

**ЯДРО ФИЗИКАСИ ИНСТИТУТИ ҲУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ  
ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ DSc.02/30.12.2019.FM/Т.33.01 РАҚАМЛИ  
ИЛМИЙ КЕНГАШ**

---

**ЯДРО ФИЗИКАСИ ИНСТИТУТИ  
“РАДИОПРЕПАРАТ” ДАВЛАТ КОРХОНАСИ**

**АБДУҚАЮМОВ АЮБХОН МЕЛИСОВИЧ**

**ЛЮТЕЦИЙ-177, ЙОД-125, ФОСФОР-32 АСОСИДА РАДИОИЗОТОП  
СУБСТАНЦИЯЛАРИНИ ИШЛАБ ЧИҚИШ ВА ИШЛАБ ЧИҚАРИШГА  
ЖОРИЙ ЭТИШ**

**01.04.01 – Экспериментал физиканинг асбоблари ва усуллари**

**Диссертация химоясиз ихтиро патентлари асосида  
техника фанлари доктори (DSc) илмий даражасини бериш бўйича  
ТАҚДИМНОМА**

**Тошкент – 2022**

**Диссертация ҳимоясиз ихтиро патентлари асосида техника фанлари доктори (DSc) илмий даражасини бериш бўйича тақдимнома мундарижаси**

**Представление по присуждению ученой степени доктора технических наук (DSc) на основе патентов на изобретения без защиты диссертации**

**Representation on awarding the scientific degree of doctor on technical sciences (DSc) based on the patent of the invention without dissertation defense**

**Абдуқаюмов Аюбхон Мелисович**

Лютеций-177, йод-125, фосфор-32 асосида радиоизотоп субстанцияларини ишлаб чиқиш ва ишлаб чиқаришга жорий этиш..... 3

**Абдуқаюмов Аюбхон Мелисович**

Разработка технологий получения радиоизотопных субстанций на основе лютеция-177, йода-125, фосфора-32 и внедрение их в производство..... 26

**Abdukayumov Ayabkhan Melisovich**

Development of obtaining radioisotope substances based on lutetium-177, iodine-125, phosphorus-32 and introduction into production ..... 48

**Эълон қилинган ихтиролар рўйхати**

List of patents

Список патентов по теме диссертации..... 52

**ЯДРО ФИЗИКАСИ ИНСТИТУТИ ҲУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ  
ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ DSc.02/30.12.2019.FM/Т.33.01 РАҚАМЛИ  
ИЛМИЙ КЕНГАШ**

---

**ЯДРО ФИЗИКАСИ ИНСТИТУТИ  
“РАДИОПРЕПАРАТ” ДАВЛАТ КОРХОНАСИ**

**АБДУҚАЮМОВ АЮБХОН МЕЛИСОВИЧ**

**ЛЮТЕЦИЙ-177, ЙОД-125, ФОСФОР-32 АСОСИДА РАДИОИЗОТОП  
СУБСТАНЦИЯЛАРИНИ ИШЛАБ ЧИҚИШ ВА ИШЛАБ ЧИҚАРИШГА  
ЖОРИЙ ЭТИШ**

**01.04.01 – Экспериментал физиканинг асбоблари ва усуллари**

**Диссертация химоясиз ихтиро патентлари асосида  
техника фанлари доктори (DSc) илмий даражасини бериш бўйича  
ТАҚДИМНОМА**

**Тошкент – 2022**

**Техника фанлари доктори (DSc) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Вазирлар Маҳкамаси ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида B2021.4.DSc/T465 рақами билан рўйхатга олиган.**

Илмий-тадқиқот иши Ўзбекистон Фанлар академиси Ядро физикаси институти қошидаги “Радиопрепарат” Давлат корхонасида бажарилган.

Илмий-тадқиқот тақдимномаси уч тилда (ўзбек, рус, инглиз (резюме)) Илмий кенгашнинг веб-саҳифасида ([www.inp.uz](http://www.inp.uz)) ва “Ziyonet” таълим ахборот тармоғида ([www.ziyonet.uz](http://www.ziyonet.uz)) жойлаштирилган.

**Илмий маслаҳатчи:**

**Садиков Илхам Исмаилович**

техника фанлари доктори, катта илмий ходим

Илмий-тадқиқот тақдимномаси Ядро физикаси институти ҳузуридаги DSc.02/30.12.2019.FM/T.33.01 рақамли Илмий кенгашнинг 2022 йил \_\_\_\_\_ соат \_\_\_\_\_ даги мажлисида бўлиб ўтади. (Манзил: 100174, Тошкент ш., Улуғбек қўрғони, Ядро физикаси институти. Тел. (+99871) 289-31-41; факс (+99871) 289-36-65; e-mail: [info@inp.uz](mailto:info@inp.uz)).

Илмий-тадқиқот тақдимномаси билан Ядро физикаси институтининг Ахборот-ресурс марказида танишиш мумкин (\_\_\_\_\_ рақами билан рўйхатга олинган. (Манзил: 100214, Тошкент ш., Улуғбек қўрғони, ЯФИ. Тел. (+99871) 289-31-19).

Илмий-тадқиқот тақдимномаси 2022 йил «\_\_\_» \_\_\_\_\_ куни тарқатилди.  
(2022 йил “\_\_\_” \_\_\_\_\_ даги \_\_\_ рақамли реестр баённомаси)

**М. Ю. Ташметов**

Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш раиси, ф.-м. ф. д., профессор

**О.Р. Тожибоев**

Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш илмий котиби, ф.-м.ф. PhD

## КИРИШ (тақдимнома аннотацияси)

**Илмий-тадқиқот ишининг долзарблиги ва зарурати.** Ҳозирги кунда дунёда ядро тиббиёти - тиббий радиологиянинг жадал ривожланаётган истиқболли йўналишларидан биридир. У радиофармпрепаратлар ёрдамида онкологик ва бошқа турдаги касалликларни ташхислаш ва даволаш усулларини бирлаштиради. Ядро тиббиёт технологиялари, шу жумладан диагностика ва касалликларни даволаш асосан радиоактив изотопларнинг турли хил нурларидан фойдаланишга асосланган. Ядро физикаси ва биокимёвий билимларнинг экспериментал усулларини бирлаштириш замонавий тиббиётда касалликларни ташхислаш ва даволаш усулларини ишлаб чиқишда катта истиқболларни яратади.

Жаҳонда сўнгги йилларда энг истиқболли ва кенг қўлланилиб келинаётган лютеций-177, йод-125 ва фосфор-32 радиоизотопларининг субстанциялари асосида Лютеций-177-ПСМА (простата саратонини даволашда қўлланилади), имплантант Seed I-125 (кўриш аъзолари ва простата бези саратонини даволашда қўлланилади) ва фосфор-32 радионуклиди билан нишонланган натрий фосфат (полицитемия, лейкокемиянинг айрим турлари ва лимфоид тўқималар ва бошқаларни даволашда қўлланилади) радиофармацевтик дори воситалари ишлаб чиқарилади. Дунёда радиоизотопларни субстанция шакли тайёрлаш учун махсус радиокимёвий, радионуклид тозалиги, юқори ўзига хос фаоллик ва олинган маҳсулотларнинг стерилланган бўлиши каби талаблар мавжуд. Лютеций-177, йод-125 ва фосфор-32 радиоизотоплари асосида субстанциялар олишнинг янги усулларини тадқиқ етиш ва ишлаб чиқиш долзарбдир, чунки дунёда бу радионуклидларга бўлган талаб ҳар йили ортиб бормоқда.

Республикамизда радионуклидлар ва улар асосида радиофармацевтика воситаларини ишлаб чиқариш, уларни онкология клиникаларида ташхис ва даволашда қўллаш каби экспериментал тадқиқотларга катта аҳамият қаратилмоқда. 2017-2021 йилларга мўлжалланган бешта устувор йўналиш бўйича Ўзбекистон Республикасини янада ривожлантириш бўйича ҳаракатлар стратегиясига мувофиқ ядро тиббиёти соҳасида қўлланиладиган радионуклидлар ва радиофармацевтиклар олиш технологиясини ишлаб чиқиш ва жорий етиш дастурини амалга ошириш бўйича вазифалар белгилаб олинди. Ўзбекистон Республикасини янада ривожлантириш бўйича ҳаракатлар стратегиясида<sup>1</sup> “маҳсулотлар ва технологияларнинг тубдан янги турларини ишлаб чиқиш ва шу асосда миллий товарларнинг ички ва ташқи бозорда рақобатбардошлигини таъминлаш”га қаратилган муҳим вазифалар белгилаб берилган. Шу сабабли ядро тиббиётда қўлланиладиган радиоизотопларни республика онкологик диспансерларига етказиб бериш ва экспортини ошириш, улар асосида радиоактив дори воситаларини ишлаб чиқариш

---

<sup>1</sup> Ўзбекистон Республикаси Президентининг “2017-2021 йилларда Ўзбекистон Республикасини янада ривожлантириш бўйича Ҳаракатлар стратегияси тўғрисида” ги 2017 йил 7 февралдаги ПФ-4947-сонли Фармони

технологияларини яратиш ва ишлаб чиқаришга жорий этиш устувор аҳамият касб этади.

Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2017 йил 7 февралдаги ПФ-4947-сон “2017-2021 йилларда Ўзбекистон Республикасини янада ривожлантириш бўйича Характлар стратегияси тўғрисида”, 2017 йил 7 ноябрдаги 5229-сон “Фармацевтика саноатини бошқариш тизимини тубдан такомиллаштириш чора-тадбирлари тўғрисида” фармонлари, 2019 йил 21 ноябрдаги ПҚ-4526-сон “Ядро физикаси институтининг илмий-тадқиқот фаолиятини қўллаб-қувватлаш чора-тадбирлари тўғрисида” қарори ҳамда ушбу соҳадаги бошқа меъёрий-ҳуқуқий ҳужжатларда белгиланган вазифаларни амалга оширишда ушбу диссертация тадқиқоти муайян даражада хизмат қилади.

**Тадқиқотнинг республика фан ва технологиялари ривожланишининг устувор йўналишларига мослиги.** Мазкур тадқиқот республика фан ва технологиялари ривожланишининг VII. “Кимёвий технология ва нанотехнология” устувор йўналиши доирасида бажарилган.

**Тадқиқот бўйича хорижий илмий тадқиқотлар шарҳи.** Лютеций-177, йод-125 ва фосфор-32 радионуклидлари асосида субстанцияларни ишлаб чиқишга бағишланган тадқиқотлар дунёнинг кўплаб мамлакатларида ўтказилган ва ҳозирга қадар ўтказилаёпти. Хусусан, Belgian Nuclear Research Center (Бельгия), Bhabha atomic research center (Хиндистон), BARC Radiopharma GmbH, IDB Holland bv (Голландия), Isotope Technologies Garching GmbH, ITG (Германия), Missouri University Research Center (АҚШ), Nuclear Research Institute Rez (Чехия), Oak Ridge National Laboratory (АҚШ), Polatom (Польша), McMaster Nuclear Reactor in Hamilton (Канада), «Атом реакторлари илмий-тадқиқот институти давлат илмий маркази» АЖ, «А. И. Лейпунский номидаги Физика-энергетика институти давлат илмий маркази» АЖ, «Л.Я. Карпов номидаги физика ва кимё илмий-тадқиқот институти» АЖ, «В.Г. Хлопин номидаги радий институти» АЖ (Россия). Кўп йиллар давомида лютеций-177, йод-125, фосфор-32 радионуклидлари асосида радиоизотоп субстанцияларини ишлаб чиқиш ва уларни ишлаб чиқаришга жорий этиш бўйича худди шундай тадқиқотлар Ўзбекистон Республикаси Фанлар академияси Ядро физикаси институти қошидаги “Радиопрепарат” давлат корхонасида олиб борилмоқда.

“Радиопрепарат” давлат корхонасида олиб борилган изланишлар натижасида лютеций-177, йод-125, фосфор-32 асосидаги радиоизотоп субстанциялар олиш технологиялари ишлаб чиқилди ва улар ишлаб чиқаришга жорий этилди. Ҳозирги вақтда дунёда лютеций-177, йод-125, фосфор-32 радиоизотопларини ажратиш олиш ва ишлаб чиқариш учун радиокимёвий жараёнларни ишлаб чиқиш ITM Medical Isotopes GmbH Isotopen Technologien München AG (Германия), «LutaPol» Polatom (Польша), MC Master (Канада) каби йирик хорижий компаниялар томонидан бир қатор тажриба ишлари олиб борилмоқда.

Ҳозирги кунда ядро тиббиётининг замонавий имкониятларидан самарали фойдаланиш мақсадида радиоактив изотоплар ва радиофармпрепаратларни қўллаган ҳолда ва улар асосида радионуклид диагностикаси, радиацион терапия, радионуклид терапияси каби устувор йўналишларда тадқиқотлар олиб борилмоқда.

**Муаммони ўрганилганлик даражаси.** Ядро тиббиёти учун радионуклидлар асосида лютеций-177, йод-125 ва фосфор-32 радионуклидлари асосида субстанцияларни олиш технологияларини ишлаб чиқиш дунёнинг кўплаб олимлари, масалан: америкалик (P.V. Joshi, K.C. Jagadeesan, R.V. Manolkar, A.R. Mathakar), бразилиялик (Carlos A. Zeituni, Maria Elisa C.M. Rostelato), россиялик (В.А. Тарасов, Е.Г. Романов, Р.А. Кузнецов), германиялик (Christoph B., Bartenstein P., Amthauer H), ўзбекистонлик (Журавлев А., Шукуров А., Абдуқаюмов М.Н., Хужаев С.) ва бошқа мутахассислар томонидан ўрганилмоқда.

Ҳозирги кунда дунёнинг кўплаб мамлакатларида ядро тиббиётида фойдаланиш учун  $^{177}\text{Lu}$  радиоизотопини олиш технологиялари ишлаб чиқилган, жумладан, табиий  $^{176}\text{Lu}$  изотоп таркибли ёки бойитилган лютеций нишонларини реакторда иссиқ нейтронлар оқимида нурлантириб, сўнгра маҳсулотдан  $^{177}\text{Lu}$  радиоизотопини ажратиб олиш усули; иттербий-176 изотопи билан бойитилган иттербий оксидини реакторда иссиқ нейтронлар оқимида нурлантириб, сўнгра ҳосил бўлган маҳсулотдан Ln-resin смолали хроматографик колонка ёрдамида ташувчисиз  $^{177}\text{Lu}$  радиоизотопини олиш усули; ксенон-124 изотопини иссиқ нейтронлар оқимида нурлантириб, ёпиқ системада суюқ азот ҳароратигача совутиб йод-125 радиоизотопини натрий йодид шаклида ажратиб олиш усули; ксенон-124 изотопини иссиқ нейтронлар оқимида нурлантириб, ёпиқ системада суюқ азот ҳароратигача совутиб йод-125 радиоизотопини натрий йодид шаклида икки боскичда ажратиб олиш усули; йод-125 радиоизотопини ядро реакторида халқали ёпиқ қурилма ёрдамида олиш усули; P-32, P-33 билан нишонланган ортофосфат олишда элементар олтингургурт-32 ёки олтингургурт-33ни нейтронлар оқими билан нурлантириб, олтингургуртни-32,33 қиздириб вакуум остида дистиллаш орқали, мақсадли маҳсулотни катион ва анион алмашувчи смола ёрдамида ажратиб олиш.

Лекин юқорида келтирилган усуллар орқали олинган  $^{177}\text{Lu}$  радионуклиди солиштирма активлигининг пастлиги ва маҳсулотни олиш жараёни учун кўп вақт сарфланиши,  $^{125}\text{I}$  радионуклидини олишда маҳсулот таркибида ёндош  $^{126}\text{I}$  радионуклидининг юқори миқдорда бўлиши,  $^{32}\text{P}$  радионуклиди олиш усулида маҳсулот чиқиши унумдорлигини пастлиги каби муаммолари мавжуд. Ушбу усуллардаги камчиликларни бартараф этиш учун юқори солиштирма активликка, радиоактив ва радиоизотопли тозалликка эга бўлган  $^{177}\text{Lu}$ ,  $^{125}\text{I}$ ,  $^{32}\text{P}$  радиоизотопларини олиш усулларининг янги технологияларини яратиш лозимдир.

**Тадқиқотнинг илмий-тадқиқот ишининг бажарилган илмий-тадқиқот муассасасининг илмий-тадқиқот ишлари режалари билан боғлиқлиги.**

Илмий тадқиқот иши ЎзР Фанлар академияси Ядро физикаси институти илмий-тадқиқот ишлари режасининг № А11-ФА-Ф131 “Тиббиёт ва саноат эҳтиёжлари учун радиоактив изотоплар, радиофармпрепаратлар ва ионлаштирувчи нурланиш манбаларини олиш технологиясини ишлаб чиқиш” (2012-2014), № ФА-ФИ-Ф010 “Лютеций-177 радиоизотопини олиш технологиясини ишлаб чиқиш ва жорий этиш” (2014-2015) мавзуларидаги фундаментал ва амалий лойиҳалари доирасида ва “Радиофармпрепарат” давлат корхонасининг “2010-2020 йиллар давомида янги технологиялар яратиш ва мавжуд технологияларни такомиллаштириш” режалари асосидаги 2012 йил 20 июндаги № 012/12-сон “Фосфор-32 ва Фосфор-33 радиоизотоплари асосидаги субстанцияларни олиш усули”, 2013 йил 27 декабрдаги № 027/13-сон “Янги Лютеций-177 радиоизотопи олиш технологиясини ишлаб чиқиш” ва 2017 йил 19 майдаги № 016/17-сон “Йод-125 радионуклиди асосида субстанцияни олиш усули” техник топшириқлар доирасида бажарилган.

