

МОСКОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ
имени М.В. ЛОМОНОСОВА

На правах рукописи

Титченко Николай Андреевич

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

1.4.13 Радиохимия

АВТОРЕФЕРАТ

**диссертации на соискание ученой степени
кандидата химических наук**

Москва – 2025

Работа выполнена в лаборатории радиофармацевтической химии кафедры радиохимии Химического факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова»

Научные руководители:

Егорова Байирта Владимировна, кандидат химических наук

Калмыков Степан Николаевич, академик РАН, доктор химических наук

Официальные оппоненты:

Винокуров Сергей Евгеньевич, доктор химических наук, Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Ордена Ленина и Ордена Октябрьской Революции Институт геохимии и аналитической химии им. В.И. Вернадского Российской академии наук, лаборатория радиохимии, заместитель директора по научной работе, главный научный сотрудник

Аксенов Николай Викторович, кандидат химических наук, Международная межправительственная организация "Объединенный институт ядерных исследований", Лаборатория ядерных реакций им. Г.Н. Флерова, начальник сектора

Эпштейн Наталья Борисовна, доктор фармацевтических наук, доцент, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Национальный исследовательский ядерный университет «МИФИ», Обнинский институт атомной энергетики, Фармацевтический центр практического обучения и компетенций, начальник центра

Защита диссертации состоится «17» декабря 2025 г. в 14:00 на заседании диссертационного совета МГУ.014.6 Московского государственного университета имени М.В. Ломоносова по адресу: 119991, Москва, ГСП-1, Ленинские горы, д.1, стр.10, ауд.308.

E-mail: severin@radio.chem.msu.ru (А.В. Северин, ученый секретарь диссертационного совета МГУ.014.6).

С диссертацией можно ознакомиться в отделе диссертаций научной библиотеки МГУ имени М.В. Ломоносова (Ломоносовский просп., д. 27) и на портале: <https://dissovet.msu.ru/dissertation/3651>
Автореферат разослан «__» ноября 2025 г.

Ученый секретарь диссертационного
совета, кандидат химических наук

А.В. Северин

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

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, 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 . ^{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 $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$, $^{82}\text{Sr}/^{82}\text{Rb}$. 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). Развитие современных методов, таких как хелатирование радиометаллов и клик-химия, 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 гидроксамовых кислот (Zr-resin); 3) анионообменные смолы ($\text{DOWEX } 1\times 8$, $\text{AG } 1\times 8$).

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 $^{44}Ti/^{44}Sc$ 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 ($^{90}Sr/^{90}Y$) 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 $^{44}Ti/^{44}Sc$ не изучен.

Цель и задачи исследования

Целью работы является установление физико-химических особенностей эффективного разделения $^{44}Ti/^{44}Sc$ 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 $^{44}Ti/^{44}Sc$ 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 авторадииографии.

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 прамоточный 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 $\times$ 8, AG 1 $\times$ 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.

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 .

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.

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; автораддиография; 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 изданиях, рекомендованных для защиты в МГУ имени М.В.Ломоносова по специальности и отрасли наук, 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.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Во **введении** обоснована актуальность темы диссертационной работы, сформулированы цель и задачи исследования, показаны научная новизна и практическая значимость работы, изложены основные положения, выносимые на защиту.

В **обзоре литературы (глава 1)** рассмотрены существующие генераторные системы $^{44}\text{Ti}/^{44}\text{Sc}$; методы разделения Ti и Sc в контексте выделения радионуклидов из облучённых мишеней; а также радионуклиды скандия, представляющие интерес для ядерной медицины, их получение и текущее состояние разработок радиофармпрепаратов (РФЛП) на их основе.

Экспериментальная часть (глава 2) содержит перечень используемых в работе оборудования и реактивов, описание условий проведения экспериментов по определению коэффициентов распределения Ti(IV) и Sc(III), исследованию генераторных колонок в

динамическом режиме, методику проведения эксперимента по многоступенчатому экстракционному выделению ^{44}Sc .

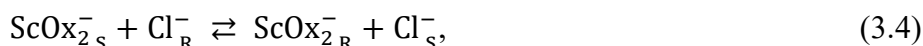
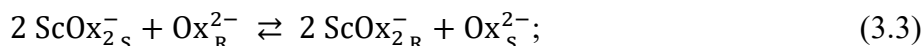
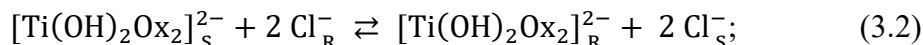
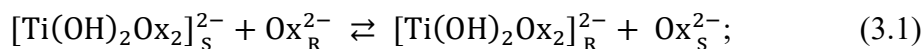
В **обсуждении результатов (глава 3)** представлены сравнение анионообменных смол DOWEX 1×8 и экстракционно-хроматографической смолы TEVA с элюентами на основе щавелевой кислоты (H_2Ox) для создания генераторной системы $^{44}\text{Ti}/^{44}\text{Sc}$; подбор элюентов, совместимых с последующим мечением компонентов РФЛП; экстракционная схема обратного генератора $^{44}\text{Ti}/^{44}\text{Sc}$ на основе фосфорорганических соединений, а также результаты, демонстрирующие пригодность полученных растворов ^{44}Sc для применения в мечении компонентов РФЛП.

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. В работе [1] 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 H_2Ox + 0,065 HCl (далее элюент 1); 2) 0,025 H_2Ox + 0,125 HCl (элюент 2); 3) 0,1 H_2Ox + 0,2 HCl (элюент 3). Однако в существующей литературе не уделялось внимания химическим основам работы предлагаемых генераторных систем $^{44}\text{Ti}/^{44}\text{Sc}$. Для более глубокого понимания механизма разделения Ti(IV) и Sc(III) на анионообменных смолах в элюентах, предложенных для AG 1×8, был проведен расчёт равновесного состава растворов Ti(IV) и Sc(III) на основе констант устойчивости комплексов с учётом концентраций щавелевой и соляной кислот, а также создаваемой ими кислотности среды.

Расчёты показали, что в условиях растворов предлагаемых элюентов для титана 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 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 $[\text{Ti(OH)}_2\text{Ox}_2]^{2-}$ и ScOx_2^- .

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

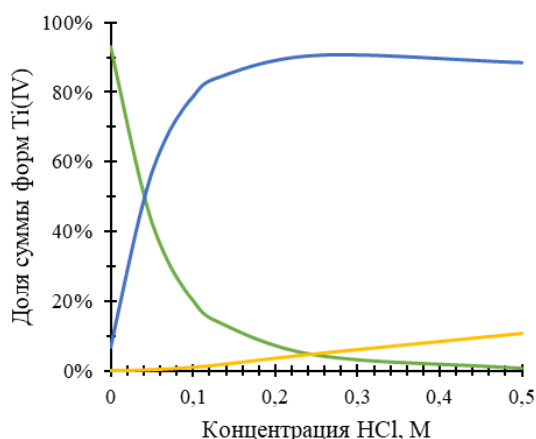


где индексы S и R обозначают водную фазу и фазу анионообменника соответственно.

