

**YADRO FIZIKASI INSTITUTI HUZURIDAGI ILMIY DARAJALAR  
BERUVCHI DSc.02/30.12.2019.FM/T.33.01 RAQAMLI ILMIY KENGASH**

---

**YADRO FIZIKASI INSTITUTI  
“RADIOPREPARAT” DAVLAT KORXONASI**

**AXMEDOV JAMOL AZIMOVICH**

**LYUTETSIY-177 RADIONUKLIDINI NURLATILGAN ITTERBIY-176  
NISHONIDAN AJRATIB OLIISH TEXNOLOGIYASINI ISHLAB CHIQISH  
VA UNI ISHLAB CHIQRISHGA JORIY QILISH**

**01.04.01 – Eksperimental fizikaning asboblari va usullari**

**Dissertatsiya himoyasiz ixtiro patentlari asosida  
texnika fanlari bo'yicha falsafa doktori (PhD) ilmiy darajasini berish bo'yicha  
TAQDIMNOMA**

**Toshkent – 2024**

**Dissertatsiya himoyasisiz ixtiro patentlari asosida texnika fanlari bo‘yicha falsafa doktori (PhD) ilmiy darajasini berish bo‘yicha taqdimnoma Mundarijasi**

**Оглавление**

**представления по присуждению ученой степени доктора философии по техническим наукам (PhD) на основе патентов на изобретения без защиты диссертации**

**Content of the representation on awarding the scientific degree of Doctor of Philosophy on technical sciences (PhD) based on the patent of the invention without dissertation defense**

**Axmedov Jamol Azimovich**

Lytetsiy-177 radionuklidini nurlatilgan itterbiy-176 nishonidan ajratib olish texnologiyasini ishlab chiqish va uni ishlab chiqarishga joriy qilish..... 3

**Ахмедов Жамол Азимович**

Разработка технологии разделения радионуклида Лютеций-177 из облученной мишени иттербия-176 и внедрение его в производство..... 21

**Axmedov Jamol Azimovich**

Development of technology for separating of Lutetium-177 radionuclide from irradiated ytterbium-176 target and its introduction into production..... 41

**E‘lon qilingan ishlar ro‘yxati**

List of published works  
Список опубликованных работ ..... 45

**YADRO FIZIKASI INSTITUTI HUZURIDAGI ILMIY DARAJALAR  
BERUVCHI DSc.02/30.12.2019.FM/T.33.01 RAQAMLI ILMIY KENGASH**

---

**YADRO FIZIKASI INSTITUTI  
“RADIOPREPARAT” DAVLAT KORXONASI**

**AXMEDOV JAMOL AZIMOVICH**

**LYUTETSIY-177 RADIONUKLIDINI NURLATILGAN ITTERBIY-176  
NISHONIDAN AJRATIB OLIISH TEXNOLOGIYASINI ISHLAB CHIQISH  
VA UNI ISHLAB CHIQRISHGA JORIY QILISH**

**01.04.01 – Eksperimental fizikaning asboblari va usullari**

**Dissertatsiya himoyasiz ixtiro patentlari asosida  
texnika fanlari bo'yicha falsafa doktori (PhD) ilmiy darajasini berish bo'yicha  
TAQDIMNOMA**

**Toshkent – 2024**

**Texnika fanlari bo'yicha falsafa doktori (PhD) dissertatsiyasi mavzusi O'zbekiston Respublikasi Oliy ta'lim, fan va innovatsiyalar vazirligi huzuridagi Oliy attestatsiya komissiyasida B2023.2.PhD/T3554 raqami bilan ro'yhatga olingan.**

Ilmiy-tadqiqot ishi O'zbekiston Fanlar akademiyasi Yadro fizikasi instituti qoshidagi "Radiopreparat" davlat korxonasiida bajarilgan.

Ilmiy-tadqiqot taqdimnomasi uch tilda (o'zbek, rus, ingliz (rezyume)) Ilmiy kengashning veb-sahifasida ([www.inp.uz](http://www.inp.uz)) va "Ziyonet" ta'lim axborot tarmog'ida ([www.ziyonet.uz](http://www.ziyonet.uz)) joylashtirilgan.

**Ilmiy rahbar:**

**Sadikov Ilxam Ismailovich**

texnika fanlari doktori, professor, akademik

Ilmiy-tadqiqot taqdimnomasi Yadro fizikasi instituti huzuridagi DSc.02/30.12.2019.FM/T.33.01 raqamli Ilmiy kengashning 2024-yil \_\_\_\_\_ soat \_\_\_\_\_ dagi majlisida bo'lib o'tadi (Manzil: 100174, Toshkent sh., Ulug'bek qo'rg'oni, Yadro fizikasi instituti. Tel.: (+99871) 289-31-41; e-mail: [info@inp.uz](mailto:info@inp.uz)).

Ilmiy-tadqiqot taqdimnomasi bilan Yadro fizikasi institutining Axborot-resurs markazida tanishish mumkin (\_\_\_\_\_ raqami bilan ro'yhatga olingan. (Manzil: 100214, Toshkent sh., Ulug'bek qo'rg'oni, Yadro fizikasi instituti. Tel.: (+99871) 289-31-19).

Ilmiy-tadqiqot taqdimnomasi 2024-yil «\_\_» \_\_\_\_\_ kuni tarqatildi.

(2024-yil "\_\_\_\_" \_\_\_\_\_ dagi \_\_\_\_ raqamli reyestr bayonnomasi)

**M.Yu.Tashmetov**

Ilmiy darajalar beruvchi ilmiy kengash raisi, f.-m.f.d., professor

**O.R.Tojiboyev**

Ilmiy darajalar beruvchi ilmiy kengash ilmiy kotibi, f.-m.f. PhD, kata ilmiy xodim

## KIRISH (taqdimnoma annotatsiyasi)

**Ilmiy-tadqiqot ishining dolzarbligi va zarurati.** Bugungi kunda inson hayoti bilan bevosita bog'liq bo'lgan sohalarda, xususan, tibbiyotning mutlaqo yangi yo'nalishlarining rivojlanishiga yadro fizikasi usullari va boshqa ilmiy hajmdor texnologiyalar jadal tadbiq etilmoqda. Buning natijasida tibbiyotda zamonaviy fan yutuqlariga asoslangan yangi soha – yadroviy tibbiyot sohasi paydo bo'ldi. Yadroviy tibbiyot fanning eng istiqbolli sohaslaridan biri hisoblanadi. Yadroviy tibbiyot usullarining o'ziga xosligi shundaki, ular inson a'zolarining hayotiy faoliyatidagi funksional o'zgarishlarni kasallikning dastlabki bosqichlarida, inson kasallik belgilarini hali sezmaganda holatida tashxislash imkonini beradi. Yadroviy tibbiyot texnologiyalari, shu jumladan, kasalliklarni tashxislash va davolash, asosan, radioaktiv nuklidlarning turli xil nurlanishidan foydalanishiga asoslangan. Yadro fizikasining eksperimental usullari hamda biokimyoviy bilimlarning uyg'unligi zamonaviy tibbiyotda kasalliklarni tashxislash va davolash usullarini ishlab chiqish uchun ajoyib istiqbollarni yaratmoqda.

Hozirgi kunda dunyoda saraton kasalliklarini davolash usullaridan biri – bu radionuklid terapiyasi hisoblanadi. U o'sma kasalliklarini kompleks va kombinatsiyalangan davolashning tarkibiy qismi sifatida, shuningdek, saraton kasalliklarining 60 foizida mustaqil ravishda qo'llaniladi. Hozirgi vaqtda radioaktiv izotoplardan foydalangan holda diagnostika va muolajalar soni yiliga 10 foizdan ortib borishi bilan bir necha o'n millionni tashkil etadi. Shuning uchun tibbiy radioizotoplar ishlab chiqarish yadro sanoatining muhim, o'sib borayotgan tarmog'iga aylandi. Lyutetsiy-177 radionuklidi eng istiqbolli va so'ngi yillarda radioizotop substansiyalar shaklida juda keng qo'llaniladigan radionuklidlar sirasiga kiradi. Ushbu radioaktiv substansiyalar asosida  $^{177}\text{Lu-PSMA-11}$ ,  $^{177}\text{Lu-PSMA-617}$ , (prostata saratonini tashxisi va davolashda),  $^{177}\text{Lu-DOTA-TATE}$ ,  $^{177}\text{Lu-DOTA-NOC}$  (metastatik neyroendokrin o'smalarni davolashda) va boshqa bir qancha radiofarmatsevtik dori vositalari ishlab chiqariladi. Radiofarmatsevtik preparatlarni tayyorlash uchun substansiya ko'rinishidagi radionuklidlarga maxsus talablar qo'yiladi, chunki zarur radiokimyoviy, radionuklid tozaligidan tashqari, olingan mahsulotlarning yuqori solishtirma radioaktivligi va sterilligi talab qilinadi. Lyutetsiy-177 radionuklidi asosida ushbu substansiyalarni olishning yangi usullarini ishlab chiqish va tadqiq qilish dolzarb ahamiyatga ega, chunki dunyoda ushbu radionuklidga yil sayin talab ortib bormoqda.

Respublikamizda radionuklidlar va ular asosida radiofarmatsevtik vositalarini ishlab chiqarish, ularni onkologik klinikalarida, tashxis va davolashda qo'llash kabi eksperimental tadqiqotlarga katta ahamiyat qaratilmoqda. So'nggi 10 yil ichida Lu-177 radionuklidini elektrokimyoviy va xromotografik usullar yordamida ajratib olish hamda ishlab chiqarish texnologiyalarini yaratish va ishlab chiqarishga joriy etish bo'yicha tadqiqotlar O'zbekiston Respublikasi Fanlar akademiyasi Yadro fizikasi instituti qoshidagi "Radiopreparat" davlat korxonasida amalga oshirilmoqda. Olib borilgan ilmiy-tadqiqot ishlari natijasida lyutetsiy-177 radioaktiv izotopi elektrokimyoviy va xromotografik usullarda ajratib olish hamda tozalash texnologiyalari yo'lga qo'yilgan.

O'zbekiston Respublikasi Prezidentining 2022-yil 28-yanvardagi PF-60-sonli "2022-2026-yillarga mo'ljallangan yangi O'zbekistonning taraqqiyot strategiyasi to'g'risida", 2017-yil 7-noyabrdagi PF-5229-sonli "Farmatsevtika tarmog'ini

boshqarish tizimini tubdan takomillashtirish chora-tadbirlari to‘g‘risida”gi farmonlari, 2019-yil 21-noyabrdagi PQ-4526-sonli “Yadro fizikasi instituti ilmiy tadqiqot faoliyatini qo‘llab-quvvatlash chora-tadbirlari to‘g‘risida”gi qarorlari hamda mazkur faoliyatga tegishli boshqa me‘yoriy-huquqiy hujjatlarda belgilangan vazifalarni amalga oshirishga ushbu dissertatsiya tadqiqoti muayyan darajada xizmat qiladi.

**Tadqiqotning respublika fan va texnikasini rivojlantirishning ustivor yo‘nalishlariga mosligi.** Mazkur tadqiqot respublika fan va texnologiyalarini rivojlantirishning VII “Kimyoviy texnologiya va nanotexnologiya” ustivor yo‘nalishi doirasida bajarilgan.

**Muammoni o‘rganilganlik darajasi.** Yadro tibbiyoti uchun radionuklidlar asosida lyutetsiy-177 radionuklidi asosida substansiyalarni olish texnologiyasini ishlab chiqish dunyoning ko‘plab olimlari tomonidan amalga oshirilgan va amalga oshirilmogda, masalan, amerikalik (P.V.Joshi, K.C.Jagadeesan, R.B.Manolkar, A.R.Mathakar), braziliyalik (Carlos A.Zeituni, Maria Elisa C.M.Rostelato), rossiyalik (V.A.Tarasov, E.G.Romanov, R.A.Kuznetsov), polshalik (T.Bednarczuk, M.Bolanowski, A.Zemczak, A.Baldys-Waligórska), germaniyalik (Christoph B.), o‘zbekistonlik (S.Xujayev, A.M.Abduqayumov va b.) va boshqa mutaxassislar.

Ular  $^{176}\text{Lu}$  izotopining tabiiy yoki boyitilgan namunasini neytron oqimi bilan nurlantirish orqali  $^{177}\text{Lu}$  radionuklid olish texnologiyasini ishlab chiqdilar va ishlab chiqarishga kiritdilar; yuqori darajadagi toza tashuvchisiz  $^{177}\text{Lu}$  radionuklidini ishlab chiqarish usuli; boyitilgan iterbiy-176 (99,9 %) izotopi bilan  $^{176}\text{Yb}(\text{NO}_3)_3$  ko‘rinishidagi iterbiy birikmasini nurlantirish yo‘li bilan tashuvchisiz xlorid shaklida lutetiy-177 radionuklidini olish usuli.