**Тадқиқотнинг мақсади** юқори солиштирма радиоактивликка эга бўлган лютеций-177 радиоизотопи, юқори радиоизотоп тозалигига эга бўлган йод-125 радиоизотопи ва юқори радиокимёвий маҳсулот унумдорлик ҳамда юқори радиокимёвий тозалikka эга фосфор-32 радиоизотопи асосидаги субстанцияларини олиш технологияларини ишлаб чиқишдан иборат.

**Тадқиқот вазифалари:**

нурлантирилган намунадан лютеций-177 радиоизотопининг максимал мумкин даражада ҳосил бўлишини таъминлаш учун, барқарор  $^{176}\text{Yb}$  изотопи билан бойитилган иттербий нишонини ядро реакторда нурлантиришнинг мақбул шароитларини аниқлаш;

нурлантириш жараёнида ҳосил бўлган микромикдорли  $^{177}\text{Lu}$  радиоизотопини нурлантирилган макромикдорли  $^{176}\text{Yb}$  намунасидадан максимал ажралишини таъминловчи мақбул ўлчамларга эга бўлган хроматографик колонка ва катион алмашинувчи смолани танлаш;

юқори кимёвий, радиоизотопли тозаликдаги ва юқори радиокимёвий маҳсулот унумдорликни таъминловчи  $^{177}\text{Lu}$  радиоизотопини хроматографик колонкага сорбциялаш ва колонкадан элюирлаш шароитларини танлаш;

лютеций-177 радиоизотопи асосидаги субстанцияни олиш технологиясининг экспресс усулини ишлаб чиқиш;

нурлантирилган намунадан йод-125 радиоизотопини юқори даражада ишлаб чиқаришни таъминлаган ҳолда бошланғич  $^{124}\text{Xe}$  билан бойитилган нишонни ядро реакторида нурлантириш учун мақбул шароитларни аниқлаш;

газсимон нурлантирилган ксенонни ёндош йод-126 радиоизотопи аралашмаларидан ишончли тозалашни таъминловчи кимёвий тозалаш усулларини танлаш;

юқори радиоизотопли тозаликдаги ва юқори радиоактивий маҳсулот унумдорликни таъминловчи ташувчисиз йод-125 радиоизотопи асосидаги субстанцияни олиш технологиясини ишлаб чиқиш;

юқори радиоактивий маҳсулот унумдорликни таъминловчи ва юқори радиоактивий софликка эга бўлган фосфор-32 радиоизотопи асосидаги субстанциясини олиш учун ион алмашинадиган смолаларни формаси ва мақбул ўлчамдаги хроматографик колонкаларни танлаш;

гамма (P-32) АТФ (аденозинтрифосфат кислота)га ферментатив бириктирилиши бўйича, юқори ҳажмий радиоактивлик, радиоактивий тоза, моляр ва биологик фаоллиги юқори бўлган фосфор-32 радиоизотопи асосидаги субстанциясини унумдорлигини оширган ҳолдаги технологиясини ишлаб чиқиш.

**Тадқиқотлар объектини** лютеций-177, йод-125 ва фосфор-32 радиоизотоплари асосидаги субстанциялар ва мос келадиган дастлабки нишонларни нурлантириш учун мақбул шароитлар ташкил этади.

**Тадқиқотлар предметини** ВВР-СМ русумли ядро реакторида бойитилган иттербий-176 изотопини нурлантириб лютеций-177, бойитилган ксенон-124 изотопини нурлантириб йод-125 ва табиий олтингугурт-32 изотопини нурлантириб фосфор-32 радиоизотоплари асосида субстанциялар олиш технологиялари ташкил этади.

**Тадқиқот усуллари.** Сорбция ва десорбция усуллари; абсорбцион, ион алмашилиш хроматографияси; экстракцион хроматографияси усули; гамма-спектрометрик ва радиометрик таҳлил усуллари; юпқа қатлам хроматографияси, радиоактивий ва радионуклидлар тозаллигини аниқлаш усуллари, шунингдек, статистик таҳлил усуллари.

**Тадқиқотнинг илмий янгилиги** қуйидагилардан иборат:

солиштирма активлиги 98,0 Ки/мг дан юқори лютеций-177, 17,2 Ки/мг йод-125 таъминланган радиоизотопларни олишда ядро реакторида  $10^{14}$  н/см<sup>2</sup>·с<sup>-1</sup> иссиқ нейтронлар оқимида бошланғич барқарор иттербий-176 изотопи билан бойитилган иттербий нишонини, барқарор ксенон-124 изотопи билан бойитилган ксенон нишонини мос равишда 100 соат ва 50 соатдан кам бўлмаган вақтда нурлантиришнинг мақбул шарт шароитлари аниқланган;

биринчи марта юқори кимёвий ва радиоизотопли тозаллиги 99,0% бўлган <sup>177</sup>Lu радиоизотопининг микроикдорини нурлантирилган <sup>176</sup>Yb намунасининг макроикдоридан унумдорлиги 95% ва ундан юқори даражада ажралишини таъминловчи хроматографик колонканинг мақбул ўлчамлари (D=1,6 см, h=55 см) ҳамда катион алмаштирувчи Дауэкс-50X8 смола заррачаларининг 200-400 меш ўлчамдаги турлари танланган;

хроматографик колонкадан 0,45 мл/мин тезликда ва альфа-оксиизомой кислотаси аммонийли тузининг 0,05 М дан 0,13 М гача бўлган концентрацияли градиентда <sup>177</sup>Lu ва <sup>175,176</sup>Yb радиоизотопларини элюирлаб бир марталик хроматографиялаб лютеций-177 радиоизотопи субстанциясини олиш технологиясининг экспресс усули ишлаб чиқилган;

кварц ампуладаги газсимон 99% дан кам бўлмаган ксенон-124 билан бойитилган 50 мл хажмдаги ксенонни нейтронлар оқими зичлиги  $10^{14}$  н/см<sup>2</sup>·с<sup>-1</sup> бўлган ВВР-СМ русумли ядро реакторида 50 соат давомида нурлантириб “Ташувчисиз йод-125 билан натрий йодид эритмаси” субстанциясини олиш технологияси ишлаб чиқилган;

биринчи марта нурлантирилган газ ҳолатидаги ксенон-125  $Ag^+$  ионлари шимдирилган шиша филтлда кимёвий тозалаб, кераксиз йод-126 аралашмаларидан ишончли тозалаш усули ишлаб чиқилган ва якуний маҳсулотда унинг миқдори  $10^{-6}$  % дан ошмаслиги таъминланган;

биринчи марта радиокимёвий маҳсулот унумдорлиги 98% дан юқори бўлган ва юқори радиокимёвий софликка эга бўлган фосфор-32 радиоизотопи асосидаги субстанциясини олиш учун Дауэкс 1x4 ион алмаштиргич смолаларни шакли ва 10x100ммли мақбул ўлчамдаги хроматографик колонкалар танланган;

гамма (P-32) АТФга ферментатив бириктирилиши бўйича, радиокимёвий тозаллиги 99,9%, моляр ва биологик фаоллиги 99,0% дан кам бўлмаган фосфор-32 радиоизотопи асосидаги субстанциясини юқори унумдорлигига эга бўлган технологияси ишлаб чиқилган.

**Тадқиқотнинг амалий натижалари** қуйидагилардан иборат:

“Ташувчисиз  $^{177}Lu$  билан, Лютеций хлорид ( $^{177}LuCl_3$ )”, “Ташувчисиз  $^{125}I$  билан, натрий йодид эритмаси”, “Ташувчисиз фосфор-32 билан нишонланган, ўта соф ортофосфор кислотаси” субстанцияларини доимий ишлаб чиқариш учун саноат регламентлари ишлаб чиқилган;

“Ташувчисиз  $^{177}Lu$  билан, Лютеций хлорид ( $^{177}LuCl_3$ )”, “Ташувчисиз  $^{125}I$  билан, натрий йодид эритмаси”, “Ташувчисиз фосфор-32 билан нишонланган, ўта соф ортофосфор кислотаси” субстанцияларини сифатини назорат қилиш учун меъёрий-техник ҳужжатлар ишлаб чиқилган;

“Ташувчисиз  $^{177}Lu$  билан, Лютеций хлорид ( $^{177}LuCl_3$ )”, “Ташувчисиз  $^{125}I$  билан, натрий йодид эритмаси”, “Ташувчисиз фосфор-32 билан нишонланган, ўта соф ортофосфор кислотаси” субстанцияларига мастер файллар яратилган.

**Тадқиқот натижаларининг ишончилиги** замонавий тадқиқот усуллари ва ўлчов воситаларидан фойдаланган ҳолда экспериментал тадқиқотлар ўтказиш, олинган натижаларни бошқа тадқиқотчилар ва илмий бўлимлар маълумотлари билан таққослаш, кўплаб параллел экспериментлар ва таҳлилларни ўтказиш, олинган экспериментал натижаларни статистик қайта ишлаш орқали тасдиқланади, шунингдек, Ўзбекистон Республикаси Патент идоралари ва Интеллектуал мулк агентлиги томонидан иш натижаларини экспертизадан ўтказиш ҳамда ушбу субстанцияларни Ўзбекистон Республикаси Соғлиқни сақлаш вазирлиги ҳузуридаги Фармацевтика тармоғини ривожлантириш агентлиги “Дори воситалари, тиббий буюмлар ва тиббий техника экспертизаси ва стандартлаштириш давлат маркази» давлат унитар корхонасида рўйхатдан ўтказиш билан асосланади.

**Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти.** Тадқиқот натижаларининг илмий аҳамияти шундан иборатки, радионуклидлар асосида

радиоизотоп субстанцияларини олиш учун ишлаб чиқилган технологиялар радиофармпрепаратлар ишлаб чиқаришнинг янги усулларини яратиш ва модернизация қилишда илмий-тадқиқот ишларининг самарадорлигини ошириш, ишланмаларнинг сифат натижаларини яхшилаш имконини беради. Нурлантириш, сорбция ва десорбция учун қулай шароитларни танлаш ва кимёвий тозалаш усулларининг амалий ечимлари экспериментал тадқиқотлар миқдорини сезиларли даражада камайтириши мумкин. Ишлаб чиқилган технологиялар маҳаллий ва хорижий тиббиёт клиникаларида ишлатиладиган радионуклид маҳсулотларининг сифат кўрсаткичларини кўтариш ва экспорт ҳажмини оширишга ёрдам беради.

**Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши.** Лютеций-177, йод-125, фосфор-32 радионуклидлари асосида радиоизотоп субстанциялар олиш технологияларини ишлаб чиқиш бўйича олинган натижалар асосида:

“Ташувчисиз  $^{177}\text{Lu}$  билан, Лютеций хлорид ( $^{177}\text{LuCl}_3$ )” кўринишидаги ташувчисиз радионуклид лютеций-177 олиш усули”га Ўзбекистон Республикаси Интеллектуал мулк агентлигининг ихтирога патенти олинган (№ IAP05930, 05.06.2014 й.). Ихтиродан фойдаланиш натижасида “Радиопрепарат” давлат корхонасида “Ташувчисиз  $^{177}\text{Lu}$  билан, Лютеций хлорид ( $^{177}\text{LuCl}_3$ )” субстанциясини ишлаб чиқариш йўлга қўйилган (Ўзбекистон Республикаси Фанлар академиясининг 2021 йил 13 декабрдаги № 2/1255-3471-сон маълумотномаси) ва йилига 100 Кюридан кўп миқдордаги «Хемотрейд» (Германия) (20.09.2017 йилдаги № СМР-2017-сон шартнома) ва СМР (Великобритания) (22.09.2017 йилдаги № ЕХ-2017-сон шартнома) хорижий компанияларга экспорт қилинган;

“Ташувчисиз  $^{125}\text{I}$  билан, натрий йодид эритмасини олиш усули”га Ўзбекистон Республикаси Интеллектуал мулк агентлигининг ихтирога патент олинган (№ IAP 06202, 15.01.2018 й.). Ихтиродан фойдаланиш натижасида “Радиопрепарат” давлат корхонасида таркибида ёндош қўшимча йод-126 радионуклиди  $10^{-6}$  % дан кўп бўлмаган миқдори таъминланган, юқори унумдорликка эга бўлган “Ташувчисиз  $^{125}\text{I}$  билан, натрий йодид эритмаси” субстанциясини ишлаб чиқариш йўлга қўйилган (Ўзбекистон Республикаси Фанлар Академиясининг 2021 йил 13 декабрдаги № 2/1255-3471-сон маълумотномаси) ва ҳар йили 2000 Кюридан кўп миқдордаги «Хемотрейд» (Германия) (20.09.2017 йилдаги № СМР-2017-сон шартнома), СМР (Великобритания) (22.09.2017 йилдаги № ЕХ-2017-сон шартнома), “Institute of Isotopes Co., Ltd” (Венгрия) (01.08.2018 йидаги №HUN-2018-сон шартнома) хорижий компанияларга экспорт қилинган;

“Ташувчисиз  $^{32}\text{P}$  ёки  $^{33}\text{P}$  билан нишонланган, ортофосфор кислотаси” Ўзбекистон Республикаси Интеллектуал мулк агентлигининг ихтирога патент олинган (№ IAP 05613, 30.01.2013 й.). Ихтиродан фойдаланиш натижасида “Радиопрепарат” давлат корхонасида “Ташувчисиз  $^{32}\text{P}$  билан нишонланган, ўта соф ортофосфор кислотаси” субстанциясини ишлаб чиқариш йўлга қўйилган (Ўзбекистон Республикаси Фанлар Академиясининг 2021 йил 13 декабрдаги № 2/1255-3471-сон маълумотномаси) ва йилига 1000 Кюридан кўп

миқдорда «Хемотрейд» (Германия) (20.09.2017 йилдаги № СМР-2017-сон шартнома) ва СМР (Великобритания) (22.09.2017 йилдаги № ЕХ-2017-сон шартнома) хорижий компанияларга экспорт қилинган.

**Тадқиқот натижаларининг апробацияси.** Тадқиқотлар доирасида олинган натижалари 3 та халқаро ва республика миқёсида ўтказилган илмий-амалий анжуманларда маъруза қилинган ва муҳокамадан ўтган.

**Тадқиқот натижаларининг эълон қилинганлиги.** Тадқиқотнинг асосий мазмуни 12 та илмий ишларда чоп этилган, жумладан 3 та ихтирога патент, Ўзбекистон Республикаси Соғлиқни сақлаш вазирлиги ҳузуридаги фармацевтика тармоғини ривожлантириш агентлигининг дори воситалари, тиббий буюмлар ва тиббий техника экспертизаси Давлат марказининг субстанцияларни рўйхатга олиш 2 гувоҳномаси, 3 та мақола, шулардан 2 таси хорижий журналларда.

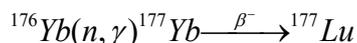
## ТАДҚИҚОТНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

**I. Ўзбекистон Республикаси Интеллектуал мулк агентлигидан “Лютеций-177 радионуклидини хлорид ҳолатида олиш усули” ихтиросига дастлабки патент олинган (№ IAP05930, 05.06.2014 й.).**

**Фойдаланиш соҳаси:** Амалий радиокимё, ядро тиббиёти.

**Вазифаси:** Ташувчисиз  $^{177}\text{Lu}$  радионуклидини макромикдорли нурлантирилган  $^{176}\text{Yb}$  намунадан максимал ажралишини таъминловчи юқори кимёвий, радионуклидли тозаликдаги ва юқори радиокимёвий унумдорликни таъминловчи  $^{177}\text{Lu}$  радионуклиди асосидаги субстанциясини олиш технологиясининг экспресс усулини ишлаб чиқиш.

