(III) в среде элюента 1 (0,005 H_2Ox + 0,065 HCl) для анионообменных смол Dowex 1×8 100-200 меш, для Dowex 1×8 200-400 меш и экстракционно-хроматографической смолы TEVA представлены на рисунке 3.5. Значение K_d для Ti(IV) значительно выше в случае TEVA, чем для Dowex 1×8. Sc(III) слабо удерживается на TEVA

($K_d < 2$) и Dowex 1×8 ($K_d \approx 5$). Слабое взаимодействие скандия связано с присутствием в растворе формы ScOx_2^- в количестве 0,09%, согласно расчетам, приведенным в разделе 3.1.1.2.

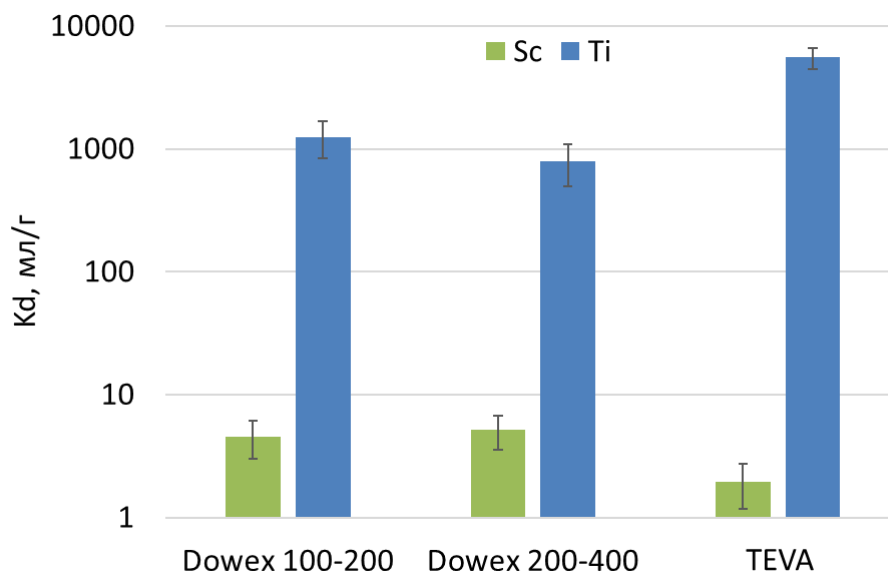


Рис. 3.5. Коэффициенты распределения K_d Ti(IV) и Sc(III) в статических условиях в среде элюента 1 для анионообменных смол Dowex 1×8 100-200 меш, для Dowex 1×8 200-400 меш и экстракционно-хроматографической смолы TEVA

Небольшое различие в активных группах и структуре смол, вероятно, оказывает влияние на разницу во взаимодействии ионов с TEVA и Dowex 1×8. TEVA представляет собой экстракционно-хроматографическую смолу, в которой четвертичный амин сорбирован в порах инертного субстрата, тогда как в Dowex 1×8 четвертичное аммониевое основание «вшито» в структуру смолы и является более доступным для ионов в водной фазе (рисунок 3.6). Таким образом, в случае TEVA возникает дополнительный «барьер»: сорбированный на экстракционно-хроматографической смоле анион оказывается в органической фазе экстрагента, находящейся в порах. При десорбции для перехода из смолы в водную фазу (элюат) анион, замещенный другим анионом активной группы, должен покинуть пору, содержащую экстрагент, прежде чем он вступит во взаимодействие с другой молекулой экстрагента, находящейся в той же поре. В результате ^{44}Ti , значительная часть которого находится в анионной форме, «застревает» в порах смолы, в то время как ^{44}Sc , образующийся после распада ^{44}Ti , практически полностью находясь в катионной форме, легко переходит в водную фазу, и впоследствии может быть легко элюирован.

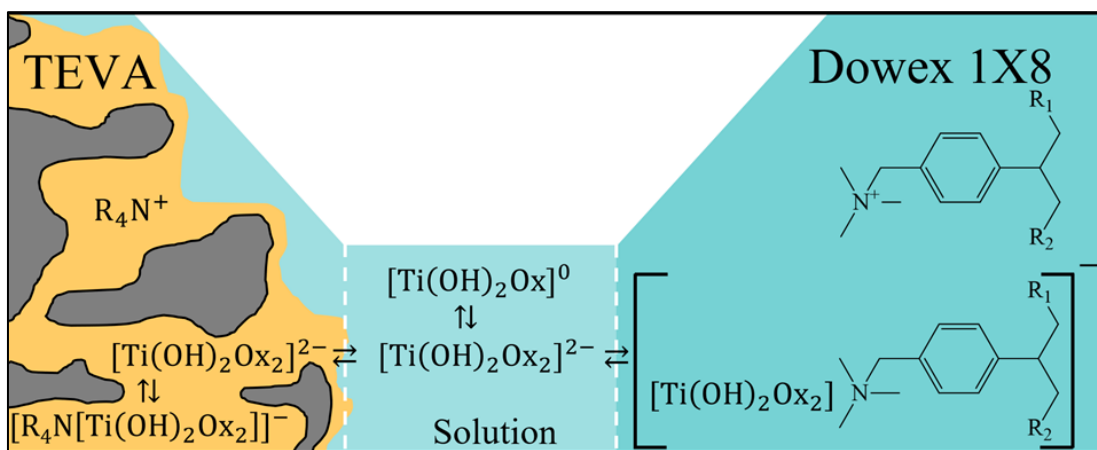


Рис. 3.6. Схема взаимодействия анионов $[\text{Ti}(\text{OH})_2\text{Ox}_2]^{2-}$ со смолами TEVA и Dowex 1×8

Таким образом, различия в структуре смолы могут приводить, во-первых, к более эффективному элюированию ^{44}Sc в случае экстракционно-хроматографической смолы TEVA, когда скорость потока превышает скорость перемещения $\text{Sc}(\text{III})$ из подвижной фазы в неподвижную, во-вторых, к более высокому удерживанию ^{44}Ti при длительном контакте в отсутствие потока элюента.

3.1.2.2 Кривые элюирования модельных генераторных колонок

Для сравнения исследуемых смол Dowex 1×8 (200-400 меш), Dowex 1×8 (100-200 меш) и TEVA (100-150 мкм) в динамических условиях были подготовлены модельные генераторные колонки с аналогичными геометрическими параметрами. Модельные генераторные колонки $^{44}\text{Ti}/^{44}\text{Sc}$ были исследованы с использованием элюента 1: 0,005M H_2Ox + 0,065M HCl , типичные кривые элюирования представлены на рисунке 3.7.

Колонка на основе TEVA с теми же геометрическими характеристиками и близким размером частиц позволяет получить элюат с более высокой удельной объёмной активностью и выходом ^{44}Sc (TEVA – 96,6% ^{44}Sc в 3 мл, Dowex 1×8 200-400 – 90% ^{44}Sc в 15 мл, Dowex 1×8 100-200 – 66% ^{44}Sc в 21 мл). Меньший объём элюата для TEVA согласуется с более низкими значениями K_d , полученными для $\text{Sc}(\text{III})$ на TEVA относительно Dowex 1×8 (см. раздел 3.1.2.1).

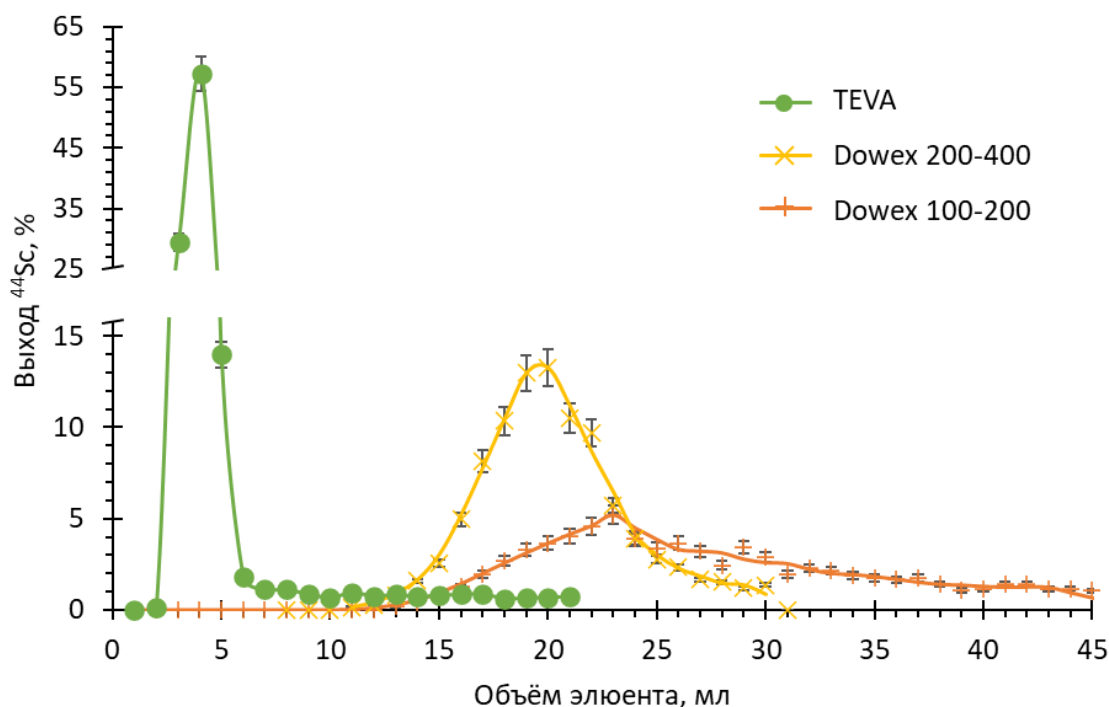


Рис. 3.7. Кривые элюирования ^{44}Sc с модельных генераторных колонок на основе смол TEVA и Dowex 1×8 . Элюент: $0,005\text{M H}_2\text{Ox} + 0,065\text{M HCl}$, объем фракции 1 мл

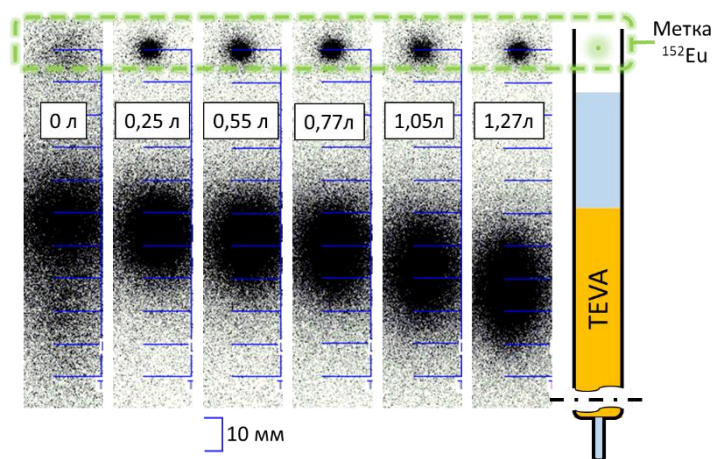
Согласно результатам гамма-спектрометрии элюата из модельных колонок, проскок ^{44}Tl ниже пределов обнаружения (<1 Бк, $<4 \cdot 10^{-4}\%$).

3.1.2.3 Моделирование длительного использования генераторных колонок

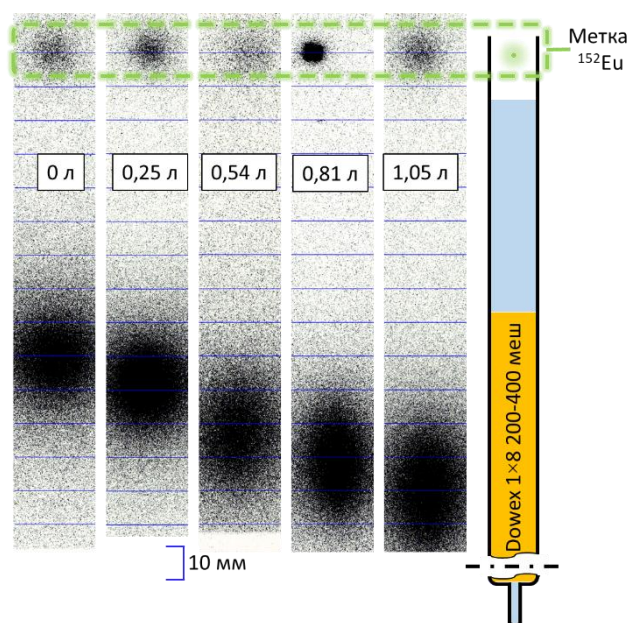
Материнский радионуклид ^{44}Tl обладает периодом полураспада 60 лет, что предполагает длительное использование генератора. Для изучения процессов, происходящих в генераторных колонках, проводилась серия элюирований с большим объемом элюента. Распределение активности внутри генераторных колонок оценивалось с помощью цифровой авторадииграфии (рисунок 3.8). Кривые элюирования ^{44}Sc с генераторных колонок после имитации длительного использования приведены на рисунке 3.9 в сравнении с кривыми элюирования, полученными на начальном этапе использования генераторов.

Авторадииграфия генераторных колонок показала, что для каждой из систем свойственно постепенное смещение ΔH_V и расширение K_V зоны локализации ^{44}Tl вдоль генераторной колонки в направлении потока элюента (рисунок 3.8). В случае TEVA смещение зоны локализации активности вдоль генераторной колонки при общем объеме элюента 1,27 л составило $\Delta H_{1270} = 19$ мм (15 мм/л). Скорость смещения центра пятна для Dowex 1×8 200-400 меш и 100-200 меш составила 33 мм/л и 15 мм/л соответственно. Растяжение зоны локализации при 1000 мл элюента (K_{1000}) для TEVA составило 1,43, а для Dowex 1×8 200-400 меш и 100-200 меш соответственно 1,55 и 1,58.

а



б



в

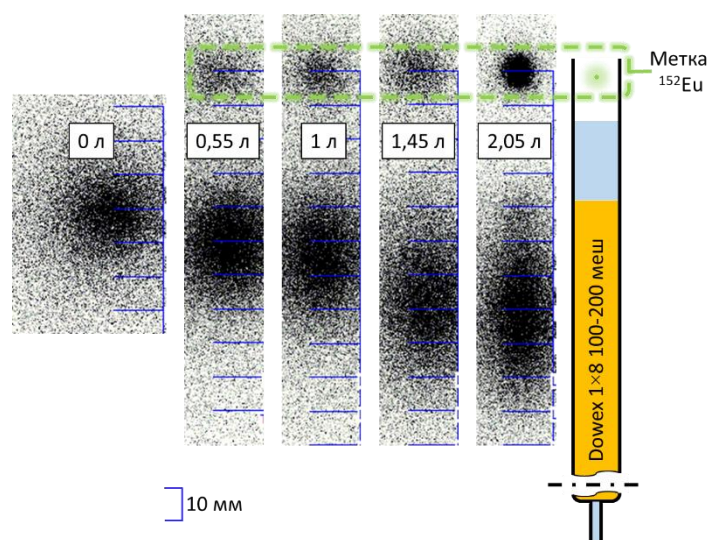


Рис. 3.8. Авторадиография модельных генераторных колонок

Исходя из скорости смещения зоны локализации активности по колонке с током элюента и объёма элюента, необходимого для одной генерации ^{44}Sc , можно оценить количество элюирований до выхода максимума пика ^{44}Ti . При длине колонки в 100 мм в данных условиях колонки с Dowex 1×8 100-200 меш и 200-400 меш ориентировочно можно элюировать порядка 130 и 100 раз соответственно, в то время как колонку с TEVA можно элюировать порядка 1300 раз. Т.е. малый объём элюата с TEVA позволяет не только получать раствор с высокой удельной объёмной активностью, но также и проводить большее количество выделений ^{44}Sc . Однако, данная оценка не учитывает возможные различия в радиационной стойкости сорбентов и возможность применения «реверсивной» схемы элюирования, когда после извлечения ^{44}Sc элюент пропускают через колонку в обратном направлении для компенсации сдвига материнского радионуклида.

Необходимость применения схемы обратного элюирования была показана для AG 1×8 и элюента 3 [74], поскольку ^{44}Ti количественно элюировался из колонки за 50 элюций по 10 мл без изменения направления потока. Данных о режиме прямых элюирований с элюентом 1 для AG 1×8 не сообщалось. С другой стороны, по данным, полученным для Dowex 1×8 с элюентом 3 [72], проскок ^{44}Ti увеличивается с 0,02% всего до 0,1% после 40 элюций по 50 мл в режиме прямого элюирования. Позднее сообщалось, что генератор на TEVA с элюентом 3 [76] так же работал без изменения направления потока. Согласно результатам настоящего исследования, колонки на Dowex 1×8 и TEVA можно использовать в режиме прямого элюирования с Элюентом 1. Можно предположить, что различия в необходимости использования схемы «реверсивного» элюирования обусловлены различными экспериментальными условиями (скорость потока элюента, размер колонок генератора и количество ^{44}Ti).

Следует отметить, что режим реверсивного элюирования позволит компенсировать лишь сдвиг зоны локализации ^{44}Ti , но не растяжение. По этой причине необходимо контролировать расположение ^{44}Ti в генераторной колонке.

Изменение зоны локализации активности также приводит к изменению кривых элюирования (рисунок 3.9): фронт ^{44}Sc смещается по мере увеличения общего объёма прошедшего через колонку раствора ближе к началу элюирования. Например, в случае Dowex 1×8 200-400 меш, пик элюирования ^{44}Sc приходится на 19–20 мл в начале использования колонки, а после пропускания одного литра раствора он наступает на 6 мл раньше (13–14 мл).

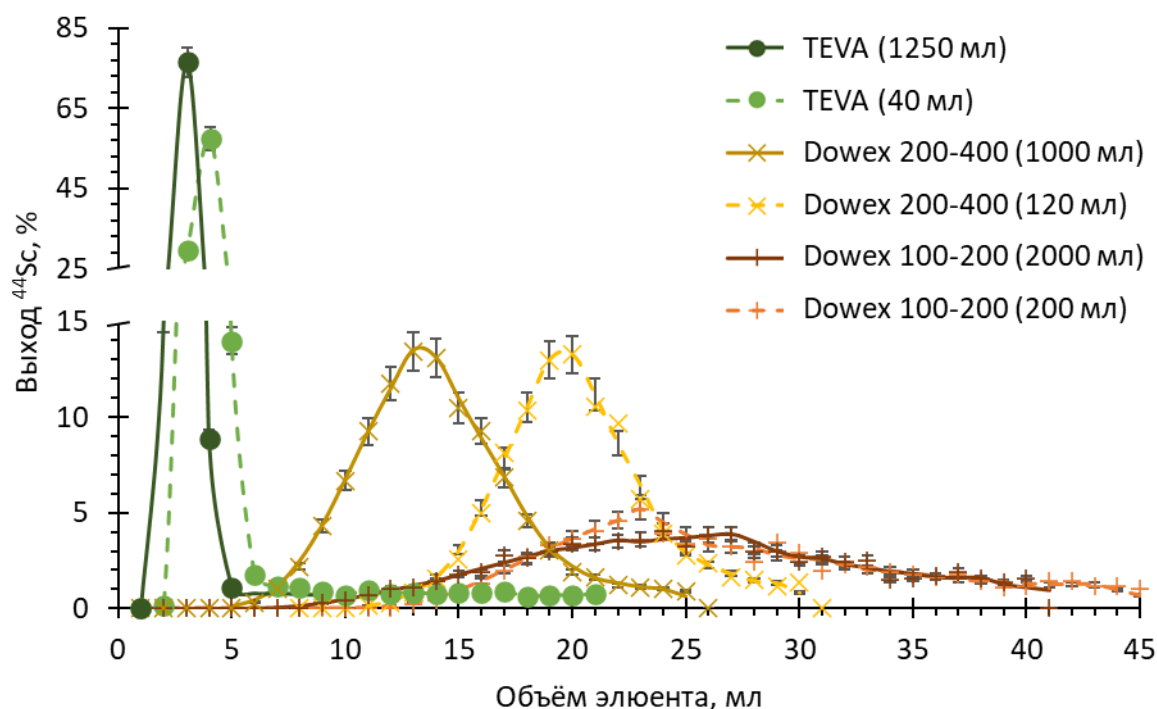


Рис. 3.9. Кривые элюирования ^{44}Sc с модельных генераторных колонок на основе смол TEVA и Dowex 1×8 до и после элюирований с большим объемом элюента. В скобках указан объем элюента, который был пропущен через колонку перед получением данной кривой элюирования.
Элюент: $0,005\text{M H}_2\text{Ox} + 0,065\text{M HCl}$, объем фракции 1 мл

Таким образом, генераторная колонка на основе TEVA по сравнению с Dowex 1×8 позволяет получать элюат с существенно большей объемной активностью, а также проводить большее количество выделений ^{44}Sc до проскока ^{44}Ti .

3.1.3 Лабораторный генератор $^{44}\text{Ti}/^{44}\text{Sc}$

Для проведения экспериментов с ^{44}Sc , в том числе в *in vivo* условиях, был подготовлен лабораторный генератор на основе экстракционно-хроматографической смолы TEVA. Для увеличения удельной объемной активности элюата была использована колонка с меньшим внутренним диаметром по сравнению с модельными генераторными колонками.

Кривые элюирования представлены на рисунке 3.10 а. Объем раствора, необходимый для выделения ^{44}Sc составляет 3 мл на элюирование. Выход ^{44}Sc составляет $96,3\% \pm 2\%$ в 3 мл элюата. Наиболее активная фракция объемом 1 мл содержит $91,9\% \pm 1\%$ ^{44}Sc . В процессе работы колонки зона локализации активности смещалась на 2 см вдоль направления потока элюента (рисунок 3.10 б), скорость смещения составила порядка 65 мм/л, что можно объяснить увеличением скорости потока из-за уменьшения внутреннего диаметра колонки.