Biro, yuqoridagi usullar bilan olingan lyutetsiy-177 radionuklidining asosiy kamchiliklaridan uning radiokimyoviy unumi 90 dan oshmasligi hamda maqsadli radionuklidining solishtirma radioaktivligi 15-20 Kyuri/mgdan oshmasligi bilan izohlash mumkin. Bundan tashqari, ma‘lum usullar bilan lyutetsiy-177 radionuklidini olishda, 0,5 grammdan ko‘p bo‘lmagan iterbiy-176 bilan boyitilgan boshlang‘ich materialdan cheklangan miqdorda foydalanish tufayli olingan lyutetsiy-177 radionuklidining miqdori juda past bo‘ladi. Yuqorida tavsiflangan usullardan foydalangan holda lyutetsiy-177 radionuklidini ko‘p miqdorda olish uchun xromatografik tozalash usulining ko‘p takrorlanishi tufayli ko‘p vaqt talab etiladi, bu maqsadli radionuklidning texnologik mahsuldorligining pasayishiga va iterbiy-176 bilan boyitilgan qimmatbaho xom ashyoning yo‘qolishiga olib keladi. Shu munosabat bilan, barcha ana shu kamchiliklarni hisobga olgan holda, yuqori solishtirma radioaktivlikga, radiokimyoviy, kimyoviy tozalikga va yuqori texnologik unumdorlikga ega bo‘lgan, radionuklidni ko‘p miqdorda olish imkonini beruvchi tashuvchisiz lutetiy-177 radionuklidini olish usulini ishlab chiqish zarurati tug‘iladi.

**Tadqiqotning ilmiy-tadqiqot ishi bajarilgan ilmiy-tadqiqot muassasining ilmiy-tadqiqot ishlari rejalari bilan bog‘liqligi.** Ilmiy-tadqiqot ishlari O‘zbekiston fanlar akademiyasi Yadro fizikasi instituti qoshidagi “Radiopreparat” Davlat korxonasiining “2010-2020-yillar davomida yangi texnologiyalar yaratish va mavjud texnologiyalarni takomillashtirish” ilmiy-tadqiqot dasturi asosidagi 2013-yil 27-dekabrdagi № 027/13-sonli “Katta miqdorli iterbiy namunasidan yuqori radiokimyoviy unum va yuqori radiokimyoviy tozalik bilan lyutetsiy-177

radioizotopi asosidagi “Tashuvchisiz  $^{177}\text{Lu}$  bilan nishonlangan lyutetsiy xlorid ( $^{177}\text{LuCl}_3$ )” substansiyasini olishning yangi texnologiyasini ishlab chiqish” texnik topshiriqlar doirasida bajarilgan.

**Tadqiqotning maqsadi** yuqori radiokimyoviy, kimyoviy tozalik va yuqori faollikdagi radioaktiv substansiya olish uchun 10 gram hamda undan ortiq makromiqdordagi boyitilgan  $^{176}\text{Yb}$  izotopidan yuqori unum bilan mikro miqdordagi tashuvchisiz  $^{177}\text{Lu}$  radioizotopini ajratishning ekspres usulini yaratishdan iborat.

**Tadqiqot vazifalari:**

barqaror  $^{176}\text{Yb}$  izotopi bilan boyitilib nurlatilgan itterbiy namunasini Hg katodiga  $^{175,176}\text{Yb}^{3+}$  dan  $^{175,176}\text{Yb}^0$  gacha elektrokimyoviy qaytarish uchun namunaning optimal kimyoviy shaklini aniqlash;

makromiqdorli itterbiy namunasini tashuvchisiz lyutetsiy-177 radionuklididan elektrokimyoviy usulda ajratishda ishqorlar ta'sirini o'rganish;

Hg katodida  $^{175,176}\text{Yb}^{3+}$  ni  $^{175,176}\text{Yb}^0$  gacha elektrokimyoviy qaytarish jarayoniga elektrolit tarkibidagi itterbiy konsentratsiyaning ta'sirini o'rganish;

maqsadli lyutetsiy-177 radionuklidi tutgan makro miqdorli itterbiy namunasini Hg katodiga  $^{175,176}\text{Yb}^{3+}$  dan  $^{175,176}\text{Yb}^0$  gacha elektrokimyoviy qaytarib lyutetsiy-177 radionuklidini ajratishning optimal sharoitlarini aniqlash;

elektroliz tugagandan keyin elektrolit eritmasidagi itterbiy qoldiqlari  $^{175,176}\text{Yb}$  va  $^{177}\text{Lu}$  radionuklidini D2EGFK ekstragenti yordamida ekstraksiyaviy tozalash usulini ishlab chiqish;

bir necha gramm miqdordagi nurlatilgan itterbiy namunasidan lyutetsiy-177 radionuklidini yuqori unum, radiokimyoviy va radionuklid tozalikga ega substansiyasini olish texnologiyasini ishlab chiqish;

“Tashuvchisiz  $^{177}\text{Lu}$  radionuklidi bilan nishonlangan lyutetsiy xlorid ( $^{177}\text{LuCl}_3$ )” shaklidagi, substansiyasini ishlab chiqarish reglamenti va sifatini nazorat qilish uchun me'yoriy-texnik hujjatlar ishlab chiqish.

**Tadqiqotning ob'ekti** sifatida Hg katodida itterbiy ionlarini  $^{175,176}\text{Yb}^{3+}$  dan  $^{175,176}\text{Yb}^0$  gacha elektrokimyoviy qaytarish va maqsadli materialni ( $^{175,176}\text{Yb}^{3+}$ ) ekstraksiya usulida tozalash radiokimyoviy sxemalari olingan.

**Tadqiqotning predmetini** makromiqdordagi itterbiydan mikromiqdordagi lyutetsiy-177 radionuklidini ekspres ajratish usullari va shartlari tashkil etadi.

**Tadqiqotning usullari:** Elektroliz, ekstraksiya, ion almashinuv, ekstraksiya va yupqa qatlamli xromatografiya; gamma-spektrometriya va radiometrik tahlil usullari, shuningdek, statistik tahlil usullari.

**Tadqiqotning ilmiy yangiligi** quyidagilardan iborat:

$^{176}\text{Yb}$  barqaror izotop bilan boyitilgan nurlangan itterbiy namunasini simob katodiga maksimal elektrokimyoviy qaytarish uchun optimal kimyoviy formasi ( $^{176}\text{YbCl}_3$ ) va itterbiyning elektrolitlardagi konsentratsiyasi (kaliy sitratli eritma uchun 1,0%, va litiy sitratli eritma uchun 1,5%) tanlangan;

nurlangan  $^{176}\text{Yb}$  namunalarni simob katodiga  $^{175,176}\text{Yb}^{3+}$  dan  $^{175,176}\text{Yb}^0$  gacha elektrokimyoviy qaytarish jarayonida elektrolitlar muhitining optimal pH qiymati 6,0-6,5, optimal harorat esa 0-2 C<sup>0</sup> ekanligi aniqlangan;

elektrolit eritmasidagi itterbiy qoldiqlari  $^{175,176}\text{Yb}$  va  $^{177}\text{Lu}$  radionuklidini tozalashda ekstraksiya va reekstraksiyaning optimal sharoitlari aniqlandi D2EGFK/o-ksilol-HCl Ekstraksiya jarayoni uchun elektrolit eritmasi muhiti

pH=1,0-2,0, reekstraksiya uchun esa kislota konsentratsiyasi 6,0M va undan yuqori bo'lganda eng optimal ekanligi aniqlangan;

10 gramm va undan ortiq miqdordagi nurlatilgan itterbiy namunasidan tashuvchisiz lyutetsiy-177 radionuklidini yuqori unumdorlik (93,5%), radiokimyoviy va radionuklid tozalikga ega substantsiyasini olish texnologiyasi ishlab chiqilgan;

“Tashuvchisiz  $^{177}\text{Lu}$  radionuklidi bilan nishonlangan lyutetsiy xlorid ( $^{177}\text{LuCl}_3$ )” holidagi substantsiyasini ishlab chiqarish reglamenti va sifatini nazorat qilish uchun me'yoriy-texnik hujjatlar ishlab chiqilgan.

**Tadqiqotning amaliy natijalari** quyidagilardan iborat:

$^{177}\text{Lu}$  radionuklidi asosidagi "Tashuvchisiz  $^{177}\text{Lu}$  bilan, lyutetsiy xlorid ( $^{177}\text{LuCl}_3$ )" substantsiyasini seriyali ishlab chiqarish uchun sanoat reglamenti ishlab chiqilgan;

nurlangan namunaning  $^{176}\text{Yb}$  va kaliy sitratining ( $^{176}\text{Yb}:\text{CitK}_3$ ) optimal nisbatlari 1:2, shuningdek, iterbiyning elektrolitik qaytarilish jarayoni uchun maksimal foizli konsentratsiyasi  $^{176}\text{Yb}\leq 1,0\%$  aniqlangan;

nurlangan namunaning  $^{176}\text{Yb}$  va Litiy sitratining ( $^{176}\text{Yb}:\text{CitLi}_3$ ) optimal nisbatlari 1:4, shuningdek, iterbiyning elektrolitik qaytarilish jarayoni uchun maksimal foizli konsentratsiyasi  $^{176}\text{Yb}\leq 1,5\%$  ekani aniqlangan;

$^{177}\text{Lu}$  radionuklidi asosidagi "Tashuvchisiz  $^{177}\text{Lu}$  bilan, Lyutetsiy xlorid ( $^{177}\text{LuCl}_3$ )" substantsiyasiga master fayl (Registratsion Dosye) yaratilib O'zbekiston Respublikasi Sog'liqni saqlash vazirligi huzuridagi Farmatsevtika tarmog'ini rivojlantirish agentligi "Dori vositalari, tibbiy buyumlar va tibbiy texnika ekspertizasi va standartlashtirish davlat markazi» davlat unitar korxonasida ro'yxatdan o'tkazilgan.

**Tadqiqot natijalarining ishonchliligi**

Zamonaviy tadqiqot usullari va o'lchov vositalaridan foydalangan holda eksperimental tadqiqotlar o'tkazish, olingan natijalarni boshqa tadqiqotchilar va ilmiy bo'limlar ma'lumotlari bilan taqqoslash, ko'plab parallel eksperimentlar va tahlillarni o'tkazish, olingan eksperimental natijalarni statistik qayta ishlash orqali tasdiqlanadi.

**Tadqiqot natijalarining ilmiy va amaliy ahamiyati.** Olingan natijalarining ilmiy ahamiyati mikromiqdorli  $^{177}\text{Lu}$  radionuklidini makromiqdorli  $^{176}\text{Yb}$  nurlantirilgan namunadan elektrokimyoviy usulda maksimal ajratish uchun optimal sharoitlarni aniqlash va iterbiy-175,176 qoldiqlaridan lutesiy-177 radionuklidini kation almashinadigan xromatografik usul bilan yakuniy tozalashda optimal o'lchamlarga ega bo'lgan xromatografik kolonka va kation almashinish smolasini tanlandi.

Tadqiqot natijalarining amaliy ahamiyati lyutetsiy-177 radionuklidi asosida tashuvchisiz "Lutetiy xlorid ( $^{177}\text{LuCl}_3$ )  $^{177}\text{Lu}$  bilan radioizotop substantsiyalarini olish texnologiyasini ishlab chiqish va uni ishlab chiqarish uchun sanoat reglamentlarini ishlab chiqib, "Radiopreparat" davlat korxonasi qoshida ishlab chiqarishga joriy etilishi bilan tasdiqlanadi.

**Tadqiqot natijalarining joriy qilinishi.** Lyutetsiy-177, radionuklidi asosida radioizotop substantsiyalar olish texnologiyasini ishlab chiqish bo'yicha olingan natijalarga ko'ra:

Intellektual mulk agentligidan (“Tashuvchisiz lyutetsiy-177 radionuklidini xlorid holda olish usuli” № FAP 01893, 25.12.2020 y) foydali modelga patent olingan. Ixtirodan foydalanish natijasida nurlatilgan  $^{176}\text{Yb}$  makromiqdorlaridan tashuvchisiz, lyutetsiy-177 radionuklidining mikromiqdorlarini ekspress usulida ajratish usuli bilan “Tashuvchisiz  $^{177}\text{Lu}$  asosidagi Lyutetsiy xlorid ( $^{177}\text{LuCl}_3$ )” substansiyasini ishlab chiqarish mumkin bo‘lib, yuqori radiokimyoviy unumdorlikka ega va yuqori radiokimyoviy, kimyoviy tozaligi, yuqori solishtirma radioaktivligini ta’minlagan holda, uni mahalliy va xorijiy tibbiyot klinikalarida keng qo‘llash imkonini beradi, va bu eksport hajmini oshirishni ta’minlovchi omillar hisoblanadi;

Intellektual mulk agentligidan (“Tashuvchisiz lyutetsiy-177 radionuklidini xlorid holda olish usuli” № UZ IAP 7809, 06.09.2024 y.) ixtiro uchun patent olingan. Ixtirodan foydalanish natijasida yuqori radiokimyoviy unumdorlikka, o‘ziga xos faollikka, radiokimyoviy va kimyoviy tozalikka ega bo‘lgan radioaktiv farmatsevtik moddani ishlab chiqarish yo‘lga qo‘yildi;

“Lutetiy xlorid ( $^{177}\text{LuCl}_3$ )  $^{177}\text{Lu}$ , tashuvchisiz” radiofarmatsevtik substansiyasi ko‘plab xorijiy mamlakatlarga (Buyuk Britaniya, Yaponiya, AQSh, Fransiya, Xitoy, Rossiya, Argentina, Turkiya) eksport qilinadi. Kompaniyalar bilan tuzilgan shartnomalar bo‘yicha: CMR Corporation limited (Buyuk Britaniya) Dog. 20.09.2017 y. No CMR-2017; SINMERA MIDDLE EAST AND ASIA FZ-LLC (BAA) 30.03.2023 yildagi SNMR-CNY-2023-son; “Eckert & Zeigler Chemotrade GmbH” (Germaniya) 2023 yil 23 noyabrdagi EX-2024-son; "Institute of Isotopes Co., Ltd." № HUN-2024 (Vengriya) 02.02.2024 dan boshlab yiliga eksport uchun kamida 360 Kyuri mahsulot ishlab chiqaradi. Ushbu patentlar asosidagi texnologiyalarni joriy etish asosida 2022-yil yanvaridan 2024-yil iyuniga qadar umumiy qiymati 26 milliard so‘mdan ortiq radiofarmatsevtik mahsulotlari sotildi.