**Ихтиро моҳияти:** 100 мг барқарор итербийни нитрат  $^{176}\text{Yb}(\text{NO}_3)_3$  шаклида (иттербий-176 билан 99,5% бойитилган) 4 кун давомида иссиқ энергияли нейтронлар оқимида  $1 \times 10^{14}$  н/см $^{-2}$ с $^{-1}$  нурланишни ўз ичига олган қуйидаги ядро реакциясига кўра лютеций-177 трихлоридини ишлаб чиқариш усули:

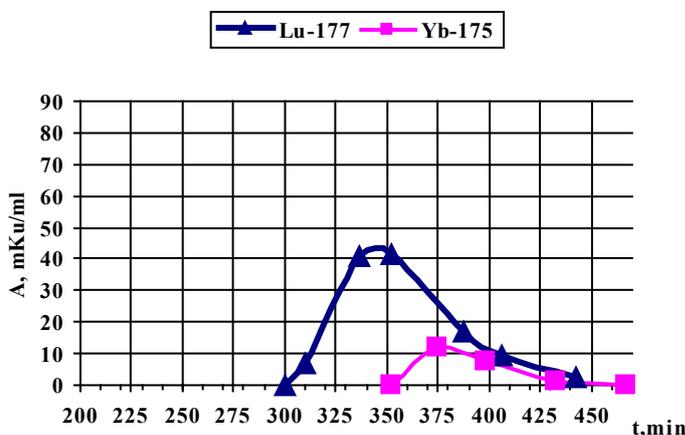


Нурлангандан кейин намуна 1,0 мл 0,01 М нитрат кислота эритмасида эритилди. Олинган эритма 0,3 мл/мин тезликда, заррача ўлчамлари 200-400 меш бўлган Dowex-50X8 катион алмаштирувчи смола билан тўлдирилган, ўлчамлари D= 1,6 см, h=55 см хроматографик колонкага юкланди. Хроматографик колонкага ўз навбатида 0,1 М аммоний хлорид эритмаси билан олдиндан ишлов берилган. Сўнгра хроматографик колонка бидистилланган сув билан юқоридаги қайд этилган тезликда 30 дақиқа давомида ювилди,  $^{177}\text{Lu}$  ва  $^{175,176}\text{Yb}$  алфа-оксизомой кислота аммонийли тузининг 0,13 М эритмаси билан 0,45 мл/мин тезликда 0,05 М дан 1,3 М гача концентрация градиенти билан 300 дақиқа ичида элюация қилинди.  $^{177}\text{Lu}$  тутган фракциялар 300 минутдан 340 минутгача йиғилди, 340 минутдан 440 минутгача  $^{175,176}\text{Yb}$  бўлган элюатнинг фракциялари йиғилди. Сўнгра  $^{177}\text{Lu}$

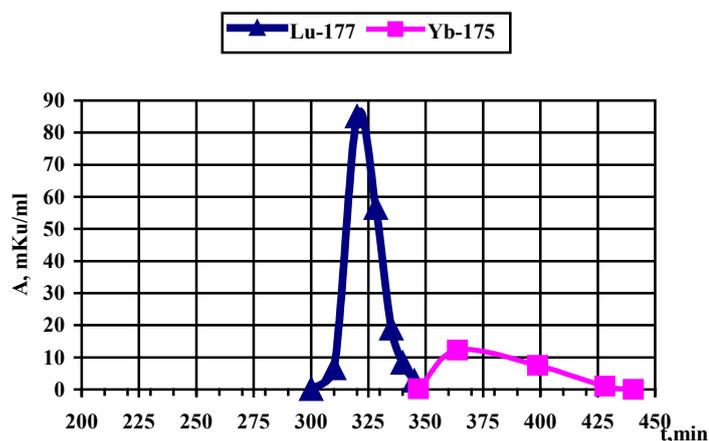
эритмаси 6,0 М хлорид кислотаси билан эритма муҳити рН = 1,0 гача етказилди ва Д2ЭГФК / ФТ-4 каттик экстрагенти билан тўлдирилган колонкага юкланди. Д2ЭГФК / ФТ-4 қаттик экстрагенти этил спиртида бўлган тефлон кукунига (ФТ-4) суюқ Д2ЭГФК (Ди-2-этилгексилфосфор кислотаси, катион алмаштирувчи) экстрагентини сингдириш йўли билан тайёрланди. Хроматографик колонка 0,1 М хлорид кислота эритмаси билан ювилди ва  $^{177}\text{Lu}$  6,0 М  $\text{HCl}$  эритмаси билан элюация қилинди, эритма ротацион буғлатгичда куруқ қолдиқ қолгунча буғлатилди ва керакли миқдордаги 0,05 М  $\text{HCl}$  эритмасида эритилди.

Максимал маҳсулот унумдорлиги билан бир маротабалик хроматографик тозалашда 0,1 М аммоний хлорид эритмаси билан олдиндан ишлов берилган, заррача ўлчами 200-400 меш бўлган Dowex-50X8 катион алмаштирувчи смоладан фойдаланган ҳолда,  $^{177}\text{Lu}$  ва  $^{175,176}\text{Yb}$  алфа-оксизомой кислотанинг 0,05 М дан 0,13 М концентрациядаги градиент билан 0,45 мл / мин тезликда аммоний тузининг 0,13 М эритмаси билан элюирлаш макро миқдорли иттербийнинг нишон материалдан микро миқдорили лютеций-177 радионуклидини нисбатан экспресс усулда ажратиш имконини берди.

1 ва 2-расмларда  $^{177}\text{Lu}$ ,  $^{175,176}\text{Yb}$  нинг хроматографик колонкадан (ID = 16 мм, h = 550 мм) 0,1 М алфа-оксизомой кислотаси билан изократик режимдаги элюацияси ва  $^{177}\text{Lu}$ ,  $^{175,176}\text{Yb}$  нинг (ID = 16 мм, h = 550 мм) хроматографик колонкадан 0,05 М дан 1,3 М гача концентрацияли алфа-оксизомой кислотаси ёрдамида градиент режимда 300 минут давомида элюация қилиниши кўрсатилган.



**1-расм. Изократик режимда 0,1М алфа-оксизомой кислотаси эритмаси билан хроматографик колонкадан  $^{177}\text{Lu}$  ва  $^{175,176}\text{Yb}$  нинг элюация профили. Иттербий-176 изонопи билан бойитилган намуна миқдори 100 мг**



**2-расм. Хроматографик колонкадан  $^{177}\text{Lu}$  ва  $^{175,176}\text{Yb}$ ни 0,05 М дан 1,3 М гача концентрацияли алфа-оксизомой кислотаси эритмаси билан градиент режимда элюацияланиш профили. Иттербий-176 изотопи билан бойитилган намуна миқдори 100 мг**

Келтирилган расмларда кўриниб турибдики, заррача ўлчами 200-400 меш бўлган, олдиндан аммоний хлориднинг 0,1 М эритмаси билан ишлов берилган Dowex-50X8 катион алмашиниш смоласи билан тўлдирилган хроматографик колонкадан  $^{177}\text{Lu}$  ва  $^{175,176}\text{Yb}$ ни алфа-оксизомой кислотасининг 0,1 М эритмаси ёрдамида изократик режимда (1-расм) элюация қилинганда,  $^{177}\text{Lu}$  ва  $^{175,176}\text{Yb}$ ни ажралиши 50%дан ошмайди, градиент режимда (2-расм) элюация қилинганда эса ажарилиш даражаси 95%дан ошади.

#### 1-жадвал

**Лютеций-177 радионукулиди тутган мақсадли маҳсулотни куруқ қолдиқ қолгунча ротацион буғлатгич ва термик усулда буғлатиш натижалари.  $P_{\text{cons}}=10$  Па**

	Ҳарорат, °C	Айланиш тезлиги, об/дақиқа;	Вақт, дақиқа	РКТ, %
Ротацион буғлатгичда буғлатиш	10	110-120	30-40	99,9
	20		15-20	99,9
	40		10-15	99,3
	60		5-10	98,0
Термик усулда буғлатиш	100-110	-	20-30	95,0

Лютеций-177 тутган маҳсулотни 10-20 °C ҳароратда ротацион буғлатгичда куруқ қолдиқ қолгунча буғлатиш маҳсулотнинг радиоактив тазалигини (РКТ) пасайишига олиб келувчи лютеций оксихлориддан

( $^{177}\text{LuOCl}$ ) холи бўлган лютеций-177 (III) хлориди ( $^{177}\text{LuCl}_3$ ) субстанциясини олиш имконини берди. Лютеций-177 радионукулиди тутган мақсадли маҳсулотни ротацион буғлатгич ва термик усулда куруқ қолдиқ қолгунча буғлатиш натижалари 1-жадвалда келтирилган.

Жадвалдан кўриниб турибдики, лютеций-177 хлорид эритмасини ротацион буғлатгич ёрдамида, буғланиш ҳарорати 10-20 °C оралиғида минимал вақт сарфи билан юқори (99,9%) РКТга эга субстанциясини олишга эришилди, термик усулда эса маҳсулотнинг РКТ қиймати 95%дан ошмади. Бу ҳолат атмосферадаги кислород билан лютеций-177нинг юқори ҳароратда оксихлоридлари ( $^{177}\text{LuOCl}$ ) ҳосил бўлиши билан боғлиқ бўлиб, тайёр бўлган маҳсулотнинг РКТлигини тушиб кетишига олиб келади.

Шундай қилиб, лютеций-177 (III)-хлорид ( $^{177}\text{LuCl}_3$ ) ишлаб чиқаришда барча таклиф қилинган жараёнлар ва уларни амалга ошириш режимларининг уйғунлиги истеъмолчилар талабларига жавоб берадиган кўрсаткичларга эга якуний мақсадли маҳсулотни олиш имконини берди. 2-жадвалда лютеций-177 (III)-хлориди ( $^{177}\text{LuCl}_3$ ) ва хорижий ишлаб чиқарувчиларнинг маҳсулотлари билан қиёсий таққослаш маълумотлари келтирилган.

“Ташувчисиз  $^{177}\text{Lu}$  билан, Лютеций хлорид ( $^{177}\text{LuCl}_3$ )” субстанциясини олиш бўйича ишлаб чиқилган технология, ишлаб чиқаришга жорий қилинди ва олинган субстанциядан радионуклидлар билан даволаш учун анти таначалар ва пептидлари билан нишонланган радиофармацевтик препаратлар синтез қилиниб кўплаб хорижий клиникаларда апробациядан ўтказилди. Субстанциянинг реализацияси тўғрисидаги маълумотлар 9-жадвалда келтирилган.

## 2-жадвал

### Лютеций-177 (III)-хлоридини ( $^{177}\text{LuCl}_3$ ) хорижий ишлаб чиқарувчиларнинг маҳсулотлари билан қиёсий таққослаш кўрсаткичлари

Хусусиятлар	ДК «Радиопрепарат»	ITM Medical ZIsotopes GmbH Isotopen Technologien München AG	«LutaPol» Polatom, Польша
Нурлатилган дастлабки $^{176}\text{Yb}$ намунага нисбатган радио-кимёвий маҳсулот унуми	>90%	-	-
Ҳажмий радиоактивлик, мКи/мл	1500	0,97-1,19	25-1000
Солиштирма радиоактивлик, Кюри/мг	≥98,0	≥81,0	≥13,5
pH	1,37-1,4	1-2	
РКТ	99,9%	99,0	99,0

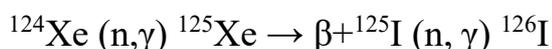
Нишоннинг қўшимча ёндош радионуклидлари билан ифлосланиш даражаси $^{175}\text{Yb},\%$	-	$\leq 0,01$	-
Нишон материали билан ифлосланиш даражаси $^{176}\text{Yb},\%$	$< 0,008$	$\leq 0,1$	-
Қўшимча ёндош радионуклидлар билан ифлосланиш даражаси $^{177\text{m}}\text{Lu},\%$	-	-	$\leq 0,05$
Бошқа $\gamma$ – радионуклидлар билан ифлосланиш даражаси, $\%$			$\leq 0,01$
Ноактив аралашмалар:			
Fe $\leq 0,25$ $\mu\text{г}/\text{GBq}$	$< 0,132$	$\leq 0,25$	$\leq 0,25$
Cu $\leq 0,5$ $\mu\text{г}/\text{GBq}$	$< 0,007$	$\leq 0,5$	$\leq 0,5$
Zn $\leq 0,5$ $\mu\text{г}/\text{GBq}$	$< 0,064$	$\leq 0,5$	$\leq 0,5$
Pb $\leq 0,5$ $\mu\text{г}/\text{GBq}$	$< 0,032$	$\leq 0,5$	$\leq 0,5$

**II. Ўзбекистон Республикаси Интеллектуал мулк агентлигининг “Йод-125 радионуклидини натрий йодид шаклида олиш усули” ихтиросига дастлабки патент олинди (№ IAP 06202, 15.01.2018 й.).**

**Фойдаланиш доираси:** Амалий радиокимё ва ядро тиббиёти.

**Мақсадлар:** Таркибида минимал миқдордаги ёндош қўшимчаси йод-126 радионуклиди тутган, «Ташувчисиз  $^{125}\text{I}$  билан, натрий йодид эритмаси» субстанциясини ишлаб чиқаришга имкон берадиган йод-125 радионуклидини юқори радиокимёвий унумдорлигида олиш усулини ишлаб чиқиш.

**Ихтиронинг моҳияти:** 50 мл ҳажмдаги газсимон ксенонни (ксенон-124 бўйича камида 99% гача бойитилган) 50 соат давомида ВВР-СМ ядро реакторида  $1 \times 10^{14}$   $\text{н}/\text{см}^2 \times \text{с}^{-1}$  нейтрон оқимида нурлатилади. Ксенон-124 нейтронлар билан нурланганда ксенон-125 ҳосил бўлиб, бета парчаланиш йўли билан йод-125 га ўтади. Ўз навбатида ҳосил бўлган йод-125 қуйидаги ядро реакцияси орқали йод-126 ҳосил қилади:



Нурлангандан сўнг, ксенонли ампула очилмасдан дарҳол 35 дақиқа давомида суяқ азот ҳароратига қадар совутилди. Ўзида йод абсорберини тутган қабул қилувчи 50 мл сиғимли ампула суяқ азотли идишга ботирилди. Ёпиқ тизимда 20-30 Па вакуум таъминланади. Нурланган ампула очилиб 5 мм қалинликдаги кумуш нитрат эритмаси ( $\text{Ag}^+$  ионлари) сингдирилган шиша матоли йод ютувчи (абсорбер) тутган қабул қилувчи ампулага уланди. Музлатилган ампулада нурланган ксенон ва нурлатиш пайтида ҳосил бўлган йод қаттиқ кристалл ҳолатда бўлди. Ампулани очгандан сўнг, суяқ азот буғланиши билан, газсимон ксенон ва ҳосил бўлган йод абсорбер орқали қабул қилувчи ампулага ўтади. Ҳосил бўлган йод-125 ва йод-126 абсорберда

колади. 10 дақиқадан сўнг йод абсорбери тутган дастлабки ампула кесилди ва мақсадли маҳсулотли қабул қилувчи ампула 8-10 кун давомида нормал шароитда сақланди. Бу пайтда бета парчаланиш бўйича ксенон-125дан тоза йод-125 ҳосил бўлади.

Сақлангандан сўнг, қабул қилувчи ампула тизимда 20-30 Па вакуумни таъминлаган ҳолда суяқ азот ҳароратига қадар музлатилди ва газсимон ксенон-124 кейинги ампулага 10 дақиқа давомида ўтказилди. Ампулада йиғилган ксенон-124 кейинги фойдаланиш учун ажратиб олинди. Қабул қилувчи ампулада қолган мақсадли маҳсулотга рН 10-11 бўлгунча тегишли концентрациядаги натрий гидроксид эритмаси қуйилди, сўнгра эритма яхшилаб аралаштирилиб йод-125 радионуклиди ювиб олиниб қадоқланди.

Газсимон нурланган ксенонни ва унинг таркибидаги қўшимча ёндош йод-126 абсорбцияловчи орқали қабул қилувчи ампулага ўтказишда кимёвий тозалаш босқичини жорий этиш газсимон ксенонни ва йод-126 аралашмаларидан ишончли тозалашни таъминлади, йод зарраларини кумуш металл ионлари  $Ag +$  боғлаб кумуш йодид  $AgI$  ҳосил қилади. Бунинг натижасида, якуний мақсадли маҳсулот таркибидаги йод-126 радионуклиди билан ифлосланиш даражаси  $10^{-6}\%$  дан ошмайди. Усулларнинг таққослаш натижалари 3-жадвалда келтирилган.

### 3-жадвал

#### Натрий йодид кўринишидаги ташувчисиз $^{125}I$ олиш жараёнига йод абсорбери ютувчисини қўшиш ва абсорбер ютувчисисиз технологияларини таққослаш натижалари

Нурлантирилган ксенонни қабул қилувчи ампулага ўтказиш усули	Йод-126 радионуклиди билан ифлосланганлиги, %	Маҳсулот унумдорлиги, %	Технологик циклининг вақти, мин	Циклдаги нурлантирилган ксеноннинг йўқотилиши
Йод абсорбери ютувчисиз битта қабул қилувчи ампулада	$10^{-4}$	99	45	2-3 мл
Йод абсорбери ютувчисиз иккита қабул қилувчи ампулада, яъни қўшимча қабул қилувчи ампула билан	$10^{-5}$	99	55	4-6 мл
Йод абсорбери ютувчиси тутган битта қабул қилувчи ампулада	$<10^{-6}$	99	45	2-3 мл

Жадвалдан кўриниб турибдики, йод абсорбери ютувчисини жараёнга яъни, абсорбер ютувчиси тутган битта қабул қилувчи ампула киритилиши, мақсадли маҳсулот йод-125 таркибида қўшимча ёндош йод-126 радионуклидини аралашмаси  $10^{-6}\%$  дан кам бўлишини таъминлаб, юқори маҳсулот унумдорликка эга бўлган тайёр маҳсулотни олиш имконини беради.