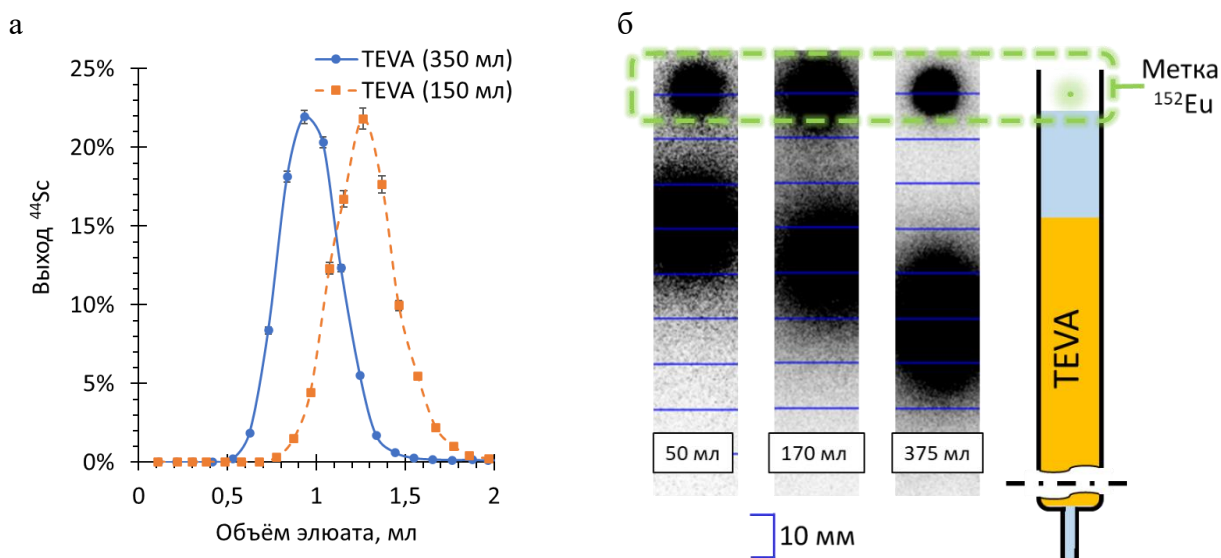


Рис. 3.10. Лабораторный генератор $^{44}\text{Ti}/^{44}\text{Sc}$ на основе экстракционно-хроматографической смолы TEVA: а – кривые элюирования, в скобках указан объём элюента, который был пропущен через колонку перед получением данной кривой. Элюент: $0,005\text{M H}_2\text{Ox} + 0,065\text{M HCl}$, объём фракции $0,10 \pm 0,02$ мл; б – контроль зоны локализации активности методом цифровой авторадиографии

Проскок ^{44}Ti в 3 мл элюата составляет не более $5 \cdot 10^{-5}\%$. Проскок материнского радионуклида постепенно уменьшается по мере использования генераторной колонки. Наибольший проскок, составляющий 1,6 Бк, был обнаружен в 20 мл элюата, полученного в процессе загрузки ^{44}Ti в колонку. После 60 мл элюента проскок составляет $3 \cdot 10^{-5}\%$ в 3 мл элюата, а после 150 мл элюента проскок находится ниже уровня обнаружения ($<1 \cdot 10^{-5}\%$ в 1 мл элюента). Позднее для генератора на TEVA с элюентом 3 наблюдалось аналогичное снижение проскока [76]. Постепенное снижение проскока титана согласуется с увеличением доли удерживаемого смолой Ti(IV) по мере увеличения времени контакта в статических условиях (рисунок 3.3).

3.1.4 Очистка от оксалат-ионов

Элюат ^{44}Sc с колонок на основе TEVA может быть дополнительно очищен от оксалатов с помощью дополнительной колонки Dowex 50×8 , как это было показано ранее для AG 1×8 [75]. Кривая элюирования представлена на рисунке 3.11, в 3 мл элюата удаётся получить $71 \pm 4\%$ ^{44}Sc .

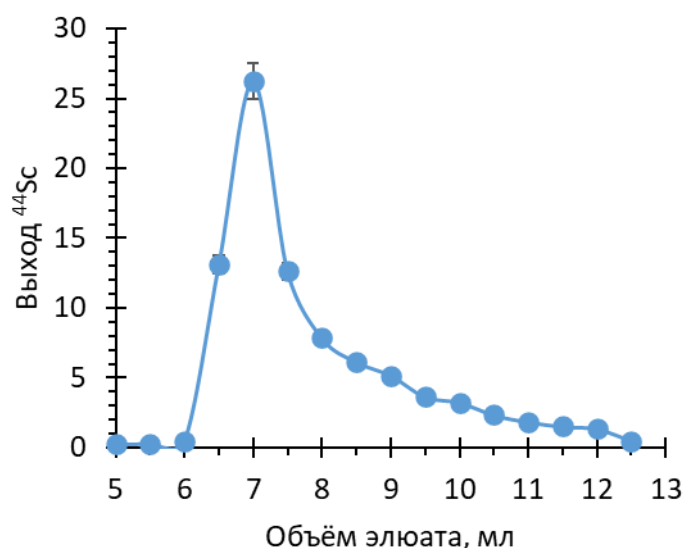


Рис. 3.11. Кривая элюирования ^{44}Sc с колонки Dowex 50×8 при очистке от оксалат-ионов.

Элюент – 0,5M NH_4OAc pH=4, объем фракций – 0,5 мл

3.1.5 Обобщение результатов исследования смол с элюентами на основе щавелевой кислоты

Оксалатные комплексы определяют поведение Ti(IV) и Sc(III) в элюентах для генераторов $^{44}\text{Ti}/^{44}\text{Sc}$ на основе щавелевокислых растворов и анионообменных смол. В условиях растворов элюентов 1-3 Sc(III) находится преимущественно в катионной форме и легко элюируется. В свою очередь, Ti(IV) находится в равновесии между нейтральной и отрицательно заряженной формами в сопоставимых количествах и удерживается на анионообменных смолах за счет отрицательно заряженной формы. Присутствие нейтрально заряженной формы в равновесном растворе приводит к относительно высокому проскоку в процессе загрузки и на начальных этапах эксплуатации генератора. Генераторная система $^{44}\text{Ti}/^{44}\text{Sc}$ на основе TEVA и элюента 0,005M H_2Ox + 0,065M HCl позволяет получать ^{44}Sc с выходом 96,3% в 3 мл элюента, проскок исходного ^{44}Ti составляет не более $5 \cdot 10^{-5}\%$. Полученный ^{44}Sc необходимо очищать от щавелевой кислоты.

3.2 Факторы эффективности разделения

В следующих главах описан процесс подбора условий для выделения ^{44}Sc из ^{44}Ti в новых системах. Как правило, при выборе эффективных условий разделения полученные экспериментально коэффициенты распределения анализируют по нескольким параметрам.

При разделении веществ А и В для анализа результатов обычно используют фактор разделения $SF_{1,2} = \frac{D_1}{D_2}$ или фактор очистки (обогащения) $PF_{1,2} = \frac{E_1}{E_2}$ (соответствие между индексами 1,2 и А,В подбирается так, чтобы значение факторов было ≥ 1). В дополнение к этим

факторам для оценки выхода целевого компонента часто отдельно учитывают его коэффициент экстракции E_A .

Окончательный выбор условий довольно произволен и зависит от области применения продукта. В случае медицинских радионуклидных генераторов примесь материнского радионуклида, как правило, имеет решающее значение из-за его токсичности и длительного периода полураспада. При этом в случае короткоживущего дочернего продукта важны выход и потери при распаде за время очистки до применения в синтезе РФЛП. В общем случае стремятся получить наибольший выход дочернего радионуклида с наименьшей примесью материнского за минимальное количество стадий разделения.

Для численной оценки перспективности исследованных растворов и сравнения их между собой в данной работе предложено два фактора, которые учитывают указанные выше параметры одновременно.

3.2.1 Модифицированный фактор очистки FX

Модифицированный фактор эффективности выделения целевого вещества А в органическую фазу от загрязнителя В, остающегося в водной фазе, представляет собой фактор очистки $PF_{A,B}$, возведенный в степень коэффициента извлечения E_A целевого компонента А:

$$FX_{org} = \left(\frac{E_A}{E_B} \right)^{E_A} \quad (3.1)$$

Трехмерный график значений FX_{org} для диапазона значений E_A и E_B от 0,5% до 99,5% представлен на рисунке 3.12а.

Предложенный фактор позволяет обеспечить адекватный баланс между извлечением целевого вещества (А) и очисткой от загрязнителя (В). В случае $FX_{org} > 10$, разделение можно считать эффективным, интервал $5 \leq FX_{org} \leq 10$ соответствует умеренной эффективности. Для интервала $1 < FX_{org} < 5$ разделение значительно затруднено, а при $FX_{org} = 1$ разделение невозможно. Наконец, если $FX_{org} < 1$, извлечение компонента загрязнителя В в органическую фазу становится более эффективным, и фактор FX следует использовать в форме для извлечения целевого вещества в водную фазу:

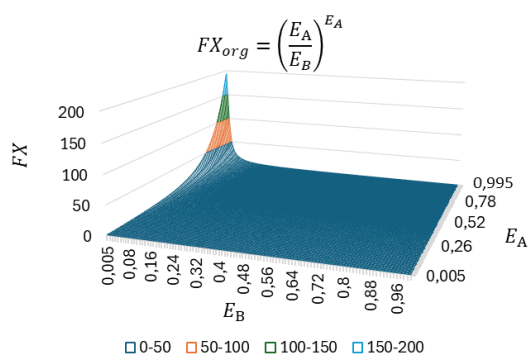
$$FX_{aq} = \left(\frac{1-E_A}{1-E_B} \right)^{(1-E_A)}. \quad (3.2)$$

Поскольку степень извлечения E зависит от соотношения объемов фаз, для расчёта FX следует использовать степени извлечения E_A и E_B , полученные в одинаковых условиях. В данной работе использовались равные объемы водной и органической фаз. Во избежание учёта объемов

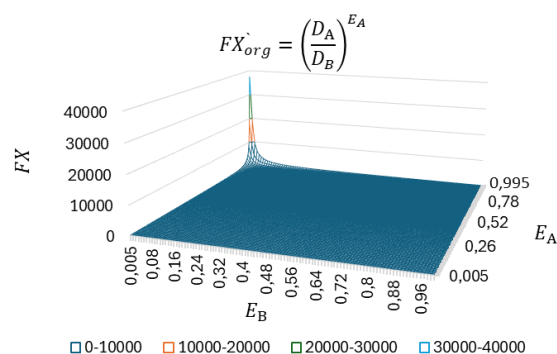
фаз вместо $PF_{A,B}$ можно возводить в степень E_A фактор разделения $SF_{A,B}$, который не зависит от соотношения объёмов. Однако такой фактор $FX_{org} = \left(\frac{D_A}{D_B}\right)^{E_A}$ (рисунок 3.12 б) экстремально завышает значения при росте D_A и снижении D_B , что осложняет корректное сравнение систем между собой.

Исходя из того, что для медицинских радионуклидов важен низкий уровень примеси материнского радионуклида, предложенный фактор FX_{org} можно дополнительно возвести в степень $(1 - E_B)$. Однако полученный фактор $FX_{org} = \left(\frac{E_A}{E_B}\right)^{E_A \times (1 - E_B)}$ (рисунок 3.12 в) приводит к значениям, близким с фактором без этого действия, что не влияет на сравнение результатов между собой.

а



б



в

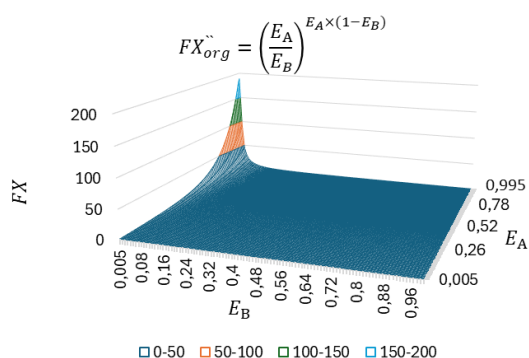


Рис. 3.12. Модификации предложенного фактора эффективности экстракции FX_{org}

Предложенный фактор эффективности разделения F_X сочетает в себе как оценку эффективности очистки от материнского радионуклида, так и оценку выхода целевого радионуклида. При этом данный фактор является простым в расчётах. К недостаткам данного фактора можно отнести завышение значений при низких значениях E_B и высоких E_A .

3.2.2 Фактор эффективности разделения F_N на основе оценки количества стадий

Рассмотренный фактор F_X неограниченно возрастает, поскольку значение лежащего в его основе фактора $PF_{A,B} = \frac{E_A}{E_B}$ аналогично возрастает при одновременном увеличении экстракции компонента А и снижении экстракции компонента В. Для решения этой проблемы можно заменить фактор PF в основании степени на константу, которая будет являться ограничением значения фактора сверху. При этом добиться ранжирования систем можно за счёт модификации показателя степени.

Так в рассмотренной модификации фактора $F_X'' = \left(\frac{E_A}{E_B}\right)^{E_A \times (1-E_B)}$ множитель E_A в показателе степени отвечает за накопление компонента А в органической фазе, а множитель $(1 - E_B)$ – за накопление компонента В в водной фазе. Заметим, что перераспределение компонентов А и В между фазами происходит в соответствии с числом контактов фаз, которое может быть оценено исходя из значений E_A и E_B и введено в формулу для снижения значений фактора в тех системах, где потребуется много ступеней разделения.

Если целевое вещество А необходимо выделить в органическую фазу с выходом ω_{enr} , то количество контактов исходной водной фазы с новой органической фазой можно рассчитать по формуле: $N_A^{enr} = \log_{(1-E_A)}(1 - \omega_{enr})$. В то же время, чтобы снизить содержание загрязнителя В в органической фазе до значения ω_{pur} , необходимо $N_B^{pur} = \log_{(E_B)}(\omega_{pur})$ контактов с водной фазой. Общее число контактов фаз будет не менее, чем $N_A^{enr} \times N_B^{pur}$.

Очевидно, что чем выше степень экстракции E_A , тем меньше будет число стадий N_A^{enr} , и, соответственно, чем ниже E_B , тем меньше будет число стадий N_B^{pur} . Таким образом, выражение $100^{((E_A \times (1-E_B))^{N_A^{enr} \times N_B^{pur}})}$ отражает эффективность разделения при экстракции компонента А: так при $E_A \approx 1$ и $E_B \approx 0$, $100^{((E_A \times (1-E_B))^{N_A^{enr} \times N_B^{pur}})} \approx 100$, а если $E_A \approx 0$ и $E_B \approx 1$, то $100^{((E_A \times (1-E_B))^{N_A^{enr} \times N_B^{pur}})} \approx 1$.

Для учёта систем, когда целевое вещество А остаётся в водной фазе, а загрязнитель В извлекается в органическую, можно добавить соответствующий учёт $((1 - E_A) \times E_B)^{N_B^{enr} \times N_A^{pur}}$,

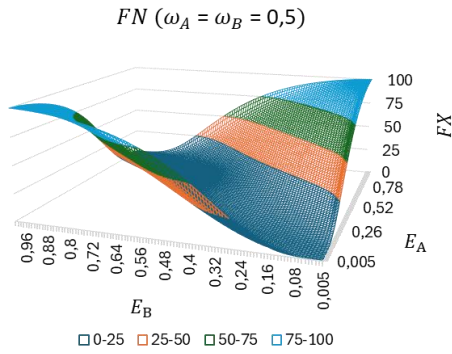
где $N_B^{enr} = \log_{(1-E_B)}(1 - \omega_{enr})$ и $N_A^{pur} = \log_{(E_A)}(\omega_{pur})$. Тогда получим итоговое выражение для фактора FN :

$$FN = 100 \left((E_A \times (1-E_B))^{N_A^{enr} \times N_B^{pur}} + (((1-E_A) \times E_B)^{N_B^{enr} \times N_A^{pur}}) \right) \quad (3.3)$$

Значения желаемого выхода целевого вещества ω_{enr} и примеси загрязнителя ω_{pur} могут быть введены произвольно в диапазоне $0 < \omega < 1$ в зависимости от задачи, но сравнение результатов необходимо проводить при одинаковых значениях ω_{enr} и ω_{pur} . Аналогично предыдущему фактору, значения E_A и E_B следует использовать при одинаковом соотношении фаз (в данной работе 1:1).

На рисунке 3.13 приведен трехмерный график значений фактора FN для диапазона значений E_A и E_B от 0,5% до 99,5% при параметрах $\omega_{enr} = \omega_{pur} = 0,5$ (а) и $\omega_{enr} = 0,95$, $\omega_{pur} = 0,05$ (б).

а



б

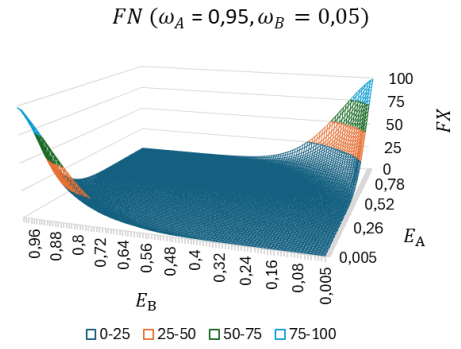


Рис. 3.13. График значений предложенного фактора FN при параметрах $\omega_{enr} = \omega_{pur} = 0,5$ (а) и $\omega_{enr} = 0,95$, $\omega_{pur} = 0,05$ (б)

Предложенный фактор FN возрастает при увеличении степени экстракции одного компонента с одновременным уменьшением другого, при этом значение фактора имеет ограничение сверху, благодаря чему возрастание является плавным и постепенно затухает в области значений, где отличия экспериментальных данных близки к погрешностям.

Чувствительность фактора FN можно регулировать изменением параметров ω_{enr} и ω_{pur} , задавая желаемые выход и чистоту в соответствии с условиями эксперимента и погрешностью вводимых значений E_A и E_B . К недостаткам данного фактора можно отнести сложность расчётов.

Для выбора систем, исследованных в данной работе, значения критерия FN использовали при значениях $\omega_{enr} = 0,95$, $\omega_{pur} = 0,05$.

3.3 Альтернативные элюенты для генераторов на основе анионообменников

Генератор на основе смолы TEVA продемонстрировал характеристики, превосходящие генераторы на основе Dowex 1×8, однако применение элюентов на основе щавелевой кислоты накладывает необходимость очистки от оксалатов. В случае анионообменных смол процедура очистки выполняла также функцию концентрирования ^{44}Sc из большого объёма элюата с низкой объёмной активностью. Для TEVA процесс очистки на Dowex 50×8 приводит к потерям ^{44}Sc за счёт размытия пика ^{44}Sc на дополнительной колонке. Кроме того, стадия очистки занимает дополнительное время, что также приводит к снижению выхода ^{44}Sc за счёт его распада. Кроме того, щавелевая кислота не является безопасным компонентом препаратов, поскольку может приводить к оксалатной нефропатии из-за отложения кристаллов оксалата кальция в почках [119]. По этим причинам целесообразно рассмотреть возможность замены щавелевой кислоты в составе элюента.

3.3.1 Выбор альтернативных растворов для элюента генератора $^{44}\text{Ti}/^{44}\text{Sc}$

TEVA является экстракционно-хроматографической смолой, в которой экстрагент представлен четвертичной аммониевой солью – Aliquat 336. Эксперименты, представленные в данном разделе, проводились в формате жидкость-жидкостной экстракции, поскольку последняя, по сравнению с экстракционной хроматографией, является более простой системой для исследований. Технически, радионуклидные генераторы могут быть исполнены в том числе в экстракционном формате. Кроме того, экстракционные генераторы являются более радиационно-стойкими, что может быть важным фактором для генератора прямого типа с долгоживущим материнским радионуклидом, таким как ^{44}Ti .

Ti(IV) и Sc(III) не экстрагируются Aliquat 336 из растворов соляной и азотной кислот в диапазоне от 0,1 до 9 моль/л (рисунок 3.14), поскольку данные ионы не образуют отрицательно заряженных комплексов в достаточном количестве. Поэтому для экстракции необходимы растворы комплексообразующих кислот.

В качестве альтернативы щавелевой кислоте были изучены кислоты, на основе которых готовят буферные растворы для парентерального введения РФЛП: уксусная, лимонная, аскорбиновая и ортофосфорная. Коэффициенты распределения для Ti(IV) и Sc(III) в среде исследуемых кислот представлены на рисунке 3.15, дополнительно приведены результаты для щавелевой кислоты.

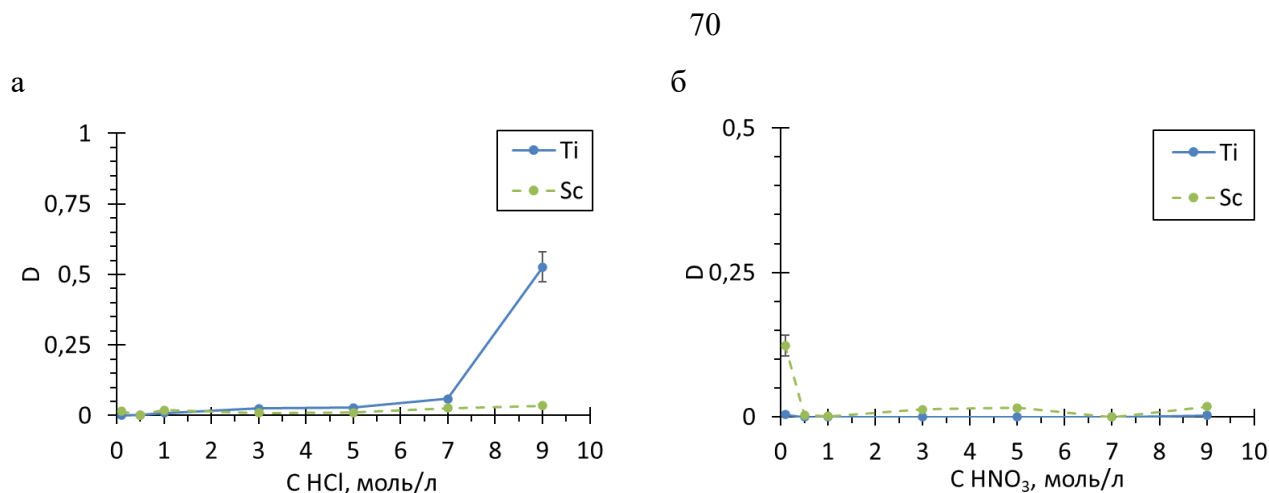


Рис. 3.14. Коэффициенты распределения D для $Ti(IV)$ и $Sc(III)$ при экстракции из соляной (а) и азотной (б) кислот в раствор 1M Aliquat 336 в толуоле в зависимости от концентрации кислоты в водной фазе

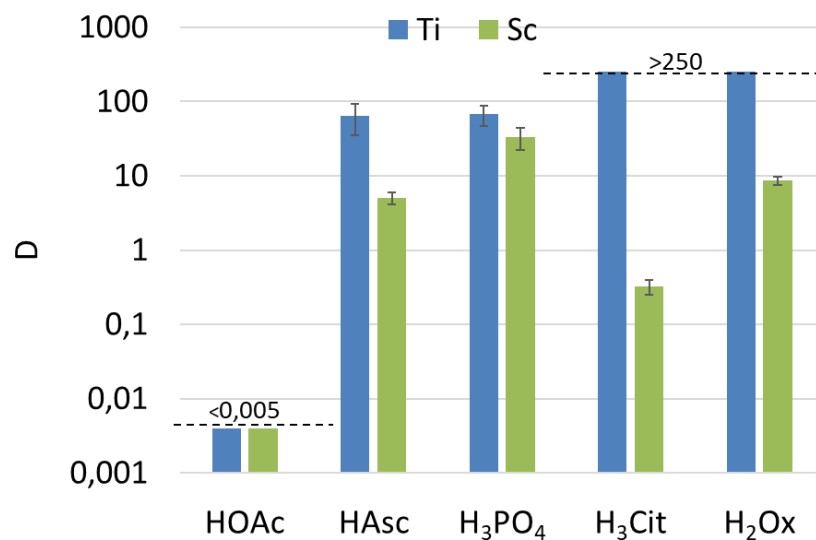


Рис. 3.15. Коэффициенты распределения D для $Ti(IV)$ и $Sc(III)$ в среде 0,001M HCl + 0,1 M H_nX с 0,25M Aliquat 336 в толуоле

Из полученных данных видно, что лимонная, аскорбиновая и фосфорная кислоты позволяют экстрагировать $Ti(IV)$ и $Sc(III)$, а значит потенциально могут быть использованы в качестве элюентов, если, варьируя pH раствора с помощью соляной кислоты, подобрать условия для разделения $Ti(IV)$ и $Sc(III)$ за счёт разного соотношения отрицательно заряженных форм комплексов, как это было сделано для щавелевой кислоты.