В рассматриваемом диапазоне концентраций соляная кислота является, прежде всего, регулятором pH, поскольку хлорид-анионы образуют комплекс $[\text{Ti(OH)}_2\text{Cl}_2]^0$ в значительно меньших количествах, чем $\text{Ti(OH)}_2\text{Ox}^0$ 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 кислотности раствора щавелевая кислота диссоциирует, высвобождая оксалат-

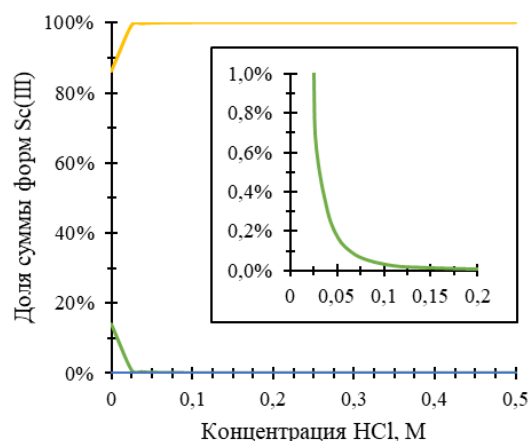
анионы, что приводит к увеличению доли отрицательно заряженных оксалатных комплексов как Ti(IV), так и Sc(III) (рисунок 1).

а Формы комплексов Ti(IV)



— Анионная — Нейтральная — Катионная

б Формы комплексов Sc(III)



— Анионная — Нейтральная — Катионная

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

Оптимальными растворами для разделения Ti(IV) и Sc(III) на основе анионообменных смол должны быть те, в которых присутствует значительная доля отрицательно заряженных форм титана, а доля отрицательно заряженных форм скандия мала. Содержание форм Ti(IV) и Sc(III) в предложенных в работе [1] элюентах приведено в таблице 1.

Таблица 1. Рассчитанные молярные доли катионных, анионных и нейтральных форм Ti(IV) и Sc(III) в растворах элюентов, предложенных для AG 1×8

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

Поскольку концентрация $[Ti(OH)_2Ox_2]^{2-}$ 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, в данной работе для создания генератора $^{44}Ti/^{44}Sc$ на основе смолы TEVA были использованы предложенные для AG 1×8 элюенты без дополнительных исследований зависимости коэффициентов распределения от концентрации добавленной соляной кислоты.

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 2а). Полученные данные говорят о высоком удержании Ti(IV) на смоле и низкой сорбции Sc(III) из элюента для каждого из трёх растворов. Следовательно, данные элюенты пригодны для создания генераторной системы с экстракционно-хроматографической смолой TEVA. 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, которая, образуя

прочные комплексы со Sc(III) , мешает проведению реакции комплексообразования с компонентами РФЛП.

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.

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 26. 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 ($K_d \approx 5$).

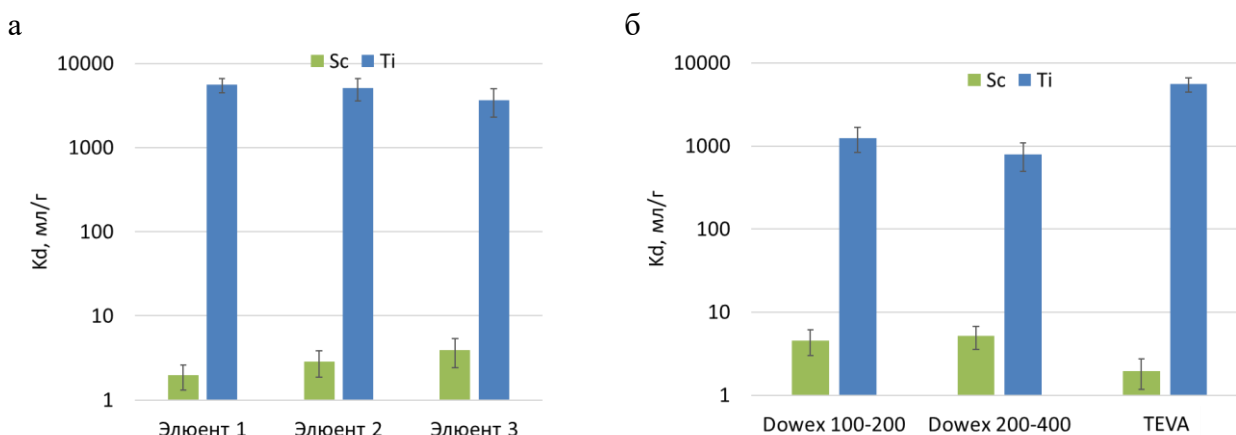


Рисунок 2. Коэффициенты распределения K_d Ti(IV) и Sc(III) в статических условиях (а) на TEVA в среде элюентов 1(0,005 H_2Ox + 0,065 HCl); 2(0,025 H_2Ox + 0,125 HCl); 3(0,1 H_2Ox + 0,2 HCl); (б) в среде элюента 1 для анионообменных смол Dowex 1×8 100-200 меш, для Dowex 1×8 200-400 меш и экстракционно-хроматографической смолы TEVA

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 (0,005М H_2Ox + 0,065М HCl), типичные кривые элюирования представлены на рисунке 3.

Колонка на основе TEVA с теми же геометрическими характеристиками и близким размером частиц позволяет получить элюат с более высокой удельной 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 Sc(III) на TEVA относительно DOWEX 1×8.

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

Материнский радионуклид ^{44}Ti обладает периодом полураспада 60 лет, что предполагает длительное использование генератора. Для изучения процессов, происходящих в генераторных колонках, проводилась серия элюирований с большим объёмом элюента. Распределение активности внутри генераторных колонок оценивалось с помощью цифровой автордиографии.

Авторадиография генераторных колонок показала, что для каждой из систем свойственно постепенное смещение и расширение зоны локализации ^{44}Ti вдоль генераторной колонки в направлении потока элюента. В случае TEVA смещение зоны локализации активности вдоль генераторной колонки составило 19 мм при общем объеме элюента 1,27 л (15мм/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.

Исходя из скорости смещения зоны локализации активности по колонке с током элюента и объема элюента, необходимого для одного выделения ^{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 объем элюата с TEVA позволяет не только получать раствор с высокой удельной 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.

Изменение зоны локализации активности также приводит к изменению кривых элюирования. Кривые элюирования ^{44}Sc с генераторных колонок после имитации длительного использования приведены на рисунке 3 в сравнении с кривыми элюирования, полученными на начальном этапе использования генераторов. Фронт ^{44}Sc смещается по мере увеличения общего объема 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).