Ташувчисиз  $^{125}\text{I}$  билан, натрий йодид ишлаб чиқариш жараёни тизимида турли даражадаги вакуум кўрсаткичидаги натижалар 4-жадвалда келтирилган.

Шундай қилиб 4-жадвалдан кўриниб турибдики, ташувчисиз йод-125 радионуклидини натрий йодид шаклида олиш технологиясининг тавсия этилган схемаси жараён тизимида, қабул қилувчи ампуланинг кириш қисмига йод абсорбери кириши билан, тизимда тавсия этилган вакуум даражаси кўшимча ёндош йод-126 радионуклидини  $10^{-6}\%$  дан кўп бўлмаган миқдорда бўлишига эришиш вазифасини ишончли тарзда мақсадли маҳсулотнинг радиоактивлик миқдори ва маҳсулот унумдорлигини сақлаб қолган ҳолда ҳал қилишни таъминлайди.

#### 4-жадвал

#### Ташувчисиз $^{125}\text{I}$ билан, натрий йодид ишлаб чиқариш жараёни тизимида турли даражадаги вакуум кўрсаткичлари

Вакуум кўрсаткичлари, Па	Йод-126 радионуклиди билан ифлосланганлиги, %	Унумдорлик, %
40	$10^{-5}$	99,0
30	$10^{-6}$	99,0
20	$10^{-6}$	99,0
15	$10^{-5}$	99,0
10	$10^{-5}$	99,0

Натижада, қуйидаги хусусиятларга эга бўлган натрий йодид шаклидаги ташувчисиз йод-125 радионуклиди олинди:

Йод-125 маҳсулот унумдорлиги	99,0%
Ҳажмий радиоактивлиги	1,0 Кюри / мл
Радиокимёвий тозаллиги	99,0% дан кам эмас
Радионуклид аралашмалари, $^{126}\text{I}$	$10^{-6}\%$
Солиштирма радиоактивлиги	17,2 Кюри/мг $^{125}\text{I}$ дан кам эмас

Радионуклид аралашмаларини мавжудлиги GC 1018 Canberra яримўтказгич детекторли кўп каналли гамма-спектрометр ёрдамида аниқланди.

Ўзбекистон Республикаси Фанлар Академияси Ядро физикаси институти қошидаги “Радиопрепарат” Давлат корхонасида “Ташувчисиз  $^{125}\text{I}$  билан, натрий йодид эритмаси” субстанциясини ишлаб чиқариш технологияси ишлаб чиқаришга жорий этилган бўлиб, ушбу юқори сифатли маҳсулот хорижий истеъмолчиларнинг талабини қаноатлантирмоқда. Субстанциянинг реализация тўғрисидаги маълумотлар 9-жадвалда келтирилган.

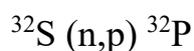
### III. “Ўзбекистон Республикаси Интеллектуал мулк агентлигидан “Фосфор-32 ёки фосфор-33 изотоплари билан нишонланган

**ортофосфатни олиш усули” ихтиросига дастлабки патент олинди (№ IAP 05613, 30.01.2013 й.).**

**Фойдаланиш соҳаси:** Амалий радиокимё, ядро тиббиёти, биотехнология.

**Вазифа:** гамма (P-32) АТФга ферментатив бириктирилиши бўйича, юқори ҳажмий радиоактивлик, радиокимёвий тоза, моляр ва биологик фаоллиги юқори бўлган фосфор-32 радионукли билан нишонланган ортофосфор кислотасини юқори технологик маҳсулот унумдорлигини оширган ҳолдаги олиш усулини яратиш.

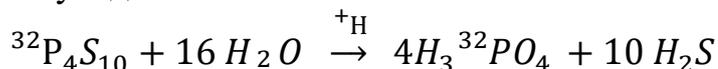
**Ихтиро моҳияти:** элементар олтингугурт-32 изотопини кварц ампуласида ВВР-СМ реакторида нейтронлар оқимида  $1,0-1,5 \cdot 10^{14}$  н / см<sup>2</sup> с<sup>-1</sup> нурлантириб фосфор-32 радионуклиди билан нишонланган ортофосфор кислотаси олиш усулини ўз ичига олиб, қуйидаги ядро реакцияси схемасига асосан амалга оширилади:



Таркибида олтингугурт-32 намуна тутган нурлантрилган ампула технологик камерада очилди. Очилган ампула олтингугурт дистиллаш қурилмасига жойлаштирилди, сўнг олтингугурт дистиллаш қурилмасини қувват манбаига уланди. Қурилма тизимида 19,66-20,66 Па вакуум ҳосил қилинди.

Қурилма пастки иситиш элементидаги ҳароратни секинлик билан 170 °С га, юқори қисмида эса 120 °С га қўтарилди. Қурилманинг ҳарорати калибрланган қувват манбаига мувофиқ белгиланди.

Олтингугуртни ампуладан тўлиқ дистиллангандан сўнг, иситиш тўхтатилди, тизимга ҳаво киритиш орқали вакуумдан узилди ва фосфор-32 тутган ампула тизимдан чиқарилди. Фосфор-32 полисулфиди шаклидаги  $^{32}\text{P}_4\text{S}_{10}$  нинг тез кислотали гидролизланиши учун ампулага 4,0-5,0 мл хлорид кислотанинг 0,1 М сувли эритмасидан солинди. Ушбу жараёнда фақат ортофосфат ҳосил бўлади.



Олинган хлорид кислота эритмасидаги ортофосфор кислотаси (P-32) шиша пахта билан тўлдирилган колонкадан (5x10 мм) ўтказилди ва ампула 5,0 мл инъекция учун сув билан ювилиб, олинган эритма ҳам колонкадан ўтказилди. Сўнгра, эритма шилифли силиконланган колбага солиниб, 20 °С ҳароратда, 10 Па вакуумда 120 айлана/минут тезликда иш ҳажмининг айланиш режимида қуруқ қолдиқ қолгунга қадар буғлатилди (Rotavapor Re 120). Колбадаги ортофосфор кислотаси (P-32) хона ҳароратида 5 дақиқадан кўп бўлмаган муддатда колбага 5,0 мл инъекция учун сув солиб десорбция қилинди, десорбция яхшилаб аралаштириш орқали амалга оширилди. Олинган эритма ОН<sup>-</sup> шаклидаги Dowex 1x4 анион алмаштиргичли хроматографик колонкага (10x100 мм) юкланди, бунда ортофосфат анионлари ( $^{32}\text{PO}_4^{3-}$ ) максимал сорбцияланади. Сорбцияланиш даражаси 95% дан ортиқ.

Хроматографик колона 10,0 мл бидистилланган сув билан ювилди. Сўнгра, 0,04 М хлорид кислота эритмаси билан фосфор-32 изотопи билан нишонланган ортофосфор кислотаси мақсадли маҳсулоти колонкадан элюация қилинди.

Фосфор-32 изотопи билан нишонланган ортофосфор кислотаси тозалангандан сўнг, яна бир бора эритма силиконланган колбага солинди ва курук қолдиқ қолгунча 20 °С ҳароратда ва 10 Па вакуумда 120 айлана/минут тезликда иш ҳажмининг айланиш режимида буғлантирилди. Колбадаги ортофосфор кислотаси (P-32) хона ҳароратида 5 дақиқадан кўп бўлмаган муддатда колбага 5,0 мл инъекция учун сув солиб десорбция қилинди, десорбция яхшилаб аралаштириш орқали амалга оширилди.

Натижада, фосфор-32 изотопи билан нишонланган ортофосфор кислотаси нурлантирилган ампуладаги фосфор-32 нинг дастлабки миқдоридан 98,0% дан ортиқ маҳсулот унумдорлиги билан, радиокимёвий тозалиги 99,9% ва гамма-(P-32) АТФ га ферментатив қўшилиш учун биологик фаоллик камида 99,0% билан олинди.

Фосфор-32 изотопи билан нишонланган ортофосфор кислотаси хлорид кислотасидаги эритмасини шилифли силиконланган колбада айланма режимда ва 10 Па вакуумда буғлатилиши, буғланган ҳажм юзасининг ортгани туфайли эритманинг сачрашини олдини олади ва буғланиш жараёнини тезлаштиради, бу жараён фосфор-32 изотопи билан нишонланган ортофосфор кислотасининг минимал йўқолишига олиб келди. Тавсия этилган колбадаги эритманинг айланиш тезлиги колба юзасининг бир хил намланишини таъминлайди, бу ҳам буғлатиш жараёнини тезлаштиради. Тавсия этилган айланиш жараёнидаги 20 °С ҳарорат ва 10 Па вакуум эритманинг музлашига йўл қўймайди ва хлорид кислотаси ва сувнинг бир хил буғланиши учун шароит яратади. Бу ҳам фосфор-32 билан нишонланган ортофосфор кислотасини хроматографик колонкада анион алмаштиргич билан тозалашга ёрдам беради, бу фосфор-32 билан нишонланган ортофосфор кислотасини керакли ҳажм ва керакли солиштирама радиоактивлик билан тайёрлашнинг муҳим омилларидан бўлиб хизмат қилади. Фосфор-32 изотопи билан нишонланган ортофосфор кислотасининг хлорид кислота эритмасини турли айланиш режимларида ва ҳароратда буғлантириш натижалари 5-жадвалда келтирилган.

Буғлангандан сўнг, фосфор-32 изотопи билан нишонланган ортофосфор кислотасини инъекция учун сув билан колбадан десорбциялашга 5 дақиқа етарлидир. Фосфор-32 изотопи билан нишонланган ортофосфор кислотасининг колбадан турли вақтларда десорбциялаш натижалари 6-жадвалда келтирилган.

**5-жадвал**

**Фосфор-32 изотопи билан нишонланган ортофосфор кислотаси эритмасининг турли айланиш режимларида, ҳароратда ва 10 Па босимда буғланиши**

	Ҳарорат, °C	Айланиш тезлиги, айланиш/мин	Вақт, минут	Маҳсулот унумдорлиги, %	НСІ қолдиғи, %
Айланма ишчи ҳажмнинг буғланиши	0	110-120	50-60	98,0-99,0	20
	10		30-40	≥98,0	7-8
	20		15-20	≥98,0	2-3
	40		10-15	95,0-97,0	≤1
	60		5-10	95,0	-
Айланишсиз ишчи ҳажмнинг буғланиши	0	-	80-120	97,0	20
	10		60-70	96,0-97,0	7-8
	20		30-40	96,0	2-3
	40		25-30	95,0	≤1
	60		15-20	93,0	-

### 6-жадвал

#### Силиконланган колбадан Фосфор-32 изотопи билан нишонланган ортофосфор кислотасининг ( $^{32}\text{H}_3\text{PO}_4$ ) десорбциялаш кинетикаси

Ушлаб туриш вақти, мин	Силиконланган колбадаги $^{32}\text{H}_3\text{PO}_4$ , сувдаги эритмасининг маҳсулот унумдорлиги, %	Силиконланмаган колбадаги $^{32}\text{H}_3\text{PO}_4$ , сувдаги эритмасининг маҳсулот унумдорлиги, %
3	97,0	85,0
5	98,0	87,0
10	98,0	>90,0
20	98,0	>90,0
30	98,0	>90,0

Тажриба натижалари шуни кўрсатдики, фосфор-32 изотопи билан нишонланган ортофосфор кислотасини ( $\text{H}_3^{32}\text{PO}_4$ ) силиконланган колбанинг ички сиртидан инъекция учун сув билан 3-5 дақиқа давомида десорбциялаш даражаси 97-98% ни ташкил қилади. Оддий колбадан фойдаланилганда десорбциялаш даражаси 90,0% дан ошмайди.

$\text{OH}^-$  шаклидаги Dowex 1x4 анион алмаштиргичли битта колонка ёрдамида якуний тозалашдан фойдаланиш “Ташувчисиз фосфор-32 билан нишонланган ўта соф тозаликдаги ортофосфор кислотаси” субстанциясининг тозалигига қўйиладиган талабларни қондириш ва ортофосфор кислотаси анионларини максимал даражада сорбциялаш учун етарли. Хроматографик анион алмаштиргич тутган колонка ҳажмига нисбатан 2-3 баробар ҳажмга тенг 0,5 М NaOH эритмаси билан ювиш анион алмашинувчининг (Dowex 1x4)  $\text{OH}^-$  шаклига ўтишига олиб келади, бу эса ортофосфат анионларининг сорбциясини максимал даражада ошириш имконини беради. 7-жадвалда натрий гидроксид концентрациясининг Dowex 1x4 анион алмашинувчисида ортофосфат анионларининг сорбциясига боғлиқлиги кўрсатилган.

Таклиф этилаётган “Ташувчисиз фосфор-32 билан нишонланган ўта соф ортофосфор кислотаси” субстанцияси олиш технологияси ишлаб чиқаришга жорий этилиб, синовдан ўтказилди ва нишонланган  $\gamma$ -АТФ и  $\beta$ -АТФ нуклеотидларини ишлаб чиқаришда қўлланилмоқда.

7-жадвал

**Натрий гидроксид концентрациясининг  $\text{OH}^-$  шаклидаги Dowex 1x4 алмашинувчисида ортофосфат анионларининг сорбциясига боғлиқлиги**

NaOH концентрацияси, М	Ортофосфат анионнинг сорбцияси, %	Маҳсулот унумдорлиги, %	Радиокимёвий тозалик, %
0,1	95,0	95,0	99,9
0,3	95,0	95,0	99,9
0,5	99,3	97,0	99,9
0,7	99,0	96,0	99,6
1,0	97,0	95,0	99,2
1,5	90,0	90,0	98,0

Олинган “Ташувчисиз фосфор-32 билан нишонланган ўта соф ортофосфор кислотаси” субстанцияси хорижий ишлаб чиқарувчиларнинг ўхшаш маҳсулотлари билан хусусиятларининг қиёсий таққослаш маълумотлари 8-жадвалда келтирилган. Субстанциянинг реализация тўғрисидаги маълумотлар 9-жадвалда келтирилган.

8-жадвал

**“Ташувчисиз фосфор-32 билан нишонланган ўта соф ортофосфор кислотаси” субстанцияси хорижий ишлаб чиқарувчиларнинг ўхшаш маҳсулотлари билан хусусиятларининг қиёсий таққослаш.**

Кўрсаткичлар	ГП «Радиопрепарат»	Полатом (Польша)
Ташқи кўриниши	Рангсиз, тиниқ суёқлик	Рангсиз, тиниқ суёқлик
Дастлабки нурлантирилган $^{32}\text{S}$ намунасига нисбатан радиокимёвий маҳсулот унумдорлиги, %	>98%	-
Ҳажмий радиоактивлиги, мКюри/мл	>2000	$\geq 547,6$
Солиштирма радиоактивлиги, ТВq/mgP	$\geq 8,5$	> 8,0
pH	2,0-5,0	2,0-5,0
Радионуклид тозалиги, %	>99,99	>97,0
РХЧ	$\geq 99,0\%$	$\geq 98,0$

гамма (P-32) АТФга ферментатив бириктирилиши бўйича биологик фаоллиги, %	Не менее 99,0%	-
Бошка $\gamma$ – ёндош қўшимчалар,%		
Ноактив қўшимчалар:		
As $\leq 0,5$ $\mu\text{g/ml}$	$< 0,23$	$\leq 0,25$
Fe $\leq 0,25$ $\mu\text{g/ml}$	$< 0,14$	$\leq 0,25$
Cu $\leq 0,5$ $\mu\text{g/ml}$	$< 0,009$	$\leq 0,02$
Zn $\leq 0,5$ $\mu\text{g/ml}$	$< 0,001$	$\leq 0,04$
Pb $\leq 0,5$ $\mu\text{g/ml}$	$< 0,04$	$\leq 0,1$

“Ташувчисиз фосфор-33 билан нишонланган ўта соф ортофосфор кислотаси” субстанциясини олиш тартиби олтингугурт изотопларининг асосий физик-кимёвий хусусиятларини ҳисобга олган ҳолда, юқорида кўрсатилган усул билан бир хил шароитларда амалга оширилади. Бундай ҳолатда, хом ашё сифатида олтингугуртнинг барқарор изотопи S-33 билан бойитилган олтингугурт изотопи олинади.

#### 9-жадвал

### Санаб ўтилган патентлар бўйича «Радипрепарат» давлат корхонасида ишлаб чиқарилаётган маҳсулотларнинг реализацияси тўғрисида маълумот

млн.сўм

Ихтирога патент	Года			
	2018	2019	2020	2021
<b>IAР 06202</b> «Ташувчисиз йод-125 радионуклидини натрий йодид шаклида олиш усули»	18896,3	18895,9	22460,8	20696,7
<b>IAР 05930</b> «Ташувчисиз лютеций-177 радионуклидини хлорид ҳолатида олиш усули»		862,4	785,4	4417,7
<b>IAР 05613</b> «Фосфор-32 ёки фосфор-33 изотоплари билан нишонланган ортофосфатни олиш усули»	26,1	491,8	3684,7	4028,4

#### ХУЛОСА

“Лютеций-177, йод-125, фосфор-32 радионуклидлари асосида радиоизотоп субстанциялари технологияларини ишлаб чиқиш ва ишлаб

чиқаришга жорий этиш” мавзусидаги илмий-тадқиқот ишида олиб борилган изланишлар асосида қуйидаги хулосалар тақдим этилди:

1. Солиштирма активлиги 98,0 Ки/мг дан юқорилиги таъминланган лютеций-177 радиоизотопини олишда бошланғич барқарор иттербий-176 (99,9%) изотопи билан бойитилган иттербий нишонини ядро реакторида  $10^{14}$  н/см<sup>2</sup>·с<sup>-1</sup> иссиқ нейтронлар оқимида 100 соат давомида нурлантиришнинг оптимал шароитлари аниқланган.