**Tadqiqot natijalarining aprobatsiyasi.** Tadqiqot natijalari 3 ta respublika va xalqaro ilmiy-amaliy konferensiyalarida muhokama qilindi.

**Tadqiqot natijalarining e‘lon qilinishi.** Tadqiqotning asosiy mazmuni bo‘yicha O‘zbekiston Respublikasi Intellektual mulk agentligidan 1 ta ixtiroga va 1 ta foydali modelga patent olingan, Oliy attestasiya komissiyasining dissertasiyalarning asosiy ilmiy natijalarini chop etish tavsiya etilgan xorijiy ilmiy jurnallarda 2 ta maqola chop etilgan.

## TADQIQOTNING ASOSIY MAZMUNI

**I. O‘zbekiston Respublikasi Intellektual mulk agentligidan “Tashuvchisiz lyutetsiy-177 radionuklidini xlorid holda olish usuli” foydali model uchun patenti (№ IAP 01893, 25.12.2020 y.).**

**Foydalanish sohasi:** Amaliy radiokimyoyo, yadro tibbiyoti.

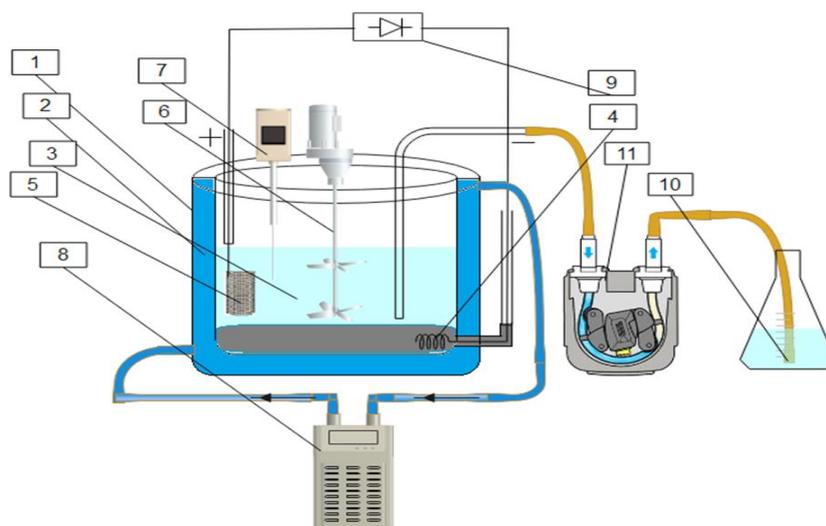
**Vazifasi:** Yuqori darajadagi radiokimyoviy va radionuklid tozalikka ega bo‘lgan tashuvchisiz lyutetsiy -177ni yuqori solishtirma radioaktivlikka ega xlorid ko‘rinishida yetarli katta miqdorda ekspress olishni taminlaydigan usulni yaratish.

**Ixtiro mohiyati:** “Tashuvchisiz lyutetsiy-177 radionuklidini xlorid holda olish usuli” shundan iboratki Itterbiy-176 trixlorid ( $^{176}\text{YbCl}_3$ ) ko‘rinishidagi nurlatilgan namuna tarkibidagi 1,0 g metall holdagi itterbiy hisobidagi namunasi bilan 20,0 ml 0,05M limon kislota eritmasida eritildi, namuna to‘liq erigandan so‘ng radiaktiv eritmaning pH qiymati =6,5 bo‘lguncha KOHning 2,0M eritmasi bilan titrlandi.

Soʻngra eritmaning hajmi inʼektsiya uchun suv yordamida 50 ml ga yetkazildi va Yb-175 va Lu- 177 miqdorini oʻlchash uchun namuna olindi. Elektrolit eritmasi simob katodida  $^{176}\text{Yb}^{3+}$  ionidan metal holidagi  $^{176}\text{Yb}^0$  gacha elekerolitik qaytarishga tayyor. Soʻngra elektrolit eritmasi (10) peristaltik nasos (11) orqali elektrolizyorga quyildi. Elektrolit eritmasi (3) sovutkich (8) yordamida sovutib turildi. Bunda elektrolit eritmasi haroratini +2 dan  $0^{\circ}\text{C}$  gacha doimiy ushlab turish uchun sovutkichda sovutilgan suyuqlik elektrolizyorni sovutuvchi qatlami (2) ichiga solib elektrolit eritmasi aralashtirgich (6) yordamida doimiy aralashtirib turiladi. Elektrolit eritmasi harorati kerakli qiymatga yetgandan soʻng katod (4) va anod (5) ampermetr bilan bogʻlangan reostat orqali 8-10 V kuchlanishli tok manbaiga (9) ulanadi. Elektroliz jarayonida elektrolizyorning katod maydonida elektr tokining zichligi  $50 \text{ mA}/\text{sm}^2$  taʼminlanadi va elektrolit eritmasining muhiti hamda harorati pH-metr (7) yordamida nazorat qilinadi.

Elektroliz qurilmasi shisha qavatga ega - elektrolitlar eritmasini (3) sovutish uchun sovutish qatlami (2) boʻlgan oʻtga chidamli shishadan yasalgan elektrolitik qavat (1), unga shisha trubka mahkamlanadi, u orqali platinali sim bilan biriktiriladi, uni simob katodi (4) orqali elektrolitik elektrolizatorga botiriladi. Anod - toʻrsimon platina elektrodi (5). Elektrolit eritmasi elektr aralashtirgich (6) bilan aralashtiriladi va elektroliz jarayonida elektrolitning pH va harorati pH oʻlchagich (7) bilan oʻlchab turildi. Elektrolitlar eritmasini  $2-5^{\circ}\text{C}$  haroratgacha sovutish termostat-kompressor (Chiller) (8) yordamida  $+2$  dan  $0^{\circ}\text{C}$  gacha haroratli sovutilgan suyuqlikni elektrolizatorning qatlami orqali aylantirilib amalga oshirildi. 8-10 V kuchlanishli tok manbai (9) reostat orqali ampermetrga ulandi. Elektrolit eritmasi (10) elektrolizatorga quyiladi va elektrolizdan soʻng peristaltik nasos (11) orqali chiqariladi.

Quyidagi 1-rasmda tashuvchisiz  $^{177}\text{LuCl}_3$  radionuklidini ishlab chiqarish uchun  $\text{Yb}^{3+}$  ionini metal  $\text{Yb}^0$  holatigacha elektrokimyoviy qaytarish orqali  $^{177}\text{Lu}$  ni  $^{175,177}\text{Yb}$  dan ajratish uchun elektrolizyori qurilmasining umumiy koʻrinishi keltirilgan.



1 – elektrolitik qavat, 2 – sovutuvchi qatlam, 3 – elektrolitlar eritmasi, 4 – platina spiralli simob katodi, 5 – toʻrsimon platinali anod, 6 – elektr aralashtirgich, 7 – pH-metr, 8 – sovutuvchi kompressorli chiller, 9 – tok manbai, 10 – elektrolizdan avvalgi va keyingi elektrolit eritmasi, 11 – peristaltik nasos

**1-rasm. Elektroliz qurilmasi**

Bunday holatda elektroliz 2,5 soat davom etib bu vaqt oralig'ida elektrolit eritmasidan itterbiyning 99% dan ortig'i simob katodga o'tib Hg/Yb amalgamasini hosil qiladi. Elektroliz jarayoni <sup>175,176</sup>Yb va <sup>177</sup>Lu radionuklidlarini o'lchash orqali nazorat qilindi. Jarayon yakunlangandan so'ng elektrolizyor elektr toki manбайдan uzilib elektrolit eritmasining 99% dan ortig'i perestaltik nasos yordamida elektrolizyordan so'rib olindi. So'ngra esa elektrolit eritmasi 6,0 M xlorid kislotasi bilan pH=1.0 gacha titrlanadi va D2EGFK/FT-4 bilan to'ldirilgan qattiq fazali kolonkadan o'tkazildi.

Kolonkadan 0,1M xlorid kislotasi eritmasi o'tkazildi so'ngra <sup>175, 177</sup> Yb qoldiqlari va <sup>177</sup>Lu ni 6,0 M xlorid kislotasi yordamida yuvib olindi. Olingan eritma rotatsion bug'latkichda quruq bo'lguncha quritildi va 0,01M xlorid kislotada eritildi. Olingan eritma 0,3 ml/min tezlikda, Dowex-50X8 kation almashtiruvchi smola bilan to'ldirilgan, xromatografik kolonkaga yuklandi. So'ngra xromatografik kolonka bidistillangan suv bilan yuvildi, va <sup>177</sup>Lu hamda <sup>175,176</sup>Yb alfa-oksiizomoy kislotasi ammoniyli tuzining 0,13 M eritmasi bilan 0,4 ml/min tezlikda 0,05 M dan 1,3 M gacha konsentratsiya gradienti bilan 300 daqiqa ichida elyuatsiya qilindi. <sup>177</sup>Lu tutgan fraktsiyalar 300 minutdan 340 minutgacha yig'ildi. So'ngra <sup>177</sup>Lu tutgan fraktsiyalar eritmasi 6,0 M xlorid kislotasi bilan eritma muhiti pH= 1,0 gacha titrlandi va D2EGFK / FT-4 qattiq ekstragenti bilan to'ldirilgan kolonkaga yuklandi. Xromatografik kolonka 0,1 M xlorid kislotasi eritmasi bilan yuvildi va <sup>177</sup>Lu 6,0 M HCl eritmasi bilan elyuirlandi, eritma rotatsion bug'latkichda quruq qoldiq qolguncha bug'latildi va kerakli miqdordagi 0,04 M HCl eritmasida eritildi. Natijada 10-11 soat ichida <sup>177</sup>Lu 6,8 Kyuri miqdorda, dastlabki radioaktivlikka nisbatan 93% unum bilan olindi, agar 1,0 g itterbiy-176 dan lutetsiy-177 ni faqat xromatografik usulda tozalaganimizda kamida 60 soat vaqt sarflashimizga va vaqtni qisqartirish uchun xromatografik kolonkalar va takrorlashlarni ko'paytirishga to'g'ri kelardi bu esa qimmatbaho boshlang'ich xomashyo materialini yo'qotilishiga olib kelardi, yanii radikimyoviy unumdorlikni pasaytiradi.

Olingan tayyor mahsulot tashuvchisiz <sup>177</sup>Lu radionuklidini elektrolitik va ion almashinish xromatografiyasi yordamida ketma-ket tozalash natijalari 1-jadvalda keltirilgan

### 1-jadval

#### Olingan tashuvchisiz <sup>177</sup>Lu radionuklidini elektrolitik va ion almashinish xromatografiyasi yordamida ketma-ket tozalash natijalarini o'zaro qiyosiy taqqoslash natijalari

Natijalarning tavsiflari	Prototip natijalar	Taklif etilayotgan usul natijalari
Nurlangan namunaning og'irligi Yb-176	1,0 g	1,0 g
Lytetsiy-177 ning dastlabki aktivligi	7300 mCi	7300 mCi
Itterbiy-175 ning dastlabki aktivligi	1600 mCi	1600 mCi
Itterbiyning simob katodga qaytarilishi %	-	1580 mCi 99,0%
Xromatografik tozalashdan so'ng tayyor lyutetsiy-177 izotopining aktivligi	6205 mCi	6752 mCi
Yakuniy mahsulotning radiokimyoviy unumi, %	85	92.5
Radikimyoviy tozalik %	≥99,9%	≥99,9%
Solishtirma radioaktivlik, Ci/g	92000	92000
Jarayonga sarflanadigan vaqt	66,7 soat	10 soat

Olingan natijalardan ko‘rinib turibdiki, jadvalda ko‘rsatilgandek, 1,0 g nurlatilgan boshlang‘ich xomashyo materialini faqat ion almashinuv xromotografiyasi bilan ajratishda, birinchidan xromotografik jarayonlarining o‘n marta takrorlanishi tufayli yakuniy mahsulot unumi 85% gacha kamayadi, ikkinchidan ushbu usulning eng muhim kamchiligi bu jarayonni uzoq vaqt davom etishi hamda shu davr mobaynida jarayonni doimiy monitoringni talab qilishi yani 1,0 g nurlatilgan materialdan yakuniy mahsulotni ajratib olish uchun 67 soat vaqt sarflanadi. Nurlatilgan namunadagi itterbiyning simob katodiga optimal qaytarilishini aniqlash maqsadida itterbiyning elektrokimyoviy qaytarish tezligi aniqlandi.



Simob katodida itterbiy -175,176 ni qaytarilish jarayonining natijalari 2-jadvalda keltirilgan.