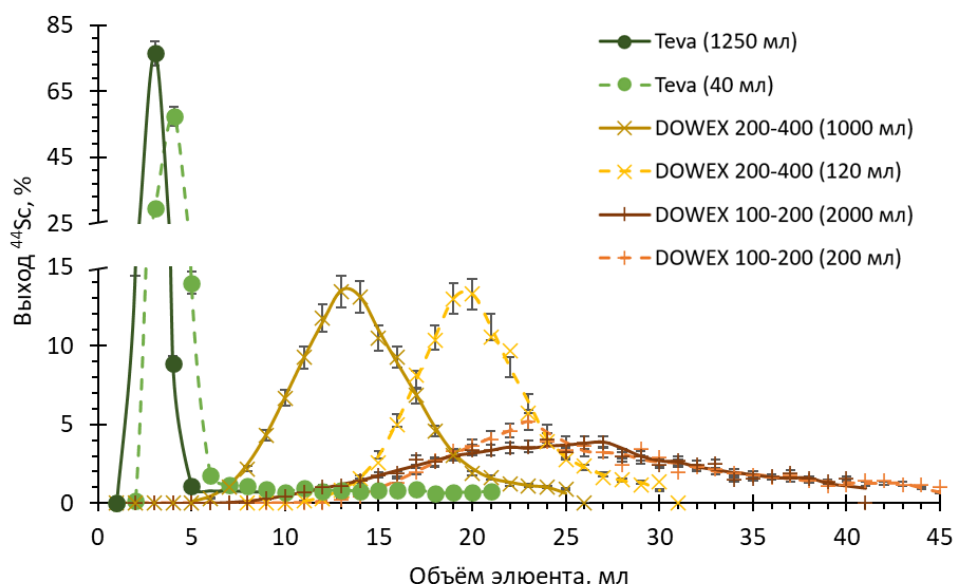


Рисунок 3. Кривые элюирования ^{44}Sc с модельных генераторных колонок на основе смол TEVA и DOWEX 1×8 до и после элюирований с большим объемом элюента. В скобках указан объем элюента, который был пропущен через колонку перед получением данной кривой элюирования.

Элюент: 0,005M H_2Ox + 0,065M HCl , объем фракции 1 мл

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

Для экспериментов с ^{44}Sc был подготовлен лабораторный генератор на основе экстракционно-хроматографической смолы TEVA. Для увеличения удельной активности элюата была использована колонка с меньшим внутренним диаметром по сравнению с модельными генераторными колонками.

Кривые элюирования представлены на рисунке 4а. Объём 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 объёмом 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 4б), скорость смещения составила порядка 65 мм/л, что можно объяснить увеличением скорости потока из-за уменьшения внутреннего диаметра колонки.

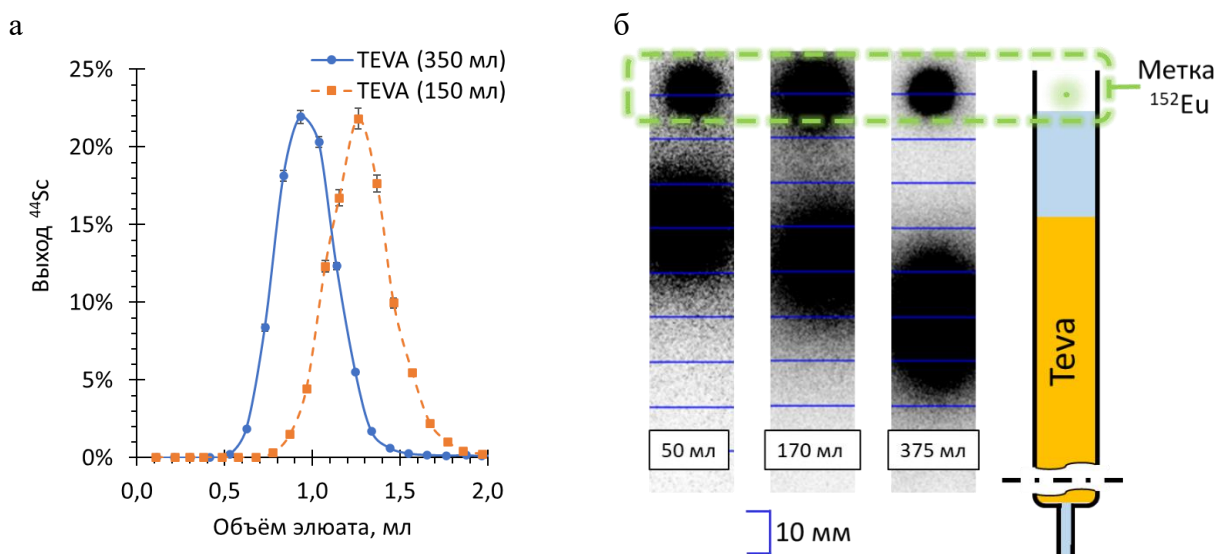


Рисунок 4. Лабораторный генератор $^{44}\text{Ti}/^{44}\text{Sc}$ на основе экстракционно-хроматографической смолы TEVA: а – кривые элюирования, в скобках указан объём элюента, который был пропущен через колонку перед получением данной кривой. Элюент: $0,005 \text{ H}_2\text{Ox} + 0,065 \text{M HCl}$, объём фракции $0,10 \pm 0,02$ мл; б – контроль зоны локализации активности методом цифровой авторадииографии

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 в работе [2].

Альтернативные элюенты для генераторов на основе анионообменников

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 с Aliquat 336.

Щавелевая кислота препятствует связыванию ионов Sc(III) хелаторами, а дополнительная стадия очистки элюата от оксалат ионов приводит к снижению общего выхода ^{44}Sc . В качестве альтернативы щавелевой кислоте были изучены кислоты, на основе которых готовят буферные растворы для парентерального введения РФЛП: уксусная, лимонная, аскорбиновая и ортофосфорная. Согласно литературным данным Ti(IV) и Sc(III) образуют отрицательно заряженные комплексы с лимонной, аскорбиновой и фосфорной кислотами, что потенциально может быть использовано для их разделения на анионообменных смолах.

Коэффициенты распределения для Ti(IV) и Sc(III) в среде исследуемых кислот представлены на рисунке 5, дополнительно приведены результаты для щавелевой кислоты.

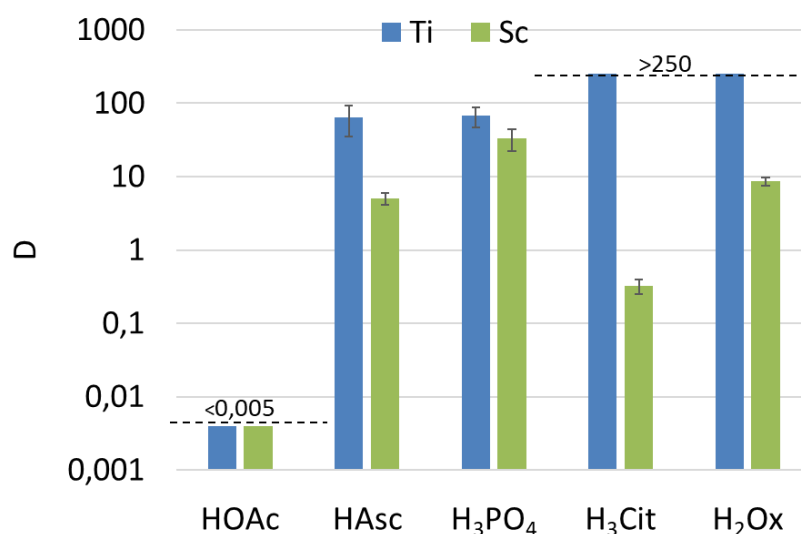


Рисунок 5. Коэффициенты распределения D для Ti(IV) и Sc(III) в среде $0,001\text{M HCl} + 0,1\text{ M H}_n\text{X}$ с $0,25\text{M Aliquat 336}$ в толуоле

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 широко применяются при введении радионуклидов металлов, в том числе ^{44}Sc , в состав РФЛП. Однако для уксусной кислоты сообщается только о нейтрально заряженных ($\text{TiO}(\text{OAc})_2$, $\text{Sc}(\text{OAc})_3$) и положительно заряженных ($\text{TiO}(\text{OAc})^+$, $[\text{Sc}(\text{OAc})_2]^+$ и $[\text{Sc}(\text{OAc})]^{2+}$) комплексов Ti(IV) и Sc(III). Отсутствие отрицательно заряженных комплексов не позволяет применить уксусную кислоту в качестве основы элюента для разделения генераторной пары в анионообменных системах.