Буферные растворы на основе уксусной кислоты является широко применяемыми при введении радионуклидов металлов, в том числе ^{44}Sc , в состав РФЛП. Однако для уксусной кислоты сообщается только о нейтрально заряженных $TiO(OAc)_2$, $Sc(OAc)_3$ и положительно

заряженных $(\text{TiO}(\text{OAc})^+)$, $[\text{Sc}(\text{OAc})_2]^+$ и $[\text{Sc}(\text{OAc})]^{2+}$ комплексах Ti(IV) [120] и Sc(III) [102]. Отсутствие отрицательно заряженных комплексов не позволяет применить уксусную кислоту в качестве основы элюента для разделения генераторной пары.

3.3.2 Элюент на основе ортофосфорной кислоты

В работе [121] была показана возможность образования комплексов титана $[(\text{TiO})_x(\text{H}_{(3-n)}\text{PO}_4)_y]^{2x-yn}$ или $[(\text{TiO})_x(\text{H}_{(3-n)}\text{PO}_4)_y(\text{H}_{(3-m)}\text{PO}_4)_z]^{2x-yn-zm}$ (x, y, z, m, n – целые числа: $1 \leq x \leq 3, 0 \leq m, n \leq 3, 1 \leq y, z \leq 4$) в среде ортофосфорной кислоты, а в работе [122] получены высокие коэффициенты извлечения E для Ti(IV) в Aliquat 336 из растворов H_3PO_4 в диапазоне концентраций 1 – 7 М, что подтверждает возможность образования отрицательно заряженных комплексов такого типа. Для возможности использования элюата в реакциях мечения компонентов РФЛП, в данной работе были исследованы растворы 0,05 М H_3PO_4 в смеси с соляной кислотой.

Коэффициенты распределения D для Ti(IV) и Sc(III) при экстракции из 0,05 М H_3PO_4 в 0,25 М Aliquat 336 представлены на рисунке 3.16. Эффективность экстракции уменьшается при увеличении концентрации соляной кислоты как для Ti(IV) , так и для Sc(III) , что не позволяет подобрать условия для их эффективного разделения.

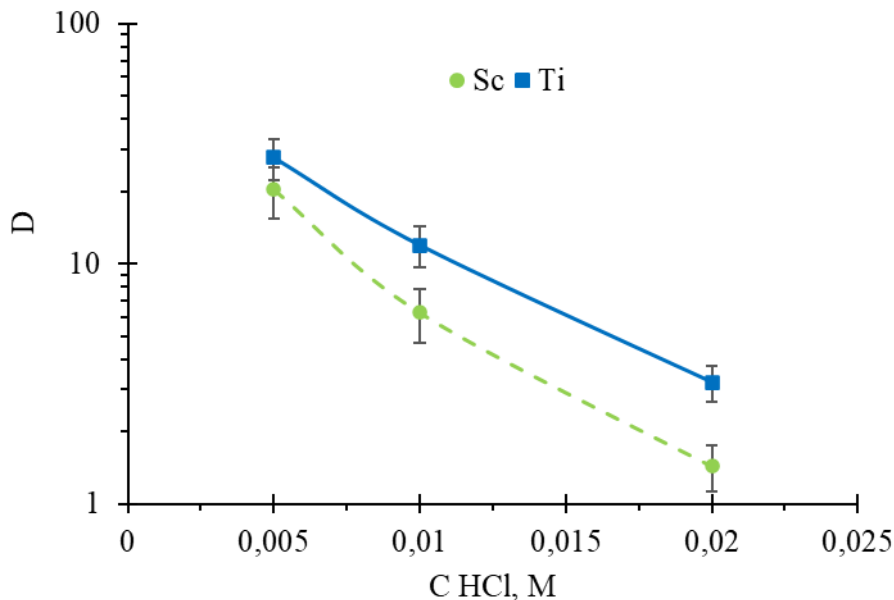


Рис. 3.16. Коэффициенты распределения D для Ti(IV) и Sc(III) в среде смеси 0,05М H_3PO_4 с HCl в зависимости от концентрации соляной кислоты. Органическая фаза: 0,25М Aliquat 336 в толуоле

3.3.3 Элюент на основе аскорбиновой кислоты

После выделения ^{44}Sc кислота из элюата должна быть нейтрализована до pH 4-5, что приведёт к повышению ионной силы раствора. Но для мечения комплексов предпочтительнее использовать растворы с невысокой ионной силой для повышения выхода реакции мечения. Кроме того, аскорбиновая кислота, хотя и может выступать в качестве буферного агента для удержания стабильного значения pH, обычно используется для стабилизации окислительно-восстановительных условий или в качестве радиопротектора [123].

С учётом необходимости последующей модификации раствора элюата, для исследований в качестве элюента были выбраны растворы на основе 0,05 М аскорбиновой кислоты.

В работе [124] было показано, что коэффициенты извлечения E для Sc(III) в Aliquat 336 из растворов, содержащих аскорбиновую кислоту, резко снижаются при $\text{pH} < 3$. В то же время в работе [106] для Ti(IV) в данном диапазоне присутствует отрицательно заряженная форма комплекса $[\text{Ti}(\text{asc})_2]^{2-}$ (рисунок 1.12). Таким образом, целесообразно изучить коэффициенты распределения Ti(IV) и Sc(III) в растворах смесей аскорбиновой и соляной кислот при $\text{pH} < 3$.

Интенсивное перемешивание растворов аскорбиновой кислоты с 0,25М Aliquat 336 на скорости 3000 оборотов в минуту, особенно при низкой концентрации добавленной соляной кислоты, приводило к образованию устойчивой эмульсии. Для предотвращения этого процесса в исследуемые растворы была введена добавка 0,05 М NaCl для повышения ионной силы раствора. Однако такая модификация раствора привела к снижению коэффициентов распределения D за счёт высаливающего эффекта, что нежелательно для Ti(IV) . Поэтому были исследованы образцы без добавления хлорида натрия, которые перемешивали при скорости 90 оборотов в минуту.

Зависимость коэффициентов распределения D от концентрации добавленной соляной кислоты представлены на рисунке 3.17а. Аналогично системе со щавелевой кислотой, коэффициенты распределения D Ti(IV) и Sc(III) уменьшаются с увеличением кислотности растворов за счёт увеличения концентрации соляной кислоты, при этом удержание Ti(IV) существенно выше, чем Sc(III) в исследованном диапазоне концентраций смеси кислот. Добавление 0,05 М NaCl в общем случае приводит к снижению коэффициентов распределения. Поскольку 0,05 М NaCl увеличивает ионную силу раствора и снижает удержание Ti(IV) , данный раствор является менее предпочтительным.

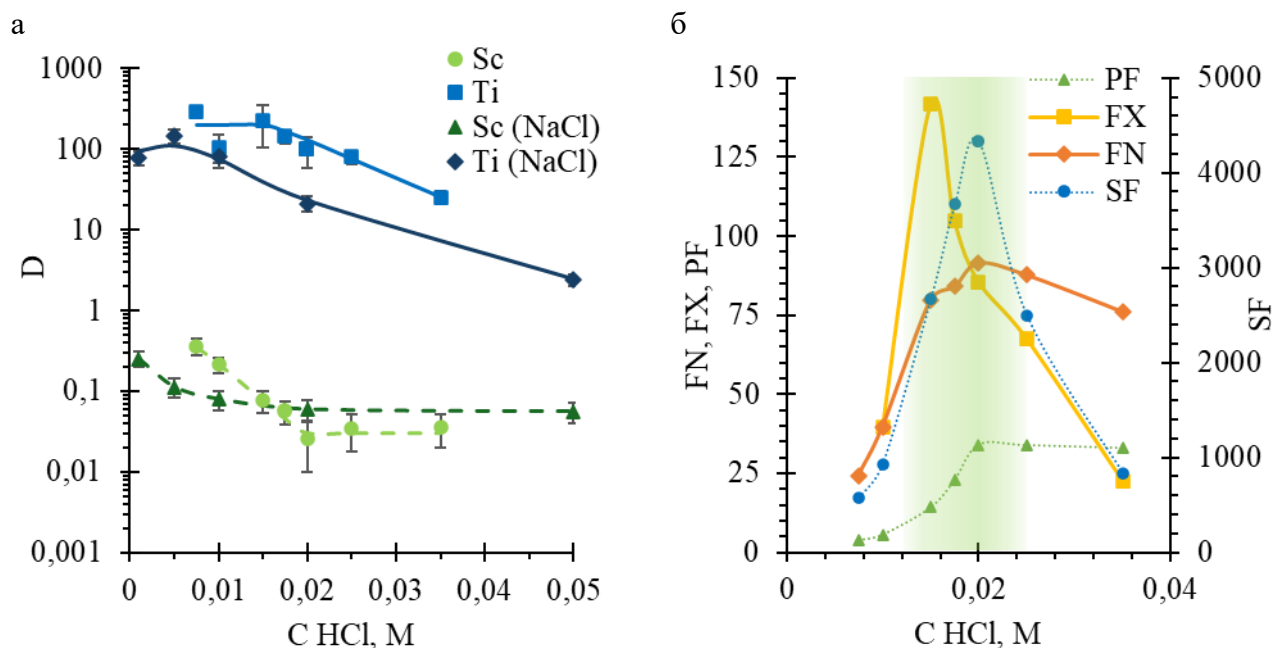


Рис. 3.17. Экстракция Ti(IV) и Sc(III) из смеси $0,05\text{M H}_2\text{Asc}$ с HCl в зависимости от концентрации соляной кислоты и наличия добавки $0,05\text{M NaCl}$. Органическая фаза: $0,25\text{M Aliquat 336}$ в толуоле. (а) коэффициенты распределения D Ti(IV) и Sc(III) , (б) результаты анализа эффективности разделения для системы без $0,05\text{M NaCl}$

По результатам анализа эффективности разделения (рисунок 3.17 б) можно выделить диапазон благоприятных условий для разделения Ti(IV) и Sc(III) : к $0,05\text{ M H}_2\text{Asc}$ необходимо добавить HCl концентрацией от $0,015\text{ M}$ до $0,025\text{ M}$. Предложенный критерий FX имеет максимум для раствора $0,05\text{ M H}_2\text{Asc} + 0,015\text{ M HCl}$, в то время как критерий FN – $0,05\text{ M H}_2\text{Asc} + 0,02\text{ M HCl}$, для которого при $V_{\text{оф}}=V_{\text{вф}}$, $E_{\text{Ti}} = 98,99\%$, $E_{\text{Sc}} = 2,54\%$. При сохранении значений D_{Ti} и D_{Sc} при увеличении количества экстракций для данных условий можно оценить, сколько контактов с новой органической фазой необходимо для достижения в исходном водном растворе содержания ^{44}Sc и ^{44}Ti на уровне генератора с оксалатным элюентом. Доля вещества, которое остаётся в водной фазе после n экстракций, может быть рассчитана по формуле $(1 - E)^n$, так за 4 экстракции из раствора $0,05\text{ M H}_2\text{Asc} + 0,02\text{ M HCl}$ потенциально можно получить 90% Sc(III) с примесью Ti(IV) $1 \cdot 10^{-6}\%$.

3.3.4 Элюент на основе лимонной кислоты

Лимонная кислота способна образовывать стабильные комплексы со скандием, поэтому для элюента на основе лимонной кислоты была выбрана низкая концентрация: $0,001\text{M H}_3\text{Cit}$ (см. пункт 3.3.5). После выделения ^{44}Sc для дальнейшего мечения в элюат может быть добавлен другой буферный раствор с целью стабилизации pH , например, широко применяемый для этих целей ацетат натрия.

По расчётам на основе констант устойчивости [103] комплексов ScCit и $[\text{Sc}(\text{Cit})_2]^{3-}$ доля суммы отрицательно заряженных форм комплексов скандия спадает до значения $< 1\%$ при кислотности раствора $\text{pH} < 3$ ($\text{Cit} = \text{Cit}^{3-}$, рисунок 3.18, Таблица П7). Согласно данным из работы [105] для Ti(IV) в этой области преобладают комплексы $[\text{Ti}(\text{Hcit})]^+$ и $[\text{Ti}(\text{H}_2\text{cit})_3]^{2-}$ ($\text{cit} = \text{cit}^{4-}$, рисунок 1.11). Таким образом целесообразно изучить коэффициенты распределения Ti(IV) и Sc(III) в растворах смесей лимонной и соляной кислот при $\text{pH} < 3$.

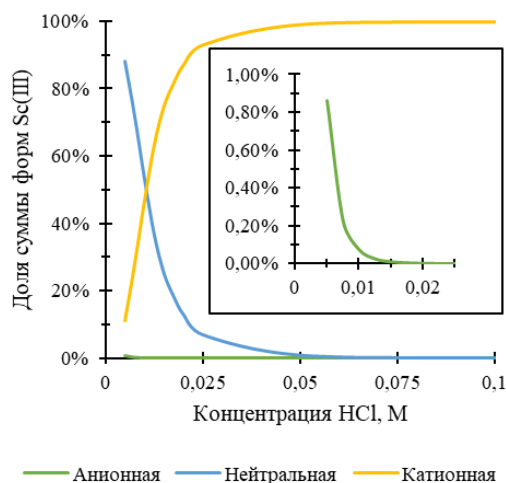


Рис. 3.18. Результаты расчётов суммы анионных, нейтральных и катионных форм комплексов Sc(III) в среде 0,001 М H_3Cit в зависимости от концентрации HCl

Аналогично растворам аскорбиновой кислоты при интенсивном перемешивании органической и водной фаз во время экстракции возникала устойчивая эмульсия. Для предотвращения её образования также проводили перемешивание при скорости 90 оборотов в минуту, поскольку введение 0,05М NaCl в состав водной фазы приводило к снижению коэффициентов распределения. Результаты представлены на рисунке 3.19 а.

Коэффициенты распределения D уменьшаются с увеличением концентрации соляной кислоты в смеси аналогично системам на основе щавелевой и аскорбиновой кислот. Значения D для Ti(IV) существенно выше для лимонной кислоты, чем для аскорбиновой. Данные растворы также позволяют разделить Ti(IV) и Sc(III). Аналогично системе с аскорбиновой кислотой введение в раствор 0,05М NaCl приводит к ухудшению свойств элюента за счёт снижения удержания Ti(IV).

По результатам анализа эффективности разделения (рисунок 3.19 б) можно выделить диапазон благоприятных условий от 0,0075 М до 0,025 М HCl. В данной системе фактор разделения SF имеет выраженный максимум для раствора 0,0125 М HCl, который совпадает со значениями факторов FX_{Aq} и FN, максимум фактора очистки PF смещён в область низких D_{Sc} .

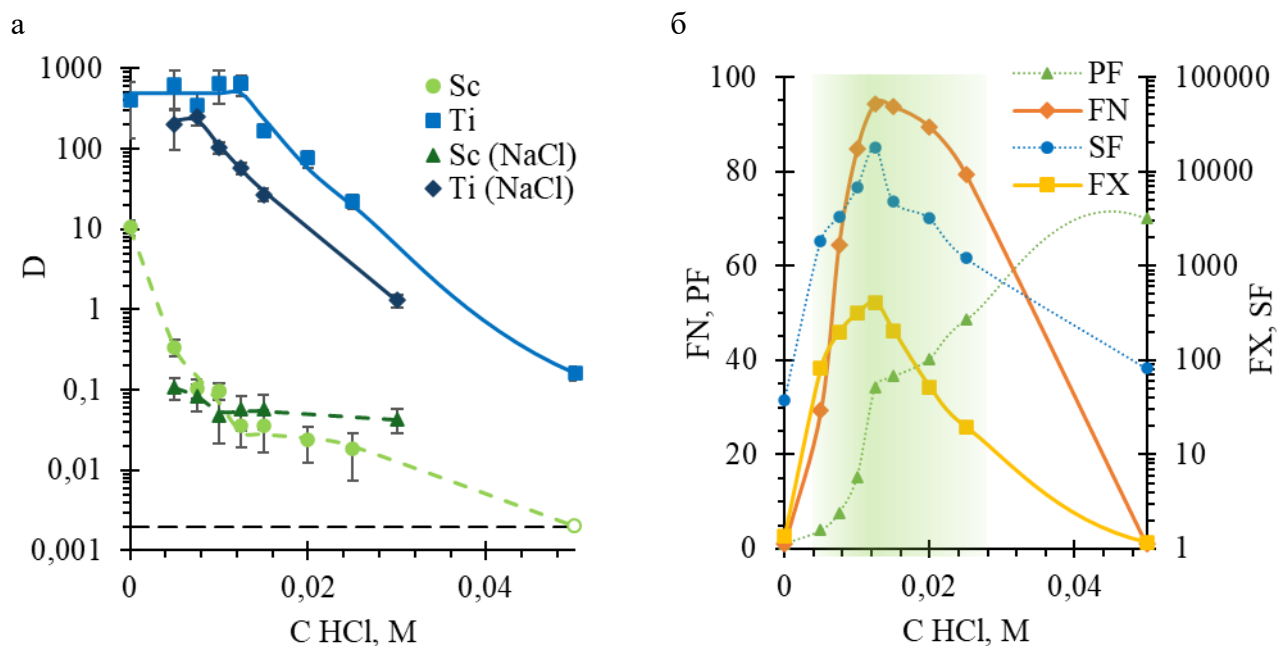


Рис. 3.18. Экстракция $Ti(IV)$ и $Sc(III)$ из смеси $0,001M H_3Cit$ с HCl в зависимости от концентрации соляной кислоты и наличия добавки $0,05M NaCl$. Органическая фаза: $0,25M Aliquat 336$ в толуоле. (а) коэффициенты распределения D $Ti(IV)$ и $Sc(III)$, (б) результаты анализа эффективности разделения для системы без $0,05M NaCl$

3.3.5 Влияние природы буферного раствора на мечение DOTA

Поскольку одной из целей замены щавелевой кислоты в элюате является стремление отказаться от стадии очистки элюента от ионов, мешающих проведению реакции комплексообразования, было исследовано мечение скандием наиболее распространённого хелатора DOTA. Кроме буферов на основе предлагаемых аскорбиновой и лимонной кислот, также приведены данные для ацетатного (как наиболее распространённого) и оксалатного (как отрицательный пример) буферов. Зависимость степени мечения от времени нагрева приведена на рисунке 3.20. Были исследованы буферы на основе $0,1$ М кислот, дополнительно приведена зависимость для $0,1$ М ацетатного буфера с добавкой $0,01$ М цитрата.

В среде рутинно используемого в исследованиях мечения ^{44}Sc DOTA и DOTA-конъюгатов ацетатного буфера наблюдается степень мечения выше 97% уже после 5 минут нагрева. Аналогичный результат демонстрирует и аскорбатный буфер, что говорит о его пригодности.

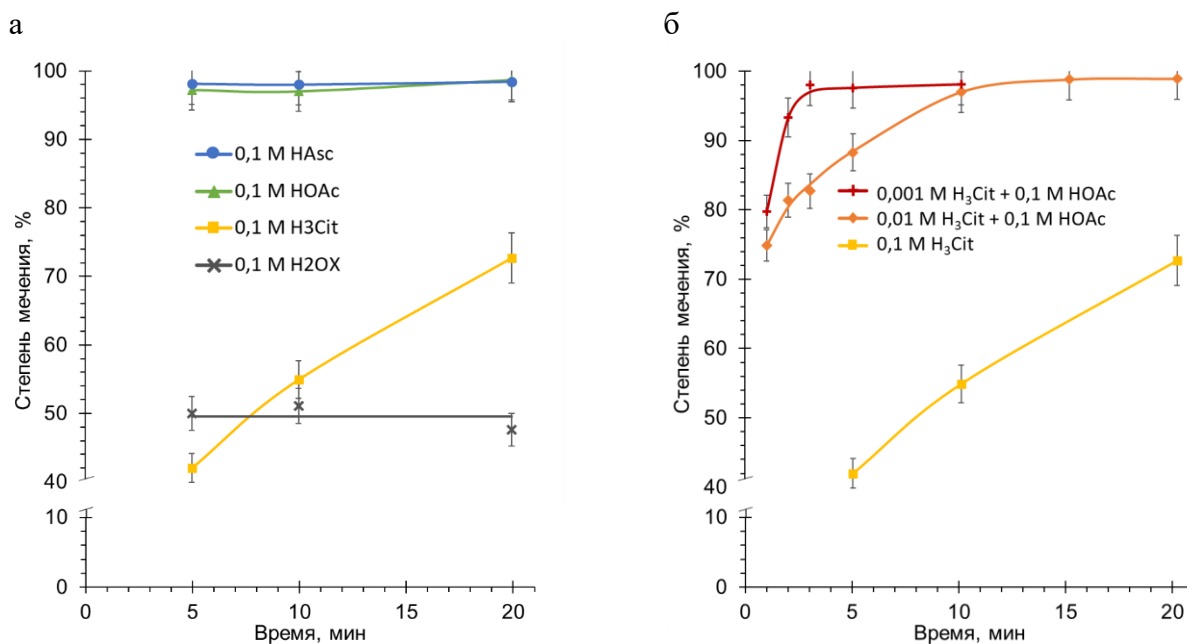


Рис. 3.20. Зависимость степени мечения от времени нагрева для буферных растворов на основе исследуемых кислот: (а) 0,1 М аскорбиновой/уксусной/лимонной/щавелевой, (б) смеси лимонной и уксусной кислот различных концентраций. $C_{DOTA} = 10^{-4} \text{ M}$, $t = 90^\circ \text{C}$, $pH = 4$

Щавелевая кислота мешает образованию комплексов, степень мечения держится на уровне 50% в среде 0,1 М оксалатного буфера. В то же время, 0,1 М цитратный буфер демонстрирует постепенный рост с увеличением времени нагрева (рис 3.20а). При снижении концентрации цитрата и одновременном использовании 0,1 М ацетатного буфера для стабилизации pH (рис. 3.20б), степень мечения достигает значений $>95\%$ за меньшее время. Так в присутствии 0,01 М цитрат-анионов необходимо нагревание в течение 10 минут, а при концентрации цитратов равной 0,001 М – 3 минуты. Таким образом, элюенты на основе 0,05 М аскорбиновой кислоты и 0,001 М лимонной кислоты могут быть использованы для получения элюата ^{44}Sc в форме, пригодной для синтеза РФЛП.