2. Юқори кимёвий, радиоизотопли тозалиги 99,0% бўлган микромикдорли <sup>177</sup>Lu радиоизотопини нурлантирилган макромикдорли <sup>176</sup>Yb намунасида унумдорлиги 95% ва ундан юқори даражада ажралишини таъминловчи хроматографик колонканинг оптимал ўлчамлари (D= 1,6 см, h=55 см), катион алмаштирувчи Дауэкс-50X8 смола заррачаларининг 200-400 меш ўлчамдаги турлари танланган.

3. Хроматографик колонкадан 0,13 Мли альфа-оксиизомой кислотаси аммонийли тузи билан бир марталик хроматографиялаб, 0,45 мл/мин тезликда элюентнинг концентрация градиенти 0,05 М дан 0,13 М гача бўлган холда, <sup>177</sup>Lu ва <sup>175,176</sup>Yb радиоизотопларини элюирлаб лютеций-177 радиоизотопи билан ташувчисиз лютеций хлорид (<sup>177</sup>LuCl<sub>3</sub>) субстанциясини олиш технологиясининг экспресс усули ишлаб чиқилган.

4. Кварц ампуладаги газсимон 99% дан кам бўлмаган ксенон-124 билан бойитилган 50 мл хажмдаги ксенонни нейтронлар оқими зичлиги  $10^{14}$  н/см<sup>2</sup>·с<sup>-1</sup> бўлган ядро реактори ВВР-СМ да 50 соат давомида нурлантириб, йод-125 нинг солиштирма оғирлиги 17,2 Кюри/мг бўлган “Ташувчисиз йод-125 билан натрий йодид эритмаси” субстанциясини олиш технологияси ишлаб чиқилган.

5. Биринчи марта нурлантирилган газ холатидаги ксенон-125 Ag<sup>+</sup> ионлари шимдирилган шиша филтлда кимёвий тозалаб, кераксиз йод-126 аралашмаларидан ишончли тозалаш усули ишлаб чиқилган ва якуний маҳсулотда унинг миқдори 10<sup>-6</sup> % дан ошмаслиги таъминланган.

6. Радиокимёвий маҳсулот унумдорлиги 98% дан юқорилиги таъминланган ва юқори радиокимёвий тозалikka эга бўлган фосфор-32 радионуклиди асосидаги субстанциясини олиш учун Дауэкс 1x4 ион алмаштиргич смолаларни шакли ва 10x100ммли оптимал ўлчамдаги хроматографик колонкалари танланган.

7. Маҳсулот унумдорлиги 98% дан юқори, радиокимёвий тозалиги 99,9%, гамма (P-32) АТФга ферментатив бириктеришида биологик фаоллиги 99,0% дан кам бўлмаган фосфор-32 радионуклиди асосидаги субстанциясини олиш технологияси ишлаб чиқилган.

8. Субстанцияларга саноат регламентлари, сифатини назорат қилиш учун меъёрий-техник хужжатлар ва мастер файллар ишлаб чиқилди ҳамда Ўзбекистон Республикаси Соғлиқни сақлаш вазирлиги ҳузуридаги фармацевтика тармоғини ривожлантириш агентлигининг дори воситалари, тиббий буюмлар ва тиббий техника экспертизаси Давлат унитар корхонасида рўйхатдан ўтказилди.



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

---

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

**АБДУКАЮМОВ АЮБХОН МЕЛИСОВИЧ**

**РАЗРАБОТКА ТЕХНОЛОГИЙ ПОЛУЧЕНИЯ РАДИОИЗОТОПНЫХ  
СУБСТАНЦИЙ НА ОСНОВЕ ЛЮТЕЦИЯ -177, ЙОДА-125, ФОСФОРА-  
32 И ИХ ВНЕДРЕНИЕ В ПРОИЗВОДСТВО**

**01.04.01 – приборы и методы экспериментальной физики**

**ПРЕДСТАВЛЕНИЕ**

**по присуждению ученой степени доктора наук (DSc) по техническим наукам на  
основе патентов на изобретение без защиты диссертации**

**Ташкент – 2022**

**Тема диссертации доктора наук (DSc) по техническим наукам зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Кабинете Министров Республики Узбекистан за номером № B2021.4.DSc/T465.**

Научно-исследовательская работа выполнена на Государственном предприятии «Радиопрепарат» при Институте ядерной физики Академии наук Республики Узбекистан.

Представление научного исследования на трех языках (узбекский, русский и английский (резюме)) размещено на веб-странице Научного совета ([www.inp.uz](http://www.inp.uz)) и информационно-образовательном портале “Ziyonet” ([www.ziyonet.uz](http://www.ziyonet.uz)).

**Научный консультант:**

**Садиков Илхам Исмаилович**  
доктор технических наук, профессор

Представление научного исследования состоится «\_\_» \_\_\_\_\_ 2022 года в \_\_\_\_\_ часов на заседании Научного Совета DSc.02/30.12.2019.FM/T.33.01 по защите диссертаций на соискание ученых степеней при Институте ядерной физики Академии наук Республики Узбекистан по адресу: 100214, г. Ташкент, пос. Улугбек, ИЯФ. Тел.: (+99871)289-31-18; факс: (99872)289-36-65; e-mail: [info@inp.uz](mailto:info@inp.uz)).

С представлением научного исследования можно ознакомиться в Информационно-ресурсном центре Института ядерной физики (регистрационный номер \_\_\_\_\_) (Адрес: 100214, г. Ташкент, поселок Улугбек, НУУз. Тел. (+99871) 289-31-19).

Представление научного исследования разослано «\_\_» \_\_\_\_\_ 2022 г.  
(протокол рассылки № \_\_\_\_\_ от \_\_\_\_\_ 2022 г.).

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

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

## ВВЕДЕНИЕ (аннотация представления)

**Актуальность и востребованность научно-исследовательской темы.** В настоящее время в мире ядерная медицина – одно из активно развивающихся перспективных направлений медицинской радиологии. Она сочетает в себе методы диагностики и лечения онкологических и других видов заболеваний с использованием радиофармпрепаратов. Технологии ядерной медицины, в том числе диагностики и лечения заболеваний, в основном основаны на использовании различных излучений радиоактивных нуклидов. Сочетание экспериментальных методов ядерной физики и биохимических знаний создает большие перспективы для развития методов диагностики и лечения заболеваний в современной медицине.

Одними из наиболее перспективных и особенно в последние годы широко используемых радионуклидов в виде субстанции являются радионуклиды лютеций-177, йод-125 и фосфор-32 для получения радиофармацевтических препаратов лютеций-177-PSMA (ПСМА-простат-специфического мембранного антигена), используемого в терапии рака предстательной железы, изготовления источников-имплантов (Radioactive <sup>125</sup>I seed) на основе йода-125, применяемого при лечении рака предстательной железы, а также двузамещенного фосфата натрия с фосфором-32, предназначенного для лечения различных видов злокачественных заболеваний кроветворной системы (полицитемия, некоторых типов лейкемии и лимфоидной ткани). В мире радионуклидам в виде субстанции для приготовления радиофармацевтических препаратов, предъявляются особые требования, так как помимо необходимой радиохимической, радионуклидной чистоты, необходима высокая удельная активность и стерильность получаемых продуктов. Исследования и разработка новых методов получения этих субстанций на основе радионуклидов лютеций-177, йод-125 и фосфор-32 являются актуальными, так как в мире ежегодно растет спрос на эти радионуклиды.

В нашей республике уделяется большое внимание развитию экспериментальных исследований по получению радионуклидов и радиофармпрепаратов на их основе для использования в онкологических клиниках в диагностических и терапевтических целях. В соответствии со Стратегией действий по дальнейшему развитию Республики Узбекистан по пяти приоритетным направлениям на 2017-2021 гг. определены задачи для выполнения программы по разработке и внедрению технологии получения радионуклидов и радиофармпрепаратов на их основе, используемых в области ядерной медицины. В Стратегии<sup>1</sup> действий по дальнейшему развитию Республики Узбекистан определены важные задачи, направленные на «разработку принципиально новых видов продукции и технологий и на этой основе обеспечение конкурентоспособности национальных товаров на

---

<sup>1</sup> Указ Президента Республики Узбекистан № УП-4947 «О Стратегии действий по дальнейшему развитию Республики Узбекистан» от 07 февраля 2017 г.

внутреннем и внешнем рынках». В связи с этим приоритет отдается поставкам и увеличению экспорта радионуклидов, используемых в ядерной медицине, в республиканские онкологические диспансеры за счет разработки и внедрения в производство технологий производства радиоактивных препаратов на их основе.

Данная научно-исследовательская работа в определенной степени соответствует задачам, предусмотренным в Указах Президента Республики Узбекистан №УП-4947 от 7 февраля 2017 года «О стратегии действий по дальнейшему развитию Республики Узбекистан на 2017-2021 годы», №УП-5229 от 7 ноября 2017 года «О мерах по кардинальному совершенствованию системы управления фармацевтической отраслью», Постановления Кабинета Министров РУз №ПП-4526 от 21 ноября 2019 г. «О мерах по поддержке научно-исследовательской деятельности Института ядерной физики», а также в других нормативно-правовых документах, принятых в данной сфере.

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

**Обзор международных научных исследований.** Исследования, посвященные разработке субстанций на основе радионуклидов лютеция -177, йода-125 и фосфора-32 проводились и проводятся во многих странах мира, в частности, Belgian Nuclear Research Center (Бельгия), Bhabha atomic research center (Индия), BARC Radiopharma GmbH, IDB Holland bv (Голландия), Isotope Technologies Garching GmbH, ITG (Германия), Missouri University Research Center и Oak Ridge National Laboratory (США), Nuclear Research Institute Rez (Чехия), Polatom (Польша), McMaster Nuclear Reactor in Hamilton (Канада), АО «Государственный научный центр Научно-исследовательский институт атомных реакторов», АО «Государственный научный центр – Физико-энергетический институт им. А. И. Лейпунского», АО «Научно-исследовательский физико-химический институт им. Л. Я. Карпова», АО «Радиевый институт им. В. Г. Хлопина» (Россия). В течение многих лет такие же исследования по разработке и внедрению в производство технологий получения радиоизотопных субстанций на основе радионуклидов лютеция-177, йода-125, фосфора-32 осуществляются на Государственном предприятии «Радиопрепарат» при Институте ядерной физики АН РУз.

В результате проведенных исследований в Государственном предприятии «Радиопрепарат» ИЯФ АН РУз были разработаны технологии получения радиоизотопных субстанций на основе лютеция-177, йода-125, фосфора-32 и внедрены в производство.

В настоящее время в мире разработка радиохимических процессов получения и выделения радионуклидов лютеция-177, йода-125, фосфора-32 проводятся ряд экспериментальных работ крупными зарубежными фирмами такими, как: ITM Medical Isotopes GmbH Isotopen Technologien München AG, Германия, «LutaPol» Polatom, Польша, MC Master, Канада и др.

В настоящее время в мире для эффективного использования современных возможностей ядерной медицины проводятся исследования по следующим приоритетным направлениям, в том числе: радионуклидная диагностика; лучевая терапия; радионуклидная терапия, в которых используются радиоактивные изотопы и радиофармпрепараты на их основе.

**Степень изученности проблемы.** Разработкой технологии получения субстанций на основе радионуклидов лютеция-177, йода-125, фосфора-32 для целей ядерной медицины занимались и занимаются многие ученые мира, например, американские (P. V. Joshi, K. C. Jagadeesan, R. B. Manolkar, A. R. Mathakar), бразильские (Carlos A. Zeituni, Maria Elisa C. M. Rostelato), российские (В.А. Тарасов, Е.Г. Романов, Р.А. Кузнецов), немецкие (Christoph V., Bartenstein P., Amthauer H.), узбекистанские (Журавлев А., Шукуров А., Абдукаюмов М.Н., Хужаев С.) и другие специалисты.

В настоящее время во многих странах мира для применения в ядерной медицине разработаны технологии получения радионуклида  $^{177}\text{Lu}$ , включающие изготовление мишени из лютеция природного изотопного состава или обогащенного по изотопу  $^{176}\text{Lu}$ , облучение нейтронами мишени, с последующим выделением целевого радионуклида  $^{177}\text{Lu}$ ; способ получения лютеция-177 без носителя, заключающийся в облучение оксида иттербия, обогащенного по иттербию-176, тепловыми нейтронами реактора, и получения целевого продукта  $^{177}\text{Lu}$  разделением на колонке со смолой Ln-resin; способ получения йода-125 в форме натрия йодистого без носителя, в котором облучается ксенон-124, замораживается облученный продукт в закрытой системе до температуры жидкого азота и отделяют целевой продукт; получен йод-125 в форме натрия йодистого без носителя, в котором облучается ксенон-124, замораживается облученный образец в закрытой системе до температуры жидкого азота с переводом в приемную ампулу целевого продукта двукратно и отделяют целевой продукт; получен радионуклид йода-125 на петлевой реакторной установке; получен радионуклид ортофосфата, меченного изотопами фосфора-32 или фосфора-33, включающий облучение серы-32 или серы-33 нейтронами, отгонку облученной серы при нагревании, очистку на микроколонке с катионитом и в колонке с анионитом.

Однако радионуклид  $^{177}\text{Lu}$ , полученный указанными выше способами, имеет низкую удельную активность и требует длительной продолжительности процесса разделения лютеция-177; радионуклид  $^{125}\text{I}$  имеет высокое содержание радионуклида  $^{126}\text{I}$  в целевом продукте, а способ получения радионуклида  $^{32}\text{P}$  имеет низкий технологический выход. Для устранения этих недостатков необходимо создать новые методы и технологии получения радионуклидов  $^{177}\text{Lu}$ ,  $^{125}\text{I}$ ,  $^{32}\text{P}$  с обеспечением высокой удельной активности, радионуклидной чистоты и радиохимического выхода.

**Связь темы научно-исследовательской работы с планами научно-исследовательских работ научно-исследовательского учреждения.**

Научно-исследовательская работа выполнена в рамках научно-исследовательских проектов Института ядерной физики АН РУз по темам: А11-ФА-Ф131 “Разработка технологии получения радиоактивных изотопов, радиофармпрепаратов и источников ионизирующего излучения для нужд медицины и промышленности” (2012-2014), ФА-ФИ-Ф010 “Разработка и внедрение технологии получения радионуклида Лютеций-177” (2014-2015) и научно-исследовательской программы ГП “Радиопрепарат” «Создание новых технологий и совершенствование существующих технологий на период 2010-2020 гг.»: технические задания № 012/12 от 20 июня 2012 года «Способы получения субстанции на основе радиоизотопов Фосфор-32 и Фосфор-33», № 027/13 от 27 декабря 2013 года «Разработка новой технологии получения радиоизотопа лютеций-177» и № 016/17 от 19 мая 2017 года «Способ получения субстанции на основе радионуклида йода-125».

**Целью исследования** является разработка технологий получения субстанций на основе радионуклидов лютеция-177 с высокой удельной активностью, йода-125 с высокой радионуклидной чистотой и фосфора-32, обеспечивающих высокий радиохимический выход и высокую радиохимическую чистоту.

**Задачи исследования:**

определить оптимальные условия облучения мишени иттербия, обогащённого стабильным изотопом  $^{176}\text{Yb}$  в ядерном реакторе, обеспечивающие максимально возможную наработку радионуклида лютеций-177 из облучаемого материала;

подобрать ионообменно-хроматографическую систему, включающую выбор оптимальных размеров хроматографической колонки и тип катионообменной смолы, обеспечивающих максимально эффективное отделение микроколичеств  $^{177}\text{Lu}$ , образовавшегося в процессе облучения от облученного материала  $^{176}\text{Yb}$ ;

подобрать оптимальные условия сорбции и десорбции  $^{177}\text{Lu}$  при его хроматографическом отделении, обеспечивающие высокий радиохимический выход с высокой химической и радионуклидной чистотой;

разработать технологии экспрессного метода получения субстанций на основе радионуклида лютеций-177;

определить оптимальные условия облучения исходной мишени обогащённого  $^{124}\text{Xe}$  в ядерном реакторе, обеспечивающие максимально возможную наработку радионуклида йода-125 из облучаемого материала;

подобрать методы химической очистки газообразного облученного ксенона, для обеспечения надежной очистки от нежелательной примеси йода-126;

разработать технологии получения субстанций радионуклида йода-125 без носителя с высокой радионуклидной чистотой и высоким радиохимическим выходом;

подобрать оптимальные формы ионообменных смол и размеры хроматографических колонок, обеспечивающие высокий радиохимический

выход субстанции на основе радионуклида фосфора-32 с высокой радиохимической чистотой;

разработать технологии получения субстанций на основе радионуклида фосфора-32 (ортофосфорной кислоты, меченной фосфором-32 без носителя) с увеличением технологического выхода и обеспечением при этом высокой радиохимической чистоты, объемной, молярной и биологической активности по ферментативному включению в гамма-(P-32) АТФ (аденозинтрифосфат).