Для растворов фосфорной, аскорбиновой и лимонной кислот далее была изучена возможность их применения для разделения Ti(IV) и Sc(III) с Aliquat 336. Для этого были получены зависимости коэффициентов распределения D Ti(IV) и Sc(III) при экстракции из растворов смесей данных кислот с HCl различной концентрации в $0,25\text{ M Aliquat 336}$.

В случае 0,05 М H_3PO_4 значения D при увеличении концентрации соляной кислоты убывают одновременно для Ti(IV) и для Sc(III) , что не позволяет подобрать условия для их эффективного разделения.

Анализ литературных данных показал целесообразность исследования растворов лимонной или аскорбиновой кислот в смеси с соляной при $\text{pH} < 3$, где в случае аскорбиновой кислоты наблюдается снижение степени извлечения E для Sc(III) в Aliquat 336 и наличие отрицательно заряженной форма комплекса для Ti(IV) ; а в случае лимонной кислоты – согласно расчётам на основе констант устойчивости комплексов ScCit и $[\text{Sc}(\text{Cit})_2]^{3-}$ доля суммы отрицательно заряженных форм комплексов скандия спадает до значения $< 1\%$ при кислотности раствора $\text{pH} < 3$, при этом для Ti(IV) в растворе присутствует отрицательно заряженная форма $[\text{Ti}(\text{HCit})_3]^{2-}$.

Зависимость коэффициентов распределения D от концентрации добавленной соляной кислоты для растворов 0,05М H_2Asc и 0,001М H_3Cit представлены на рисунке 6.

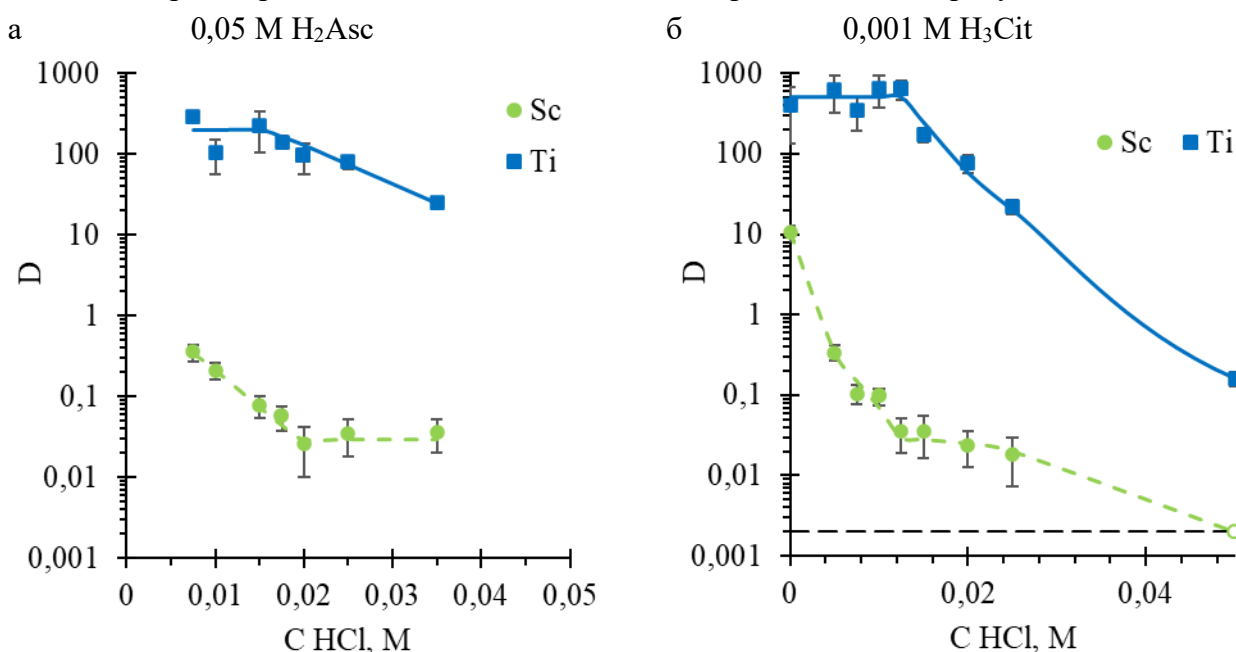


Рисунок 6. Коэффициенты распределения D Ti(IV) и Sc(III) при экстракции из смеси HCl с 0,05М H_2Asc (а) или H_3Cit (б) в зависимости от концентрации HCl . Органическая фаза: 0,25М Aliquat 336 в толуоле

Аналогично системе со щавелевой кислотой, коэффициенты распределения D Ti(IV) и Sc(III) уменьшаются при увеличении кислотности растворов за счёт снижения доли отрицательно заряженных форм комплексов металлов. Значения D для Ti(IV) выше в случае растворов лимонной кислоты по сравнению с аскорбиновой, при этом для всех растворов удержание Ti(IV) существенно выше, чем Sc(III) , что позволяет разделить генераторную пару. Для 0,05 М H_2Asc оптимальной концентрацией HCl является диапазон от 0,015 М до 0,025 М.; в случае 0,001 М H_3Cit – от 0,0075 М до 0,025 М HCl .

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 7. Были исследованы буферы на основе 0,1 М кислот, а также смеси 0,1 М ацетатного буфера с 0,01 М и 0,001 М цитратом.

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.