3.3.6 Обобщение результатов подбора альтернативных элюентов

Для замены щавелевокислой среды элюента были исследованы растворы на основе фосфорной, уксусной, аскорбиновой и лимонной кислот. Подобраны растворы 0,001 М H_3Cit + 0,0125 М HCl и 0,05М H_2Asc + 0,02 М HCl с учётом эффективности разделения $^{44}\text{Ti}/^{44}\text{Sc}$ и возможности проведения реакции мечения без дополнительных стадий очистки и концентрирования элюата.

3.4 Разделение $^{44}\text{Ti}/^{44}\text{Sc}$ по схеме обратного генератора на основе фосфорорганических экстрагентов

Рассмотренные в предыдущих разделах системы разделения Ti(IV) и Sc(III) , во-первых, относятся к генераторам прямого типа и предполагают фиксацию долгоживущего ^{44}Ti и необходимость его контроля, а во-вторых, полученный ^{44}Sc находится в среде, содержащей буферный агент. Эти особенности являются преимуществами в случае, если ^{44}Sc будет вводиться в РФЛП сразу после получения. Такие системы особенно удобны для лабораторных исследований препаратов на основе ^{44}Sc .

Если полученный ^{44}Sc будет транспортироваться, то предпочтительнее получать его в среде 0,1М HCl , поскольку в следствие радиолиза растворы органических кислот могут претерпевать изменения состава, особенно в случае аскорбиновой кислоты.

Если рассмотреть возможность создания медицинского генератора с загрузкой ^{44}Ti высокой активности, то необходимо предусмотреть регенерацию долгоживущего материнского радионуклида для его многократного применения. По этой причине для долгоживущих радионуклидов целесообразно рассмотреть схемы обратного генератора.

Фосфорорганические соединения Д-2-ЭГФК, ТБФ и ТОФО широко распространены в различных областях (гидрометаллургия, ядерная медицина, переработка отработанного ядерного топлива и т. д.) для экстракции и разделения переходных металлов. Различия в их экстракционной способности определяются свойствами функциональных групп. Благодаря наличию гидроксильной группы Д-2-ЭГФК может диссоциировать и связывать ионы металлов как по механизму катионного обмена, так и сольватацией. В свою очередь, комплексообразование нейтральных экстрагентов ТБФ и ТОФО реализуется в основном по механизму сольватации. Поскольку в молекуле ТОФО алкильные группы непосредственно связаны с фосфором, молекулы ТОФО ещё менее полярны, чем ТБФ. Согласно представленным в литературе данным, фосфорорганические экстрагенты начинают извлекать Sc(III) при меньшей концентрации HCl и HNO_3 , в отличие от Ti(IV) . Поэтому было решено исследовать возможность разделения генераторной пары $^{44}\text{Ti}/^{44}\text{Sc}$ с помощью данных соединений в средах неорганических кислот по схеме обратного генератора.

3.4.1 Влияние концентрации кислоты в водной фазе на экстракцию Ti(IV) и Sc(III)

Для разделения ^{44}Ti и ^{44}Sc растворами 1,5 М Д-2-ЭГФК, 1,8 М ТБФ и 0,1 М ТОФО в качестве водных фаз использовали растворы соляной и азотной кислот. Зависимость коэффициентов распределения D для ионов Ti(IV) и Sc(III) от кислотности водной фазы

изучалась в широком диапазоне концентраций. Полученные значения D представлены в таблице 3.2.

Таблица 3.2. Коэффициенты распределения D ионов $Ti(IV)$ и $Sc(III)$, экстрагированных растворами 1,5 М Д-2-ЭГФК, 1,8 М ТБФ и 0,1 М ТОФО в толуоле, в зависимости от концентрации HCl и HNO_3 (данные, находящиеся ниже или выше определенного значения, оценивались по пределу обнаружения характеристического γ -пика)

Экстрагент	Кислотность	HCl				HNO ₃			
	С, М	Ti(IV)		Sc(III)		Ti(IV)		Sc(III)	
		D	$\pm D$	D	$\pm D$	D	$\pm D$	D	$\pm D$
1,5 М Д-2-ЭГФК	0,1					310	70	90	30
	0,5	1600	500	>250		>300		240	120
	1	160	35			160	30	250	170
	3	43	8			190	40	>150	
	5	75	13			190	40		
	7	540	200			540	140		
	9					650	140		
1,8 М ТБФ	0,1	<0,005		<0,005		<0,008		0,02	0,01
	0,5							0,11	0,05
	1							0,04	0,02
	3							0,08	0,02
	5			0,20	0,05			0,10	0,02
	7	0,05	0,01	12	5	0,014	0,004	0,21	0,05
	9	1,3	0,2	58	39	0,08	0,02	0,6	0,1
0,1 М ТОФО	0,1	<0,005		<0,005		0,07	0,02	2,3	0,5
	0,5			0,016	0,009	0,08	0,02	2,5	0,6
	1			0,04	0,01	0,04	0,01	1,1	0,4
	3	0,03	0,01	3,3	0,9	0,014	0,006	0,27	0,06
	5	0,31	0,06	17	6	0,023	0,005	0,18	0,04
	7	14	2	92	39	0,08	0,02	0,20	0,04
	9	340	170	8	2	0,32	0,05	0,23	0,05

При экстракции в Д-2-ЭГФК коэффициенты распределения D для $Ti(IV)$ и $Sc(III)$ относительно высоки во всем диапазоне исследованных концентраций HCl и HNO_3 . При экстракции из 3 М HCl наблюдается снижение значения D для $Ti(IV)$ (таблица 1), что можно объяснить переходом от катионообменного к сольватационному механизму экстракции. Экстракцию $Ti(IV)$ в области около 3 М HCl можно значительно снизить, уменьшив концентрацию экстрагента ниже 0,1 М [107]. Однако высокие значения D для $Sc(III)$, экстрагируемого Д-2-ЭГФК, значительно затруднят реэкстракцию ^{44}Sc в водную фазу для последующее радиоактивного мечения. Полученные зависимости коэффициентов распределения согласуются с общими тенденциями, описанными в литературе для $Ti(IV)$ и $Sc(III)$ в аналогичных системах [94,112,125,126].

Значения коэффициентов распределения D для Ti(IV) и Sc(III) в ТБФ и ТОФО (также представлены вместе с анализом эффективности разделения на рис. 3.21 для экстракции из HCl и рис. 3.22 – из HNO₃) демонстрируют более перспективные результаты для разделения ⁴⁴Ti/⁴⁴Sc.

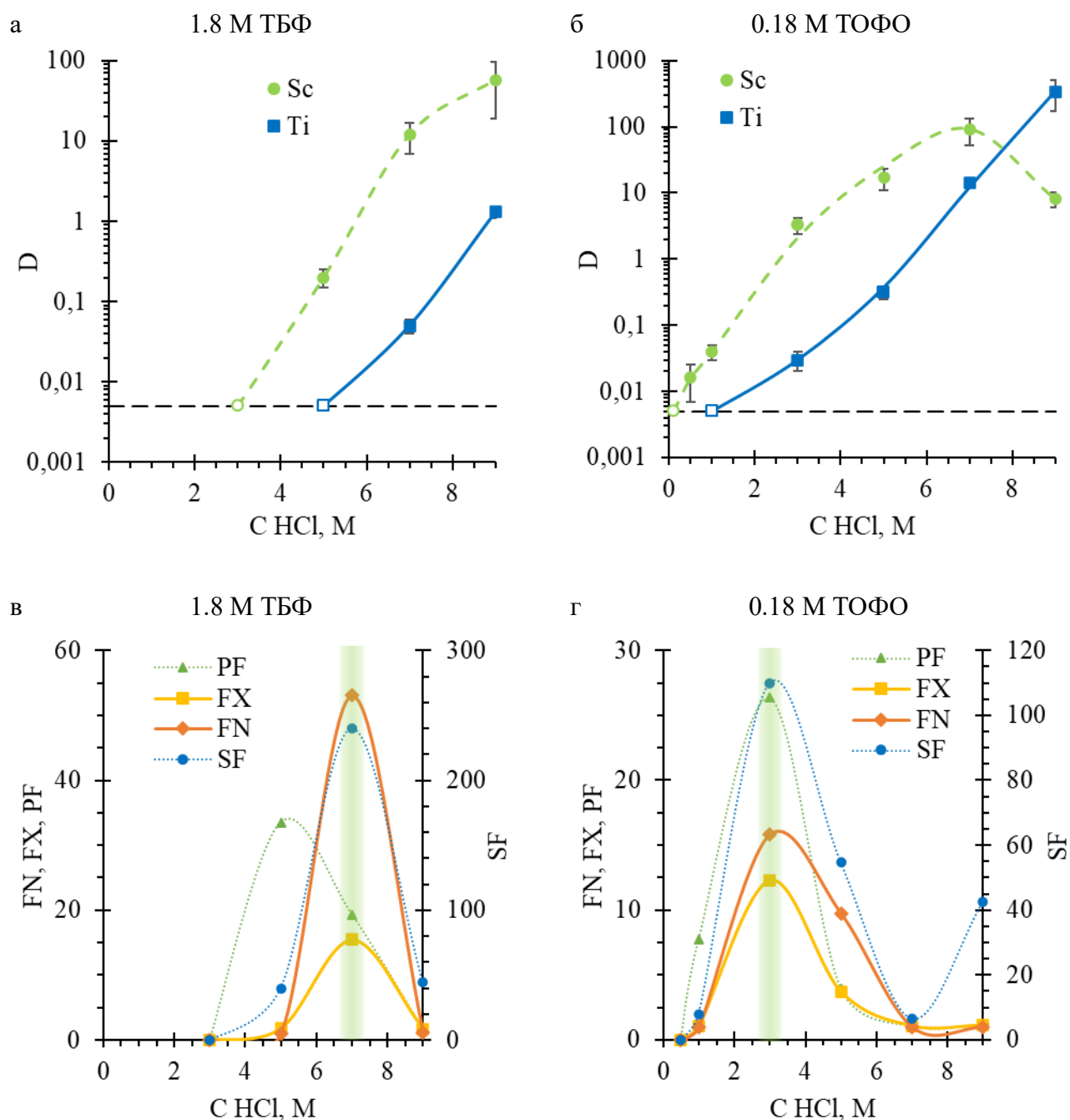


Рис. 3.21. Экстракция Ti(IV) и Sc(III) растворами 1.8 М ТБФ (а,в) и 0.18 М ТОФО (б,г) в зависимости от концентрации HCl в водной фазе: а,б – зависимость коэффициентов распределения D от концентрации HCl; в,г – анализ эффективности разделения

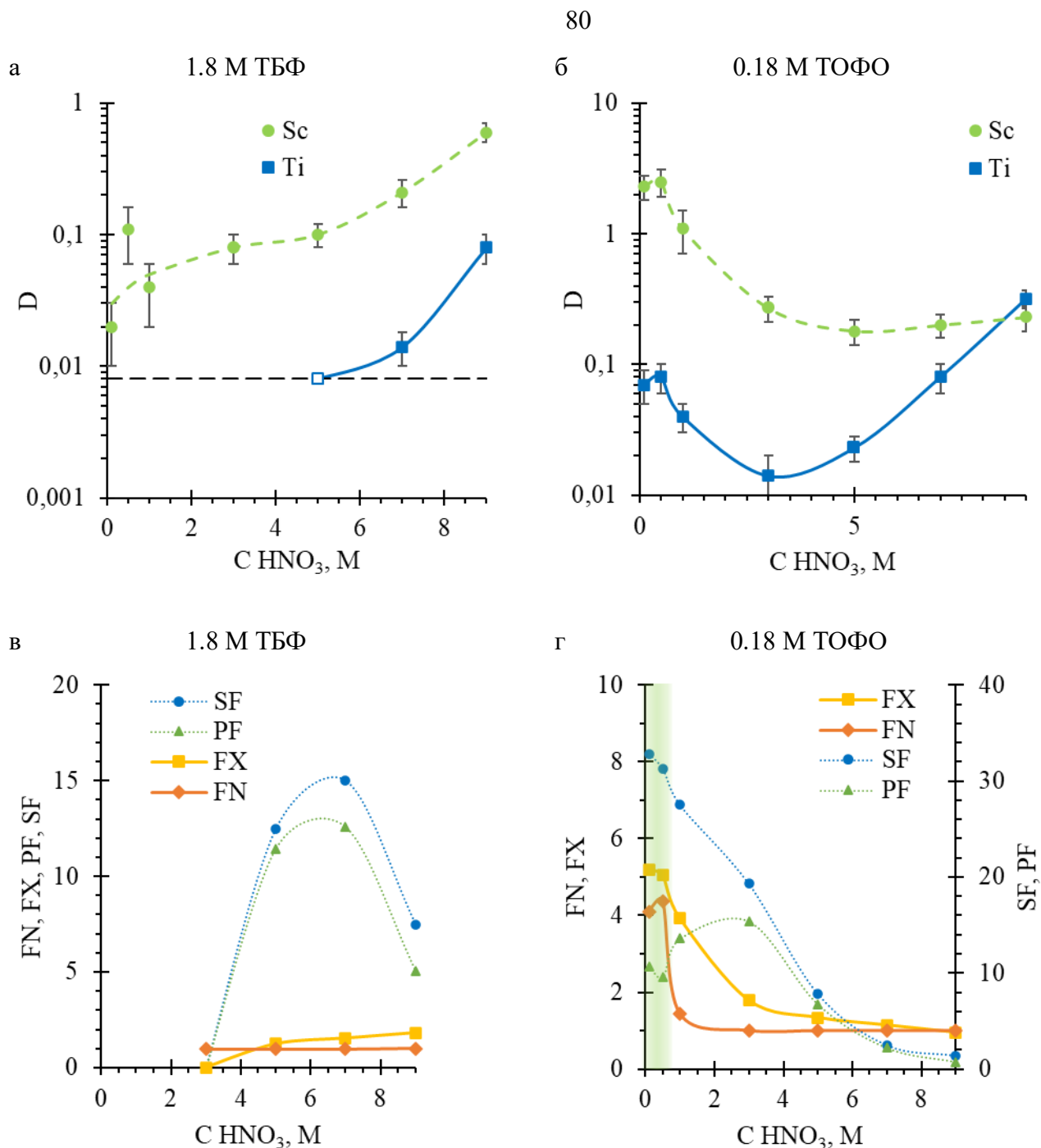


Рис. 3.22. Экстракция Ti(IV) и Sc(III) растворами 1.8 М ТБФ (а,в) и 0.18 М ТОФО (б,г) в зависимости от концентрации HNO_3 в водной фазе: а,б – зависимость коэффициентов распределения D от концентрации HNO_3 ; в,г – анализ эффективности разделения

Ионы Sc(III) извлекаются легче, чем ионы Ti(IV) , в ТБФ и ТОФО как из растворов HCl , так и HNO_3 , за исключением экстракции в ТОФО из сильноокислых растворов (выше 7 М). Сравнение значений D для Ti(IV) и Sc(III) позволяет выделить благоприятные для разделения этих элементов интервалы концентраций HCl и HNO_3 : 2–5 М растворы HCl и 0,1–2 М растворы HNO_3 для экстракции в ТОФО, и 6–9 М растворы HCl и HNO_3 для экстракции ТБФ соответственно.

Результаты анализа эффективности разделения в целом сходятся по различным факторам: система ТБФ – HNO_3 показала низкую эффективность и не может обеспечить адекватное разделение Sc(III) от Ti(IV) . Системы ТОФО – 0,1 М HNO_3 , ТОФО – 3 М HCl и ТБФ – 7 М HCl были выбраны в качестве перспективных для дальнейшего исследования возможности генераторного получения ^{44}Sc .

3.4.2 Влияние концентрации экстрагента на экстракцию Ti(IV) и Sc(III)

Зависимость коэффициентов распределения D ионов Ti(IV) и Sc(III) от концентрации ТОФО и ТБФ в органической фазе была изучена при избыточной (относительно подобранных в предыдущем разделе условий разделения) кислотности водной фазы для обеспечения достоверных результатов по экстракции Ti(IV) . Информация о кажущейся стехиометрии комплексообразования ионов Ti(IV) и Sc(III) с молекулами ТОФО и ТБФ получена на основе анализа угла наклона в координатах $\log D - \log[\text{экстрагент}]$ (рис. 3.23).

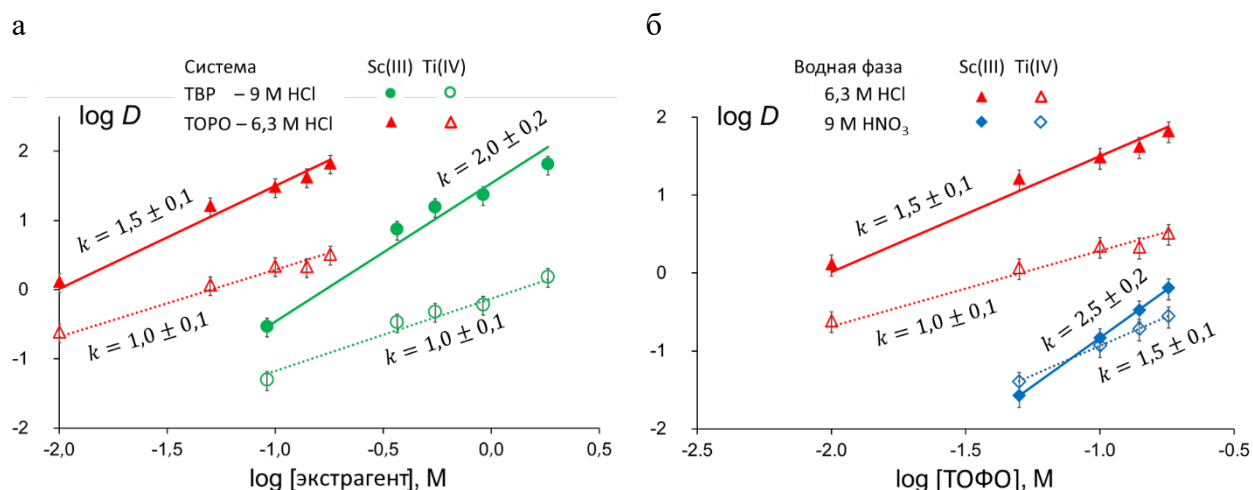


Рис. 3.23. Логарифмические зависимости D от концентрации экстрагента:
 а – распределение Ti(IV) и Sc(III) в экстракционных системах ТБФ – 9 М HCl и
 ТОФО – 6,3 М HCl ; б – распределение Ti(IV) и Sc(III) в экстракционных системах
 ТОФО – 6,3 М HCl и ТОФО – 9 М HNO_3

При экстракции в ТОФО и ТБФ из солянокислых растворов (рис. 3.23а) наблюдаются линейные зависимости с различными наклонами для Ti(IV) и Sc(III) . Значения наклона прямых для ионов Ti(IV) близки к 1, что говорит о том, что в данных условиях экстракция в органическую фазу происходит при взаимодействии Ti(IV) с экстрагентом в соотношении 1:1. Можно предположить образование комплексов состава $\text{TiOCl}_2 \cdot \text{Ex}$ (где $\text{Ex} = \text{ТОФО}$ или ТБФ). Согласно данным [126], угловой коэффициент прямых для Ti(IV) в системе ТБФ – HCl варьируется от 1 до 3 в зависимости от концентрации титана, ТБФ и кислотности, что согласуется с результатами настоящей работы.

Наклоны прямых для Sc(III) составляют 1,5 и 2 для экстракции ТОФО и ТБФ соответственно, что говорит об образовании комплексов $\text{ScCl}_3 \cdot (1-2)\text{ТОФО}$ и $\text{ScCl}_3 \cdot 2\text{ТБФ}$. Учитывая линейные зависимости, полученные при экстракции ТОФО из 9 М растворов HNO_3 (рис. 3.23 б), было предположено, что ионы Ti(IV) образуют комплексы $\text{TiO}(\text{NO}_3)_2 \cdot (1-2)\text{ТОФО}$, в то время как комплексы ТОФО с ионами Sc(III) могут быть описаны как $\text{Sc}(\text{NO}_3)_3 \cdot (2-3)\text{ТОФО}$. Комплекс $\text{Sc}(\text{NO}_3)_3 \cdot 3\text{ТОФО}$ также был описан при экстракции Sc в ТОФО из 2 М раствора HNO_3 [113].

Поскольку в каждой из исследованных экстракционных систем сольватные числа больше для Sc(III), чем для Ti(IV), можно сделать вывод, что увеличение концентрации экстрагента улучшает разделение $^{44}\text{Ti}/^{44}\text{Sc}$. Для оценки концентрации экстрагента относительно водных фаз, выбранных в разделе 3.4.1 в качестве перспективных для генератора $^{44}\text{Ti}/^{44}\text{Sc}$, было изучено влияние концентрации ТОФО и ТБФ на экстракцию ^{44}Sc (рис. 3.24).