**Объектом исследования** являются субстанции на основе радионуклидов лютеция -177, йода-125 и фосфора-32 и оптимальные условия облучения соответствующих исходных мишеней.

**Предметом исследования** являются технологии получения субстанций на основе радионуклидов лютеция-177 из облученного обогащённого иттербия-176, йода-125 из облученного обогащённого ксенона-124 и фосфора-32 из облученного природного образца серы-32 в реакторе ВВР-СМ.

**Методы исследований.** Методы сорбции и десорбции; абсорбционная, экстракционная, ионообменная и тонкослойная хроматография; методы нисходящего элюирования; гамма-спектрометрические и радиометрические методы анализа; методы определения радиохимической и радионуклидной чистоты, а также статистические методы анализа.

**Научная новизна исследования** заключается в следующем:

определены оптимальные условия облучения в потоке тепловых нейтронов  $10^{14}$  н/см<sup>2</sup>·с<sup>-1</sup> в ядерном реакторе исходных мишеней иттербия, обогащённого стабильным изотопом иттербия-176, стабильного ксенона, обогащённого изотопом ксенон-124, в течение не менее 100 и 50 часов соответственно, обеспечивающие удельную активности лютеция-177 более 98,0 Ки/мг и йода-125 – 17,2 Ки/мг;

впервые подобраны тип катионообменной смолы Дауэкс-50X8 с размерами частиц 200-400 меш и оптимальные размеры хроматографической колонки (D= 1,6 см, h=55 см), обеспечивающие получение максимального разделения более 95% микроколичеств <sup>177</sup>Lu от макроколичеств облученного материала <sup>176</sup>Yb с высокой химической, радионуклидной чистотой 99,9%;

разработана технология экспрессного метода получения субстанций радионуклида лютеций-177 с элюированием <sup>177</sup>Lu и <sup>175,176</sup>Yb из хроматографической колонки со скоростью 0,45 мл/мин и градиентом концентрации от 0,05 М до 0,13 М при однократном хроматографировании;

разработана технология получения субстанции «Раствор натрия йодида с йодом-125, без носителя» облучением в кварцевой ампуле газообразного ксенона с обогащением не менее 99% по ксенону-124 объемом 50 мл плотностью потока нейтронов  $10^{14}$  н/см<sup>2</sup>·с<sup>-1</sup> в ядерном реакторе ВВР-СМ в течение 50 часов;

впервые разработан метод химической очистки газообразного облученного ксенона-125 на стекле-фильтре, пропитанном ионами Ag<sup>+</sup>, для обеспечения надежной очистки от нежелательной примеси радионуклида

йода-126, содержание которого в конечном продукте составляет не более  $10^{-6}$  %;

впервые подобраны оптимальная форма ионообменной смолы анионит Дауэкс 1x4 и размеры хроматографической колонки 10x100мм, обеспечивающие высокий радиохимический выход более 98% получения субстанции на основе радионуклида фосфор-32 с высокой радиохимической чистотой 99,9%;

разработана технология получения субстанций на основе радионуклида фосфора-32 с технологическим выходом более 98% от исходного количества фосфора-32 в облученной ампуле, с радиохимической чистотой 99,9% и биологической активностью по ферментативному включению в гамма-(P-32) АТФ не менее 99,0 %.

**Практические результаты исследования** заключаются в следующем:

разработаны промышленные регламенты на серийное производство субстанций «Лютеция хлорид ( $^{177}\text{LuCl}_3$ ) с  $^{177}\text{Lu}$ , без носителя», «Раствор натрия йодида с йодом-125, без носителя», «Ортофосфорная кислота, меченная фосфором-32 без носителя особой чистоты»;

разработаны нормативно-технические документации для контроля качества субстанций «Лютеция хлорид ( $^{177}\text{LuCl}_3$ ) с  $^{177}\text{Lu}$ , без носителя», «Раствор натрия йодида с йодом-125, без носителя», «Ортофосфорная кислота, меченная фосфором-32 без носителя особой чистоты»;

созданы мастер файлы на субстанции «Лютеция хлорид ( $^{177}\text{LuCl}_3$ ) с  $^{177}\text{Lu}$ , без носителя», «Раствор натрия йодида с йодом-125, без носителя», «Ортофосфорная кислота, меченная фосфором-32 без носителя особой чистоты».

**Достоверность результатов исследования** обосновывается проведением экспериментальных исследований с применением современных методов исследований и средств измерений, сопоставлением полученных результатов с данными других исследователей и научных подразделений, проведением многократных параллельных экспериментов и анализов, статистической обработкой полученных экспериментальных результатов, а также проведенными экспертизами результатов работы Агентством интеллектуальной собственности РУз и регистрацией этих субстанций Государственным унитарным предприятием «Государственный центр экспертизы лекарственных средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники» Агентства по развитию фармацевтической отрасли при Министерстве здравоохранения Республики Узбекистан.

**Научная и практическая значимость результатов исследования.** Научная значимость результатов исследования заключается в том, что разработанные технологии получения радиоизотопных субстанций на основе радионуклидов позволяют повысить эффективность научно-исследовательских работ при создании новых и модернизации известных способов производства радиофармпрепаратов, повысить качественные результаты разработок. Практические решения задач по подбору оптимальных

условий облучения, сорбции и десорбции, методов химической очистки позволяют существенно сократить объем экспериментальных исследований. Разработанные технологии позволяют поднять качественные показатели радионуклидной продукции, используемой в отечественных и зарубежных медицинских клиниках и способствуют увеличению объема экспорта.

**Внедрение результатов исследований.** На основе полученных результатов по разработке технологий получения радиоизотопных субстанций на основе радионуклидов лютеция-177, йода-125, фосфора-32:

получен патент на изобретение «Способ получения радионуклида лютеция-177 без носителя в форме хлорида» (№ IAP 05930 от 05.06.14) Агентства интеллектуальной собственности Республики Узбекистан. В результате использования изобретения налажено производство субстанции «Лютеция хлорид ( $^{177}\text{LuCl}_3$ ) с  $^{177}\text{Lu}$ , без носителя» на предприятии ГП «Радиопрепарат» (письмо Академии наук РУз № 2/1255-3471 от 13 декабря 2021г.). Субстанции на основе хлорида лютеция-177 без носителя более 100 Кюри в год экспортируются на основании договоров иностранным компаниям № СМР-2017 от 20.09.2017г. «Хемотрейд» (Германия) и № ЕХ-2017 от 22.09.2017 г. СМР (Великобритания);

получен патент на изобретение «Способ получения радионуклида йода-125 в форме натрия йодистого без носителя» (№ IAP 06202 от 15.01.18) Агентства интеллектуальной собственности Республики Узбекистан. В результате использования изобретения налажено производство субстанции «Раствор натрия йодида с йодом-125, без носителя» с обеспечением содержания радионуклидной примеси йод-126 не более 10-6 % и сохранением высокого выхода целевого продукта на предприятии ГП «Радиопрепарат» (письмо Академии наук РУз № 2/1255-3471 от 13 декабря 2021г.). Субстанции «Раствор натрия йодида с йодом-125, без носителя» ежегодно более 2000 Кюри экспортируются на основании договоров иностранным компаниям № СМР-2017 от 20.09.2017 г. «Хемотрейд» (Германия), № ЕХ-2017 г. от 22.09.2017 СМР (Великобритания) и №HUN-2018 от 01.08.2018 г. «Institute of Isotopes Co., Ltd» (Венгрия);

получен патент на изобретение «Способ получения ортофосфата, меченного изотопами-фосфора-32 или фосфора-33» (№ IAP 05613 от 30.01.13) Агентства интеллектуальной собственности Республики Узбекистан. В результате использования изобретения налажено производство субстанции «Ортофосфорная кислота, меченная фосфором-32 без носителя особой чистоты» на предприятии ГП «Радиопрепарат» (письмо Академии наук РУз № 2/1255-3471 от 13 декабря 2021г.). Субстанции на основе радионуклида фосфора-32 (ортофосфорной кислоты, меченной фосфором-32, без носителя) более 1000 Кюри в год экспортируются на основании договоров иностранным компаниям № СМР-2017 от 20.09.2017г. «Хемотрейд» (Германия) и № ЕХ-2017 от 22.09.2017 г. СМР (Великобритания).

**Апробация результатов исследования.** Результаты исследований докладывались и обсуждались на 3 Международных и республиканских конференциях.

**Опубликованность результатов исследования.** По основному содержанию исследования опубликованы 12 научных работ, получены 3 патента на изобретение Республики Узбекистана, 2 регистрационных удостоверения на субстанции Государственного центра экспертизы лекарственных средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники Агентства по развитию фармацевтической отрасли при Министерстве здравоохранения Республики Узбекистан, опубликованы 3 статьи в научных журналах, из них 2 – в зарубежных.

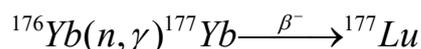
## ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

**I. Патент на изобретение «Способ получения радионуклида лютеций-177 без носителя в форме хлорида» (№ IAP 05930 от 05.06.14), Агентства интеллектуальной собственности Республики Узбекистан.**

**Сфера использования:** Прикладная радиохимия, ядерная медицина.

**Задачи:** создание экспрессного метода разделения лютеция-177 без носителя от  $^{176}\text{Yb}$  облучаемого материала с высоким радиохимическим выходом, с высокой радиохимической и химической чистотой, а также с высокой удельной активностью.

**Сущность изобретения:** способ получения трихлорида лютеция-177, облучением 100 мг стабильного иттербия, обогащенного по иттербию-176 (степень обогащения-99,5%), в форме нитрата  $^{176}\text{Yb}(\text{NO}_3)_3$  в течение 4 дней в потоке тепловых нейтронов  $1 \times 10^{14} \text{ н/см}^2 \cdot \text{с}^{-1}$ , по ядерной реакции:

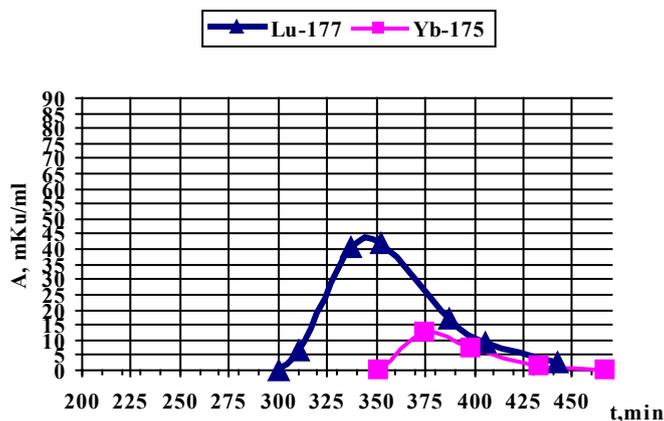


После облучения образец растворяли в 1,0 мл 0,01 М раствора азотной кислоты. Полученный раствор со скоростью 0,3 мл/мин загружали в хроматографическую колонку размерами  $D=1,6 \text{ см}$ ,  $h=55 \text{ см}$ , заполненную катионообменной смолой Дауэкс-50Х8 с размерами частиц 200-400 меш, предварительно обработанной 0,1М раствором хлорида аммония. Промывали колонку бидистиллированной водой с такой же скоростью в течение 30 мин,  $^{177}\text{Lu}$  и  $^{175,176}\text{Yb}$  элюировали 0,13 М раствором аммонийной соли альфа-оксиизомаляновой кислоты со скоростью 0,45 мл/мин с градиентом концентрации элюента от 0,05 М до 1,3 М в течение 500 минут. Фракцию элюата с  $^{177}\text{Lu}$  собирали в течение от 300 до 340 мин, с  $^{175,176}\text{Yb}$  от 340 до 440 мин. Раствор с Lu-177 подкисляли 6,0 М соляной кислотой до  $\text{pH}=1,0$ , пропускали через колонку, заполненную твердым экстрагентом Д2ЭГФК/ФТ-4, приготовленным импрегнированием на набухшей этиловым спиртом тефлоновой пудре (ФТ-4) жидкого экстрагента (катионита) Д2ЭГФК (Ди-2-этилгексилфосфорная кислота). Промывали колонку 0,1 М раствором соляной

кислоты и Lu-177 элюировали 6,0 М раствором HCl, раствор упаривали до сухого остатка на ротационном испарителе, растворяли в необходимом количестве 0,05 М раствора HCl.

Использование катионообменной смолы Дауэкс-50X8 с размерами частиц 200-400 меш, предварительно обработанной 0,1М раствором хлорида аммония, элюированием  $^{177}\text{Lu}$  и  $^{175,176}\text{Yb}$  0,13 М раствором аммонийной соли альфа-оксиизомаслянной кислоты со скоростью 0,45 мл/мин с градиентом концентрации элюента от 0,05 М до 0,13 М, дало возможность при однократном хроматографировании, относительно экспрессно разделять следовые количества лютеция-177 без носителя от макроколичества иттербия с максимальным выходом.

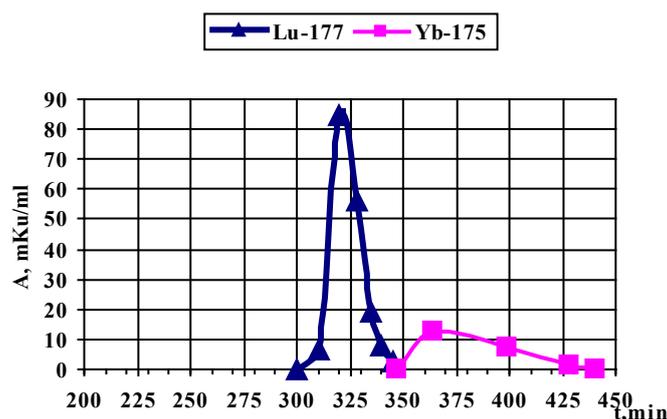
На рисунках 1 и 2 приведено элюирование  $^{177}\text{Lu}$  и  $^{175,176}\text{Yb}$  из хроматографической колонки, заполненной катионообменной смолой Дауэкс-50X8 с размерами частиц 200-400 меш, предварительно обработанной 0,1 М раствором хлорида аммония, 0,1 М раствором альфа-оксиизомаслянной кислоты в изократическом режиме и с градиентом концентраций от 0,05 М до 1,3 М соответственно.



**Рис.1. Профиль элюирования  $^{177}\text{Lu}$  и  $^{175,176}\text{Yb}$  из хроматографической колонки (ID=16mm, h=550mm) 0,1 М раствором альфа-оксиизомаслянной кислоты в изократическом режиме. Количество материала мишени обогащенного иттербия  $^{176}\text{Yb}$ = 100 mg**

Как видно из приведенных рисунков, при элюировании в изократическом режиме (рис.1) разделение  $^{177}\text{Lu}$  и  $^{175,176}\text{Yb}$  не превышает 50%, а при элюировании в градиентном режиме (рис.2) разделение  $^{177}\text{Lu}$  и  $^{175,176}\text{Yb}$  превышает 95%.

Упаривание до сухого остатка целевого продукта с лютецием-177 на ротационном испарителе при температуре 10-20 °С обеспечивает получение трихлорида лютеция-177 ( $^{177}\text{LuCl}_3$ ), свободного от оксихлоридов лютеция ( $^{177}\text{LuOCl}$ ), присутствие которых в продукте приведет к снижению РХЦ целевого продукта. Результаты упаривания до сухого остатка целевого продукта с лютецием-177 на ротационном испарителе и термическим способом приведены в таблице 1.



**Рис.2. Профиль элюирования  $^{177}\text{Lu}$  и  $^{175,176}\text{Yb}$  из хроматографической колонки ( $D=16\text{ mm}$ ,  $h=550\text{ mm}$ ) элюированием альфа-оксиизомасляной кислоты с градиентом концентраций от  $0,05\text{ M}$  до  $1,3\text{ M}$  в течении  $500$  мин. Количество материала мишени обогащенного иттербия  $^{176}\text{Yb} = 100\text{ mg}$**

**Таблица 1**

**Упаривание до сухого остатка целевого продукта с лютецием-177 на ротационном испарителе и термическим способом при разных температурах и давлении  $10\text{ Па}$**

	Температура, $^{\circ}\text{C}$	Скорость вращения, об/мин	Время, мин	РХЧ, %
Упаривание на ротационном испарителе	10	110-120	30-40	99,9
	20		15-20	99,9
	40		10-15	99,3
	60		5-10	98,0
Упаривание термическим способом	100-110	-	20-30	95,0

Как видно из таблицы, трихлорид лютеция-177 с наивысшим уровнем РХЧ (99,9%) получается при упаривании раствора на ротационном испарителе при температуре  $10-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ , а при упаривании нагреванием РХЧ составляет не более 95%. Это по-видимому связано с образованием оксихлоридов лютеция ( $^{177}\text{LuOCl}$ ) под воздействием атмосферного кислорода при высокой температуре, присутствие которого в продукте приведет к снижению РХЧ целевого продукта.