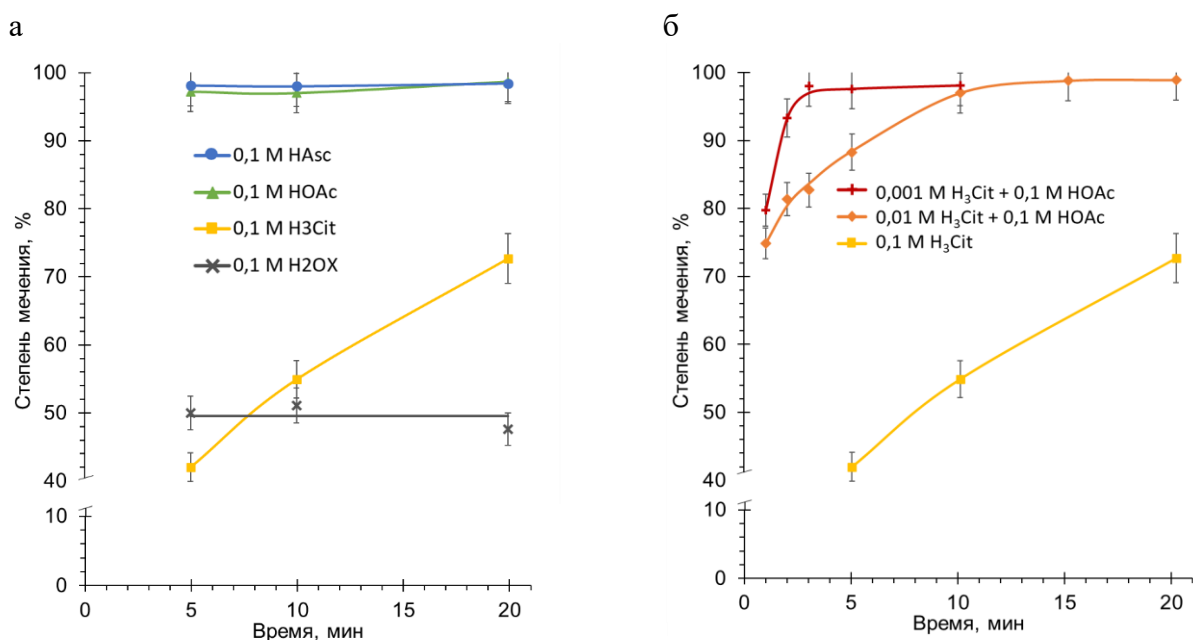


Рисунок 7. Зависимость степени мечения от времени нагрева для буферных растворов на основе исследуемых кислот: (а) 0,1 М аскорбиновой/уксусной/лимонной/щавелевой, (б) смеси лимонной и уксусной кислот различных концентраций. $C_{\text{DOTA}} = 10^{-4} \text{ М}$, $t = 90^\circ \text{C}$, $\text{pH} = 4$

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 7а). При снижении концентрации цитрата и одновременном использовании 0,1 М ацетатного буфера для стабилизации pH (рисунок 7б) 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.

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

Поскольку материнский радионуклид ^{44}Ti обладает долгим периодом полураспада, для генераторной пары $^{44}\text{Ti}/^{44}\text{Sc}$ целесообразно рассмотреть генераторные схемы обратного типа. Согласно литературным данным фосфорорганические экстрагенты обладают потенциалом для реализации обратного генератора $^{44}\text{Ti}/^{44}\text{Sc}$.

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 (от 0,1 М до 9 М). При экстракции в Д-2-ЭГФК коэффициенты распределения D относительно высоки ($\gg 10$) во всем диапазоне исследованных концентраций HCl и HNO_3 как для Ti(IV) , так и для Sc(III) . Однако значения коэффициентов распределения D для Ti(IV) и Sc(III) в ТБФ и ТОФО (рисунок 8) демонстрируют более перспективные результаты для разделения $^{44}\text{Ti}/^{44}\text{Sc}$.

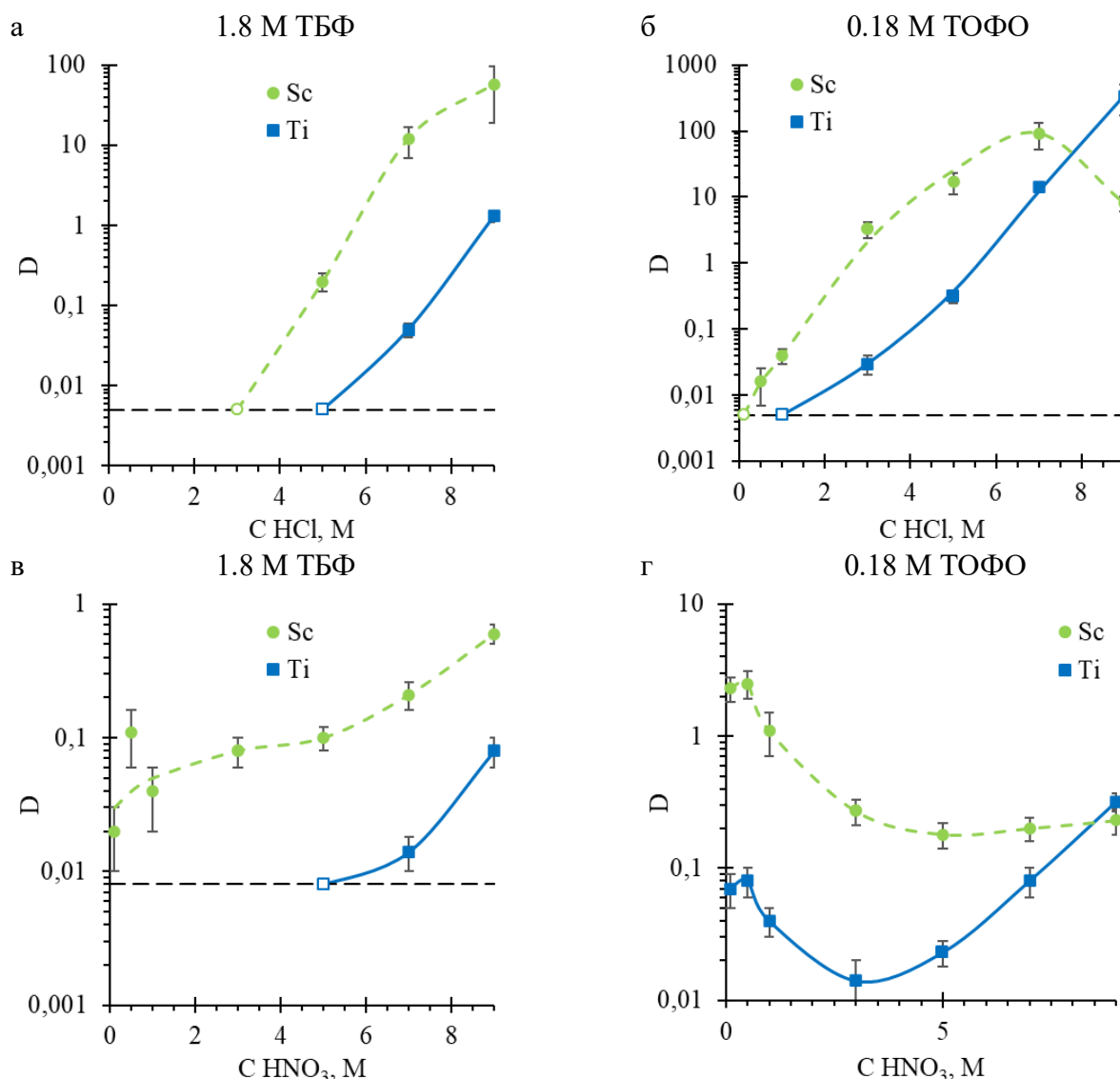


Рисунок 8. Экстракция Ti(IV) и Sc(III) растворами 1,8 М ТБФ (а,в) и 0,18 М ТОФО (б,г) в зависимости от концентрации кислот HCl (а,б) или HNO_3 (в,г)

В ТБФ и ТОФО ионы Sc(III) извлекаются легче, чем ионы Ti(IV) , 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 выбрать перспективные для дальнейшего исследования системы: ТОФО – 0,1 М HNO_3 , ТОФО – 3 М HCl и ТБФ – 7 М HCl .