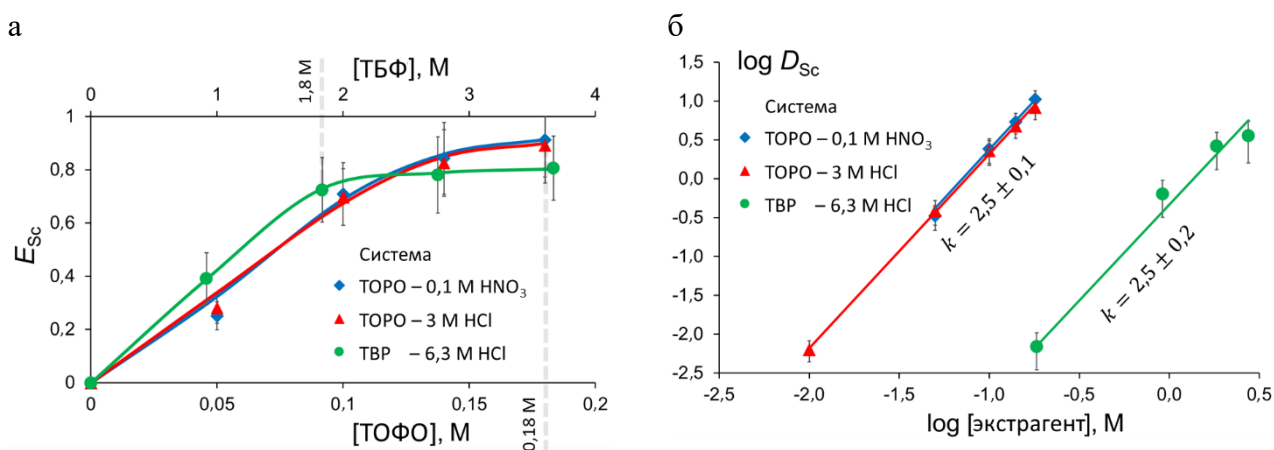


Рис. 3.24. Зависимость степени извлечения E ^{44}Sc (а) и коэффициента распределения D (б, логарифмическая шкала) от концентрации ТОФО и ТБФ

Как показано на рис. 3.24а, кривые степени извлечения E для Sc(III) выходят на плато, что позволяет выбрать оптимальную концентрацию экстрагента в районе 0,18 М ТОФО и 1,8 М ТБФ. Анализ угла наклона прямых, представленный на рис. 3.24б, говорит о преимущественном образовании комплексов, описываемых общей формулой $\text{ScL}_3 \cdot (2-3)\text{Ex}$, где $\text{L}^- = \text{Cl}^-$, NO_3^- .

Основным результатом исследования экстракции Ti(IV) и Sc(III) из растворов кислот является то, что экстракционные системы 0,18 М ТОФО – 3 М HCl , 0,18 М ТОФО – 0,1 М HNO_3 и 1,8 М ТБФ – 7 М HCl признаны перспективными для дальнейшей разработки обратного генератора $^{44}\text{Ti}/^{44}\text{Sc}$.

3.4.3 Моделирование многоступенчатого экстракционного генератора $^{44}\text{Ti}/^{44}\text{Sc}$

Для моделирования проточной экстракции была проведена многоступенчатая процедура отделения ^{44}Sc от ^{44}Ti , включающая два потока по четыре стадии (рис. 2.1 б). Экспериментальные значения выхода ^{44}Sc и содержания примеси ^{44}Ti в органических фазах выбранных экстракционных систем представлены на рис. 3.25.

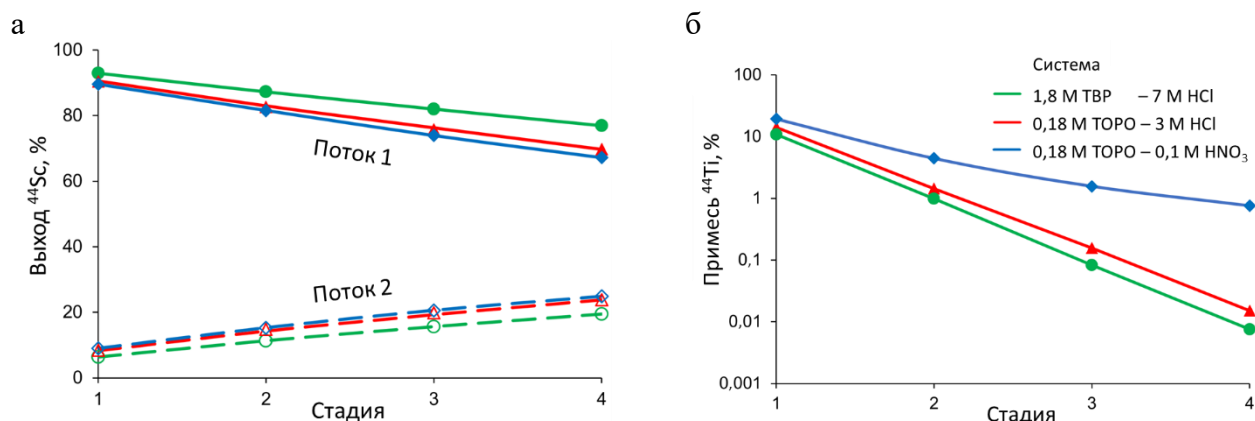


Рис. 3.25. Зависимость степени извлечения E ^{44}Sc (а) и коэффициента распределения D (б, логарифмическая шкала) от концентрации ТОФО и ТБФ

Рисунок 3.25а демонстрирует, что ^{44}Sc , остающийся в водных фазах на каждой стадии из Потока 1, в основном извлекается в органическую фазу в Потоке 2. Очистка от ^{44}Ti (рис. 3.25б) остается стабильной для экстракционных систем ТБФ – 7 М НСl и ТОФО – 3 М НСl, однако для системы ТОФО – 0,1 М ННО₃ очистка теряет эффективность от стадии к стадии. Другими словами, для двух первых систем значения D Ti(IV) не зависят от количества контактов фаз, тогда как для последней системы они экспоненциально растут, как можно видеть на рис. 3.26. Тот факт, что все большая доля титана остается в органической фазе при увеличении количества стадий, можно объяснить медленной кинетикой обратной экстракции комплексов $\text{TiO}(\text{NO}_3)_2 \cdot n\text{ТОФО}$ в разбавленную (0,1 М ННО₃) водную фазу.

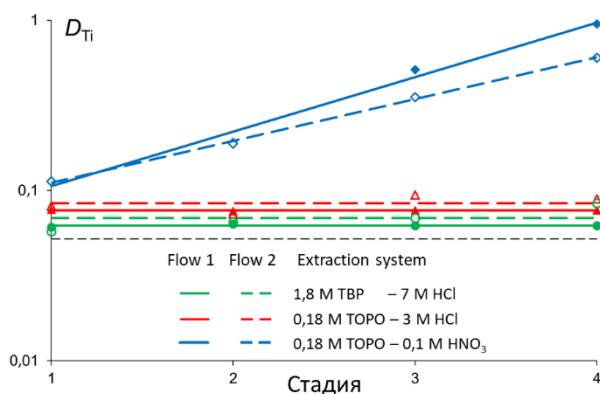


Рис. 3.26. Коэффициент распределения D Ti(IV) в зависимости от числа стадий

Результаты общего выхода и чистоты ^{44}Sc , полученные с помощью модельной многоступенчатой экстракции $^{44}\text{Ti}/^{44}\text{Sc}$, приведены в таблице 3.3.

Таблица 3.3. Параметры растворов ^{44}Sc , полученные из моделирования многоступенчатого разделения $^{44}\text{Ti}/^{44}\text{Sc}$, включающего два потока и четыре стадии

Система	Выход ^{44}Sc , %	Примесь ^{44}Ti , %
ТБФ – 7 М HCl	96,4	$8,5 \cdot 10^{-3}$
ТОФО – 3 М HCl	93,6	$1,8 \cdot 10^{-2}$
ТОФО – 0,1 М HNO ₃	92,1	0,8

Системы на основе ТОФО и ТБФ, работающие в солянокислой среде, продемонстрировали значения выхода ^{44}Sc и содержания примеси ^{44}Ti после разделения по схеме «2 потока/4 стадии», которые превосходят хроматографические генераторы с сорбентом на основе гидроксамовой кислоты [62,69].

Кроме того, предполагая, что значение коэффициента распределения D (и степень извлечения E) остаётся постоянным независимо от количества экстракций, долю извлекаемого вещества можно оценить для любого количества стадий и потоков, используя биномиальное распределение. Поскольку на каждой ступени вещество распределяется в пропорции E и $(1-E)$ между органической и водной фазами соответственно, ступени и потоки образуют стороны пирамиды Паскаля с биномиальными коэффициентами, как показано на рис. 3.27.

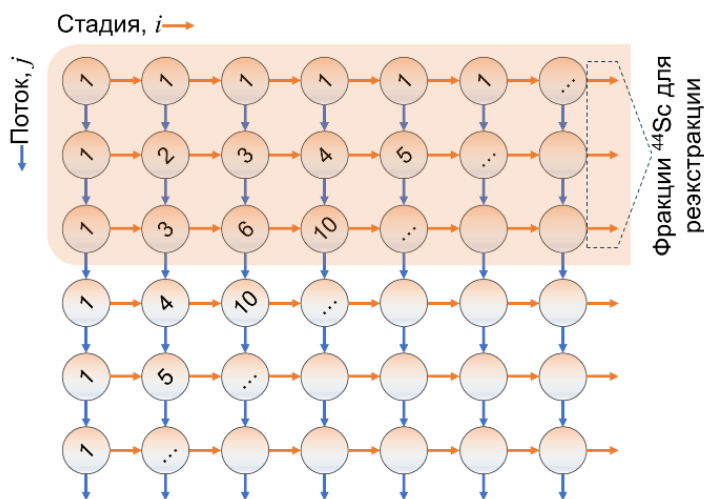


Рис. 3.27. Описание многоступенчатой схемы разделения в терминах биномиального распределения. Круги обозначают экстракционные ячейки (см. рис. 2.1). Оранжевые и синие стрелки обозначают органическую и водную фазы, полученные из экстракционных ячеек соответственно. Числа внутри кругов – биномиальные коэффициенты

Доля вещества a_{ij} в ячейке экстракции i, j определяется по формуле:

$$a_{ij} = C_{i+j-2}^{i-1} E^{i-1} (1 - E)^{j-1}, \quad (3.4)$$

где i, j – номера стадий и потоков соответственно; $C_{i+j-2}^{i-1} = \frac{(i+j-2)!}{(i-1)!(j-1)!} = C_{i+j-2}^{j-1}$ – биномиальный коэффициент. Доля вещества в органической фазе после i, j -ой экстракционной ячейки равна $a_{ij}E$. Суммируя по индексу j , собираем долю вещества в органических фазах из j потоков после i -ой ступени (как показано на рис. 3.27):

$$E \sum_{k=1}^j a_{ik} = E^i \sum_{k=1}^j C_{i+k-2}^{i-1} (1 - E)^{k-1}. \quad (3.5)$$

Варьируя количество ступеней и потоков, можно получить необходимое количество вещества. Согласно экспериментальным результатам, представленным на рис. 3.25, экстракционные системы ТБФ – 7 М НСl и ТОФО – 3 М НСl продемонстрировали постоянные соотношения $E_{Sc} = 0,90$ и $E_{Ti} = 0,08$. С учётом этих значений, расчёт, выполненный по уравнению (3.5), привёл к извлечению 95% ^{44}Sc , содержащего $6 \cdot 10^{-6} \%$ ^{44}Ti после многоступенчатого разделения, включающего 7 стадий и 3 потока. Расчётный выход и чистота ^{44}Sc сопоставимы со значениями, соответствующими наиболее разработанным генераторам $^{44}Ti/^{44}Sc$ на основе анионообменников с растворами щавелевой кислоты.

При регенерации ^{44}Ti из систем на основе ТБФ – 7 М НСl и ТОФО – 3 М НСl для концентрирования ^{44}Ti из полученных водных фаз использовали систему 0,18 М ТОФО – 9 М НСl. Реэкстракцию ^{44}Ti проводили в 1 М НСl. Соотношения фаз были подобраны таким образом, чтобы при добавлении 11 М НСl к регенерированному раствору ^{44}Ti в 1М НСl можно было достичь итоговой концентрации НСl 7 М и 3 М для систем на основе ТБФ и ТОФО соответственно. Потери ^{44}Ti на данном этапе не превышают 1% для системы ТБФ – 7 М НСl и 2% для ТОФО – 3 М НСl.

Полученные результаты свидетельствуют о потенциале исследованных экстракционных систем для разработки эффективного генератора $^{44}Ti/^{44}Sc$. Сохранение ^{44}Ti в растворе соляной кислоты обеспечивает его химическую стабильность при длительном хранении и простую регенерацию для многократного использования. В отличие от генераторных систем прямого типа, описанных в предыдущих разделах, предлагаемая в настоящем разделе схема генератора с использованием фосфорорганических смол является реверсивной, что позволяет минимизировать радиационное воздействие и деструкцию органических сорбентов.

3.4.4 Реэкстракция ^{44}Sc для синтеза меченых соединений

Реэкстракция ^{44}Sc была изучена для продемонстрировавших лучшие результаты разделения $^{44}\text{Ti}/^{44}\text{Sc}$ экстракционных систем: 1,8 М ТБФ – 7 М НСl и 0,18 М ТОФО – 3 М НСl.

Поскольку значительное количество НСl так же экстрагируется ТБФ и ТОФО [126], было исследовано изменение кислотности водной фазы за счет реэкстракции соляной кислоты из органической фазы, уравновешенной с кислотой. При реэкстракции в деионизированную воду значение рН водной фазы после контакта с органическим раствором из системы 1,8 М ТБФ – 7 М НСl было близко к нулю, тогда как для системы 0,18 М ТОФО – 3 М НСl оно составляло 1,2. Этот факт можно объяснить тем, что раствор 1,8 М ТБФ содержит в десять раз большую концентрацию экстрагента, насыщенного кислотой, чем раствор 0,18 М ТОФО. Следовательно, при реэкстракции ^{44}Sc из раствора ТБФ в водную фазу переносится значительно больше кислоты, чем из раствора ТОФО.

Поскольку мечение различных соединений ^{44}Sc обычно проводят в 0,25 М – 0,5 М ацетатных буферных средах с рН 4 – 5 [9], для реэкстракции использовали 0,5 М буферные растворы уксусной кислоты. К буферным растворам также добавляли определённое количество аммиака с целью нейтрализации соэкстрагируемой кислоты и создания благоприятного рН-диапазона для последующего мечения ^{44}Sc . Результаты реэкстракции ^{44}Sc в ацетатные буферные растворы представлены на рис. 3.28.

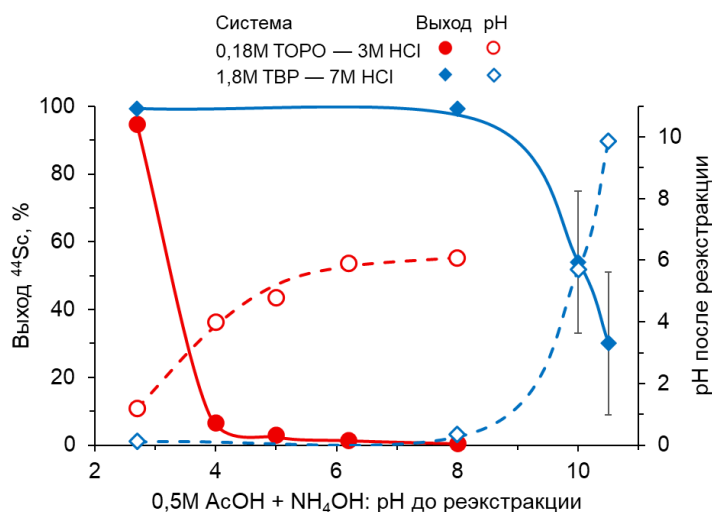


Рис. 3.28. Выход ^{44}Sc и pH водной фазы после реэкстракции в зависимости от pH исходного раствора ацетатного буфера

Выход ^{44}Sc до 100% наблюдался при реэкстракции как в 0,5 М уксусную кислоту, так и в воду (таблица 3.4), при условии, что значение рН водной фазы после реэкстракции было ниже 2. Избыточное добавление NH_4OH в буферный раствор перед реэкстракцией привело к резкому

снижению выхода ^{44}Sc . На основании этих данных можно предположить, что основной движущей силой реэкстракции ^{44}Sc является перераспределение HCl между органической и водной фазами. Нейтрализация HCl NH_4OH приводит к снижению скорости переноса кислоты в водную фазу и гидролизу Sc(III) , что может предотвратить его реэкстракцию.

Результаты реэкстракции ^{44}Sc в деионизированную воду и полученная кислотность водной фазы представлены в таблице 3.4 вместе с конечными значениями выхода ^{44}Sc и содержания примеси ^{44}Ti . Учитывая последующее использование раствора ^{44}Sc для мечения, разумным путем будет обратная экстракция в воду с последующей нейтрализацией кислоты и добавлением буферного раствора.

Таблица 3.4. Выход ^{44}Sc на стадии реэкстракции и конечные параметры растворов ^{44}Sc , полученных после многоступенчатой экстракции «2 потока/4 стадии» и реэкстракции в деионизированную воду

Система	Реэкстракция ^{44}Sc в H_2O : Выход, %	Параметры раствора после реэкстракции		
		HCl , М	Общий выход ^{44}Sc , %	Примесь ^{44}Ti , %
1,8 М ТБФ – 7 М HCl	$99,7 \pm 0,2$	$0,8 \pm 0,2$	96 ± 1	$(8,5 \pm 1,5) \cdot 10^{-3}$
0,18 М ТОФО – 3 М HCl	95 ± 2	$0,06 \pm 0,02$	89 ± 2	$(1,8 \pm 0,3) \cdot 10^{-2}$

Предложенная схема экстракционного генератора $^{44}\text{Ti}/^{44}\text{Sc}$ обеспечивает получение продукта ^{44}Sc в разбавленных растворах соляной кислоты, что позволяет в дальнейшем использовать различные буферные растворы и стратегии для синтеза соединений, меченных ^{44}Sc .

3.4.5 Экстракционно-хроматографические смолы

Предложенная схема обратного генератора $^{44}\text{Ti}/^{44}\text{Sc}$ потенциально может быть реализована как в режиме жидкость-жидкостной экстракции, так и в режиме экстракционной хроматографии с использованием коммерчески доступных смол ТБФ и ТК200 (ТОФО). Зависимость коэффициентов распределения K_d для ионов Ti(IV) и Sc(III) от кислотности водной фазы была изучена для смол, в которых используются исследованные ранее экстрагенты (рисунок 3.29).

Полученные зависимости коэффициентов распределения K_d для экстракционно-хроматографических смол коррелируют с таковыми для соответствующих экстрагентов (таблица 3.2). Для Ln-resin наблюдается сильное удержание как Ti(IV) , так и Sc(III) в исследованном диапазоне кислотности. Ti(IV) и Sc(III) слабо взаимодействуют со смолой ТБФ ($K_d < 10$) в растворах азотной кислоты. В случае соляной кислоты извлечение Ti(IV) и Sc(III) возрастает в области 7-9 М HCl , однако удержание Sc(III) не так высоко, как это наблюдалось в случае

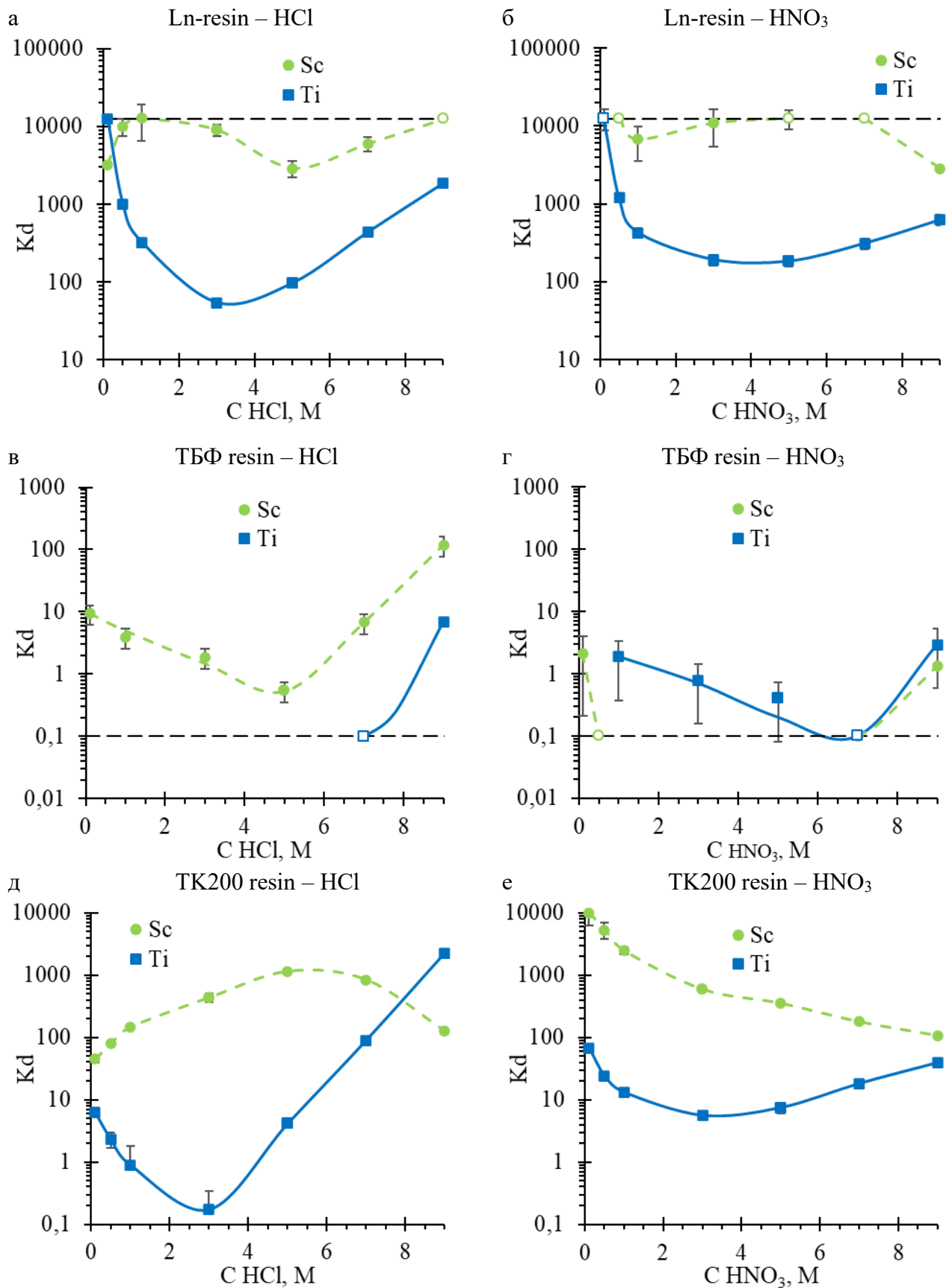


Рис. 3.29. Зависимость коэффициентов распределения K_d $Ti(IV)$ и $Sc(III)$ от концентрации соляной (а,в,д) и азотной (б,г,е) кислот на экстракционно-хроматографических смолах: Ln-resin (Д-2-ЭГФК) (а,б), ТБФ resin (ТБФ) (в,г) и ТК200 (ТОФО) (д,е)

жидкость-жидкостной экстракции, где использовали органическую фазу с относительно высокой концентрацией экстрагента. Поэтому для разделения на ТБФ resin может понадобиться колонка большей длины. В случае смолы ТК200 в области разбавленной азотной кислоты наблюдается значительное удержание Sc(III) с $K_d > 1000$, однако удержание Ti(IV) также довольно велико ($K_d > 10$), что не позволит провести эффективное разделение. Данный результат согласуется с многоступенчатым разделением $^{44}\text{Ti}/^{44}\text{Sc}$ в системе 0,18 М ТОФО – 0,1 М HNO_3 . Наибольшим потенциалом для разделения в формате экстракционной хроматографии обладает система ТК200 – 3 М HCl .