**2-jadval**

**Simob katodida <sup>175,176</sup>Ybni qaytarilish jarayonining natijalari**

Xarakteristik nomlar	Aktivlik <sup>175</sup> Yb, mCi /ml	Aktivlik <sup>177</sup> Lu, mCi /ml
Boshlang‘ich radionuklidlarning hajmiy radioaktivligi	32	146
30 daqiqa elektrolizdan keyingi elektrolitdagi radionuklidlar miqdori	17,4	146
1,0 soat elektrolizdan keyingi elektrolitdagi radionuklidlar miqdori	7,6	146
1,5 soat elektrolizdan keyingi elektrolitdagi radionuklidlar miqdori	2,7	146
2,0 soat elektrolizdan keyingi elektrolitdagi radionuklidlar miqdori	0,09	146
2,5 soat elektrolizdan keyingi elektrolitdagi radionuklidlar miqdori	0,018	146
3,0 soat elektrolizdan keyingi elektrolitdagi radionuklidlar miqdori	0,016	146

Jadvaldagi tajriba natijalaridan ko‘rinib turibdiki, itterbiy Yb<sup>3+</sup> holatdan Yb<sup>0</sup> holatigacha simob katodiga miqdoriy elektrolitik qaytarilib cho‘ktirilish vaqti 2,5 soatni tashkil qiladi. Elektrokimyoviy jarayonga elektrolit eritmaning pH va elektrolitlar haroratining ta’siri o‘rganildi. Elektrolit eritmaning pH muhiti va haroratining o‘zgarishi bilan simob katodida itterbiy 175,176 ni elektrokimyoviy qaytarish jarayonining natijalari 3-jadvalda keltirilgan.

**3-jadval**

**Elektrokimyoviy jarayonga elektrolit eritmasining pH muhiti va elektrolit eritmasi haroratining ta’siri**

Elektrolitning pH ko‘rsatkichi	Elektrokimyoviy qaytarish jarayoni <sup>175,176</sup> Yb <sup>3+</sup> /Yb <sup>0</sup> , %	Elektrolitning temperaturasi, C <sup>0</sup>	Elektrokimyoviy qaytarish jarayoni <sup>175,176</sup> Yb <sup>3+</sup> /Yb <sup>0</sup> , %
2-3	≥ 20 %	20-25	≥ 15 %
4-5	≥ 80 %	10-15	≥ 52 %
<b>6-6,5</b>	<b>≥ 99 %</b>	<b>5</b>	<b>≥ 90 %</b>
6,5-7	≤ 99 %	<b>2</b>	<b>≥ 99 %</b>
7,5-8	≤ 80 %	<b>0</b>	<b>≥ 99 %</b>

3-jadvaldan ko‘rinib turibdiki  $^{175,176}\text{Yb}^{3+}/\text{Yb}^0$  ning elektrokimyoviy qaytarilishida elektrolitning past kislotali muhitida hamda elektrolitning pH muhiti qiymati 4-5 bo‘lganda simob katodiga itterbiyning elektrokimyoviy qaytarilib cho‘kish foizi mos ravishda 20% va 80% dan oshmaydi. Elektrolit past ishqoriy muhitida ya’ni elektrolit muhitining pH qiymati 7,5-8,0 atrofida bo‘lganda itterbiyning simob katodiga elektrokimyoviy qaytarilib cho‘kishi 80% dan oshmaydi. Buning sababi shundaki ehtimol elektrolit muhitning pH qiymati past bo‘lganda simob katodiga elektrokimyoviy qaytarilib cho‘kkan itterbiyning bir qismi qayta erib elektrolitga o‘tadi. Elektrolit muhitining pH qiymati oshganda ya’ni pH=7,5-8,0 bo‘lganda esa  $\text{Yb}^{3+}$  ionlari amorf cho‘kma hosil qila boshlaydi, bu esa o‘z navbatida itterbiyni simob katodiga elektrokimyoviy qaytarilish jarayoniga monelik qilib murakkablashtiradi. Itterbiyni simob katodiga elektrokimyoviy qaytarilish jarayoni uchun eng optimal sharoit elektrolit muhitining pH qiymati 6-6,5 ligi aniqlandi.  $^{175,176}\text{Yb}^{3+}/\text{Yb}^0$  simob katodiga elektrokimyoviy qaytarilib qaytarilish jarayonining optimal temperaturasi +2 dan 0 °C gacha bo‘lgan holat hisoblanadi.

Shunday qilib tavsiya etilgan foydali model usuli nazariy hisoblab topilgan solishtirma radioaktivlikga yaqin bo‘lgan, yuqori radiokimyoviy hamda radionuklidli toza lyutetsiy-177 radionuklidini xlorid holda olishga imkon berdi. Foydali modelda tavsiya etilgan usul ishlab chiqarishga to‘liq joriy qilingan va yuqori sifatli mahsulot xorijiy istemolchilarga eksport qilinmoqda.

## **II. O‘zbekiston Respublikasi Intellektual mulk agentligidan “Tashuvchisiz lyutetsiy-177 radionuklidini xlorid holda olish usuli” ixtiro uchun patenti (UZ IAP 7809, 06.09.24).**

**Foydalanish sohasi:** Amaliy radiokimyoy, yadro tibbiyoti

**Vazifasi:** 10 gramdan ortiq makromiqdordagi boyitilgan  $^{176}\text{Yb}$  izotopidan yuqori unum bilan mikro miqdordagi tashuvchisiz  $^{177}\text{Lu}$  radioizotopini ajratishning ekspres usulini yaratish va bir vaqtning o‘zida dastlabki nurlantirilgan xomashyoni minimal yo‘qotish bilan ishlab chiqarish mahsuldorligini oshirish orqali yuqori radiokimyoviy, kimyoviy tozalik va yuqori aktivlikni ta’minlash, shuningdek, steril apirogenni radioaktiv substansiya olish.

**Ixtiro mohiyati:** Tashuvchisiz lyutetsiy-177 radionuklidini xlorid holda olish usuli” shundan iboratki 10 g barqaror Itterbiy-176 trixlorid ( $^{176}\text{YbCl}_3$ ) shaklidagi (itterbiy-176 bilan 99,45% boyitilgan) kvarts ampula 5 kun davomida issiq energiyali neytronlar oqimida  $8 \times 10^{13} \text{ n/sm}^{-2}\text{s}^{-1}$  nurlantiriladi. Nurlangandan keyin namuna 300 ml 0,42 M limon kislota eritmasida eritiladi, namuna to‘liq erigandan so‘ng radiaktiv eritmaning pH qiymati =6,0 bo‘lguncha LiOH ning 2.0 M eritmasi bilan titrlandi. So‘ngra eritmaning hajmi bidistillangan suv yordamida 650 ml ga yetkazildi va Yb-175 va Lu-177 miqdorini o‘lchash uchun namuna olinadi (4-jadvalda keltirilgan).

### **4-jadval**

#### **Lu-177 va Yb-175 radionuklidlarining hajmiy va umumiy radioaktivligini o‘lchash natijalari**

Hajmiy aktivligi	Lu-177, mCi /ml	Yb-175, mCi /ml
	89,23	20,67
Umumiy aktivligi	58,0 Ci	13,44 Ci

Shu tarzda tayyorlangan elektrolit eritmasidagi ( $\text{Li}_3\text{Cit}$ ) Lutetsiy-177 radionuklidini itterbiyning asosiy massa miqdoridan ajratish uchun elektroliz jarayoni amalga oshiriladi. Elektrolit eritmasi simob katodida  $^{176}\text{Yb}^{3+}$  ionidan metal holidagi  $^{176}\text{Yb}^0$  gacha elekerolitik qaytariladi va simob katodda itterbiyli amalgama  $\text{Hg}^{176,175}\text{Yb}^0$  hosil bo'ladi

Elektroliz jarayonida elektrolizyorning katod maydonida elektr tokining zichligi  $50\text{mA}/\text{cm}^2$  ta'minlanadi va elektrolit eritmasining muhiti hamda harorati pH-metr yordamida nazorat qilinadi. Bunday holatda elektroliz 2,0 soat davom etib bu vaqt oralig'ida elektrolit eritmasidan itterbiyning 97% va undan ortiq qismi Hg/Yb amalgamasini hosil qiladi. Elektroliz yakunlangandan so'ng elektrolit eritmasining 99 % dan ortiq miqdori perestaltik nasos yordamida elektrolizyordan so'rib olindi. So'ngra esa elektrolit eritmasi 6,0 M xlorid kislotasi eritmasi bilan  $\text{pH}=1,0$  gacha titrlandi va D2EGF/orto ksiloldagi 200 ml 0,5 molyarli eritmasi bilan uch marta ekstraksiya qilindi. Har bir ekstraksiya jarayoni kamida besh daqiqa amalga oshirildi. Ekstraksiya tugagandan keyin  $^{177}\text{Lu}$  va  $^{175,176}\text{Yb}$  qoldiqlari 100 ml 6,0 M HCl eritmasi bilan uch marta reekstraksiya qilindi va aylanadigan bug'latgichda quruq holatga kelguncha bug'latildi.  $^{177}\text{Lu}$  va qolgan  $^{175,176}\text{Yb}$  radionuklidlarini tutgan  $\approx 0,268$  gramm quruq qoldiq 20 ml limon kislotada eritildi va 2,0 M LiOH eritmasi bilan  $\text{pH} 6,0$  gacha titrlandi va elektrolit eritmasi hajmi bidistillangan suv bilan 50 ml ga yetkazildi,  $^{175}\text{Yb}$  va  $^{177}\text{Lu}$  radionuklidlarining dastlabki radioaktivligini o'lchash uchun alikvota olindi (5-jadvalda keltirilgan).

### 5-jadval

#### Lu-177 va Yb-175 radionuklidlarining hajmiy va umumiy radioaktivligini o'lchash natijalari

Hajmiy aktivligi	Lu-177, mCi /ml	$^{175}\text{Yb}$ , mCi /ml
		1148
Umumiy aktivligi	57,4 Ci	0,36 Ci
		0,268 g $^{176}\text{Yb}$ Ci

Keyinchalik, elektrolitlar eritmasi elektrolizyorga perestatik nasos orqali quyildi va simob katodida 1,0 soat davomida yuqorida keltirilgan usulda elektroliz qilindi. Bu vaqt ichida 94% dan ortiq itterbiy ionlari  $^{176,175}\text{Yb}^{3+}$  simob katodga qaytarildi. Elektrolit eritmasi tushirilgandan so'ng, 6,0 M HCl eritmasi bilan  $\text{pH} 1,0$  gacha titrlandi, eritmadagi  $^{177}\text{Lu}$  radionuklidi va  $^{175,176}\text{Yb}$  qoldiqlari dastlabki massaning 0,16% dan kam bo'lgan miqdorni tashkil qildi ba D2EGF/ orto ksiloldagi 10 ml 0,5 molyarli eritmasi bilan uch marta ekstraksiya qilindi. Ekstraksiya tugagandan keyin  $^{177}\text{Lu}$  va  $^{175,176}\text{Yb}$  qoldiqlari 6,0 M HCl eritmasi bilan uch marta reekstraksiya qilindi va aylanadigan bug'latgichda quruq bo'lgunga qadar bug'latildi.  $^{175,176}\text{Yb}$  va  $^{177}\text{Lu}$  tutgan 0,016 gramga yaqin quruq qoldiq 10 ml 0,01 M HCl da eritilib  $^{175}\text{Yb}$  va  $^{177}\text{Lu}$  radionuklidlarning radioaktivligi o'lchandi (6-jadvalda keltirilgan).

Olingan eritma DOWEX-50x8 kation almashinish smolasi bilan to'ldirilgan, 0,1 M ammoniy xlorid eritmasi bilan oldindan ishlov berilib, ikki marta bidistillangan suv bilan yuvilgan xromatografik kolonkaga yuklandi. Kolonkadagi  $^{177}\text{Lu}$  va  $^{175,176}\text{Yb}$  alfa-oksiizomoy kislotasi ammoniyli tuzining 0,13 M eritmasi bilan 0,4 -0,6 ml/min tezlikda 300 daqiqa davomida 0,01 M dan 0,13 M gacha konsentratsiya oralig'ida gradiyent rejimida elyuatsiya qilindi.

**6-jadval**

**Lu-177 va Yb-175 radionuklidlarining hajmiy va umumiy radioaktivligini o'lchash natijalari**

Hajmiy aktivligi	Lu-177, mCi /ml	Yb-175, mCi /ml
	5682,6	7,2
Umumiy aktivligi	56,83 Ci	0,0216 Ci
		0,016g, <sup>176</sup> Yb

<sup>177</sup>Lu tutgan fraksiyalar 280 minutdan 340 minutgacha yig'ildi. So'ngra <sup>177</sup>Lu eritmasi 6,0 M xlorid kislotasi bilan eritma muhiti pH = 1,0 gacha yetkazildi va D2EGFK / FT-4 qattiq ekstragentli kolonkaga yuklandi. Xromatografik kolonka 0,1 M xlorid kislota eritmasi bilan yuvildi va <sup>177</sup>Lu 6,0 M HCl eritmasi bilan elyuatsiya qilindi, eritma rotatsion bug'latgichda quruq qoldiq qolguncha bug'latildi va kerakli miqdordagi 0,04 M HCl eritmasida eritildi.