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

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 $\log D - \log[\text{экстрагент}]$ (рисунок 9).

При экстракции в ТОФО и ТБФ из солянокислых растворов (рисунок 9а) 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 Ex = ТОФО или ТБФ).

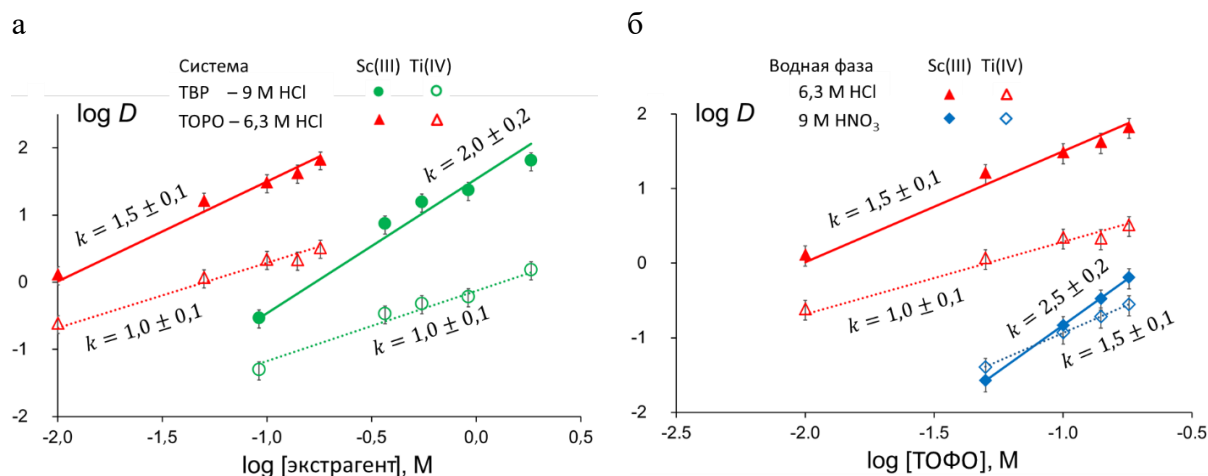


Рисунок 9. Логарифмические зависимости D от концентрации экстрагента:
 а – распределение Ti(IV) и Sc(III) в экстракционных системах ТБФ – 9 М HCl и
 ТОФО – 6,3 М HCl; б – распределение Ti(IV) и Sc(III) в экстракционных системах
 ТОФО – 6,3 М HCl и ТОФО – 9 М HNO_3

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 (рисунок 9б), 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 $\text{Sc}(\text{NO}_3)_3 \cdot (2-3)\text{ТОФО}$.

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 качестве перспективных для генератора $^{44}\text{Ti}/^{44}\text{Sc}$, было изучено влияние концентрации ТОФО и ТБФ на экстракцию ^{44}Sc (рисунок 10).

Как показано на рисунке 10а, кривые значений 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 рисунке 10б, говорит о преимущественном образовании комплексов, описываемых общей формулой $\text{ScL}_3 \cdot (2-3)\text{Ex}$, где $\text{L}^- = \text{Cl}^-, \text{NO}_3^-$.

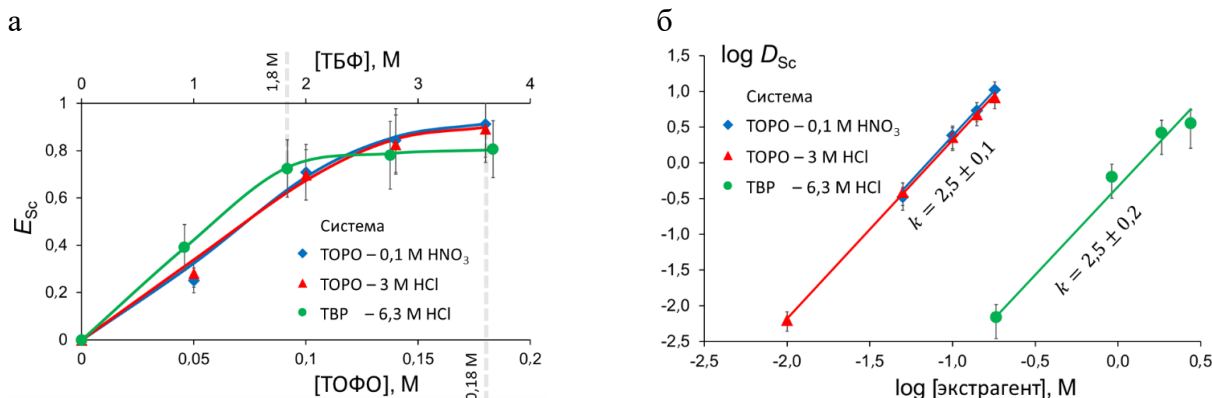


Рисунок 10. Зависимость степени извлечения $E^{44}Sc$ (а) и коэффициента распределения D (б, логарифмическая шкала) от концентрации ТОФО и ТБФ

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 HNO₃ и 1,8 М ТБФ – 7 М HCl признаны перспективными для дальнейшей разработки обратного генератора $^{44}Ti/^{44}Sc$.

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

Для моделирования проточной экстракции была проведена многоступенчатая процедура отделения ^{44}Sc от ^{44}Ti , включающая два потока по четыре стадии. Экспериментальные значения выхода ^{44}Sc и содержания примеси ^{44}Ti в органических фазах выбранных экстракционных систем представлены на рисунке 11.

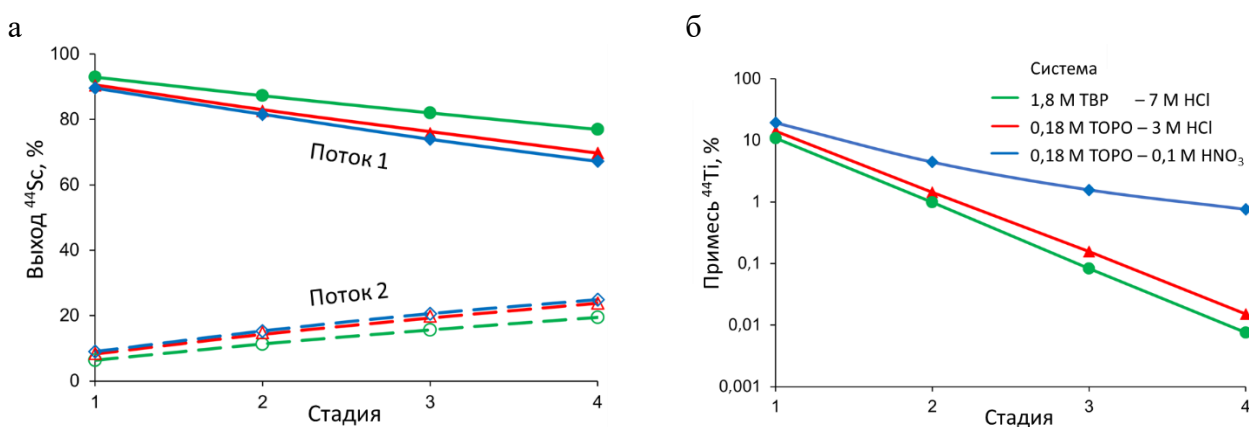


Рисунок 11. Зависимость степени извлечения $E^{44}Sc$ (а) и коэффициента распределения D (б, логарифмическая шкала) от концентрации ТОФО и ТБФ

Рисунок 11а 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 (рисунок 11б) остается стабильной для экстракционных систем ТБФ – 7 М HCl и ТОФО – 3 М HCl, однако для системы ТОФО – 0,1 М HNO₃ 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.