3.4.6 Обобщение результатов исследования схемы обратного генератора на основе фосфорорганических экстрагентов

Изучено разделение ^{44}Sc и ^{44}Ti методом жидкость-жидкостной экстракции с фосфорорганическими соединениями ди(2-этилгексил)фосфорной кислотой (Д-2-ЭГФК), трибутилфосфатом (ТБФ) и три-н-октилфосфиноксидом (ТОФО) из растворов соляной и азотной кислоты. Взаимодействие и комплексообразование ионов Sc(III) и Ti(IV) с экстрагентами оценивали с помощью анализа углов наклона в координатах $\log D - \log [\text{экстрагент}]$. Установлено, что растворы ТБФ и ТОФО обеспечивают высокую степень извлечения Sc(III) из растворов соляной кислоты и эффективное разделение с Ti(IV).

На основании полученных данных предложена схема экстракционного обратного генератора $^{44}\text{Ti}/^{44}\text{Sc}$. Разработана и экспериментально проверена оригинальная многоступенчатая процедура разделения, моделирующая прямоточный экстрактор. Она включала несколько экстракций, организованных по стадиям и потокам, аналогично столбцам и строкам таблицы. Экстракционные системы 1,8 М ТБФ – 7 М HCl и 0,18 М ТОФО – 3 М HCl продемонстрировали стабильные характеристики независимо от количества экстракций, достигнув выхода ^{44}Sc 96,4% и 93,6% при содержании примеси ^{44}Ti $8,5 \cdot 10^{-3}\%$ и $1,8 \cdot 10^{-2}\%$ соответственно. Предложенная методика обеспечивает химическую стабильность ^{44}Ti в растворе соляной кислоты при длительном хранении и простоту регенерации для повторного использования.

^{44}Sc можно легко реэкстрагировать водой из органических фаз ТБФ и ТОФО, в результате будут получены разбавленные кислые растворы с концентрацией HCl 0,8 М и 0,06 М соответственно, что подходит для мечения различных соединений радионуклидом ^{44}Sc . Кроме того, показана потенциальная возможность создания аналогичной схемы в формате экстракционной хроматографии на основе смолы ТК200 с 3 М HCl .

3.5 Мечение компонентов РФЛП ^{44}Sc

^{44}Sc , полученный по представленным в предшествующих разделах методам, был использован для мечення потенциальных компонентов радиофармпрепаратов, включая хелатор DOTA, а также пептидные молекулы и наночастицы на основе оксида церия.

Качество ^{44}Sc , полученного методом жидкость-жидкостной экстракции из систем на основе ТОФО и ТБФ с соляной кислотой после реэкстракции (разделы 3.4.3, 3.4.4), было проверено при мечении хелатора DOTA. Степень мечення ^{44}Sc -DOTA (0,25 М NH_4OAc , pH = 4, C DOTA = 10^{-4} М, 90 °С 15 мин.) составила $99\pm 1\%$ для каждой из исследованных экстракционных систем, что свидетельствует о пригодности полученного ^{44}Sc для радиофармацевтического применения.

^{44}Sc , полученный при элюировании модельной генераторной колонки, после очистки от оксалат-анионов (разделы 3.1.2, 3.1.4) был использован для мечення конъюгатов коротких пептидов DOTA-P1 и DOTA-P2. Выход реакции мечення составил $95\pm 4\%$ в случае ^{44}Sc -DOTA-P1 (T=90°C, 20 мин; $C_{\text{Sc(III)}}$ = 1×10^{-7} М; $C_{\text{конъюгат}}$ = 5×10^{-5} М; pH= 4,0) и $97\pm 3\%$ для ^{44}Sc -DOTA-P2 (T=90°C, 20 мин; $C_{\text{Sc(III)}}$ = 1×10^{-7} М; $C_{\text{конъюгат}}$ = 2×10^{-4} М; pH= 4,0). Полученные комплексы показали высокую стабильность в условиях *in vitro* в изотоническом растворе и в присутствии биогенных катионов в течение 1 часа, а также в эмбриональной бычьей сыворотке в течение 4 часов (рисунок 3.30). Перехелатирование Sc^{3+} в данных условиях находится на уровне 10% или ниже.

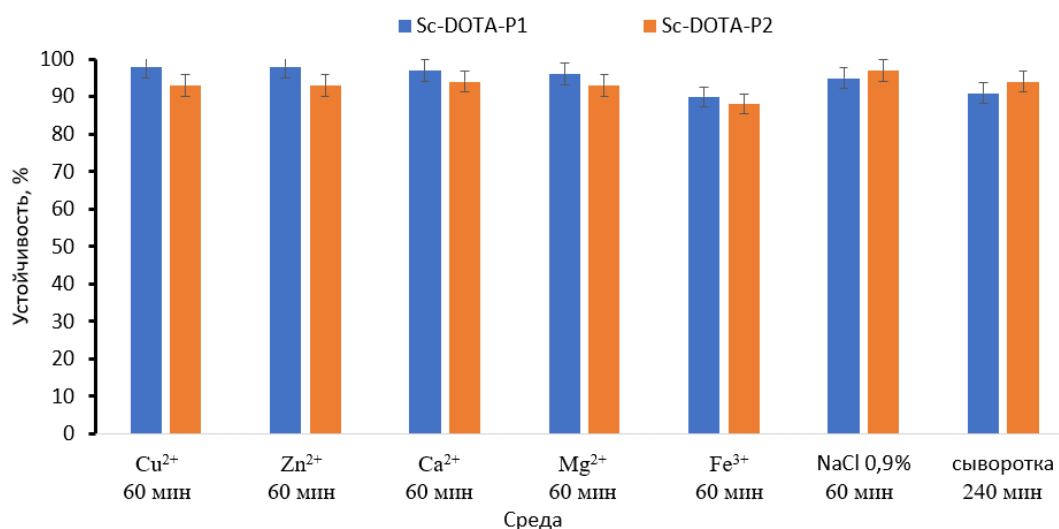


Рис. 3.30. Устойчивость комплексов Sc-DOTA-P1 и Sc-DOTA-P2 в биологически значимых средах

^{44}Sc , полученный при элюировании лабораторного генератора $^{44}\text{Ti}/^{44}\text{Sc}$ (разделы 3.1.3, 3.1.4), после очистки от оксалат-анионов был использован для мечення наночастиц на основе

оксида церия. Выход реакции мечения для комплексов $\text{CeO}_2\text{-APTES-DOTA-}^{44}\text{Sc}\text{Sc}$ и $\text{CeO}_2\text{-APTES-L2-}^{44}\text{Sc}\text{Sc}$ ($T=90^\circ\text{C}$, 30 мин; $C_{\text{Sc(III)}} = 1 \times 10^{-9} \text{ M}$; $C_{\text{конъюгат}} = 0,1 \text{ г/л}$; $\text{pH} = 6$) составил $74 \pm 5\%$ и $94 \pm 3\%$ соответственно. Комплекс $\text{CeO}_2\text{-APTES-L2-}^{44}\text{Sc}\text{Sc}$ показал достаточную стабильность в биологически значимых средах (перехелатирование Sc^{3+} не более 10% в изотоническом растворе в течение 10 часов и 14% – в эмбриональной бычьей сыворотке в течение 8 часов) и был использован в *in vivo* исследованиях для сравнения биораспределения свободного ^{44}Sc и $\text{CeO}_2\text{-APTES-L2-}^{44}\text{Sc}\text{Sc}$.

Таким образом, ^{44}Sc , полученный по предложенным в данной работе схемам, может быть использован для мечения компонентов РФЛП.

Заключение

Поведение ^{44}Ti и ^{44}Sc при их разделении в генераторах на основе анионообменников с растворами щавелевой кислоты обусловлено соотношением количества форм $\text{Ti}(\text{OH})_2\text{Ox}^0$ и $[\text{Ti}(\text{OH})_2\text{Ox}_2]^{2-}$ для Ti(IV) ; ScHOx^{2+} , ScOx^+ и ScOx_2^- для Sc(III) . На данное соотношение можно повлиять изменением pH раствора с помощью соляной кислоты. Использование экстракционно-хроматографической смолы TEVA в таких генераторах позволяет получать элюат ^{44}Sc с высокой объёмной активностью без дополнительных стадий концентрирования ^{44}Sc , который может быть использован для реакций мечения компонентов РФЛП после очистки от щавелевой кислоты. Щавелевая кислота, применяемая в данных системах, потенциально может быть заменена на лимонную или аскорбиновую кислоты для обеспечения прямой совместимости элюата с проведением реакции мечения компонентов РФЛП без дополнительных стадий очистки.

Экстракционные системы на основе ТБФ и ТОФО с растворами соляной кислоты продемонстрировали высокий потенциал для создания обратного генератора $^{44}\text{Ti}/^{44}\text{Sc}$, где химическая стабильность и простота регенерации ^{44}Ti обеспечены за счёт его нахождения в растворе HCl . ^{44}Sc может быть легко извлечён из органической фазы в разбавленный раствор HCl , подходящий для применения ^{44}Sc в реакциях мечения компонентов РФЛП.

Выводы

1. Поведение ^{44}Ti и ^{44}Sc при их разделении в генераторах на основе анионообменников с растворами щавелевой кислоты обусловлено соотношением количества форм $\text{Ti}(\text{OH})_2\text{Ox}^0$ и $[\text{Ti}(\text{OH})_2\text{Ox}_2]^{2-}$ для $\text{Ti}(\text{IV})$; ScHOx^{2+} , ScOx^+ и ScOx_2^- для $\text{Sc}(\text{III})$.
2. Использование экстракционно-хроматографической смолы TEVA в таких генераторах позволяет получать элюат ^{44}Sc с высокой объёмной активностью без дополнительных стадий концентрирования ^{44}Sc с выходом 96,3% в 3 мл элюента, проскок исходного ^{44}Ti составляет не более $5 \cdot 10^{-5}\%$.
3. Среда лимонной или аскорбиновой кислот способствует разделению титана и скандия в анионообменных системах, что открывает перспективы замены щавелевокислых элюентов на биосовместимые растворы лимонной или аскорбиновой кислот, которые позволяют получить ^{44}Sc без необходимости дополнительных стадий очистки для проведения радиофармацевтического синтеза.
4. Большее сродство ТБФ и ТОФО по отношению к скандию проявляется в большем соотношении $\text{Me}:\text{L}$ для $\text{Sc}(\text{III})$, чем $\text{Ti}(\text{IV})$ при сольватации катиона, что обуславливает возможность создания обратного генератора $^{44}\text{Ti}/^{44}\text{Sc}$. Предложены экстракционные системы 1,8 М ТБФ – 7 М HCl и 0,18 М ТОФО – 3 М HCl , которые продемонстрировали стабильные характеристики независимо от количества экстракций, достигнув в многоступенчатом разделении (2 потока по 4 стадии) выхода ^{44}Sc 96,4% и 93,6% при содержании примеси ^{44}Ti $8,5 \cdot 10^{-3}\%$ и $1,8 \cdot 10^{-2}\%$ соответственно. Полученный ^{44}Sc может быть реэкстрагирован в водную фазу с выходом 99,7 % в составе раствора 0,8 М HCl и 95% в 0,06 М HCl соответственно и использован в реакции мечения без дополнительных стадий очистки.

Список сокращений и условных обозначений

Aliquat 336 – N-метил-N,N,N-триоктиламмоний хлорид;

DOTA – 1,4,7,10-тетраазациклодекан-1,4,7,10-тетрауксусная кислота;

Д-2-ЭГФК – ди(2-этилгексил)фосфорная кислота ;

ОФЭКТ – однофотонная эмиссионная компьютерная томография;

ПЭТ – позитронно-эмиссионная томография;

РНЧ – радионуклидная чистота;

РФЛП – радиофармацевтический лекарственный препарат;

РХЧ – радиохимическая чистота;

ТБФ – трибутилфосфат;

ТОФО – три-н-октилфосфиноксид;

ТСХ – тонкослойная хроматография.

Список литературы

1. Rahmim A., Zaidi H. PET versus SPECT: strengths, limitations and challenges // Nucl Med Commun. 2008. Т. 29, № 3. С. 193–207.
2. Miller P.W. и др. Synthesis of ^{11}C , ^{18}F , ^{15}O , and ^{13}N Radiolabels for Positron Emission Tomography // Angewandte Chemie International Edition. 2008. Т. 47, № 47. С. 8998–9033.
3. Paty L.-P. и др. Development of a versatile $[^{68}\text{Ga}]\text{Ga}$ -FAPI-46 automated synthesis suitable to multi-elutions of germanium-68/gallium-68 generators // Front Chem. 2024. Т. 12.
4. Rösch F. Past, present and future of $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ generators // Applied Radiation and Isotopes. 2013. Т. 76. С. 24–30.
5. Chudakov V.M. и др. Characterization of a ^{82}Rb generator for positron emission tomography // Radiochemistry. 2014. Т. 56, № 5. С. 535–543.
6. Roby A.E., Johnson N.P., Gould K.L. An Analysis of 3 Common CardioGen-82 ^{82}Rb Infusion System Injection Methods and Their Impact on Clinical Volume and Image Counts // J Nucl Med Technol. 2015. Т. 43, № 2. С. 113–116.
7. Kostenikov N.A. и др. Application of $^{82}\text{Sr}/^{82}\text{Rb}$ generator in neurooncology // Brain Behav. 2019. Т. 9, № 3.
8. Holland J.P., Williamson M.J., Lewis J.S. Unconventional Nuclides for Radiopharmaceuticals // Mol Imaging. 2010. Т. 9, № 1.
9. Kostelnik T.I., Orvig C. Radioactive Main Group and Rare Earth Metals for Imaging and Therapy: review-article // Chem Rev. American Chemical Society, 2018. Т. 119. С. 902–956.
10. Zeglis B.M., Lewis J.S. A practical guide to the construction of radiometallated bioconjugates for positron emission tomography // Dalton Transactions. 2011. Т. 40, № 23. С. 6168.
11. Price E.W., Orvig C. Matching chelators to radiometals for radiopharmaceuticals // Chem. Soc. Rev. 2014. Т. 43, № 1. С. 260–290.

12. Knight J.C., Cornelissen B. Click Chemistry in Radiopharmaceutical Chemistry // Radiopharmaceutical Chemistry. Cham: Springer International Publishing, 2019. С. 467–479.
13. Filippi L. и др. Theranostic approaches in nuclear medicine: current status and future prospects // Expert Rev Med Devices. Taylor & Francis, 2020. Т. 17, № 4. С. 331–343.
14. Shah A. и др. Navigating the landscape of theranostics in nuclear medicine: Current practice and future prospects // Zeitschrift fur Naturforschung - Section C Journal of Biosciences. Walter de Gruyter GmbH, 2024. Т. 79, № 9–10. С. 235–266.
15. Koumarianou E. и др. ^{44}Sc -DOTA-BN[2-14] NH_2 in comparison to ^{68}Ga -DOTA-BN[2-14] NH_2 in pre-clinical investigation. Is ^{44}Sc a potential radionuclide for PET? // Applied Radiation and Isotopes. Elsevier, 2012. Т. 70, № 12. С. 2669–2676.
16. Weineisen M. и др. ^{68}Ga - and ^{177}Lu -Labeled PSMA I&T: Optimization of a PSMA-Targeted Theranostic Concept and First Proof-of-Concept Human Studies // Journal of Nuclear Medicine. Society of Nuclear Medicine, 2015. Т. 56, № 8. С. 1169–1176.
17. International Atomic Energy Agency Nuclear Data Services [Электронный ресурс] // <https://www-nds.iaea.org/relnsd/vcharthtml/VChartHTML.html>. URL: <https://www-nds.iaea.org/relnsd/vcharthtml/VChartHTML.html> (дата обращения: 28.07.2025).
18. Chakravarty R. и др. Matching the Decay Half-Life with the Biological Half-Life: ImmunoPET Imaging with ^{44}Sc -Labeled Cetuximab Fab Fragment // Bioconjug Chem. 2014. Т. 25, № 12. С. 2197–2204.
19. Eppard E. и др. Clinical Translation and First In-Human Use of [^{44}Sc] Sc -PSMA-617 for PET Imaging of Metastasized Castrate-Resistant Prostate Cancer // Theranostics. 2017. Т. 7, № 18. С. 4359–4369.
20. Walczak R. и др. Cyclotron production of ^{43}Sc for PET imaging // EJNMMI Phys. 2015. Т. 2, № 1. С. 1–10.
21. Grignon C. и др. Nuclear medical imaging using $\beta+\gamma$ coincidences from ^{44}Sc radionuclide with liquid xenon as detection medium // Nucl Instrum Methods Phys Res A. 2007. Т. 571, № 1-2 SPEC. ISS. С. 142–145.
22. Cussonneau J.P. и др. 3gamma MEDICAL IMAGING WITH A LIQUID XENON COMPTON CAMERA AND ^{44}Sc RADIONUCLIDE // Acta Physica Polonica B. 2017. Т. 48, № 10. С. 1661.

23. Zhu Y. и др. Studies and optimization of scintillation light measurements for the development of the 3-gamma medical imaging XEMIS2 liquid xenon Compton camera // Nucl Instrum Methods Phys Res A. North-Holland, 2023. T. 1047. C. 167794.
24. Das M. и др. First positronium imaging using ^{44}Sc with the J-PET scanner: a case study on the NEMA-Image Quality phantom. 2025.
25. Huclier-Markai S. и др. Optimization of reaction conditions for the radiolabeling of DOTA and DOTA-peptide with $^{44}\text{m}/^{44}\text{gSc}$ and experimental evidence of the feasibility of an in vivo PET generator // Nucl Med Biol. Elsevier Inc., 2014. T. 41, № S. C. e36–e43.
26. Kurakina E.S. и др. Separation of $^{44}\text{mSc}/^{44}\text{gSc}$ Nuclear Isomers Based on After-Effects // Inorg Chem. American Chemical Society, 2023. T. 62, № 50. C. 20646–20654.
27. Rosar F. и др. Image quality analysis of ^{44}Sc on two preclinical PET scanners: a comparison to ^{68}Ga // EJNMMI Phys. Springer, 2020. T. 7, № 1. C. 1–17.
28. Gomes C.V. и др. Comparison of the dosimetry of scandium-43 and scandium-44 patient organ doses in relation to commonly used gallium-68 for imaging neuroendocrine tumours // EJNMMI Phys. Springer Science and Business Media Deutschland GmbH, 2024. T. 11, № 1. C. 1–14.
29. Umbricht C.A. и др. ^{44}Sc -PSMA-617 for radiotheragnostics in tandem with ^{177}Lu -PSMA-617—preclinical investigations in comparison with ^{68}Ga -PSMA-11 and ^{68}Ga -PSMA-617 // EJNMMI Res. Springer Verlag, 2017. T. 7, № 1. C. 1–10.
30. Walczak R. и др. Influence of metal ions on the ^{44}Sc -labeling of DOTATATE // J Radioanal Nucl Chem. Springer International Publishing, 2019. T. 322, № 2. C. 249–254.
31. van der Meulen N.P. и др. Cyclotron production of ^{44}Sc : From bench to bedside // Nucl Med Biol. Elsevier, 2015. T. 42, № 9. C. 745–751.
32. Ioannidis I. и др. Towards Clinical Development of Scandium Radioisotope Complexes for Use in Nuclear Medicine: Encouraging Prospects with the Chelator 1,4,7,10-Tetraazacyclododecane-1,4,7,10-tetraacetic Acid (DOTA) and Its Analogues // International Journal of Molecular Sciences 2024, Vol. 25, Page 5954. Multidisciplinary Digital Publishing Institute, 2024. T. 25, № 11. C. 5954.
33. Nagy G. и др. Preclinical evaluation of melanocortin-1 receptor (MC1-R) specific ^{68}Ga - and ^{44}Sc -labeled DOTA-NAPamide in melanoma imaging // European Journal of Pharmaceutical Sciences. Elsevier, 2017. T. 106. C. 336–344.

34. Meier J. и др. Development of $^{43}\text{Sc}/^{47}\text{Sc}$ -PSMA-617 as Theranostics for Prostate Cancer: Preliminary In Vivo Molecular Imaging and Ex-Vivo Biodistribution in LNCaP Mouse Tumors // *Journal of Nuclear Medicine*. Society of Nuclear Medicine, 2023. Т. 64, № supplement 1. С. P1553–P1553.
35. Singh A. и др. First-in-Human PET/CT Imaging of Metastatic Neuroendocrine Neoplasms with Cyclotron-Produced ^{44}Sc -DOTATOC: A Proof-of-Concept Study // *Cancer Biother Radiopharm*. 2017. Т. 32, № 4. С. 124–132.
36. Misiak R. и др. ^{47}Sc production development by cyclotron irradiation of ^{48}Ca // *J Radioanal Nucl Chem*. 2017. Т. 313, № 2. С. 429–434.
37. Minegishi K. и др. Production of scandium-43 and -47 from a powdery calcium oxide target via the $\text{nat}/^{44}\text{Ca}(\alpha, x)$ -channel // *Applied Radiation and Isotopes*. Elsevier, 2016. Т. 116. С. 8–12.
38. Cingoranelli S.J. и др. Production of high purity ^{47}Sc from proton irradiation of natural vanadium targets // *EJNMMI Radiopharm Chem*. Springer Science and Business Media Deutschland GmbH, 2024. Т. 9, № 1. С. 1–16.
39. Domnanich K.A. и др. ^{47}Sc as useful β^- -emitter for the radiotheragnostic paradigm: a comparative study of feasible production routes // *EJNMMI Radiopharm Chem*. 2017. Т. 2, № 1.
40. Müller C. и др. Promising prospects for ^{44}Sc -/ ^{47}Sc -based theragnostics: Application of ^{47}Sc for radionuclide tumor therapy in mice // *Journal of Nuclear Medicine*. 2014. Т. 55, № 10. С. 1658–1664.
41. Yagi M., Kondo K. Preparation of carrier-free ^{47}Sc by the $^{48}\text{Ti}(\gamma, p)$ reaction // *Int J Appl Radiat Isot*. 1977. Т. 28, № 5. С. 463–468.
42. Mamtimin M., Harmon F., Starovoitova V.N. Sc-47 production from titanium targets using electron linacs // *Applied Radiation and Isotopes*. Elsevier, 2015. Т. 102. С. 1–4.
43. Starovoitova V.N., Cole P.L., Grimm T.L. Accelerator-based photoproduction of promising beta-emitters ^{67}Cu and ^{47}Sc // *J Radioanal Nucl Chem*. 2015. Т. 305, № 1. С. 127–132.
44. Rane S., Harris J.T., Starovoitova V.N. ^{47}Ca production for $^{47}\text{Ca}/^{47}\text{Sc}$ generator system using electron linacs // *Applied Radiation and Isotopes*. Elsevier, 2015. Т. 97. С. 188–192.
45. Snow M.S. и др. High purity ^{47}Sc production using high-energy photons and natural vanadium targets // *Applied Radiation and Isotopes*. Pergamon, 2021. Т. 178. С. 109934.