Natijada, radionuklidning radioaktiv parchalanishini hisobga olgan holda, 52,2 Ci <sup>177</sup>Lu radionuklidini olishga erishildi va bunda texnologik unum 93% dan ortiqni tashkil qildi. Prototip usulida esa tashuvchisiz <sup>177</sup>Lu ni 10,0 g itterbiy-176 dan ajratishda namunani har biri 1,0 g dan 10 qismga bo'linadi. Bu jarayon taxminan 30-35 soat vaqt talab qiladi. Elektrolitik va ion almashinish xromatografiyasi orqali ketma-ket tozalash natijasida olingan tashuvchisiz <sup>177</sup>Lu radionuklidining xususiyatlari 7-jadvalda keltirilgan.

**7- jadval**

**Turli usullarda olingan tashuvchisiz <sup>177</sup>Lu radionuklidining qiyosiy taqqoslash natijalari**

Umumiy tavsiflar	Prototip usul natijalari	Taklif etilayotgan usul natijalari
<b>Nurlangan materialning og'irligi Yb-176</b>	1,0 g	10,0 g
<b>Nurlanish vaqti va oqimi</b>	4 kun, 1×10 <sup>14</sup> n/sm <sup>2</sup> ×s	5 kun, 3-5×10 <sup>13</sup> n/sm <sup>2</sup> ×s
<b>Liyutetsiy-177 ning dastlabki aktivligi</b>	7,3 Ci	58 Ci
<b>Itterbiy-175 ning dastlabki aktivligi</b>	1,6 Ci	13,44 Ci
<b>Birinchi elektrolitik qaytarilishda simob katodga qaytarilgan <sup>175</sup>Yb/Ci, <sup>176</sup>Yb/gram miqdori, %</b>	1,58 Ci <sup>175</sup> Yb, 0,99 gramm <sup>176</sup> Yb 99,0%	13,17 Ci <sup>175</sup> Yb, 9,7 gramm <sup>176</sup> Yb >97,0%
<b>Ikkinchi elektrolitik qaytarilishda simob katodga qaytarilgan <sup>175</sup>Yb/Ci, <sup>176</sup>Yb/gram miqdori, %</b>	-	0,338 Ci >94%
<b>Qolgan <sup>176</sup>Yb miqdori, g</b>	0,01	0,016
<b>Ion almashinish xromatografiyasi usulida tozalangan tayyor mahsulot radioaktivligi <sup>177</sup>Lu</b>	6,79 Ci	52,2 Ci
<b>Tayyor mahsulotning (<sup>177</sup>Lu) texnologik unumi, %</b>	≥92,5	≥93
<b>Radiokimyoviy tozalik, %</b>	≥99,9%	≥99,9%
<b>Solishtirma radioaktivlik, Ci/mg</b>	92,0	92,0
<b>Sarflangan vaqt</b>	10 soat	14 soat

Olingan natijalardan ko'rinib turibdiki, tashuvchisiz <sup>177</sup>Lu radionuklidini 10 gramm nurlangan itterbiy-176 namunasidan tavsiya etilgan usul bo'yicha ajratib olinganda prototip usulga nisbatan 7 marta kam vaqt sarflanadi va bu bilan qimmatli mahsulotning radioaktiv parchalanish hisobiga kamayishining oldi olinadi. Bundan tashqari 10 ta 1 gramlik namuna bilan ishlash o'rniga 1 ta ish jarayonida ajratish

xom ashyo va ish vaqtining kamayishi hisobiga mahsulot tannarhini kamaytiradi. Elektrolitlar tarkibi va elektroliz rejimini o‘rganish uchun simob katodida  $^{175,176}\text{Yb}^{3+}$  ionlarini  $^{175,176}\text{Yb}^0$  gacha elektrolitik qaytarilishiga litiy sitrat va kaliy sitratning ta’siri o‘rganildi. Tajriba natijalari 8-jadvalda keltirilgan.

### 8-jadval

#### Elektrokimyoviy qaytarish jarayonida elektrolit tarkibidagi litiyli yoki kaliyli limon kislotatuzlarini elektrolitik ajratilish jarayoniga ta’siri

Elektroliz vaqti daqiqa	Elektrolit $\text{Li}_3\text{Cit}$ pH=6,0		Qaytarilish $^{175,176}\text{Yb}^{3+}/^{175,176}\text{Yb}^0$		Elektrolit $\text{K}_3\text{Cit}$ , pH=6,5		Qaytarilish $^{175,176}\text{Yb}^{3+}/^{175,176}\text{Yb}^0$	
	Hajmiy aktivlik		Katod, % $^{175,176}\text{Yb}/\text{Hg}$	Anod, % $^{175,176}\text{Yb}^{3+}$	Hajmiy aktivlik		Katod, % $^{175,176}\text{Yb}/\text{Hg}$	Anod, % $^{175,176}\text{Yb}^{3+}$
	$^{175,176}\text{Yb}^{3+}$	$^{177}\text{Lu}$			$^{175,176}\text{Yb}^{3+}$	$^{177}\text{Lu}$		
0	20,67	89,23	0	100,0	21,07	90,06	0	100
10	16,21	89,24	21,55	78,45	19,45	90,08	7,65	92,35
20	12,88	89,22	37,64	62,36	18,22	90,06	13,65	86,56
30	11,08	89,23	46,38	53,62	16,94	90,04	19,57	80,43
40	9,61	89,22	53,46	46,54	15,21	90,04	27,83	72,17
50	8,01	89,2	61,24	38,76	11,53	90,03	45,28	54,72
60	6,16	89,21	70,16	29,84	8,46	90,01	59,84	40,16
70	4,38	89,24	78,77	21,23	7,72	90,01	63,35	36,65
80	3,23	89,21	84,35	15,65	6,57	90,00	68,81	31,19
90	2,02	89,23	90,1	9,82	5,82	90,01	72,37	27,63
100	1,35	89,21	93,46	6,54	4,79	90,00	77,25	22,75
110	0,90	89,2	95,62	4,38	3,42	89,98	83,74	16,26
120	0,56	89,18	97,27	2,73	2,61	89,97	87,58	12,42
130	0,46	89,20	97,73	2,27	2,29	89,96	89,14	10,86
140	0,40	89,21	98,04	1,96	2,0	89,98	90,48	9,52
150	0,32	89,20	98,42	1,58	1,76	89,98	91,62	8,38
160	0,28	89,22	98,63	1,37	1,53	88,96	92,75	7,25
170	0,27	89,20	98,68	1,32	1,42	88,94	93,24	6,76
180	0,26	89,21	98,72	1,28	1,16	88,92	94,47	5,53

Ko‘rinib turibdiki, lutetsiy-177 radionuklidini maqsadli material itterbiy-176 ning asosiy massa miqdoridan elektrokimyoviy qaytarilish yo‘li bilan ajratish uchun limon kislotali litiyli tuzi ( $\text{Li}_3\text{Cit}$ ) tanlab olindi sababi simob katodda  $^{175,176}\text{Yb}^{3+}/^{175,176}\text{Yb}^0$  qaytarilish jarayonida  $^{175,176}\text{Yb}^{3+}$  ionlarini metal holiga qaytarishga  $^{175,176}\text{Yb}^0$  va amalgama hosil qilishga ( $^{175,176}\text{Yb}/\text{Hg}$ ) ikki soat vaqt sarflandi. Bunda itterbiy-176 ning 97,3% miqdori qaytarildi, bu esa optimal vaqt hisoblanadi. Elektrolit sifatida kaliy sitrat tuzini ( $\text{K}_3\text{Cit}$ ) ishlatganimizda esa  $^{175,176}\text{Yb}^{3+}$  ionlarining qaytarilishi 87,6% ni tashkil qildi. Elektrolit sifatida  $\text{Li}_3\text{Cit}$  dan foydalanganimizda simob katodida  $^{175,176}\text{Yb}^{3+}$  ning tez va miqdoriy elektrokimyoviy qaytarilishi quyidagicha tushuntiriladi. Elektrolit eritmaning muhiti pH = 6,0; elektrod potentsialining qiymati  $E_{\text{O}Li^+/\text{Li}} = -3,0$  shuningdek  $\text{Li}_3\text{Cit}$  elektrolitidan foydalanish, limon kislotasining itterbiy-176 ga nisbati  $176\text{Yb}:\text{Cit}$  1:2,2 bo‘lganda  $^{175,176}\text{Yb}^{3+}$  ionlarining  $^{175,176}\text{Yb}^0$  gacha qaytarilish jarayoni tez ketadi. Prototip holatda 10 gramm va undan ortiq og‘irlikdagi maqsadli materialdan foydalanganda,  $^{175,176}\text{Yb}^{3+}$  ionlarini  $^{175,176}\text{Yb}^0$  metall holatiga qaytarish uchun 3 soatdan ortiq vaqt sarflandi va qaytarilish jarayoni 95% dan oshmaydi.

Itterbiyning asosiy massa miqdorini elektrokimyoviy kamaytirgandan so‘ng, elektrolitlar eritmasidagi qolgan itterbiy va lutetsiy-177 radionuklidini tozalash va konsentrlash kerak. Buning uchun D2EGFK ning o-ksiloldagi 0,5 M eritmasi bilan elektrolit eritmasidagi itterbiy qoldig‘i va lutetsiy-177 radionuklidi ekstraksiya

qilinadi, so'ngra xlorid kislota eritmasida qayta reekstraksiya jarayoni amalga oshiriladi (9 -10-jadvallar).

### 9- jadval

#### Elektrolit eritmasidagi itterbiy qoldiqlari $^{175,176}\text{Yb}$ va $^{177}\text{Lu}$ radionuklidini 0,5 M D2EGFK ning o-ksiloldagi eritmasi bilan ekstraksiya qilish natijalari

	Ekstraksiya 0,5 M D2EGFK				Ekstraksiya 0,5 M D2EGFK				Ekstaksiya 0,5 M D2EGFK			
	I-bosqich		II-bosqich		III-bosqich							
Solishtirma xajmiy radioaktivlik, mCi/ml	Suvli faza 650 ml		Organik faza 200 ml		Suvli faza 650 ml		Organik faza 200 ml		Suvli faza 650 ml		Organik faza 200 ml	
	$^{175}\text{Yb}$	$^{177}\text{Lu}$	$^{175}\text{Yb}$	$^{177}\text{Lu}$	$^{175}\text{Yb}$	$^{177}\text{Lu}$	$^{175}\text{Yb}$	$^{177}\text{Lu}$	$^{175}\text{Yb}$	$^{177}\text{Lu}$	$^{175}\text{Yb}$	$^{177}\text{Lu}$
	0,56	89,18	1,35	214,5	0,15	22,9	0,41	64,1	0,02	3,2	0,05	8,4
Umumiy radioaktivlik, Ci	0,364	57,97	0,269	42,89	0,095	14,9	0,082	12,8	0,013	2,1	0,01	1,68
Foiz, %	100%		74%		86%				80%			

Uchta ekstraksiya bosqichidan keyin olingan radionuklidlarning umumiy miqdori  $^{175}\text{Yb}= 0,361\text{Ci}$  (99,17%),  $^{177}\text{Lu}=57,41\text{ Ci}$  (99,0%)

Elektrolit eritmasidagi itterbiy qoldiqlari  $^{175,176}\text{Yb}$  va  $^{177}\text{Lu}$  radionuklidini 0,5 M D2EGFK ning o-ksiloldagi eritmasi yordamida uch marta ekstraksiya qilish natijalari shuni ko'rsatdiki, birinchi ekstraksiya bilan 74%, Ikkinchi ekstraksiya 86,0% va oxirgi uchinchi ekstraksiyada 80% tashuvchisiz  $^{177}\text{Lu}$  radionuklidi qoldiq  $^{175,176}\text{Yb}$  olinadi va jami 57,97 Ci  $^{177}\text{Lu}$  dan 57,37 Ci olinadi va ekstraksiya foizi elektrolitlar umumiy aktivligining 99 % ni tashkil qiladi.

### 10- jadval

#### 6,0 M HCl eritmasi bilan 0,5 M D2EGFK ning o-ksiloldagi eritmasidan itterbiy qoldiqlari $^{175,176}\text{Yb}$ va $^{177}\text{Lu}$ radionuklidini qayta reekstraksiya qilish

	Reekstraksiya 6,0 M HCl							
	I-bosqich				II-bosqich		III-bosqich	
Solishtirma xajmiy radioaktivlik, mCi/ml	0,5 M D2EGFK 300 ml		Faza 6,0 M HCl 100 ml		Faza 6,0 M HCl 100 ml		Faza 6,0 M HCl 100 ml	
	$^{175}\text{Yb}$	$^{177}\text{Lu}$	$^{175}\text{Yb}$	$^{177}\text{Lu}$	$^{175}\text{Yb}$	$^{177}\text{Lu}$	$^{175}\text{Yb}$	$^{177}\text{Lu}$
	1,2	191,23	2,73	436,0	0,76	121,7	0,078	12,53
Umumiy radioaktivlik, mCi	360	57370	273,6	43601	76,37	12172	7,9	1253,6
Foiz	≈100%		76%		88,4		78,5	

Qayta ekstraksiya qilishning uch bosqichidan keyin olingan radionuklidlarning umumiy miqdori  $^{175}\text{Yb}= 359\text{ mCi}$  (99,2%),  $^{177}\text{Lu}=56892,8\text{ mCi}$  (99,1%)

11-Jadvaldan ko'rinib turibdiki 6,0 M HCl eritmasi bilan 0,5 M D2EGFK ning o-ksiloldagi eritmasidan itterbiy qoldiqlari  $^{175,176}\text{Yb}$  va  $^{177}\text{Lu}$  radionuklidini qayta reekstraksiya qilish foizi 99,2 % ni tashkil etdi.