Таким образом, сочетание всех предложенных операций и режимов их проведения при получении трихлорида лютеция-177 обеспечивает показатели конечного продукта, удовлетворяющие требованиям потребителей. В таблице

2 приведены сравнительные характеристики  $^{177}\text{LuCl}_3$  с аналогичной продукцией зарубежных производителей.

Разработанная технология получения субстанции «Лютеция хлорид ( $^{177}\text{LuCl}_3$ ) с  $^{177}\text{Lu}$ , без носителя» внедрена в производство и из полученной субстанции синтезированы радиофармпрепараты меченые антителами и пептидами белкового происхождения для радионуклидной терапии и апробированы во многих зарубежных клиниках. Сведения о реализации субстанции приведены в таблице 9.

**Таблица 2**

**Сравнительные характеристики трихлорида лютеция-177 ( $^{177}\text{LuCl}_3$ ) с аналогичной продукцией зарубежных производителей**

Характеристики	ГП «Радиопрепарат»	ITM Medical ZIsotopes GmbH Isotopen Technologien München AG	«LutaPol» Polatom, Польша
Радиохимический выход	>90%	-	-
Объемная активность, мКи/мл	1500	0,97-1,19	25-1000
Удельная активность, Кюри/мг	98,0	$\geq 81,0$	выше 13,5 Кюри/мг лютеция
pH	1,37-1,4	1-2	
РХЧ	99,9%	99,0	99,0
Содержание примеси $^{175}\text{Yb}$ , %	-	$\leq 0,01$	-
Содержание примеси $^{176}\text{Yb}$ , %	< 0,008	$\leq 0,1$	-
Содержание примеси $^{177\text{m}}\text{Lu}$ , %	-	-	$\leq 0,05$
Прочие $\gamma$ – примеси, %			$\leq 0,01$
Неактивные примеси:			
Fe $\leq 0,25$ $\mu\text{г}/\text{GBq}$	< 0,132	$\leq 0,25$	$\leq 0,25$
Cu $\leq 0,5$ $\mu\text{г}/\text{GBq}$	< 0,007	$\leq 0,5$	$\leq 0,5$
Zn $\leq 0,5$ $\mu\text{г}/\text{GBq}$	< 0,064	$\leq 0,5$	$\leq 0,5$
Pb $\leq 0,5$ $\mu\text{г}/\text{GBq}$	< 0,032	$\leq 0,5$	$\leq 0,5$

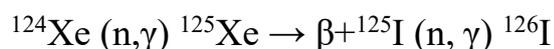
**Патент на изобретение Агентства интеллектуальной собственности Республики Узбекистан на «Способ получения радионуклида йода-125 в форме натрия йодистого без носителя» (№ IAP 06202 от 15.01.18).**

**Сфера использования:** Прикладная радиохимия и ядерная медицина.

**Задача:** создание надежного способа получения радионуклида йода-125 в форме субстанций «Раствор натрия йодида с йодом-125, без носителя» с обеспечением минимального содержания радионуклидной примеси йода-126 и высокого выхода целевого продукта.

**Сущность изобретения:** способ получения йода-125 в форме натрия йодистого без носителя, облучением в кварцевой ампуле газообразного ксенона с обогащением не менее 99% по ксенону-124 объемом 50 мл с плотностью потока нейтронов  $1 \times 10^{14}$  н/см<sup>2</sup>·с<sup>-1</sup> в ядерном реакторе ВВР-СМ в течение 50 часов.

При облучении нейтронами из ксенона-124 образуется ксенон-125, который по бета-распаду переходит в йод-125. В свою очередь, по интерферирующей реакции йод-125 образует йод-126 по ядерной реакции:



После облучения ампулу, не вскрывая, немедленно охлаждали до температуры жидкого азота в течение 35 минут. Приемную ампулу емкостью 50 мл с поглотителем йода погружали в сосуд с жидким азотом. В системе обеспечивали вакуум 20-30 Па. Облученную ампулу вскрывали, соединяли с приемной ампулой через поглотитель йода стеклотканью толщиной 5 мм, пропитанной ионами Ag<sup>+</sup> (раствором нитрата серебра). В замороженной ампуле облученный ксенон и сопутствующие примеси находятся в твердом кристаллическом состоянии. После вскрытия ампулы по мере испарения жидкого азота газообразный ксенон переходит в приемную ампулу через поглотитель йода. Образовавшийся при облучении ксенона йод-125 и йод-126 осаждаются в поглотителе. Через 10 минут отсекали исходную ампулу и поглотитель йода, а приемную ампулу с целевым продуктом выдерживали при нормальных условиях 8-10 дней. При этом по бета-распаду из ксенона-125 накапливается чистый йод-125.

После выдержки приемную ампулу замораживали до температуры жидкого азота при разрежении 20-30 Па и отгоняли газообразный ксенон-124 в следующую ампулу в течение 10 минут. Эту ампулу с собранным ксеноном-124 отделяли для дальнейшего использования. Оставшийся в приемной ампуле целевой продукт заливали раствором гидроокиси натрия до pH 10-11, тщательно перемешивали и фасовали.

Введение стадии химической очистки во время перевода газообразного облученного ксенона в приемную ампулу через поглотитель йода обеспечивает надежную очистку газообразного ксенона от следов примеси йода-126, связывая частицы йода с ионами металла серебра Ag<sup>+</sup>, образуя йодид серебра AgI. При этом содержание примеси йода-126 в конечном продукте не превышает 10<sup>-6</sup> %. Результаты сравнения способов приведены в таблице 3.

Как видно из таблицы, введение поглотителя йода в систему обеспечивает получение готового продукта с содержанием примеси йода-126 менее 10<sup>-6</sup> % и с высоким выходом.

Таблица 3

**Сравнение способов перевода облученного ксенона в приемную ампулу с поглотителем йода и без него в процессе получения йода-125 в форме йодистого натрия без носителя**

Способ перевода облученного ксенона в приемную ампулу	Примесь йода-126, %	Выход, %	Время технологического цикла, мин	Потеря облученного ксенона в одном цикле
Без поглотителя йода в одной приемной ампуле	$10^{-4}$	99	45	2-3 мл
Без поглотителя йода с двумя приемными ампулами, т.е. с дополнительной приемной ампулой	$10^{-5}$	99	55	4-6 мл
С поглотителем йода в одной приемной ампуле	$<10^{-6}$	99	45	2-3 мл

Результаты с различным уровнем разрежения в системе в процессе получения радионуклида йода-125 приведены в таблице 4.

Таблица 4

**Степени разрежения в системе процесса получения йода-125 в форме натрия йодистого без носителя**

Степень разрежения, Па	Примесь йода-126, %	Выход, %
40	$10^{-5}$	99,0
30	$10^{-6}$	99,0
20	$10^{-6}$	99,0
15	$10^{-5}$	99,0
10	$10^{-5}$	99,0

Таким образом, предложенная схема технологии получения радионуклида йода-125 в форме натрия йодистого, без носителя с введением поглотителя йода в систему во вход приемной ампулы и предлагаемая степень разрежения в системе 20-30 Па обеспечивают решение поставленной задачи, надежного достижения содержания йода-126 не более  $10^{-6}$  % при сохранении требуемой активности и выхода целевого продукта.

В результате получен радионуклид йод-125 в форме натрия йодистого без носителя со следующими характеристиками:

Выход йода-125	99,0%
Объемная активность	1,0 Кюри/мл

Радиохимическая чистота	не менее 99%
Радионуклидные примеси, $^{126}\text{I}$	$10^{-6} \%$
Удельная активность	не менее 17 Кюри/мгI

Наличие радионуклидных примесей определяли на многоканальном гамма-спектрометре с полупроводниковым детектором GC 1018 Canberra.

Технология получения субстанции «Раствор натрия йодида с йодом-125, без носителя» внедрена в производство на базе ГП «Радиопрепарат» ИЯФ АН РУз, производится продукт высокого качества, удовлетворяющий зарубежных потребителей. Сведения о реализации субстанции приведены в таблице 9.

**II. Патент на изобретение «Способ получения ортофосфата, меченного изотопами-фосфора-32 или фосфора-33» (№ IAP 05613 от 30.01.13), Агентства интеллектуальной собственности Республики Узбекистан.**

**Сфера использования:** Прикладная радиохимия, ядерная медицина, биотехнология.

**Задача:** создание способа получения ортофосфорной кислоты, меченного изотопами-фосфора-32 или фосфора-33 с увеличением технологического выхода и обеспечением высокой радиохимической чистоты, объемной, молярной и биологической активности по ферментативному включению в гамма-(P-32) АТФ.

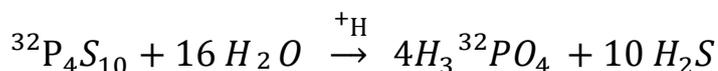
**Сущность изобретения:** способ получения ортофосфата, меченного изотопом-фосфора-32, который включает облучение элементарной серы-32 в кварцевой ампуле в потоке нейтронов  $1,0-1,5 \times 10^{14}$  н/см<sup>2</sup> сек<sup>-1</sup> в ядерном реакторе ВВР-СМ по ядерной реакции:



После облучения ампулу с образцом вскрывали в горячей камере. Вскрытую ампулу помещали в установку для дистилляции серы. Подключали устройство дистилляции серы к источнику тока. В устройстве создавали вакуум 19,66–20,66 Па.

Медленно поднимали температуру в нижнем нагревательном элементе до 170 °С, а в верхнем – до 120 °С. Температура задается в соответствии с предварительной калибровкой источника тока.

После полной отгонки серы из ампулы нагревание прекращали, установку отсоединяли от вакуума, впуская в систему воздух и снимали ампулу с P-32. В ампулу вносили 4-5 мл 0,1 М водного раствора соляной кислоты и доводили до кипения для быстрого кислотного гидролиза полисульфида фосфора-32 ( $^{32}\text{P}_4\text{S}_{10}$ ), при котором образуется только ортофосфорная кислота.



Полученный раствор ортофосфорной кислоты ( $^{32}\text{P}$ ) пропускали через колонку (5x10 мм), заполненную стекловатой, и промывали ампулу 5,0 мл водой для инъекций, и промывной раствор тоже пропускали через колонку со стекловатой. Далее раствор переносили в силиконизированную колбу со шлифом и упаривали до сухого остатка в режиме вращения рабочего объема со скоростью 120 об/мин при температуре 20 °С и разрежении 10 Па на ротационном испарителе (Rotavapor Re 120). Десорбцию проводили в течение не более 5 мин при комнатной температуре, внося в колбу 5,0 мл воды для инъекций при тщательном перемешивании. Полученный раствор помещали в хроматографическую колонку (10x100мм) с анионитом Дауэкс 1x4 в ОН-форме, где максимально сорбируются анионы ортофосфата ( $^{32}\text{PO}_4^{3-}$ ). Степень сорбции более 95%. Хроматографическую колонку промывали бидистиллированной водой объемом 10,0 мл. Затем из колонки элюировали целевой продукт – ортофосфорную кислоту, меченную изотопом фосфора-32, 0,04 М раствором соляной кислоты.

После очистки ортофосфорной кислоты, меченной изотопом фосфора-32, раствор переносили в силиконизированную колбу и проводили повторное упаривание до сухого остатка в режиме вращения рабочего объема со скоростью 120 об/мин при температуре 20 °С и разрежении 10 Па на ротационном испарителе. Десорбцию проводили в течение не более 5 мин при комнатной температуре, внося в колбу 5,0 мл воды, для инъекций и тщательно перемешивали.

В результате получена ортофосфорная кислота, меченная изотопом фосфор-32, с выходом более 98% от исходного количества фосфора-32 в облученной ампуле, с радиохимической чистотой 99,9% и биологической активностью по ферментативному включению в гамма-(P-32) АТФ не менее 99,0 %.

Упаривание солянокислого раствора ортофосфорной кислоты, меченного изотопом-фосфор-32, в силиконизированной притертой колбе в режиме вращения и разрежении 10 Па не дает раствору разбрызгиваться за счет увеличения поверхности упариваемого объема и ускоряет процесс упаривания, что приводит к минимуму потерь продукта. Предлагаемая скорость вращения раствора обеспечивает равномерное смачивание поверхности колбы, что также ускоряет процесс упаривания. Температура 20 °С и разрежение 10 Па при предлагаемом вращении не дает раствору замораживаться, и создает условие равномерного упаривания соляной кислоты и воды. Это тоже вносит вклад в процесс очистки целевого продукта на хроматографической колонке с анионитом, который является одним из важных факторов при получении ортофосфорной кислоты, меченной изотопом-фосфор-32, нужной объемной и удельной активности. Результаты упаривания солянокислого раствора ортофосфорной кислоты, меченной изотопом фосфор-32, в различных режимах вращения и температуры приведены в таблице 5.

Таблица 5

**Упаривание солянокислого раствора ортофосфорной кислоты, меченного изотопом фосфор-32, при давлении 10 Па и различных режимах вращения и температуры**

	Температура, °С	Скорость вращения, об/мин;	Время упаривания, мин	Выход, %	Остаток HCl, %
Упаривание с вращением рабочего объема	0	110-120	50-60	98,0-99,0	20
	10		30-40	≥98,0	7-8
	20		15-20	≥98,0	2-3
	40		10-15	95,0-97,0	≤1
	60		5-10	95,0	-
Упаривание без вращения рабочего объема	0	-	80-120	97,0	20
	10		60-70	96,0-97,0	7-8
	20		30-40	96,0	2-3
	40		25-30	95,0	≤1
	60		15-20	93,0	-

После упаривания десорбцию целевого продукта из колбы проводили водой для инъекций в течение 5 минут. Результаты десорбции ортофосфорной кислоты, меченной изотопом фосфор-32, из колбы приведены в таблице 6.

Таблица 6

**Кинетика десорбции ортофосфорной кислоты с радионуклидом фосфор-32 ( $^{32}\text{H}_3\text{PO}_4$ ) из силиконизированной колбы**

Время выдержки, мин	Выход водного р/ра $^{32}\text{H}_3\text{PO}_4$ , % из силиконизированной колбы	Выход водного р/ра $^{32}\text{H}_3\text{PO}_4$ , % из несиликонизированной колбы
3	97,0	85,0
5	98,0	87,0
10	98,0	>90,0
20	98,0	>90,0
30	98,0	>90,0

Результаты эксперимента показали, что после упаривания в силиконизированной колбе степень десорбции ортофосфорной кислоты за 3-5 минут составляет 97-98 %. При использовании обычной колбы степень десорбции не превышает 90,0 %.

Использование окончательной очистки с помощью одной колонки с анионитом в  $\text{OH}^-$  форме достаточно для обеспечения требований по чистоте субстанции «Ортофосфорная кислота, меченная фосфором-32 без носителя особой чистоты» и максимально сорбирует анионы ортофосфорной кислоты. Промывание хроматографической колонки 2-3 свободными объёмами 0,5 М раствора NaOH приводит к преводу анионообменника (Дауэкс 1x4) в  $\text{OH}^-$  форму, что дает возможность максимальной сорбции анионов ортофосфата меченного изотопом фосфора-32. В таблице 7 приведена зависимость сорбции ортофосфат ионов на Дауэкс-1x4 от концентрации гидроокиси натрия.

**Таблица 7**

**Зависимость сорбции ортофосфат иона на Дауэкс 1x4 в  $\text{OH}^-$  форме от концентрации гидроксида натрия**

Концентрация NaOH, М	Сорбция ортофосфата, %	Выход целевого продукта, %	Радиохимическая чистота, %
0,1	95,0	95,0	99,9
0,3	95,0	95,0	99,9
0,5	99,3	97,0	99,9
0,7	99,0	96,0	99,6
1,0	97,0	95,0	99,2
1,5	90,0	90,0	98,0

Предлагаемый способ внедрен в производство, полученная субстанция «Ортофосфорная кислота, меченная фосфором-32 без носителя особой чистоты» апробирована и используется в производстве меченых нуклеотидов  $\gamma$ -АТФ и  $\beta$ -АТФ.

В таблице 8 приведены сравнительные значения характеристик субстанции «Ортофосфорная кислота, меченная фосфором-32 без носителя особой чистоты» с аналогичной продукцией зарубежных производителей. Сведения о реализации субстанции приведены в таблице 9.