46. Domnanich K.A. и др. Production and separation of ^{43}Sc for radiopharmaceutical purposes // *EJNMMI Radiopharm Chem. EJNMMI Radiopharmacy and Chemistry*, 2017. Т. 2, № 1. С. 14.
47. Walczak R. и др. Cyclotron production of ^{43}Sc for PET imaging // *EJNMMI Phys.* 2015. Т. 2, № 1. С. 1–10.
48. Carzaniga T.S. и др. Measurement of the ^{43}Sc production cross-section with a deuteron beam // *Applied Radiation and Isotopes. Elsevier Ltd*, 2019. Т. 145. С. 205–208.
49. Anhänge P.D. Physik für Biologen: Die physikalischen Grundlagen der Biophysik und anderer Naturwissenschaften. Springer-Verlag, 2005. 493–505 с.
50. Duchemin C. и др. Production of scandium-44m and scandium-44g with deuterons on calcium-44: cross section measurements and production yield calculations // *Phys Med Biol. IOP Publishing*, 2015. Т. 60, № 17. С. 6847–6864.
51. Chernysheva M. и др. Accelerator Production of Scandium Radioisotopes: Sc-43, Sc-44, and Sc-47 // *Curr Radiopharm. Bentham Science Publishers Ltd.*, 2021. Т. 14, № 4. С. 359–373.
52. Hernandez R. и др. ^{44}Sc : An attractive isotope for peptide-based PET imaging // *Mol Pharm. American Chemical Society*, 2014. Т. 11, № 8. С. 2954–2961.
53. Domnanich K.A. и др. ^{44}Sc for labeling of DOTA- and NODAGA-functionalized peptides: preclinical in vitro and in vivo investigations // *EJNMMI Radiopharm Chem. EJNMMI Radiopharmacy and Chemistry*, 2017. Т. 1, № 1. С. 8.
54. Carzaniga T.S. и др. Measurement of ^{43}Sc and ^{44}Sc production cross-section with an 18 MeV medical PET cyclotron // *Applied Radiation and Isotopes. Elsevier Ltd*, 2017. Т. 129. С. 96–102.
55. Thorp-Greenwood F.L., Coogan M.P. Generator-based PET radiopharmaceuticals for molecular imaging of tumours: on the way to THERANOSTICS // *Journal of the Chemical Society. Dalton Transactions*. 2011. Т. 40, № 23. С. 6129–6143.
56. Greene M.W., Doering R.F., Hillman M. MILKING SYSTEMS--STATUS OF THE ART. Upton, NY (United States), 1962.
57. Hashimoto T. и др. Half-life of ^{44}Ti // *Nucl Phys A*. 2001. Т. 686, № 1–4. С. 591–599.
58. Norman E.B. и др. Half-life of ^{44}Ti // *Phys Rev C*. 1998. Т. 57, № 4. С. 2010–2016.

59. Ahmad I. и др. Measurement of the ^{44}Ti Half-life and its Significance for Supernovae // Origin of Elements in the Solar System. Boston, MA: Springer US, 2002. С. 203–210.
60. Ahmad I. и др. Improved measurement of the ^{44}Ti half-life from a 14-year long study // Phys Rev C. 2006. Т. 74, № 6. С. 065803.
61. Roesch F. Scandium-44: Benefits of a Long-Lived PET Radionuclide Available from the $^{44}\text{Ti}/^{44}\text{Sc}$ Generator System // Curr Radiopharm. 2012. Т. 5, № 3. С. 187–201.
62. Radchenko V. и др. Separation of ^{44}Ti from proton irradiated scandium by using solid-phase extraction chromatography and design of $^{44}\text{Ti}/^{44}\text{Sc}$ generator system // J Chromatogr A. Elsevier B.V., 2016. Т. 1477. С. 39–46.
63. Daraban L. и др. Study of the excitation functions for ^{43}K , $^{43,44,44\text{m}}\text{Sc}$ and ^{44}Ti by proton irradiation on ^{45}Sc up to 37MeV // Nucl Instrum Methods Phys Res B. Elsevier B.V., 2009. Т. 267, № 5. С. 755–759.
64. Daraban L. и др. Study of the excitation functions for ^{43}K , $^{43,44,44\text{m}}\text{Sc}$ and ^{44}Ti by proton irradiation on ^{45}Sc up to 37MeV // Nucl Instrum Methods Phys Res B. Elsevier B.V., 2009. Т. 267, № 5. С. 755–759.
65. Mirza M.Y., Aziz A. A Scandium Generator // Radiochim Acta. 1969. Т. 11, № 1. С. 43–64.
66. SEIDL E., LIESER K.H. Die Radionuklidgeneratoren $^{113}\text{Sn}/^{113\text{m}}\text{In}$, $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ und $^{44}\text{Ti}/^{44}\text{Sc}$ // Radiochim Acta. 1973. Т. 19, № 4. С. 1154–1157.
67. Klouda J., Fassbender M.E., Mocko V. A combined inorganic-organic titanium- 44 /scandium- $^{44\text{g}}$ radiochemical generator // J Chromatogr A. 2023. Т. 1711. С. 464438.
68. Schmidt C.E. и др. Development of a SnO_2 -based $^{44}\text{Ti}/^{44}\text{Sc}$ generator for medical applications // J Chromatogr A. 2024. Т. 1732. С. 465245.
69. Benabdallah N. и др. Engineering a modular $^{44}\text{Ti}/^{44}\text{Sc}$ generator: eluate evaluation in preclinical models and estimation of human radiation dosimetry // EJNMMI Res. Springer Berlin Heidelberg, 2023. Т. 13, № 1.
70. Gajecki L. и др. Evaluation of hydroxamate-based resins towards a more clinically viable $^{44}\text{Ti}/^{44}\text{Sc}$ radionuclide generator // Applied Radiation and Isotopes. Pergamon, 2023. Т. 192. С. 110588.

71. Koller A.J. и др. De Novo Approaches to the Solid-Phase Separation of Titanium(IV) and Scandium(III): Translating Speciation Data to Selective On-Bead Chelation toward Applications in Nuclear Medicine // *Inorg Chem. American Chemical Society*, 2023. Т. 62, № 50. С. 20655–20665.
72. Greene M.W., Hillman M. A scandium generator // *Int J Appl Radiat Isot.* Upton, NY, 1967. Т. 18, № 7. С. 540–541.
73. Schumann D., Horn S. N.J. Design of a $^{44}\text{Ti}/^{44}\text{Sc}$ generator system // *Annual Report 2006*. Villigen, Switzerland, 2007. 41 с.
74. Filosofov D. V., Loktionova N.S., Rösch F. A $^{44}\text{Ti}/^{44}\text{Sc}$ radionuclide generator for potential application of ^{44}Sc -based PET-radiopharmaceuticals // *Radiochim Acta*. 2010. Т. 98, № 3. С. 149–156.
75. Pruszyński M. и др. Post-elution processing of $^{44}\text{Ti}/^{44}\text{Sc}$ generator-derived ^{44}Sc for clinical application // *Applied Radiation and Isotopes*. 2010. Т. 68, № 9. С. 1636–1641.
76. Larenkov A.A., Makichyan A.G., Iatsenko V.N. Separation of ^{44}Sc from ^{44}Ti in the Context of A Generator System for Radiopharmaceutical Purposes with the Example of ^{44}Sc]Sc-PSMA-617 and ^{44}Sc]Sc-PSMA-I&T Synthesis // *Molecules*. 2021. Т. 26, № 21. С. 6371.
77. Zhernosekov K.P. и др. Processing of Generator-Produced ^{68}Ga for Medical Application // *Journal of Nuclear Medicine*. 2007. Т. 48, № 10. С. 1741–1748.
78. Meyer G.-J. и др. ^{68}Ga -labelled DOTA-derivatised peptide ligands // *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2004. Т. 31, № 8.
79. Chakravarty R., Dash A. Availability of Yttrium-90 from Strontium-90: A Nuclear Medicine Perspective // *Cancer Biother Radiopharm*. 2012. Т. 27, № 10. С. 621–641.
80. Boll R.A., Malkemus D., Mirzadeh S. Production of actinium-225 for alpha particle mediated radioimmunotherapy // *Applied Radiation and Isotopes*. 2005. Т. 62, № 5. С. 667–679.
81. Zielinska B. и др. An Improved Method for the Production of $^{225}\text{Ac}/^{213}\text{Bi}$ from ^{229}Th for Targeted Alpha Therapy // *Solvent Extraction and Ion Exchange*. 2007. Т. 25, № 3. С. 339–349.
82. Kotovskii A.A. и др. Isolation of actinium-225 for medical purposes // *Radiochemistry*. 2015. Т. 57, № 3. С. 285–291.

83. Butkalyuk P.S. и др. Production of pilot batches ^{223}Ra and ^{227}Th of medical purpose // *Applied Radiation and Isotopes*. 2022. Т. 184. С. 110205.
84. Kilian K., Pyrżyńska K. Scandium Radioisotopes—Toward New Targets and Imaging Modalities // *Molecules* 2023, Vol. 28, Page 7668. Multidisciplinary Digital Publishing Institute, 2023. Т. 28, № 22. С. 7668.
85. Kurakina E.S. и др. Improved separation scheme for ^{44}Sc produced by irradiation of natCa targets with 12.8 MeV protons // *Nucl Med Biol. Elsevier*, 2022. Т. 104–105. С. 22–27.
86. Domnanich K.A. и др. Production and separation of ^{43}Sc for radiopharmaceutical purposes // *EJNMMI Radiopharm Chem. EJNMMI Radiopharmacy and Chemistry*, 2017. Т. 2, № 1. С. 14.
87. Alliot C. и др. Cyclotron production of high purity $^{44\text{m}}\text{Sc}$ with deuterons from $^{44}\text{CaCO}_3$ targets // *Nucl Med Biol. Elsevier B.V.*, 2015. Т. 42, № 6. С. 524–529.
88. Hoehr C. и др. $^{44\text{g}}\text{Sc}$ production using a water target on a 13 MeV cyclotron // *Nucl Med Biol. Elsevier*, 2014. Т. 41, № 5. С. 401–406.
89. Rotsch D.A. и др. Electron linear accelerator production and purification of scandium-47 from titanium dioxide targets // *Applied Radiation and Isotopes. Pergamon*, 2018. Т. 131. С. 77–82.
90. Aliev R.A. и др. Photonuclear production of medically relevant radionuclide ^{47}Sc // *J Radioanal Nucl Chem. Springer International Publishing*, 2020. Т. 326, № 2. С. 1099–1106.
91. Deilami-nezhad L. и др. Production and purification of Scandium-47: A potential radioisotope for cancer theranostics // *Applied Radiation and Isotopes. Elsevier*, 2016. Т. 118. С. 124–130.
92. Kolsky K.L. и др. Radiochemical purification of no-carrier-added scandium-47 for radioimmunotherapy // *Applied Radiation and Isotopes. Pergamon*, 1998. Т. 49, № 12. С. 1541–1549.
93. Bartós B. и др. New separation method of no-carrier-added ^{47}Sc from titanium targets // *Radiochim Acta. De Gruyter (O)*, 2012. Т. 100, № 7. С. 457–461.
94. Pietrelli L., Mausner L.F., Kolsky K.L. Separation of carrier-free ^{47}Sc from titanium targets // *Journal of Radioanalytical and Nuclear Chemistry Articles. Kluwer Academic Publishers*, 1992. Т. 157, № 2. С. 335–345.

95. Vavere A.L., Laforest R., Welch M.J. Production, processing and small animal PET imaging of titanium-45 // Nucl Med Biol. Elsevier, 2005. Т. 32, № 2. С. 117–122.
96. Ishiwata K. и др. Potential radiopharmaceuticals labeled with titanium-45 // Int J Rad Appl Instrum A. Pergamon, 1991. Т. 42, № 8. С. 707–712.
97. Radchenko V. и др. Proton-induced production and radiochemical isolation of ^{44}Ti from scandium metal targets for $^{44}\text{Ti}/^{44}\text{Sc}$ generator development // Nucl Med Biol. Elsevier, 2017. Т. 50. С. 25–32.
98. В.А.Назаренко, В.П. Антонович, Е.М. Невская. Гидролиз ионов металлов в разбавленных растворах. Москва: Атомиздат, 1979. 192 с.
99. Лучинский Г.П. Химия титана / под ред. Левит Г.В., Цветкова Н.Ф. Москва: Химия, 1971. 472 с.
100. Kislik V., Eyal A. ACIDITY DEPENDENCE OF Ti(IV) EXTRACTION: A CRITICAL ANALYSIS // SOLVENT EXTRACTION AND ION EXCHANGE. Taylor & Francis Group, 1993. Т. 11, № 2. С. 259–283.
101. Pichavant A. и др. Determination of the temperature dependence of Titanium(IV) hydrolysis and complexation constants in aqueous sulfuric or chlorhydric solutions // J Chem Thermodyn. Academic Press, 2019. Т. 131. С. 184–191.
102. Л.Н. Комиссарова. Неорганическая и аналитическая химия скандия. Москва: Эдиториал УРПС, 2001. 512 с.
103. В. Н. КУМОК, Н. А. СКОРИК, В. В. СЕРЕБРЕННИКОВ. Устойчивость цитратных и оксалатных комплексов скандия // Труды Томского государственного университета (Вопросы химии) . 1965. Т. 185, № 3. С. 129–131.
104. Van de Velde G.M.H. The oxalato complexes of titanium(IV)—I: Mononuclear $\text{Ti}(\text{OH})_2(\text{C}_2\text{O}_4)_2^{2-}$ in solution // Journal of Inorganic and Nuclear Chemistry. Pergamon, 1977. Т. 39, № 8. С. 1357–1362.
105. Collins J.M. и др. Titanium(IV) citrate speciation and structure under environmentally and biologically relevant conditions // Inorg Chem. American Chemical Society , 2005. Т. 44, № 10. С. 3431–3440.
106. Buettner K.M., Collins J.M., Valentine A.M. Titanium(IV) and Vitamin C: Aqueous Complexes of a Bioactive Form of Ti(IV) // Inorg Chem. American Chemical Society, 2012. Т. 51, № 20. С. 11030–11039.

107. SATO T. Liquid-Liquid Extraction of Titanium (IV) from Hydrochloric Acid Solutions by Di-(2- Ethylhexyl)-Phosphoric Acid // Shigen-to-Sozai. 2003. T. 119, № 4/5. C. 175–181.
108. Qureshi I.H., McClendon L.T., Lafleur P.D. Extraction Studies of the Group III-VIIB Elements and the Lanthanides Utilizing Bis(2-Ethyl-Hexyl)Orthophosphoric Acid // Radiochim Acta. De Gruyter (O), 1969. T. 12, № 2. C. 107–111.
109. Peppard D.F., Mason G.W., Maier J.L. Interrelationships in the solvent extraction behaviour of scandium, thorium, and zirconium in certain tributyl phosphate-mineral acid systems // Journal of Inorganic and Nuclear Chemistry. Pergamon, 1956. T. 3, № 3–4. C. 215–228.
110. Allal K.M. и др. Solvent extraction of titanium by tributylphosphate, trioctylphosphine oxide and decanol from chloride media // Hydrometallurgy. Elsevier, 1997. T. 45, № 1–2. C. 113–128.
111. Zlobina E., Ismailova A., Tassibekov K. Extractive Separation of Scandium from Rare Earth Elements // MATEC Web of Conferences. EDP Sciences, 2017. T. 96. C. 00001.
112. Ghersini G. Chapter 4 Stationary Phases in Extraction Chromatography // Journal of Chromatography Library. 1975. T. 2, № C. C. 68–133.
113. Turanov A.N. и др. EXTRACTION OF SCANDIUM, RARE-EARTH ELEMENTS, AND YTTRIUM FROM NITRIC ACID SOLUTIONS BY SELECTED DIPHOSPHINE DIOXIDES // Solvent Extraction and Ion Exchange. 2000. T. 18, № 6. C. 1109–1134.
114. Alderighi L. и др. Hyperquad simulation and speciation (HySS): a utility program for the investigation of equilibria involving soluble and partially soluble species // Coord Chem Rev. 1999. T. 184, № 1. C. 311–318.
115. Ignasi Puigdomenech. Hydrochemical Equilibrium-Constant Database (HYDRA): 18 Aug. 2009, database update 02.06.2015. Stockholm: Royal Institute of Technology.
116. Федотова Анжелика Олеговна. Комплексы Sc^{3+} , Y^{3+} , $\text{Tb}^{3+}(\text{Eu}^{3+})$ и Bi^{3+} с конъюгатами коротких аналогов соматостатина для диагностики и терапии онкологических заболеваний [Электронный ресурс] // дис. канд. хим. наук.- М. 2023. URL: <https://dissovet.msu.ru/dissertation/2678> (дата обращения: 30.09.2025).
117. Хабирова Софья Юрьевна. Функционализированные макроциклическими лигандами наночастицы оксида церия (IV) и гексаферрита стронция для

- хелатирования ^{65}Zn , ^{207}Bi , ^{44}Sc [Электронный ресурс] // дис. канд. хим. наук.- М., 2024. URL: <https://dissovet.msu.ru/dissertation/3170> (дата обращения: 30.09.2025).
118. Jagadeeswara Rao С. и др. Radiation stability of some room temperature ionic liquids // *Radiation Physics and Chemistry*. Pergamon, 2011. Т. 80, № 5. С. 643–649.
119. Rosenstock J.L. и др. Oxalate nephropathy: a review // *Clin Kidney J*. Oxford Academic, 2022. Т. 15, № 2. С. 194–204.
120. С. Я. Шнайдерман, И. Е. Калиниченко, “Ацетатные комплексы титана”, Докл. АН СССР, 139:4 (1961), 910–912 [Электронный ресурс]. URL: https://www.mathnet.ru/php/archive.phtml?wshow=paper&jrnid=dan&paperid=25357&option_lang=rus (дата обращения: 03.10.2025).
121. Mangold L. и др. New insights for titanium(IV) speciation in acidic media based on UV-visible and ^{31}P NMR spectroscopies and molecular modeling // *RSC Adv*. 2021. Т. 11, № 43. С. 27059–27073.
122. Galhoum A.A. и др. Solvent extraction of titanium(IV) from orthophosphoric acid media using Aliquat-336/kerosene and stripping with nitric acid // *Hydrometallurgy*. Elsevier, 2025. Т. 231. С. 106403.
123. Liu S., Ellars C.E., Edwards D.S. Ascorbic Acid: Useful as a Buffer Agent and Radiolytic Stabilizer for Metalloradiopharmaceuticals // *Bioconjug Chem*. American Chemical Society, 2003. Т. 14, № 5. С. 1052–1056.
124. Karve M.A., Khopkar S.M. Separation of Scandium(III) as Ascorbato Complex by Extraction with Aliquat 336S // *Bull Chem Soc Jpn*. Oxford Academic, 1991. Т. 64, № 2. С. 655–658.
125. Wang W., Cheng C.Y. Separation and purification of scandium by solvent extraction and related technologies: A review // *Journal of Chemical Technology and Biotechnology*. 2011. Т. 86, № 10. С. 1237–1246.
126. Zhu Z., Zhang W., Cheng C.Y. A literature review of titanium solvent extraction in chloride media // *Hydrometallurgy*. Elsevier B.V., 2011. Т. 105, № 3–4. С. 304–313.