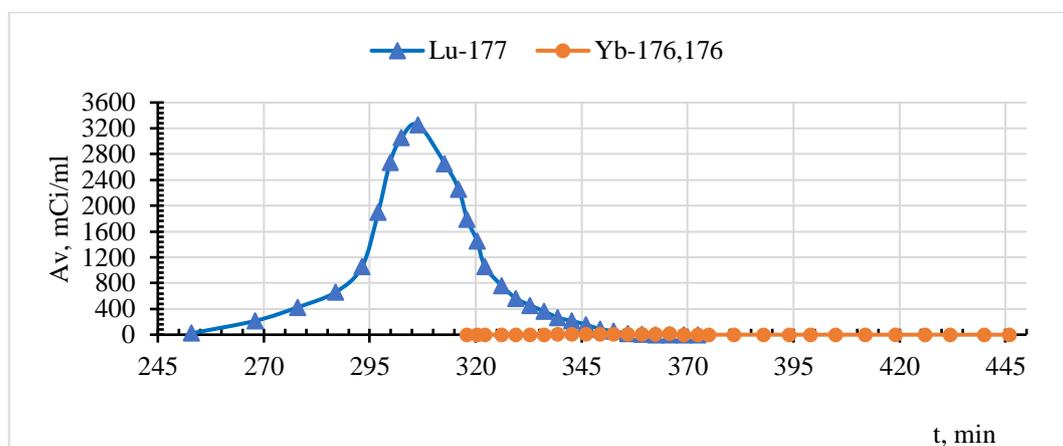
Shunday qilib, tashuvchisiz  $^{177}\text{Lu}$  radionuklidini va elektrolitlar eritmasidan qoldiq  $^{175,176}\text{Yb}$  ni ekstraksiya bilan tozalash va ekstragentdan 6,0 M HCl eritmasi bilan qayta reekstraksiyalashda tozalash foizi jami 98,4% ni tashkil etadi, bu esa  $^{177}\text{Lu}$  maqsadli radionukliddan  $^{175,176}\text{Yb}$  massa miqdoridagi qoldiqlarni maksimal darajada ajratish va qayta tozalash qayta elektroliz uchun elektrolit eritmasini

tayyorlashni va oxir-oqibat DOWEX-50x8 kation almashinish smolasi yordamida xromatografik usul bilan yakuniy tozalashni ta'minlaydi.

Tajriba natijalari shuni ko'rsatadiki, Simob katodda  $^{175,176}\text{Yb}^{3+}/^{175,176}\text{Yb}^0$  ni elektrokimyoviy kamaytirish yo'li bilan  $^{176}\text{Yb}$  maqsadli material qoldiqlaridan tashuvchisiz  $^{177}\text{Lu}$  radionuklidini maksimal miqdorda ajratishda limon kislotasi va itterbiyning massa nisbati  $^{175,176}\text{Yb}$  / Cit 1:4 holatda eng maquli deb tanlandi. Bunda 60 daqiqa davomida itterbiyning qaytarilishi 94% ni tashkil qildi.

Itterbiy-176 qoldiqlaridan tashuvchisiz lyutetsiy-177 radionuklidini zarracha o'lchamlari 200-400 mesh bo'lgan Dowex-50X8 kation almashinish smolasi bilan to'ldirilgan xromatografik kalonka yordamida yakuniy tozalash jarayonida ajratish samaradorligiga alfa-oksiizomoy kislotasi ammoniyli tuzining eluant konsentratsiyasi, gradienti rejimi va oqish tezligi gradientining ta'siri o'rganildi.

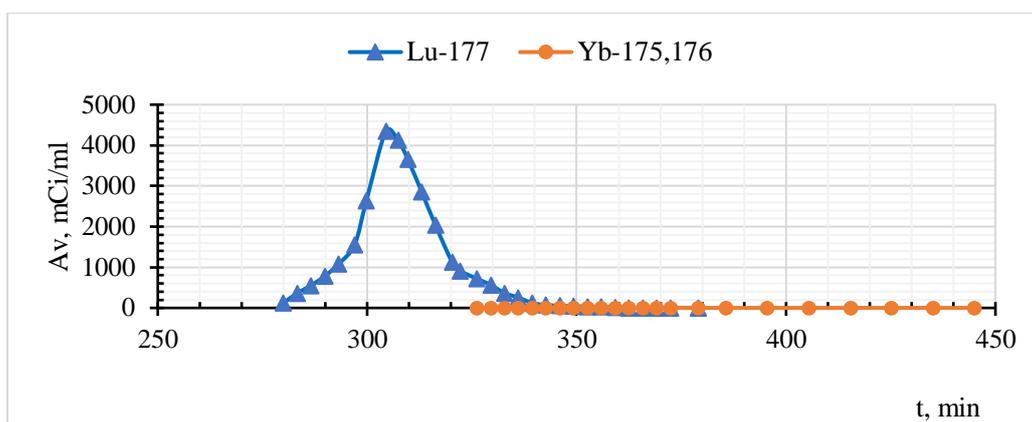
Tashuvchisiz  $^{177}\text{Lu}$  radionuklidi va  $^{175,176}\text{Yb}$  ning alfa-oksiizomoy kislotasi bilan turli elyuent konsentratsiyasi gradientlari va eluatsiya tezligi gradientlari bilan eluatsiya profili 2,3-rasmlarda ko'rsatilgan.



**2-Rasm.** Xromatografik kolonkadan  $^{177}\text{Lu}$  va  $^{175,176}\text{Yb}$  ni 0,05 M dan 0,13 M gacha konsentratsiyali alfa-oksiizomoy kislotasi eritmasi bilan gradient rejimida elyuirilish egrisi

2-rasmdan ko'rinib turibdiki Dowex-50X8 kation almashinish smolasidan foydalangan holda,  $^{177}\text{Lu}$  radionuklididan  $^{175,176}\text{Yb}$  ni ajratib olishda alfa-oksiizomoy kislotaning 0,05 M dan 0,13 M konsentratsiyadagi gradient bilan 0,6 ml / min tezlikda 350 daqiqa davomida eluatsiya qilinganda, massa nisbati  $^{177}\text{Lu} : ^{175,176}\text{Yb}$  1:35, massasi 16,0 mg va aktivligi 50,0 Ci dan ortiq bo'lgan namunaning ajralish foizi 83,5 % ni tashkil qildi.

3- rasmdan shuni ko'rish mumkinki Dowex-50X8 kation almashinish smolasidan foydalangan holda,  $^{177}\text{Lu}$  radionuklididan va  $^{175,176}\text{Yb}$  ni ajratishda alfa-oksiizomoy kislotaning 0,01 M dan 0,13 M konsentratsiyadagi gradient bilan 0,4-0,6 ml/min tezlikda 350 daqiqa davomida eluatsiya qilinganda, massa nisbati  $^{177}\text{Lu} : ^{175,176}\text{Yb}$  1:35, massasi 16 mg va aktivligi 50 Ci dan ortiq bo'lgan namunaning ajralish foizi 93,5%ni tashkil qildi. Shunday qilib, barcha taklif qilingan operatsiyalar va ularni amalga oshirish usullarining ma'lum xususiyatlar prototip usulga nisbatan muammoni samarali hal qilishni va "Tashuvchisiz  $^{177}\text{Lu}$  bilan, Lyutetsiy xlorid ( $^{177}\text{LuCl}_3$ )" substansiyasi olishni ta'minlaydi.



**3-Rasm.** Xromatografik kolonkadan  $^{177}\text{Lu}$  va  $^{175,176}\text{Yb}$  ni 0,01 M dan 0,13 M gacha konsentratsiyali alfa-oksizomoy kislotasi eritmasi bilan gradiyent rejimida elyuirash egrisi

11-jadvalda “Luyutetsiy  $^{177}\text{Lu}$ ” substansiyasining xorijiy ishlab chiqaruvchilarning mahsulotlari bilan qiyosiy tavsifi keltirilgan.

**11-jadval**  
**“Luyutetsiy xlorid ( $^{177}\text{LuCl}_3$ ) holdagi, tashuvchisiz  $^{177}\text{Lu}$ ” radionuklidining ning prototip usuli va xorijiy ishlab chiqaruvchilarning shunga o‘xshash mahsulotlari bilan qiyosiy tavsifi**

Xususiyatlari	“Radiopreparat” DK	ITM Medical Zisotopes GmbH Isotopen Technologien München AG	«LutaPol» Polatom, Polsha
Nurlatilgan dastlabki namuna tarkibidagi $^{177}\text{Lu}$ ga nisbatan radiokimyoviy maxsulot unumi, %	> 90	-	-
Hajmiy radioaktivlik, mCi/ml	3000	0,97-1,19	25-1000
Solishtirma radioaktivlik, Ci/mg	$\geq 98,0$	$\geq 81,0$	$\geq 13,5$
pH	1,37-1,4	1-2	
Radiokimyoviy tozalik, %	99,9%	99,0	99,0
Nishonning qo‘shimcha yondosh radionuklidlari bilan ifloslanish darajasi $^{75}\text{Yb}$ , %	-	$\leq 0,01$	-
Namuna bilan ifloslanish darajasi $^{176}\text{Yb}$ , %	< 0,008	$\leq 0,1$	-
Qo‘shimcha yondosh radionuklidlar bilan ifloslanish darajasi $^{177\text{m}}\text{Lu}$ , %	-	-	$\leq 0,05$
Boshqa $\gamma$ – radionuklidlar bilan ifloslanish darajasi, %	< 0,008		$\leq 0,01$
Noaktiv aralashmalar:			
Fe $\leq 0,25 \mu\text{g}/\text{GBq}$	< 0,132	$\leq 0,25$	$\leq 0,25$
Cu $\leq 0,5 \mu\text{g}/\text{GBq}$	< 0,007	$\leq 0,5$	$\leq 0,5$
Zn $\leq 0,5 \mu\text{g}/\text{GBq}$	< 0,064	$\leq 0,5$	$\leq 0,5$
Pb $\leq 0,5 \mu\text{g}/\text{GBq}$	< 0,032	$\leq 0,5$	$\leq 0,5$

Radiopreparat davlat korxonasi 0,04 M HCl da eritilgan steril va bakterial endotoksinlardan xoli “tashuvchisiz Lutetsiy xlorid ( $^{177}\text{LuCl}_3$ )” radiofarmatsevtik substansiya ishlab chiqarishning taklif qilingan usulini sinovdan o‘tkazdi va ishlab chiqardi. Mahsulot yuqori solishtirma radioaktivligi, yuqori radiokimyoviy va kimyoviy tozaligi, barcha xususiyatlari bilan Evropa farmakopeyasi talablariga javob beradi, monoklonal antikorlar, ligand peptidlar, aminokislotalarni belgilash

orqali turli xil radiofarmpreparatlarni sintez qilish uchun qo‘shimcha operatsiyalarsiz mos keladi va PSMA-617, PSMA-11, DOTA-TATE, DOTA-TOC DOTA-NOC, DOTA-Lantreotide va Bombesin, DOTA-a-MSH va boshqa radiofarmatsevtik preparatlar onkologik kasalliklarni davolashda qo‘llaniladi. Tavsiya etilgan ixtiro va foydali model usuli ishlab chiqarishga to‘liq joriy qilingan va yuqori sifatli mahsulot xorijiy istemolchilarga eksport qilinmoqda.