Таблица 8

**Сравнительные значения характеристик субстанции «Ортофосфорная кислота, меченная фосфором-32 без носителя особой чистоты» с аналогичной продукцией зарубежных производителей**

<b>Характеристики</b>	<b>ГП «Радиопрепарат»</b>	<b>Полатом (Польша)</b>
Описание	Бесцветная прозрачная жидкость	Бесцветная прозрачная жидкость
Радиохимический выход от исходного содержания облученного образца <sup>32</sup> S	>98%	-
Объемная активность, GBq/мл	>74,0	≥14,8
Удельная активность, ТВq/mgP	≥8,5	> 8,0
pH	2,0-5,0	2,0-5,0
Радионуклидная чистота, %	>99,99	>97,0
Радиохимическая чистота, %	≥99,0%	≥ 98,0
Биологическая активность по ферментативному включению в гамма -( <sup>32</sup> P) АТФ	Не менее 99,0%	-
Прочие γ – примеси, %		
Неактивные примеси:		
As ≤ 0,5 μg/ml	< 0,23	≤ 0,25
Fe ≤ 0,25 μg/ml	< 0,14	≤ 0,25
Cu ≤ 0,5 μg/ml	< 0,009	≤ 0,02
Zn ≤ 0,5 μg/ml	< 0,001	≤ 0,04
Pb ≤ 0,5 μg/ml	< 0,04	≤ 0,1

Процедуру получения субстанции «Ортофосфорная кислота, меченная фосфором-33 без носителя особой чистоты» выполняют при тех же условиях в силу идентичности основных физико-химических свойств изотопов серы. В качестве исходного сырья в этом случае берут стабильный изотоп серы, обогащенный изотопом серы-33.

Таблица 9

**Информация о реализации производимой на ГП «Радиопрепарат» продукции по перечисленным патентам**

Патент на изобретение	млн. сум			
	Года			
	2018	2019	2020	2021
<b>IAР 06202</b> «Способ получения радионуклида йода-125 в форме натрия йодистого без носителя»	18896,3	18895,9	22460,8	20696,7
<b>IAР 05930</b> «Способ получения радионуклида лютеция-177 без		862,4	785,4	4417,7

носителя в форме хлорида»				
<b>IAР 05613</b> «Способ получения ортофосфата, меченного изотопами-фосфором-32 или фосфором-33	26,1	491,8	3684,7	4028,4

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На основе проведенных исследований по научно-исследовательской работе на тему: «Разработка и внедрение в производства получения радиоизотопных субстанций на основе лютеция-177, йода-125, фосфора-32» представлены следующие выводы:

1. Определены оптимальные условия облучения в потоке тепловых нейтронов  $10^{14}$  н/см<sup>2</sup>·с<sup>-1</sup> в ядерном реакторе исходных мишеней иттербия, обогащённого (99,9%) стабильным изотопом <sup>176</sup>Yb, в течение 100 часов, обеспечивающие удельную активности лютеция-177 более 98,0 Ки/мг.

2. Выбраны катионообменная смола Дауэкс-50X8 с размерами частиц 200-400 меш, и условия сорбции и элюирования в градиентном режиме <sup>177</sup>Lu из хроматографической колонки (D= 1,6 см, h=55 см), обеспечивающие получение максимального разделения более 95% микроколичеств <sup>177</sup>Lu от макроколичеств облученного материала <sup>176</sup>Yb с высокой химической, радионуклидной чистотой 99,9%.

3. Разработана технология экспрессного метода получения субстанции «Лютеция хлорид (<sup>177</sup>LuCl<sub>3</sub>) с <sup>177</sup>Lu, без носителя» с элюированием <sup>177</sup>Lu и <sup>175,176</sup>Yb 0,13 М раствором аммонийной соли альфа-оксиизомаслянной кислоты со скоростью 0,45 мл/мин с градиентом концентрации элюента от 0,05 М до 0,13 М при однократном хроматографировании.

4. Разработана технология получения субстанции «Раствор натрия йодида с йодом-125, без носителя» облучением в кварцевой ампуле газообразного ксенона с обогащением не менее 99% по ксенону-124 объемом 50 мл плотностью потока нейтронов  $10^{14}$  н/см<sup>2</sup>·с<sup>-1</sup> в ядерном реакторе ВВР-СМ в течение 50 часов с удельной активностью йода-125 – 17,2 Ки/мг.

5. Впервые разработан метод химической очистки газообразного облученного ксенона-125 на стекле-фильтре, пропитанном ионами Ag<sup>+</sup>, для обеспечения надежной очистки от нежелательной примеси радионуклида йода-126, содержание которого в конечном продукте не более 10<sup>-6</sup> %.

6. Подобраны оптимальная форма ионообменной смолы анионит Дауэкс 1x4 и размеры хроматографической колонки 10x100мм, обеспечивающие высокий радиохимический выход более 98% получения субстанции на основе радионуклида фосфор-32 с высокой радиохимической чистотой 99,9%.

7. Разработана технология получения субстанций на основе радионуклида фосфора-32 с технологическим выходом более 98% с радиохимической чистотой 99,9% и биологической активностью по ферментативному включению в гамма-(P-32) АТФ не менее 99,0 %.

8. Разработаны опытно-промышленные регламенты, нормативно-технические документация для контроля качества и мастер файлы на субстанции и зарегистрированы в Государственном унитарном предприятии «Государственный центр экспертизы лекарственных средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники» Агентства по развитию фармацевтической отрасли при Министерстве здравоохранения Республики Узбекистан.

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

---

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

**ABDUKAYUMOV AYUBKHAN MELISOVICH**

**DEVELOPMENT OF OBTAINING RADIOISOTOPE SUBSTANCES  
BASED ON LUTETIUM-177, IODINE-125, PHOSPHORUS-32 AND  
INTRODUCTION INTO PRODUCTION**

**01.04.01 – Instruments and method of experimental physics**

**PRESENTATION**

**on awarding the scientific degree of Doctor of Sciences (DSc) in technical sciences on the  
basis a patent of an invention without a dissertation defense**

**Tashkent – 2022**

**The theme of the doctoral dissertation (DSc) was registered by the Supreme Attestation Commission of the Cabinet of Ministers of the Republic of Uzbekistan under No. B2021.4.DSc/T465.**

Research work has been carried out at the State Enterprise "Radiopreparat" at the Institute of Nuclear Physics of the Academy of Sciences of the Republic of Uzbekistan.

Presentation of scientific research in three languages (Uzbek, Russian and English (resume)) is posted on the webpage at the address of [www.inp.uz](http://www.inp.uz) and Information-educational portal "Ziyonet" ([www.ziyonet.uz](http://www.ziyonet.uz)).

**Scientific consultant**

**Sadikov Ilkham Ismailovich**

doctor of technical sciences, senior researcher

Presentation of scientific research will take place on the « \_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2022, at \_\_\_\_\_ the meeting of Scientific council DSc.02/30.12.2019.FM/T.33.01 at Institute of Nuclear Physics of Uzbekistan Academy of Sciences (Address: 100214, Tashkent, Ulughbek, Institute of Nuclear Physics. Phone: (+99871) 289-31-41; Fax: (+99871)289-36-65; e-mail: info@inp.uz).

The Presentation of scientific research is registered at Information-resource center of Institute of Nuclear Physics (registration No \_\_\_\_\_). Address: 100214, Tashkent, Ulughbek, Institute of Nuclear Physics, Phone (+99871) 289-31-19.

The Presentation of scientific research sent out on " \_\_\_\_ " \_\_\_\_\_ 2022.  
(Registry protocol No. \_\_\_\_\_ dated " \_\_\_\_ " \_\_\_\_\_ 2022)

**M.Yu. Tashmetov**

Chairman of scientific council on award  
of scientific degrees, D.Ph.M.S., professor

**O.R. Tojiboev**

Scientific secretary of scientific council on award  
of scientific degrees, PhD ph.-m.s.

## INTRODUCTION (presentation abstract)

**The aim of the research work** is to develop technologies for the production of substances based on lutetium-177 radionuclides with high specific activity, iodine-125 with higher radionuclide purity and phosphorus-32, providing high radiochemical yield and high radiochemical purity.

**The object of the research work** is substances based on lutetium-177, iodine-125 and phosphorus-32 radionuclides and optimal conditions for irradiation of the corresponding initial targets.

**The scientific novelty of the research work** is as follows:

the optimal conditions for irradiation in a thermal neutron flux of  $10^{14}$  n/sm<sup>2</sup>·s<sup>-1</sup> in a nuclear reactor of initial targets of ytterbium enriched in the stable isotope of ytterbium-176, stable xenon enriched in the isotope of xenon-124, for at least 100 and 50 hours, respectively, were determined, providing the specific activity of lutetium-177 is more than 98,0 Ci/mg and iodine-125 – 17,2 Ci/mg;

the type of cation-exchange resin Dowex-50X8 with particle sizes of 200-400 mesh and the optimal dimensions of the chromatographic column (D = 1,6 sm, h = 55 sm) were selected to ensure maximum separation of more than 95% of micro-quantities of <sup>177</sup>Lu from macro-quantities of irradiated <sup>176</sup>Yb material with a high chemical, radionuclide purity 99,9%;

the technology of an express method for obtaining substances of the radionuclide lutetium-177 with elution of <sup>177</sup>Lu and <sup>175,176</sup>Yb from a chromatographic column at a rate of 0,45 ml/min and a concentration gradient from 0,05 M to 0,13 M with a single chromatography was developed;

a technology has been developed for obtaining the substance «Solution of sodium iodide with iodine-125, without a carrier» by irradiation in a quartz ampoule of gaseous xenon with an enrichment of at least 99% in xenon-124 with a volume of 50 ml with a neutron flux density of  $10^{14}$  n/sm<sup>2</sup>·s<sup>-1</sup> in a nuclear reactor WWR-SM within 50 hours;

for the first time, a method was developed for chemical purification of gaseous irradiated xenon-125 on a filter glass impregnated with Ag<sup>+</sup> ions to ensure reliable purification from an undesirable admixture of iodine-126 radionuclide, the content of which in the final product is no more than 10<sup>-6</sup>%;

the optimal shape of the ion-exchange resin anionite Dowex 1x4 and the dimensions of the chromatographic column 10x100mm were selected, providing a high radiochemical yield of more than 98% for obtaining a substance based on the radionuclide phosphorus-32 with a high radiochemical purity of 99,9%;

a technology has been developed for obtaining substances based on the radionuclide phosphorus-32 with a technological yield of more than 98% of the initial amount of phosphorus-32 in an irradiated ampoule, with a radiochemical purity of 99,9% and biological activity for enzymatic incorporation into gamma-(P-32) ATP of at least 99,0%.

**Implementation of the research results.** Based on the results obtained on the development of technologies for obtaining radioisotope substances based on radionuclides lutetium-177, iodine-125, phosphorus-32:

received a patent for the invention «Method for obtaining the radionuclide lutetium-177 without a carrier in the form of chloride» (№ IAP 05930 from 05.06.14) of the Intellectual Property Agency of the Republic of Uzbekistan. As a result of the use of the invention, the production of the substance «Lutetium chloride ( $^{177}\text{LuCl}_3$ ) with  $^{177}\text{Lu}$ , without a carrier» was launched at the State Enterprise «Radiopreparat» (letter of the Academy of Sciences of the Republic of Uzbekistan №2/1255-3471 from December 13, 2021). Substances based on lutetium-177 chloride without a carrier of more than 100 Ci per year are exported on the basis of agreements to foreign companies №CMP-2017 from September 20, 2017 «Chemotrade» (Germany) and №EX-2017 from September 22, 2017 CMP (Great Britain);

received a patent for the invention «Method for obtaining radionuclide iodine-125 in the form of sodium iodide without a carrier» (№ IAP 06202 from 15.01.18) of the Intellectual Property Agency of the Republic of Uzbekistan. As a result of the use of the invention, the production of the substance «Solution of sodium iodide with iodine-125, without carrier» was established, ensuring the content of the radionuclide impurity iodine-126 is not more than 10<sup>-6</sup>% and maintaining a high yield of the target product at the State Enterprise «Radiopreparat» (letter of the Academy of Sciences of the Republic of Uzbekistan №2/1255-3471 from December 13, 2021). Substances «Solution of sodium iodide with iodine-125, without carrier» annually more than 2000 Ci are exported on the basis of contracts to foreign companies №CMP-2017 from September 20, 2017 «Chemotrade» (Germany), №EX-2017 from September 22, 2017 CMP (Great Britain) and №HUN-2018 from August 1, 2018 «Institute of Isotopes Co., Ltd» (Hungary);

received a patent for the invention «Method of obtaining orthophosphate labeled with isotopes-phosphorus-32 or phosphorus-33» (№ IAP 05613 from 30.01.13) of the Intellectual Property Agency of the Republic of Uzbekistan. As a result of the use of the invention, the production of the substance «Orthophosphoric acid labeled with phosphorus-32 without a carrier of high purity» was launched at the State Enterprise «Radiopreparat» (letter of the Academy of Sciences of the Republic of Uzbekistan №2/1255-3471 from December 13, 2021). Substances based on the radionuclide of phosphorus-32 (orthophosphoric acid labeled with phosphorus-32, without a carrier) of more than 1000 Ci per year are exported on the basis of contracts to foreign companies №CMP-2017 from September 20, 2017 «Chemotrade» (Germany) and №EX-2017 from September 22, 2017 CMP (Great Britain).

**ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАР РЎЙХАТИ**  
**СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ**  
**LIST OF PUBLISHED WORKS**

**I бўлим (Часть I; Part I)**

1. Патент № IAP 05613. Способ получения ортофосфата, меченного изотопами – фосфором-32 или фосфором-33 / Абдукаюмов М., Усаров З.О., Рахимбаев А.Д., Нишанов Ш.Ж., Рихсиев А.З., Абдукаюмов А.М. // 30.01.2013. Зарегистрирован в государственном реестре изобретений Республики Узбекистан 18.05.2018 г.

2. Патент № IAP 05930. Способ получения радионуклида лютеция-177 без носителя в форме хлорида / Усаров З.О., Рустамов Н.М., Нишанов Ш.Ж., Абдукаюмов А.М., Рихсиев А.З., Абдукаюмов М. // 05.06.2014. Зарегистрирован в государственном реестре изобретений Республики Узбекистан 11.07.2019 г.

3. Патент № IAP 06202. Способ получения радионуклида йода-125 в форме натрия йодистого без носителя / Абдукаюмов М., Абдукаюмов А.М., Рахимбаев А.Д., Рихсиев А.З., Усаров З.О., Нишанов Ш.Ж., Присяжнюк А.А., Рустамов Н.М., Батиров Ш.Ш. //15.01.2018. Зарегистрирован в государственном реестре изобретений Республики Узбекистан 18.03.2020 г.

4. Лютеция хлорид ( $^{177}\text{LuCl}_3$ ) с  $^{177}\text{Lu}$  без носителя / Субстанция 3700; 7400; 18500; 185000 МБк (100,200,500,1000, 5000 мКи) (флаконы) /ГП «Радиопрепарат», Узбекистан // Фармацевтический вестник Узбекистана. – ЎзР Соғлиқни сақлаш вазирлиги Дори воситалари экспертизаси ва стандартизация давлат маркази: Тошкент, 2019, - №3. - №18. С.179 (15.00.00. №4)

5. Раствор натрия йодида с йодом-125, без носителя (Sodium iodide) / Субстанция 3700 Мбк, 5550 Мбк, 37000 Мбк, 370000 Мбк, 3 мл, 20 мл (флаконы) / ГП «Радиопрепарат», Узбекистан // Фармацевтический вестник Узбекистана. – ЎзР Соғлиқни сақлаш вазирлиги Дори воситалари экспертизаси ва стандартизация давлат маркази: Тошкент, 2020, - №2-3. - №37. С.218 (15.00.00. №4)

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

**II бўлим (Часть II; Part II)**

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

8. Khajiev L.O., Sadikov I.I., Abdukayumov A.M., Rikhsiev A.Z. Method for Determining the Radiochemical Purity of Radiopharmaceuticals Based on Iodine-125, Iodine-131 and Samarium-153-oxabifor // International Journal of Emerging Trends in Engineering Research. – India, 2021. - Vol.9, No. 3. – pp. 217-220.

9. Усаров З.О., Ахмедов Ж., Шеров О., Рустамов Н., Абдукаюмов А.М. Рихсиев А.З. Разделение лютеция-177 без носителя от макроколичеств иттербия ионообменной хроматографией. // I Международная научно-практическая конференция «Актуальные проблемы разработки, производства и применения радиофармацевтических препаратов» Радиофарма-2015, 17-19 июня 2015 г. – Москва, 2015. –С.127

10. Хажиев Л.О., Садиков И.И., Абдукаюмов А.М., Рихсиев А.З. Определение радиохимической чистоты и удельной активности радионуклида I-125 без носителя в виде йодида натрия //Ядерная физика и ядерные технологии: VI Респ. конф. молодых физиков Узбекистана, 1-2 декабря 2020 г. – Ташкент: ИЯФ АН РУз, 2020. – С.239-246

11. Khajiev L.O., Sadikov I.I., Abdukayumov A.M., Usarov Z.O. Determining the Radio-Chemical Purity of Lutetium-177 Radio-Pharmaceutical Preparations by Thin-Layer and Paper Chromatography // “Modern Problems of Nuclear Energetics and Nuclear Technologies”: Book of abstracts of the International Conference, November 23-25, 2021. – Tashkent, 2021. – pp.202-203.

12. Abdukayumov A.M., Akhmedov J.A., Sadikov I.I. Research And Development of The Technology for Obtaining the Substance «Lutetium-177 Trichloride» Based on The Radionuclide 177Lu, Carrier Free for Medical Purposes at the State Enterprise "Radiopreparat" //“Modern Problems of Nuclear Energetics and Nuclear Technologies”: Book of abstracts of the International Conference, November 23-25, 2021. – Tashkent, 2021. – pp.234-235.