Приложения

Таблица П1. Результаты расчётов состава равновесных растворов Ti(IV) в среде 0,1 М Н₂ОХ

Условия, моль/л								
total Cl	0	0,05	0,1	0,15	0,2	0,3	0,5	1
p(H)	1,28	1,05	0,88	0,76	0,66	0,5	0,29	0
Результаты, моль/л								
H-1	3,2E-13	1,9E-13	1,3E-13	9,8E-14	7,8E-14	5,4E-14	3,3E-14	1,7E-14
free Cl	0,0E+00	5,0E-02	1,0E-01	1,5E-01	2,0E-01	3,0E-01	5,0E-01	1,0E+00
ClH	0,0E+00	2,2E-09	6,6E-09	1,3E-08	2,2E-08	4,8E-08	1,3E-07	5,0E-07
free Ox	6,5E-05	2,9E-05	1,5E-05	9,4E-06	6,3E-06	3,2E-06	1,3E-06	3,6E-07
OxH	5,3E-02	4,0E-02	3,1E-02	2,5E-02	2,1E-02	1,6E-02	1,0E-02	5,6E-03
OxH ₂	4,7E-02	6,0E-02	6,9E-02	7,5E-02	7,9E-02	8,4E-02	9,0E-02	9,4E-02
free Ti(OH) ₂	5,4E-10	2,5E-09	8,1E-09	1,8E-08	3,6E-08	9,7E-08	3,1E-07	9,4E-07
(Ti(OH) ₂)H-1	2,0E-10	5,5E-10	1,2E-09	2,1E-09	3,2E-09	6,0E-09	1,2E-08	1,8E-08
(Ti(OH) ₂)H-2	3,2E-12	5,3E-12	7,8E-12	1,0E-11	1,2E-11	1,6E-11	1,9E-11	1,6E-11
(Ti(OH) ₂)Cl ₂	0,0E+00	8,1E-11	1,0E-09	5,3E-09	1,8E-08	1,1E-07	9,9E-07	1,2E-05
(Ti(OH) ₂)Ox	2,8E-06	5,8E-06	9,8E-06	1,4E-05	1,8E-05	2,5E-05	3,2E-05	2,7E-05
(Ti(OH) ₂)Ox ₂	3,9E-05	3,6E-05	3,2E-05	2,8E-05	2,4E-05	1,7E-05	9,0E-06	2,1E-06
Ti(OH) ₂ H-2(s)	0,0E+00	0,0E+00	0,0E+00	0,0E+00	0,0E+00	0,0E+00	0,0E+00	0,0E+00
Суммарная доля форм								
Анионные формы Ti(IV)	93,42%	86,29%	76,76%	67,23%	57,70%	40,99%	21,40%	5,01%
Нейтральные формы Ti(IV)	6,57%	13,70%	23,22%	32,72%	42,21%	58,76%	77,84%	92,70%
Катионные формы Ti(IV)	0,00%	0,01%	0,02%	0,05%	0,09%	0,24%	0,76%	2,28%
Kd [74]	>1000	>1000	>1000	>1000	>1000	370	105	17

Таблица П2. Результаты расчётов состава равновесных растворов Sc(III) в среде 0,1 М Н₂ОХ

Условия, моль/л								
total Cl	0	0,05	0,1	0,15	0,2	0,3	0,5	1
p(H)	1,28	1,05	0,88	0,76	0,66	0,5	0,29	0
Результаты, моль/л								
H-1	3,2E-13	1,9E-13	1,3E-13	9,8E-14	7,8E-14	5,4E-14	3,3E-14	1,7E-14
free Cl	0,0E+00	5,0E-02	1,0E-01	1,5E-01	2,0E-01	3,0E-01	5,0E-01	1,0E-01
ClH	0,0E+00	2,2E-09	6,6E-09	1,3E-08	2,2E-08	4,8E-08	1,3E-07	5,0E-07
free Ox	6,5E-05	2,9E-05	1,5E-05	9,4E-06	6,3E-06	3,2E-06	1,3E-06	3,6E-07
OxH	5,3E-02	4,0E-02	3,1E-02	2,5E-02	2,1E-02	1,6E-02	1,0E-02	5,6E-03
OxH ₂	4,7E-02	6,0E-02	6,9E-02	7,5E-02	7,9E-02	8,4E-02	9,0E-02	9,4E-02
free Sc	4,1E-17	5,8E-17	7,6E-17	9,4E-17	1,1E-16	1,5E-16	2,4E-16	4,4E-16
ScH-1	3,9E-20	3,3E-20	2,9E-20	2,7E-20	2,6E-20	2,5E-20	2,3E-20	2,2E-20
ScH-2	3,0E-24	1,5E-24	8,8E-25	6,2E-25	4,7E-25	3,1E-25	1,8E-25	8,8E-26
ScH-3	2,2E-29	6,5E-30	2,7E-30	1,4E-30	8,6E-31	3,9E-31	1,4E-31	3,5E-32
ScH-4	5,4E-38	9,2E-39	2,5E-39	1,0E-39	5,0E-40	1,5E-40	3,4E-41	4,4E-42
Sc ₂ H-2	6,0E-37	4,2E-37	3,4E-37	3,0E-37	2,7E-37	2,4E-37	2,1E-37	2,0E-37
Sc ₃ H-5	7,8E-60	1,6E-60	5,1E-61	2,4E-61	1,3E-61	5,4E-62	1,7E-62	4,0E-63
ScOx	3,2E-11	2,0E-11	1,4E-11	1,1E-11	8,5E-12	6,0E-12	3,7E-12	1,9E-12
ScOx ₂	9,3E-12	2,6E-12	9,4E-13	4,5E-13	2,4E-13	8,5E-14	2,1E-14	3,1E-15
ScOx ₃	1,5E-13	1,9E-14	3,6E-15	1,1E-15	3,8E-16	7,0E-17	7,1E-18	2,8E-19
ScOx ₄	3,7E-17	2,0E-18	2,0E-19	3,7E-20	8,7E-21	8,2E-22	3,4E-23	3,7E-25
ScOxH	2,8E-10	3,0E-10	3,0E-10	3,1E-10	3,1E-10	3,1E-10	3,2E-10	3,2E-10
ScH-3(s)	0,0E+00	0,0E+00	0,0E+00	0,0E+00	0,0E+00	0,0E+00	0,0E+00	0,0E+00
Суммарная доля форм								
Анионные формы Sc(III)	2,95%	0,81%	0,30%	0,14%	0,07%	0,03%	0,01%	0,00%
Нейтральные формы Sc(III)	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%
Катионные формы Sc(III)	97,05%	99,19%	99,70%	99,86%	99,93%	99,97%	99,99%	100,00%
Kd [74]	184	41	14	5,1	1,7	0,2	0	0

Таблица ПЗ. Результаты расчётов состава равновесных растворов Ti(IV) в среде 0,025 М H₂OХ

Условия, моль/л							
total Cl	0	0,025	0,05	0,075	0,125	0,175	0,25
p(H)	1,72	1,4	1,21	1,07	0,88	0,74	0,59
Результаты, моль/л							
H-1	8,9E-13	4,3E-13	2,8E-13	2,0E-13	1,3E-13	9,3E-14	6,6E-14
free Cl	0,0E+00	2,5E-02	5,0E-02	7,5E-02	1,3E-01	1,8E-01	2,5E-01
ClH	0,0E+00	5,0E-10	1,5E-09	3,2E-09	8,3E-09	1,6E-08	3,2E-08
free Ox	6,4E-05	2,4E-05	1,3E-05	7,7E-06	3,8E-06	2,2E-06	1,2E-06
OxH	1,9E-02	1,5E-02	1,2E-02	1,0E-02	7,7E-03	6,1E-03	4,7E-03
OxH ₂	6,1E-03	1,0E-02	1,3E-02	1,5E-02	1,7E-02	1,9E-02	2,0E-02
free Ti(OH) ₂	5,6E-10	3,5E-09	1,1E-08	2,5E-08	7,7E-08	1,6E-07	3,5E-07
(Ti(OH) ₂)H-1	5,7E-10	1,7E-09	3,5E-09	5,8E-09	1,1E-08	1,8E-08	2,7E-08
(Ti(OH) ₂)H-2	2,5E-11	3,7E-11	4,8E-11	5,8E-11	7,3E-11	8,3E-11	8,9E-11
(Ti(OH) ₂)Cl ₂	0,0E+00	2,8E-11	3,5E-10	1,8E-09	1,5E-08	6,5E-08	2,9E-07
(Ti(OH) ₂)Ox	2,8E-06	6,7E-06	1,1E-05	1,6E-05	2,3E-05	2,8E-05	3,3E-05
(Ti(OH) ₂)Ox ₂	3,9E-05	3,5E-05	3,1E-05	2,6E-05	1,9E-05	1,3E-05	8,4E-06
Ti(OH) ₂ H-2(s)	0,0E+00	0,0E+00	0,0E+00	0,0E+00	0,0E+00	0,0E+00	0,0E+00
Суммарная доля форм							
Анионные формы Ti(IV)	93,30%	84,04%	73,58%	62,80%	45,09%	31,94%	20,03%
Нейтральные формы Ti(IV)	6,70%	15,94%	26,39%	37,13%	54,70%	67,63%	79,06%
Катионные формы Ti(IV)	0,00%	0,01%	0,03%	0,07%	0,21%	0,43%	0,91%
Kd [74]	>1000	>1000	>1000	>1000	1050	410	290

Таблица П4. Результаты расчётов состава равновесных растворов Sc(III) в среде 0,025 М H₂OХ

Условия, моль/л							
total Cl	0	0,025	0,05	0,075	0,125	0,175	0,25
p(H)	1,72	1,4	1,21	1,07	0,88	0,74	0,59
Результаты, моль/л							
H-1	8,9E-13	4,3E-13	2,8E-13	2,0E-13	1,3E-13	9,3E-14	6,6E-14
free Cl	0,0E+00	2,5E-02	5,0E-02	7,5E-02	1,3E-01	1,8E-01	2,5E-01
ClH	0,0E+00	5,0E-10	1,5E-09	3,2E-09	8,3E-09	1,6E-08	3,2E-08
free Ox	6,4E-05	2,4E-05	1,3E-05	7,8E-06	3,8E-06	2,2E-06	1,2E-06
OxH	1,9E-02	1,5E-02	1,2E-02	1,0E-02	7,7E-03	6,1E-03	4,7E-03
OxH ₂	6,1E-03	1,0E-02	1,3E-02	1,5E-02	1,7E-02	1,9E-02	2,0E-02
free Sc	9,3E-17	1,4E-16	1,8E-16	2,3E-16	3,1E-16	3,9E-16	5,2E-16
ScH-1	2,5E-19	1,8E-19	1,5E-19	1,3E-19	1,2E-19	1,1E-19	1,0E-19
ScH-2	5,1E-23	1,8E-23	9,6E-24	6,2E-24	3,5E-24	2,4E-24	1,6E-24
ScH-3	1,1E-27	1,8E-28	6,2E-29	2,9E-29	1,1E-29	5,2E-30	2,4E-30
ScH-4	7,1E-36	5,7E-37	1,3E-37	4,3E-38	1,0E-38	3,6E-39	1,2E-39
Sc ₂ H-2	2,4E-35	1,3E-35	8,9E-36	7,0E-36	5,4E-36	4,6E-36	4,1E-36
Sc ₃ H-5	1,5E-56	1,3E-57	3,2E-58	1,2E-58	3,3E-59	1,4E-59	5,7E-60
ScOx	7,2E-11	4,1E-11	2,8E-11	2,1E-11	1,4E-11	1,0E-11	7,3E-12
ScOx ₂	2,0E-11	4,5E-12	1,6E-12	7,3E-13	2,4E-13	9,9E-14	3,8E-14
ScOx ₃	3,4E-13	2,8E-14	5,3E-15	1,5E-15	2,3E-16	5,5E-17	1,1E-17
ScOx ₄	7,8E-17	2,4E-18	2,5E-19	4,1E-20	3,1E-21	4,3E-22	4,9E-23
ScOxH	2,3E-10	2,7E-10	2,9E-10	3,0E-10	3,0E-10	3,1E-10	3,1E-10
ScH-3(s)	0,0E+00	0,0E+00	0,0E+00	0,0E+00	0,0E+00	0,0E+00	0,0E+00
Суммарная доля форм							
Анионные формы Sc(III)	6,51%	1,41%	0,51%	0,23%	0,07%	0,03%	0,01%
Нейтральные формы Sc(III)	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%
Катионные формы Sc(III)	93,49%	98,59%	99,49%	99,77%	99,93%	99,97%	99,99%
Kd [74]	954	168	40,9	14,2	2,68	0,3	0

Таблица П5. Результаты расчётов состава равновесных растворов $Ti(IV)$ в среде $0,005\text{ M H}_2\text{Ox}$

Условия, моль/л										
total Cl	0	0,025	0,0375	0,05	0,065	0,08	0,1	0,125	0,25	0,5
p(H)	2,33	1,6	1,43	1,3	1,19	1,1	1	0,9	0,6	0,3
Результаты, моль/л										
H-1	3,6E-12	6,8E-13	4,6E-13	3,4E-13	2,6E-13	2,1E-13	1,7E-13	1,3E-13	6,8E-14	3,4E-14
free Cl	0,0E+00	2,5E-02	3,8E-02	5,0E-02	6,5E-02	8,0E-02	1,0E-01	1,3E-01	2,5E-01	5,0E-01
ClH	0,0E+00	3,1E-10	7,0E-10	1,3E-09	2,1E-09	3,2E-09	5,0E-09	7,9E-09	3,1E-08	1,3E-07
free Ox	6,2E-05	8,9E-06	5,3E-06	3,4E-06	2,4E-06	1,7E-06	1,2E-06	8,1E-07	2,4E-07	6,7E-08
OxH	4,5E-03	3,4E-03	3,0E-03	2,7E-03	2,4E-03	2,1E-03	1,8E-03	1,6E-03	9,4E-04	5,2E-04
OxH2	3,6E-04	1,5E-03	1,9E-03	2,3E-03	2,6E-03	2,8E-03	3,1E-03	3,4E-03	4,0E-03	4,5E-03
free Ti(OH)2	5,8E-10	2,0E-08	4,7E-08	8,8E-08	1,5E-07	2,2E-07	3,5E-07	5,5E-07	1,9E-06	4,3E-06
(Ti(OH)2)H-1	2,4E-09	1,6E-08	2,5E-08	3,4E-08	4,4E-08	5,5E-08	6,8E-08	8,4E-08	1,5E-07	1,7E-07
(Ti(OH)2)H-2	4,4E-10	5,3E-10	5,6E-10	5,8E-10	5,9E-10	5,9E-10	5,8E-10	5,7E-10	5,0E-10	2,9E-10
(Ti(OH)2)Cl2	0,0E+00	1,6E-10	8,5E-10	2,8E-09	8,0E-09	1,8E-08	4,5E-08	1,1E-07	1,5E-06	1,4E-05
(Ti(OH)2)Ox	2,9E-06	1,4E-05	2,0E-05	2,4E-05	2,8E-05	3,0E-05	3,3E-05	3,5E-05	3,6E-05	2,3E-05
(Ti(OH)2)Ox2	3,9E-05	2,8E-05	2,2E-05	1,8E-05	1,4E-05	1,1E-05	8,5E-06	6,2E-06	1,9E-06	3,4E-07
Ti(OH)2H-2(s)	0,0E+00	0,0E+00	0,0E+00	0,0E+00	0,0E+00	0,0E+00	0,0E+00	0,0E+00	0,0E+00	0,0E+00
Суммарная доля форм										
Анионные формы Ti(IV)	93,14%	65,93%	53,38%	42,78%	33,86%	27,05%	20,35%	14,78%	4,60%	0,81%
Нейтральные формы Ti(IV)	6,85%	33,98%	46,45%	56,93%	65,68%	72,29%	78,65%	83,72%	90,53%	88,47%
Катионные формы Ti(IV)	0,01%	0,09%	0,17%	0,29%	0,46%	0,66%	1,00%	1,50%	4,87%	10,72%
Kd [74]	>1000	>1000	>1000	>1000	>1000	844	688	457	46	3,8

Таблица П6. Результаты расчётов состава равновесных растворов $Sc(III)$ в среде $0,005\text{ M H}_2\text{Ox}$

Условия, моль/л										
total Cl	0	0,025	0,0375	0,05	0,065	0,08	0,1	0,125	0,25	0,5
p(H)	2,33	1,6	1,43	1,3	1,19	1,1	1	0,9	0,6	0,3
Результаты, моль/л										
H-1	3,6E-12	6,8E-13	4,6E-13	3,4E-13	2,6E-13	2,1E-13	1,7E-13	1,3E-13	6,8E-14	3,4E-14
free Cl	0,0E+00	2,5E-02	3,8E-02	5,0E-02	6,5E-02	8,0E-02	1,0E-01	0,125	0,25	0,5
ClH	0,0E+00	3,1E-10	7,0E-10	1,3E-09	2,1E-09	3,2E-09	5,0E-09	7,9E-09	3,1E-08	1,3E-07
free Ox	6,3E-05	9,0E-06	5,3E-06	3,5E-06	2,4E-06	1,7E-06	1,2E-06	8,2E-07	2,4E-07	6,8E-08
OxH	4,6E-03	3,5E-03	3,1E-03	2,7E-03	2,4E-03	2,1E-03	1,9E-03	1,6E-03	9,5E-04	5,3E-04
OxH2	3,6E-04	1,5E-03	1,9E-03	2,3E-03	2,6E-03	2,9E-03	3,1E-03	3,4E-03	4,1E-03	4,5E-03
free Sc	2,0E-16	5,7E-16	6,9E-16	8,2E-16	9,5E-16	1,1E-15	1,3E-15	1,5E-15	2,5E-15	4,7E-15
ScH-1	2,2E-18	1,1E-18	9,4E-19	8,2E-19	7,4E-19	6,8E-19	6,3E-19	5,9E-19	5,1E-19	4,7E-19
ScH-2	1,9E-21	1,8E-22	1,0E-22	6,5E-23	4,5E-23	3,4E-23	2,5E-23	1,9E-23	8,1E-24	3,7E-24
ScH-3	1,6E-25	2,8E-27	1,1E-27	5,2E-28	2,8E-28	1,7E-28	1,0E-28	5,9E-29	1,3E-29	2,9E-30
ScH-4	4,3E-33	1,4E-35	3,6E-36	1,3E-36	5,5E-37	2,7E-37	1,3E-37	5,9E-38	6,4E-39	7,4E-40
Sc2H-2	1,9E-33	5,1E-34	3,5E-34	2,7E-34	2,2E-34	1,9E-34	1,6E-34	1,4E-34	1,0E-34	8,6E-35
Sc3H-5	1,7E-52	8,3E-55	2,2E-55	7,9E-56	3,5E-56	1,8E-56	9,1E-57	4,7E-57	7,6E-58	1,5E-58
ScOx	1,5E-10	6,1E-11	4,4E-11	3,4E-11	2,7E-11	2,2E-11	1,8E-11	1,5E-11	7,5E-12	3,8E-12
ScOx2	4,4E-11	2,5E-12	1,1E-12	5,3E-13	2,9E-13	1,7E-13	9,7E-14	5,3E-14	8,1E-15	1,1E-15
ScOx3	7,1E-13	5,7E-15	1,4E-15	4,7E-16	1,8E-16	7,7E-17	3,0E-17	1,1E-17	5,1E-19	2,0E-20
ScOx4	1,6E-16	1,9E-19	2,8E-20	6,0E-21	1,5E-21	4,8E-22	1,3E-22	3,3E-23	4,5E-25	4,9E-27
ScOxH	1,2E-10	2,6E-10	2,7E-10	2,8E-10	2,9E-10	3,0E-10	3,0E-10	3,0E-10	3,1E-10	3,2E-10
ScH-3(s)	0,0E+00	0,0E+00	0,0E+00	0,0E+00	0,0E+00	0,0E+00	0,0E+00	0	0	0
Суммарная доля форм										
Анионные формы Sc(III)	13,89%	0,77%	0,33%	0,17%	0,09%	0,05%	0,03%	0,02%	0,00%	0,00%
Нейтральные формы Sc(III)	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%
Катионные формы Sc(III)	86,11%	99,23%	99,67%	99,83%	99,91%	99,95%	99,97%	99,98%	100,00%	100,00%
Kd [74]	2340	67,2	24	10,9	4	1,27	0,71	0	0	0

*Таблица П7. Результаты расчётов состава равновесных растворов Sc(III)
в среде 0,001 М H₃Cit*

Условия, моль/л										
C HCl	0,005	0,0075	0,01	0,0125	0,015	0,0175	0,02	0,025	0,05	0,1
p(H)	2,29	2,12	2	1,9	1,82	1,76	1,7	1,6	1,6	1,6
Результаты, моль/л										
free Sc	1,1E-13	2,8E-13	4,6E-13	6,3E-13	7,5E-13	8,1E-13	8,7E-13	9,3E-13	9,9E-13	1,0E-12
free Cit	3,5E-11	1,1E-11	5,0E-12	2,5E-12	1,5E-12	9,8E-13	6,5E-13	3,3E-13	4,2E-14	5,3E-15
H-1	3,3E-12	2,2E-12	1,7E-12	1,3E-12	1,1E-12	9,8E-13	8,5E-13	6,8E-13	3,4E-13	1,7E-13
H ₃ Cit	8,7E-04	9,1E-04	9,3E-04	9,4E-04	9,5E-04	9,6E-04	9,6E-04	9,7E-04	9,9E-04	9,9E-04
H ₂ Cit ⁻	1,3E-04	8,9E-05	6,9E-05	5,6E-05	4,7E-05	4,1E-05	3,6E-05	2,9E-05	1,5E-05	7,4E-06
HCit ²⁻	4,1E-07	1,9E-07	1,1E-07	7,3E-08	5,1E-08	3,9E-08	3,0E-08	1,9E-08	4,8E-09	1,2E-09
Sc(OH) ₄ ⁻	1,6E-30	8,4E-31	4,6E-31	2,5E-31	1,4E-31	8,9E-32	5,5E-32	2,3E-32	1,6E-33	1,0E-34
Sc(OH) ₃	6,5E-23	5,1E-23	3,7E-23	2,5E-23	1,7E-23	1,2E-23	8,7E-24	4,7E-24	6,2E-25	7,9E-26
Sc(OH) ⁺	8,4E-19	9,7E-19	9,3E-19	7,9E-19	6,5E-19	5,4E-19	4,4E-19	2,9E-19	7,9E-20	2,0E-20
Sc(OH) ₂ ⁺	1,1E-15	1,8E-15	2,3E-15	2,5E-15	2,5E-15	2,3E-15	2,2E-15	1,9E-15	9,9E-16	5,0E-16
[Sc(Cit) ₂] ²⁻	8,6E-15	2,3E-15	7,5E-16	2,6E-16	1,0E-16	5,1E-17	2,4E-17	6,5E-18	1,1E-19	1,8E-21
ScCit	8,8E-13	7,2E-13	5,3E-13	3,7E-13	2,5E-13	1,8E-13	1,3E-13	7,0E-14	9,5E-15	1,2E-15
Суммарная доля форм										
Анионные формы Sc(III)	0,86%	0,23%	0,07%	0,03%	0,01%	0,01%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%
Нейтральные формы Sc(III)	87,98%	71,67%	53,22%	36,70%	25,21%	18,31%	12,96%	7,00%	0,95%	0,12%
Катионные формы Sc(III)	11,15%	28,10%	46,70%	63,28%	74,78%	81,68%	87,03%	93,00%	99,05%	99,88%
D Sc(III)	10,6	0,34	0,10	0,10	0,04	0,04	0,02	0,02	<0,01	<0,01

Благодарности

Автор выражает огромную благодарность своим научным руководителям Егоровой Б.В. и Калмыкову С.Н. за вдохновение, всестороннюю поддержку, а также возможность заниматься актуальными и интересными научными исследованиями.

Автор благодарит коллег из лабораторий РФХ (МГУ имени М.В. Ломоносова) и ЛРИК (ИЯИ РАН) за поддержку, помощь и ценные советы, а также весь коллектив кафедры радиохимии МГУ имени М.В. Ломоносова за благоприятную рабочую атмосферу.

Особую благодарность автор выражает Ермолаеву С.В. за помощь в проведении экстракционных экспериментов, а также за уверенность и поддержку. Автор благодарит Хабирову С.Ю. и Федотову А.О. за помощь в исследовании комплексов Sc^{3+} ; Перекину Е.А. и Халиуллину Д.Р. – за помощь в проведении экспериментов. Также автор признателен Матазовой Е.В. и Замуруевой Л.С. за полезные советы и поддержку.

Автор выражает глубокую благодарность Северину А.В., Орловой М.А., Жуйкову Б.Л. и Черняеву А.П. за внимание к работе и ценные замечания при подготовке диссертации.

Автор признателен своим близким, семье и друзьям за неоценимую поддержку, понимание и помощь. Также, за помощь в математических расчётах, автор благодарит свою супругу Титченко А.Н.