## XULOSA

“Lyutetsiy-177 radionuklidini nurlatilgan itterbiy-176 nishonidan ajratib olish texnologiyasini ishlab chiqish va uni ishlab chiqarishga joriy qilish” mavzusida olib borilgan tadqiqotlar asosida quyidagi xulosalar keltirilgan:

1. Barqaror  $^{176}\text{Yb}$  izotopi bilan boyatilgan nurlangan itterbiy namunasini maksimal elektrokimyoviy qaytarish uchun nurlantirilgan  $^{176}\text{Yb}$  namunasi va elektrolitning optimal formasi, konsentrasiyasi aniqlandi.
2. Og‘irligi 1,0 va 10,0 gramm bo‘lgan nurlantirilgan namuna itterbiy-176 dan tashuvchisiz  $^{177}\text{Lu}$  radionuklidini asosiy massa miqdorini simob katodida  $^{175,176}\text{Yb}^{3+}$  dan  $^{175,176}\text{Yb}^0$  gacha bo‘lgan holatda elektrokimyoviy ajratishda elektrolit tayyorlash uchun ishqoriy elementlar kaliy va litiy tanlangan.
3. Nurlantirilgan namunadagi  $^{176}\text{Yb}$ ni elektrolitik qaytarishda elektrolitik eritmadagi kaliy sitrat ( $^{176}\text{Yb}:\text{CitK}_3$ ) va Litiy sitratning ( $^{176}\text{Yb}:\text{CitLi}_3$ ) optimal nisbatlari aniqlandi, bu nisbat mos ravishda 1: 2 va 1: 4.
4. Nurlantirilgan namunadagi  $^{176}\text{Yb}$ ni elektrolitik qaytarishda elektrolitik eritmadagi kaliy sitrat ( $^{176}\text{Yb}:\text{CitK}_3$ ) va Litiy sitratning ( $^{176}\text{Yb}:\text{CitLi}_3$ ) foiz konsentratsiyalari aniqlandi va ular mos ravishda 1,0 % va 1,5 % ni tashkil qildi.
5. Nurlantirilgan namunadagi  $^{176}\text{Yb}$ ni simob katodiga  $^{175,176}\text{Yb}^{3+}$  dan  $^{175,176}\text{Yb}^0$  gacha elektrolitik qaytarish jarayonida elektrolit eritma muhitining pH qiymati va elektrolit eritma haroratining ta'siri aniqlandi, bunda elektrolit eritma muhitining pH qiymati 6,0-6,5 va harorat 0-2 C<sup>0</sup> optimal sharoit ekanligi aniqlandi.
6. Elektrolit eritmasidagi itterbiy qoldiqlari  $^{175,176}\text{Yb}$  va  $^{177}\text{Lu}$  radionuklidini tozalashda ekstraksiya va reekstraksiya jarayonining optimal sharoitlari aniqlandi D2EGFK/o-ksilol – HCl. Ekstraksiya jarayoni uchun elektrolit eritmasi muhiti pH =1,0-2,0, reekstraksiya jarayoni uchun esa kislota konsentrasiyasi 6,0 M va undan yuqori holatda eng optimal qiymat ekanligi aniqlandi.
7. 10 gramm va undan ortiq miqdoridagi nurlatilgan itterbiy namunasidan mikromiqdorli tashuvchisiz lyutetsiy-177 radionuklidini yuqori unumdorlik bilan 93,5% va yuqori radiokimyoviy, radionuklid tozalikga ega substansiyasini olish texnologiyasi ishlab chiqildi.
8. “Tashuvchisiz  $^{177}\text{Lu}$  radionuklidi bilan nishonlangan lyutetsiy xlorid ( $^{177}\text{LuCl}_3$ )” shaklidagi, substansiyasini ishlab chiqarish reglamenti va sifatini nazorat qilish uchun me’yoriy-texnik hujjatlar ishlab chiqildi.

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

---

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

**АХМЕДОВ ЖАМОЛ АЗИМОВИЧ**

**РАЗРАБОТКА ТЕХНОЛОГИИ РАЗДЕЛЕНИЯ  
РАДИОНУКЛИДА ЛЮТЕЦИЯ-177 ИЗ ОБЛУЧЕННОЙ  
МИШЕНИ ИТТЕРБИЯ-176 И ВНЕДРЕНИЕ ЕЕ В  
ПРОИЗВОДСТВО**

**01.04.01 – приборы и методы экспериментальной физики**

**ПРЕДСТАВЛЕНИЕ  
по присуждению ученой степени доктора философии  
по техническим наукам (PhD) на основе патентов на изобретение без защиты  
диссертации**

**Ташкент – 2024**

**Тема научно-исследовательской работы доктора философии по техническим наукам (PhD) зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Министерстве высшего образования, науки и инноваций Республики Узбекистан за номером В2023.2. PhD/Т3554.**

Научно-исследовательская работа выполнена в 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 руководитель:**

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

Представление научного исследования состоится «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2024 года в \_\_\_\_\_ часов на заседании Научного совета DSc.02/30.12.2019.FM/Т.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)289-31-41; 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 «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2024 г.  
(протокол рассылки № \_\_\_\_\_ от \_\_\_\_\_ 2024 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.,  
старший научный сотрудник

## **ВВЕДЕНИЕ (аннотация представления)**

**Актуальность и востребованность темы научно-исследовательской работы.** В настоящее время в сферах, непосредственно связанных с жизнью человека, активно внедряются методы ядерной медицины и другие наукоемкие технологии. Это привело к созданию новой, перспективной области медицины, основанной на достижениях современной науки. Ядерная медицина выделяется своей возможностью выявлять функциональные нарушения в работе органов на ранних стадиях заболеваний, до появления клинических симптомов. Технологии ядерной медицины, охватывающие как диагностику, так и лечение, базируются на применении различных видов радиоактивного излучения. Современная медицина испытывает значительный прогресс благодаря тесному взаимодействию экспериментальных методов ядерной физики с передовыми достижениями в области биохимии. Это сотрудничество открывает новые возможности для диагностики и лечения различных заболеваний, что делает его чрезвычайно актуальным и перспективным направлением развития медицины.

На сегодняшний день одним из методов лечения раковых заболеваний считается радионуклидная терапия. Она применяется как составная часть при комплексном и комбинированном лечении опухолевых заболеваний, а также самостоятельно в 60% опухолевых заболеваний. В последние годы количество диагностических и терапевтических процедур с использованием радиоактивных изотопов ежегодно увеличивается на 10-15 % и составляет несколько десятков миллионов в год. Поэтому производство медицинских радиоизотопов стало важной и быстро развивающейся отраслью ядерного производства. В ряд самых перспективных на сегодняшний день и широко применяемых радиоактивных фармацевтических субстанций включен радионуклид лютеций-177. На основе этой радиоактивной фармацевтической субстанции производятся препараты для диагностики и лечения рака простаты, метастатических нейроэндокринных опухолей, а также других радиофармацевтических препаратов. К радиоактивным фармацевтическим субстанциям, которые используются для приготовления радиофармацевтических препаратов предъявляются специальные требования, такие как высокая радиохимическая, радионуклидная чистота, стерильность, апиrogenность, а также высокая удельная радиоактивность, что справедливо и для радионуклида лютеций-177. Производство новыми методами и внедрение субстанций на основе радионуклида Лютеций-177 имеет важное значение, так как из года в год повышается спрос на эти препараты.

В нашей республике уделяется большое значение производству радионуклидов и радиофармацевтических препаратов на их основе и применению их в онкологических клиниках при диагностике и лечении различных заболеваний. В течение последних десяти лет в Институте ядерной физики Академии наук Республики Узбекистан на базе государственного предприятия “Радиопрепарат” проводятся исследования по разработке технологии получения и отделения радионуклида Лютеция-177 при помощи

электрохимических и хроматографических методов и внедрение их в производство.

Исследования, проведенные в данной диссертационной работе, соответствуют задачам, предусмотренным в Указах Президента Республики Узбекистан № УП-60 «О Стратегии развития нового Узбекистана на 2022–2026 гг.» от 28 января 2022 года, УП-5229 «О мерах по кардинальному совершенствованию системы управления фармацевтической отраслью» от 7 ноября 2017 года, Постановлении Кабинета Министров РУз №ПП-4526 «О мерах по поддержке научно-исследовательской деятельности Института ядерной физики» от 21 ноября 2019 г., а также в других нормативно-правовых документах, принятых в данной сфере.

**Соответствие исследования приоритетным направлениям развития науки и технологий республики.** Научное исследование выполнено в соответствии с приоритетным направлением развития науки и технологий республики VII. «Химия, химические технологии и нанотехнологии».

**Степень изученности проблемы.** Технологии получения субстанций на основе радионуклида Лютеция-177 успешно разрабатываются и внедряются многими учеными мира, например: американскими (P.V. Joshi, K.C. Jagadeesan, R.B. Manolkar, A.R. Mathakar), бразильскими (Carlos A. Zeituni, Maria Elisa C.M. Rostelato), российскими (В.А. Тарасов, Е.Г. Романов, Р.А. Кузнецов), германскими (B. Christoph и др.), польскими (T.Bednarczuk, M.Bolanowski, A.Zemczak, A.Baldys-Waligórska), узбекистанскими (С. Хужаев, А.М.Абдукаюмов и др.) и другими специалистами.

Ими разработаны и внедрены в производство технология получения радионуклида  $^{177}\text{Lu}$  облучением природного или обогащенного образца изотопа  $^{176}\text{Lu}$  потоком нейтронов; способ получения субстанции на основе радионуклида  $^{177}\text{Lu}$  без носителя особой чистоты; способ получения радионуклида лютеция-177 в форме хлорида без носителя облучением соединения иттербия в форме нитрата  $^{176}\text{Yb}(\text{NO}_3)_3$  обогащенного изотопом иттербия-176 (99,9%).

Однако основные недостатки радионуклида лютеция-177, полученного вышеуказанными методами, можно объяснить тем, что его радиохимический выход не превышает 90%, а удельная активность целевого радионуклида не превышает 15-20 Кюри/мг. Помимо этого, при получении радионуклида лютеция-177 известными способами его выход остается низким за счет использования ограниченного количества (не более 0,5 грамма) исходного материала, обогащенного иттербия-176. Для получения радионуклида лютеция-177 в больших количествах приходится многократно повторять этапы хроматографии, что снижает технологический выход и приводит к потерям дорогостоящего обогащенного иттербия-176. В связи с этим возникает необходимость в разработке способа получения лютеция-177 без носителя с высокой удельной активностью, радиохимической и химической чистотой, который позволит производить радионуклид в значительных количествах.

**Связь исследования с планами научно-исследовательских работ научно-исследовательского учреждения, где выполнена работа.** Научно-исследовательская работа выполнена в рамках научно-исследовательской программы государственного предприятия “Радиопрепарат” при Институте ядерной физики АН РУз “Разработка новых и совершенствование существующих технологий в течение 2010-2020 годов”: техническое задание № 027/20 от 27 декабря 2020 года “Разработка технологии получения субстанции лютеция хлорид без носителя ( $^{177}\text{LuCl}_3$ ) на основе радиоизотопа лютеция-177 с высокой радионуклидной и радиохимической чистотой из образца высокоактивного иттербия”.

**Целью исследования** является разработка экспресс-метода разделения микроколичеств безносительного радионуклида  $^{177}\text{Lu}$  от макроколичеств иттербия, обогащенного стабильным изотопом  $^{176}\text{Yb}$ , в образцах массой 10 г и более, для получения радиоактивной субстанции с высоким радиохимическим выходом, удельной радиоактивностью, а также высокой радиохимической и химической чистотой.

**Задачи исследования:**

определение оптимальной химической формы образца обогащенного облученного стабильного изотопа  $^{176}\text{Yb}$  для электрохимического восстановления ионов иттербия  $^{175,176}\text{Yb}^{3+}$  до  $^{175,176}\text{Yb}^0$  на Hg катоде;

изучение влияния щелочных элементов при электрохимическом методе отделения макроколичеств образцов иттербия от образовавшегося в результате облучения радионуклида лютеция -177 без носителя;

исследование влияния количества иттербия в электролите на процесс электрохимического восстановления ионов иттербия  $^{175,176}\text{Yb}^{3+}$  до  $^{175,176}\text{Yb}^0$  на Hg катоде;

определение оптимальных условий электрохимического восстановления ионов иттербия  $^{175,176}\text{Yb}^{3+}$  до  $^{175,176}\text{Yb}^0$  на Hg катод при разделении целевого радионуклида лютеция-177 от макроколичеств материала мишени иттербия-176;

исследование экстракционной очистки остатков материала мишени  $^{175,176}\text{Yb}^{3+}$  после электролиза и радионуклида  $^{177}\text{Lu}^{3+}$ , без носителя из раствора электролита экстрагентом Д2ЭГФК;

разработка технологии получения радионуклида лютеций-177 без носителя из граммовых количеств облученного образца иттербия-176 с высоким радиохимическим выходом и высокой радионуклидной, радиохимической и химической чистотой;

разработка нормативно-технической документации по производству и контролю качества субстанции “Лютеция хлорид ( $^{177}\text{LuCl}_3$ ) с  $^{177}\text{Lu}$ , без носителя” в 0,04 М растворе HCl.

**Объектом исследования** являются радиохимические схемы электрохимического восстановления ионов иттербия  $^{175,176}\text{Yb}^{3+}$  до  $^{175,176}\text{Yb}^0$  на Hg катоде, а также экстракционной очистки материала мишени  $^{175,176}\text{Yb}^{3+}$ .

**Предметом исследования** являются методы и условия экспрессного разделения микроколичеств радионуклида лютеций-177 от макроколичеств иттербия.

**Методы исследования:** электролиз, экстракция, ионно-обменная, экстракционная и тонкослойная хроматография; методы гамма-спектрометрии и радиометрического анализа, а также методы статистического анализа.

**Научная новизна исследования** заключается в следующем:

подобраны оптимальная химическая форма ( $^{176}\text{YbCl}_3$ ) и концентрация электролита иттербия для максимального электрохимического восстановления облученного образца, обогащенного стабильным изотопом  $^{176}\text{Yb}$ , на ртутном катоде: для раствора лимоннокислого калия 1,0% и для раствора лимоннокислого лития 1,5%;

определено влияние рН среды и температуры электролита при электрохимическом восстановлении ионов  $^{176,175}\text{Yb}^{3+}$  до  $^{176,175}\text{Yb}^0$  на ртутном катоде, оптимальные рН и температура электролита составили 6,0-6,5 и 0-2 $^{\circ}\text{C}$  соответственно;

определено экстракционное распределение  $^{175,176}\text{Yb}$  и  $^{177}\text{Lu}$  в двухфазных системах Д2ЭГФК/о-ксилол – HCl, где оптимальным условием для их извлечения с помощью Д2ЭГФК является слабокислый раствор электролита с рН=1,0-2,0, а реэкстракция  $^{175,176}\text{Yb}$  и  $^{177}\text{Lu}$  из 0,5 М раствора Д2ЭГФК достигается при концентрации HCl 6,0 М и выше;

разработана технология получения радионуклида  $^{177}\text{Lu}$ , без носителя в форме хлорида из 10 и более граммовых количеств облученного образца иттербия, обогащенного стабильным изотопом  $^{176}\text{Yb}$  с высоким радиохимическим выходом 93,5% и высокой радионуклидной, радиохимической и химической чистотой;

разработаны промышленный регламент по производству и нормативно-техническая документация для контроля качества субстанции «Лютеция хлорид ( $\text{LuCl}_3$ ) с  $^{177}\text{Lu}$  без носителя» в 0,04 М растворе HCl.