Тот факт, что для системы 0,18 М ТОФО – 0,1 М HNO₃ все большая доля титана остается в органической фазе при увеличении количества стадий, можно объяснить медленной кинетикой реэкстракции комплексов $TiO(NO_3)_2 \cdot nTOFO$ в разбавленную (0,1 М HNO₃) водную фазу.

Результаты общего выхода и чистоты ^{44}Sc , полученные с помощью модельной многоступенчатой экстракции $^{44}\text{Ti}/^{44}\text{Sc}$, приведены в таблице 2.

Таблица 2. 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 НСl	96,4	$8,5 \cdot 10^{-3}$
ТОФО – 3 М НСl	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 [3,4].

Согласно экспериментальным результатам экстракционные системы ТБФ – 7 М НСl и ТОФО – 3 М НСl продемонстрировали постоянные соотношения $E_{\text{Sc}} = 0,90$ и $E_{\text{Ti}} = 0,08$. Поскольку данные значения остаются постоянным независимо от количества экстракций, то для извлечения 95% ^{44}Sc , содержащего $6 \cdot 10^{-6}$ % ^{44}Ti , необходимо многоступенчатое разделение, включающее 7 стадий и 3 потока. Тогда расчётный выход и чистота ^{44}Sc будут сопоставимы со значениями, соответствующими наиболее разработанным генераторам $^{44}\text{Ti}/^{44}\text{Sc}$ на основе анионообменников с растворами щавелевой кислоты.

Для регенерации ^{44}Ti использовали систему 0,18 М ТОФО – 9 М НСl, где ^{44}Ti экстрагируется в органическую фазу. Реэкстракцию ^{44}Ti проводили в 1 М НСl. Потери ^{44}Ti на данном этапе не превышают 1% для системы ТБФ – 7 М НСl и 2% для ТОФО – 3 М НСl.

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, 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, 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 значения рН для последующего мечения ^{44}Sc . Результаты реэкстракции ^{44}Sc в ацетатные буферные растворы представлены на рисунке 12.

Выход ^{44}Sc до 100% наблюдался при реэкстракции как в 0,5 М уксусную кислоту, так и в воду (таблица 3), 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.

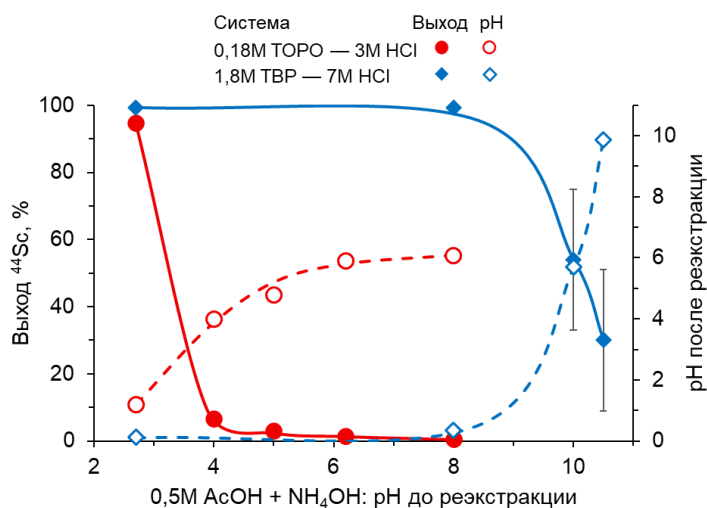


Рисунок 12. Выход ^{44}Sc и pH водной фазы после реэкстракции в зависимости от pH исходного раствора ацетатного буфера

Результаты реэкстракции ^{44}Sc в деионизированную воду и полученная кислотность водной фазы представлены в таблице 3 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. 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 .

Экстракционно-хроматографические смолы с фосфорорганическими экстрагентами

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 13).

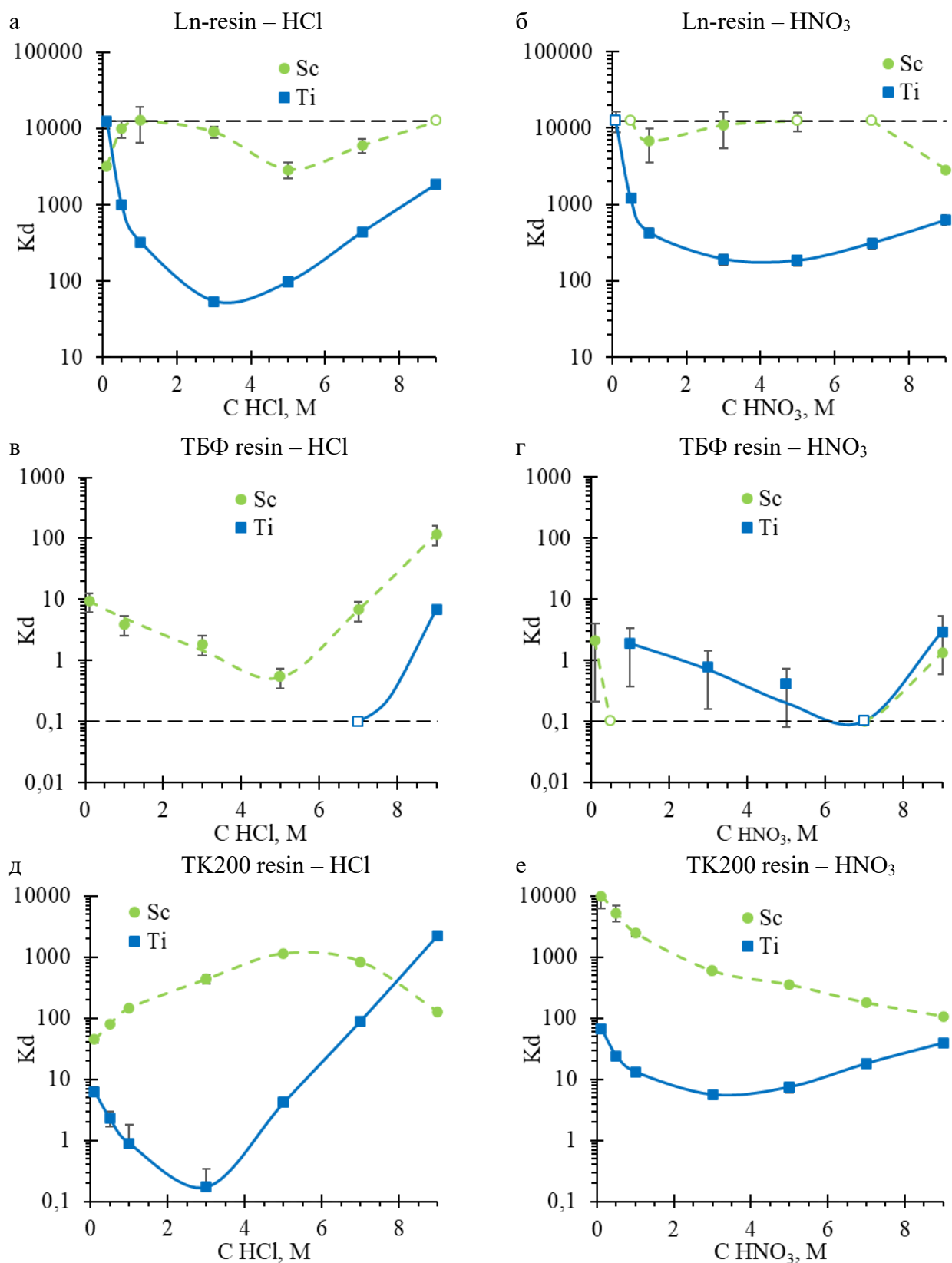


Рисунок 13. Зависимость коэффициентов распределения K_d $Ti(IV)$ и $Sc(III)$ от концентрации соляной (а,в,д) и азотной (б,г,е) кислот на экстракционно-хроматографических смолах: Ln -resin (Д-2-ЭГФК) (а,б), ТБФ resin (ТБФ) (в,г) и ТК200 (ТОФО) (д,е)

Полученные зависимости коэффициентов распределения K_d для экстракционно-хроматографических смол коррелируют с таковыми для соответствующих экстрагентов. Для Ln -resin (Д-2-ЭГФК) наблюдается сильное удержание как $Ti(IV)$, так и $Sc(III)$ в исследованном

диапазоне кислотности. Ti(IV) и Sc(III) слабо взаимодействуют со смолой TBP ($K_d < 10$) 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 жидкость-жидкостной экстракции, где использовали органическую фазу с относительно высокой концентрацией экстрагента. Поэтому для разделения на TBP resin может понадобиться колонка большей длины.

Для смолы TK200 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 HNO₃. Наибольшим потенциалом для разделения в формате экстракционной хроматографии обладает система TK200 – 3 М HCl.

Мечение компонентов РФЛП ^{44}Sc

^{44}Sc , полученный по представленным в предшествующих разделах методам, был использован для меченя 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, было проверено при мечении хелатора DOTA. Степень меченя ^{44}Sc -DOTA (0,25 М NH₄OAc, pH = 4, C DOTA = 10^{-4} М, 90 °C 15 мин.) составила 99±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 был использован для меченя конъюгатов коротких пептидов DOTA-P1 и DOTA-P2. Выход реакции меченя составил 95±4% в случае [^{44}Sc]Sc-DOTA-P1 (T=90°C, 20 мин; C_{Sc(III)} = 1×10^{-7} М; C_{конъюгат} = 5×10^{-5} М; pH= 4,0) и 97±3% для [^{44}Sc]Sc-DOTA-P2 (T=90°C, 20 мин; C_{Sc(III)} = 1×10^{-7} М; C_{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, перехелатирование Sc³⁺ в данных условиях находится на уровне 10% или ниже.

^{44}Sc , полученный при элюировании лабораторного генератора $^{44}\text{Ti}/^{44}\text{Sc}$, после очистки от оксалат-анионов был использован для меченя наночастиц на основе оксида церия. Выход реакции меченя для комплексов CeO₂-APTES-DOTA-[^{44}Sc]Sc и CeO₂-APTES-L2-[^{44}Sc]Sc (T=90°C, 30 мин; C_{Sc(III)} = 1×10^{-9} М; C_{конъюгат} = 0,1 г/л; pH = 6) составил 74±5% и 94±3% соответственно. Комплекс CeO₂-APTES-L2-[^{44}Sc]Sc показал достаточную стабильность в биологически значимых средах (перехелатирование Sc³⁺ 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 CeO₂-APTES-L2-[^{44}Sc]Sc.

Таким образом, ^{44}Sc , полученный по предложенным в данной работе схемам, может быть использован для меченя 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 $\text{Ti}(\text{IV})$; ScHOx^{2+} , ScOx^+ и ScOx_2^- для $\text{Sc}(\text{III})$. 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 меченя 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 меченя 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 меченя 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, пропуск 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 $8,5 \cdot 10^{-30}\%$ и $1,8 \cdot 10^{-20}\%$ 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 меченя без дополнительных стадий очистки.

Публикации автора с соавторами по теме диссертации

Статьи в изданиях, рекомендованных для защиты в МГУ имени М.В.Ломоносова по специальности и отрасли наук:

1. **Titchenko N.A.**, Features of Ti^{IV} and Sc^{III} behavior in oxalic acid solutions affecting the $^{44}\text{Ti}/^{44}\text{Sc}$ generating system based on anion exchange resins / **Titchenko N.A.**, Egorova B.V., Kalmykov S.N. // *Mendeleev Communications* - 2025. - V. 35. - № 4. - P. 396–398. DOI: 10.71267/mencom.7656 (Импакт-фактор 0,31 (SJR), Q3, 0,3 п.л.) Опубликовано: 21.05.2025
2. Khabirova S., Assessing the Biocompatibility and Stability of CeO_2 Nanoparticle Conjugates with Azacrowns for Use as Radiopharmaceuticals / Khabirova S., Menshikov-Tonyan M., Aleshin G., Prihodko A., Kozlov D., Anokhin E., Babeshkin K., **Titchenko N.**, Zubenko A., Shchukina A., Fedorov Yu., Kalmykov S. // *RSC Medicinal Chemistry*. - 2024. - V. 15. - № 12. - P. 4100–4110. EDN: OVWNKG; DOI: 10.1039/d4md00515e. (Импакт-фактор 3,6 (JIF), Q1, 0,7 п.л.)
3. Yakusheva A., From octreotide to shorter analogues: synthesis, radiolabeling, stability / Yakusheva A., **Titchenko N.**, Egorova B., Matazova E., Podkhalyuzina N., Osipov V., Khachatryan D., Avdeev D., Posypanova G., Kalmykov S. // *Journal of Labelled Compounds and Radiopharmaceuticals*. - 2019. - V. 62. - № 11. - P. 718–728. EDN: POWROO; DOI: 10.1002/jlcr.3799. (Импакт-фактор 0,9 (JIF), Q3, 0,7 п.л.)

Список цитируемой в автореферате литературы

1. 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. Vol. 98, № 3. P. 149–156.
2. 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 -PSMA-617 and ^{44}Sc -PSMA-I&T Synthesis // *Molecules*. 2021. Vol. 26, № 21. P. 6371.
3. Radchenko V. et al. 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. Vol. 1477. P. 39–46.
4. Benabdallah N. et al. 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. Vol. 13, № 1.