**Практические результаты исследования** заключаются в следующем:

разработан промышленный регламент для серийного производства радиоактивной фармацевтической субстанции «Лютеция хлорид ( $^{177}\text{LuCl}_3$ ) с  $^{177}\text{Lu}$ , без носителя»;

определены оптимальные соотношения облученного образца  $^{176}\text{Yb}$  и лимоннокислого калия ( $^{176}\text{Yb}:\text{CitK}_3$ ) (1:2), а также максимальная концентрация  $^{175,176}\text{Yb}$  в электролите (1,0%) для эффективного электрохимического восстановления иттербия;

определены оптимальные соотношения облученного образца  $^{176}\text{Yb}$  и лимоннокислого лития ( $^{176}\text{Yb}:\text{CitK}_3$ ) (1:4), а также максимальная концентрация  $^{175,176}\text{Yb}$  в электролите (1,5%) для эффективного электрохимического восстановления иттербия;

на основе радиоактивной фармацевтической субстанции «Лютеция хлорид ( $^{177}\text{LuCl}_3$ ) с  $^{177}\text{Lu}$ , без носителя» разработан мастер файл и зарегистрирован в Агентстве развития фармацевтической отрасли в

Государственном центре экспертизы и стандартизации лекарственных средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники при Министерстве здравоохранения Республики Узбекистан.

**Достоверность результатов исследований** подтверждается использованием современных методов и средств измерений, сравнением полученных данных с результатами других исследователей и научных подразделений, а также анализом параллельных экспериментов. Статистическая обработка данных обеспечивает дополнительную надежность результатов.

**Научная и практическая значимость результатов исследований.** Научная значимость результатов заключается в определении оптимальных условий максимального разделения микроколичеств радионуклида лютеция-177 от макроколичеств облученного материала мишени - иттербия-176 электрохимическим методом, создании режима и условия окончательной очистки целевого радионуклида лютеций-177 от остатков иттербия-175,176 катионообменным хроматографическим методом.

Практическая значимость результатов заключается в разработке промышленного регламента для серийного производства радиоактивной фармацевтической субстанции «Лютеция хлорид ( $^{177}\text{LuCl}_3$ ) с  $^{177}\text{Lu}$ , без носителя», что создает условия для стабильного выпуска данной продукции в промышленном масштабе. Разработана нормативно-техническая документация, регламентирующая процесс производства и контроля качества конечного продукта, что способствует обеспечению высокого уровня стандартизации и надежности препарата.

**Внедрение результатов исследований.** На основе полученных результатов исследований по разработке технологии разделения радионуклида Лютеций-177 из облученной мишени иттербия-176 и внедрение его в производство:

получен патент на полезную модель Агенства интеллектуальной собственности Республики Узбекистан на создание устройства, обеспечивающего разделение микроколичества безносительного лютеция-177, от макроколичеств иттербия («Способ получения радионуклида лютеция-177 без носителя в форме хлорида», № FAP 01893, 25.12.2020 г.). В результате использования изобретения получена возможность производить субстанцию «Лютеция хлорид ( $^{177}\text{LuCl}_3$ ) с  $^{177}\text{Lu}$ , без носителя» с высоким радиохимическим выходом, радиохимической и химической чистотой, высокой удельной активностью, что расширяет ее применение в отечественных и зарубежных медицинских клиниках и способствует увеличению объема экспорта;

получен патент на изобретение Агенства интеллектуальной собственности Республики Узбекистан на создание экспрессного способа получения радионуклида лютеция-177 («Способ получения радионуклида лютеция-177 без носителя в форме хлорида», № UZ IAP 7809, от 06.09.2024 г.). В результате использования изобретения налажено производство

радиоактивной фармацевтической субстанции с высоким радиохимическим выходом, удельной активностью, радиохимической и химической чистотой.

Радиофармацевтическая субстанция «Лютеция хлорид ( $^{177}\text{LuCl}_3$ ) с  $^{177}\text{Lu}$  без носителя» экспортируется во многие зарубежные страны (Великобритания, Япония, США, Франция, Китай, Россия, Аргентина, Турция). По контрактам с компаниями: CMR Corporation limited (Великобритания) Дог. № CMR-2017 от 20.09.2017; SINMERA MIDDLE EAST AND ASIA FZ-LLC (ОАЭ) № SNMR-CNY-2023 от 30.03.2023г.; "Eckert & Zeigler Chemotrade GmbH" (Германия) № EX-2024 от 23.11.2023.; "Institute of Isotopes Co.,Ltd." № HUN-2024 (Венгрия) от 02.02.2024 производится ежегодно не менее 360 Кюри продукции на экспорт. С января 2022 года по июнь 2024 года реализовано радиофармацевтической продукции на общую сумму свыше 26 млрд. сум.

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

**Опубликованность результатов исследования.** По основному содержанию исследования получены 1 патент на изобретение и 1 патент на полезную модель Агентства интеллектуальной собственности Республики Узбекистан, опубликованы 2 статьи в зарубежных научных журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией для публикации основных научных результатов докторских диссертаций.

## ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

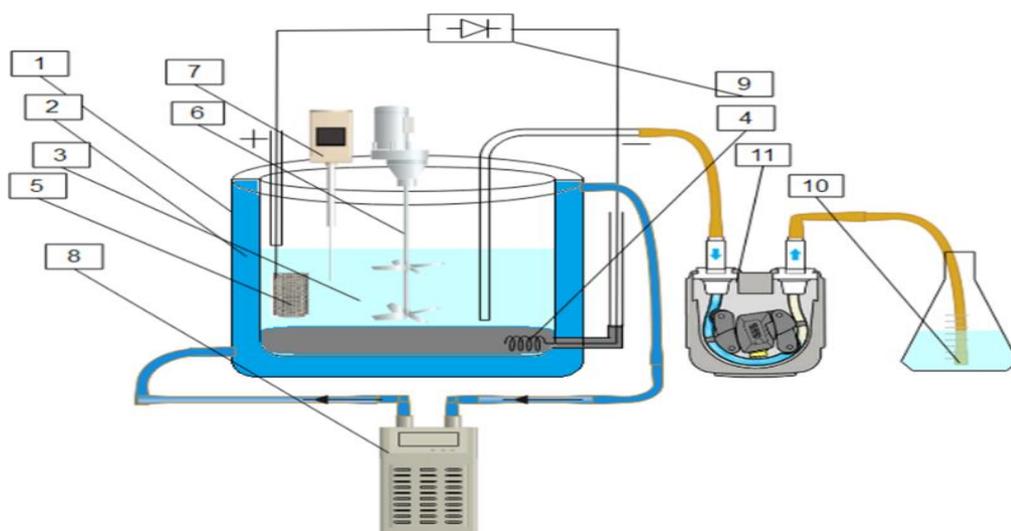
**1. Патент на полезную модель Агентства интеллектуальной собственности Республики Узбекистан «Способ получения радионуклида лютеций-177, без носителя в форме хлорида» (№ FAP 01893, 25.12.2020 й.),**

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

**Задачи:** создание устройства для разделения микроколичества безносительного лютеция-177 от макроколичеств иттербия навеской более 100 мг, обеспечивающего высокий радиохимический выход, а также высокую радиохимическую и химическую чистоту и высокую удельную активность продукта.

**Сущность изобретения:**

Способ получения радионуклида лютеций-177, без носителя в форме хлорида заключается в том, что облученный образец в форме трихлорида иттербия-176 ( $^{176}\text{YbCl}_3$ ) навеской 1,0 г по металлическому иттербию-176 растворили в 20,0 мл 0,05 М раствора лимонной кислоты. После полного растворения радиоактивный раствор нейтрализовали 2,0 М раствором КОН до значения  $\text{pH}=6,5$  и объем раствора довели до 50 мл бидистиллированной водой. Затем из раствора отбирали аликвоту для измерения количества активности радионуклидов  $^{175}\text{Yb}$  и  $^{177}\text{Lu}$ . Для электрохимического разделения радионуклидов иттербия и лютеция использовали разработанную нами установку для электролиза (смотрите рисунок 1).



- 1- электролитическая ячейка; 2- рубашка электролитической ячейки;  
 3 - раствор электролита; 4 - платиновая спираль, погруженная в ртутный катод;  
 5 - платиновая сетчатая пластинка-Анод; 6- электрическая мешалка; 7 - рН-метр;  
 8 - Чиллер для охлаждения электролита; 9 - источник тока; 10 - раствор электролита до и/или после электролиза; 11- перистальтический насос

**Рис. 1. Установка для электролиза**

Электролизная установка представляет собой стеклянный сосуд - электролитическую ячейку (1) из термостойкого стекла с охлаждающей рубашкой (2) для поддержания температуры раствора электролита (3). К ячейке припаяна стеклянная трубка, обеспечивающая контакт с платиновой проволокой, которая погружена в электролитическую ячейку с ртутным катодом (4). В качестве анода используется платиновая сетчатая пластинка (5). Раствор электролита (10) подается в электролизер через перистальтический насос (11). Для охлаждения электролита до температуры 0–2 °С используется термостат-компрессор (чиллер) (8), который циркулирует охлаждающую жидкость (30%-ный раствор пропиленгликоля в воде) через рубашку электролизера. Перемешивание раствора осуществляется электрической мешалкой (6). После достижения необходимой температуры электролита катод (4) и анод (5) подключаются к источнику тока (9) с напряжением 8–10 В через реостат с амперметром. Во время процесса электролиза поддерживается плотность тока 50 мА/см<sup>2</sup> на единицу площади катода. Параметры рН и температура электролита контролируются с помощью рН-метра (7).

В таких условиях электролиз проводится 2,5 часа, при этом более 99% иттербия из раствора электролита переходит на ртутный катод, образуя амальгаму иттербия HgYb. Процесс электролиза контролируется измерением активности <sup>175</sup>Yb и <sup>177</sup>Lu. После достижения электролиза более 99%, раствор электролита откачивается из электролизера перистальтическим насосом. Далее, раствор электролита подкисляется 6,0 М соляной кислотой до рН=1,0, пропускается через колонку, заполненную твердым экстрагентом Д2ЭГФК. Колонка промывается 0,1 М раствором соляной кислоты и остаток <sup>175,176</sup>Yb и

$^{177}\text{Lu}$  элюируется 6,0 М раствором  $\text{HCl}$ , раствор упаривается до сухого остатка на ротационном испарителе, растворяется в 0,01 М растворе  $\text{HCl}$ .

Полученный раствор загружается в хроматографическую колонку, заполненную катионообменной смолой Дауэкс-50х8. Колонка промывается бидистиллированной водой, элюируют  $^{177}\text{Lu}$  и  $^{175,176}\text{Yb}$  0,13 М раствором аммонийной соли альфа-оксиизомасляной кислоты со скоростью 0,45 мл/мин с градиентом концентрации элюента от 0,05 М до 1,3 М в течении 300 минут. Затем отбирается фракция элюата с  $\text{Lu-}^{177}$  от 300 мин до 340 мин. Раствор с  $^{177}\text{Lu}$  подкисляется 6,0 М соляной кислотой до  $\text{pH}=1,0$ , пропускается через колонку, заполненную твердым экстрагентом Д2ЭГФК. Промывают колонку 0,1 М раствором соляной кислоты и  $^{177}\text{Lu}$  элюируют 6,0 М раствором  $\text{HCl}$ , раствор упаривают до сухого остатка на ротационном испарителе, остаток растворяют в необходимом количестве 0,04 М раствора  $\text{HCl}$ .

В результате за 10-11 часов получают радионуклид  $^{177}\text{Lu}$  в количестве 6,8 Кюри с радиохимическим выходом 92,5% от исходной активности. Для сравнения, в прототипе при разделении радионуклида лютеция-177 из 1,0 г иттербия-176 с использованием одной хроматографической колонки требуется минимум 60 часов. Сокращение времени в этом случае возможно только за счет увеличения числа хроматографических колонок и повторений, что неизбежно приводит к потерям целевого продукта и дорогостоящего материала мишени, снижая радиохимический выход.

Сравнение методов разделения радионуклидов иттербия и лютеция в прототипе и предлагаемом способе приведено в таблице 1.

**Таблица 1**

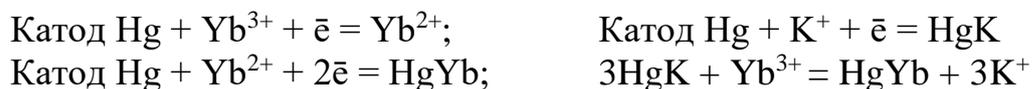
**Характеристики методов разделения радионуклидов иттербия и лютеция**

Наименование характеристик	Результаты прототипа	Результаты предлагаемого способа
Навеска облучаемого материала по $\text{Yb-176}$	1,0 г	1,0 г
Исходное количество лютеция-177	7300 мКи	7300 мКи
Исходное количество иттербия-175	1600 мКи	1600 мКи
Осаждение иттербия на ртутном катоде, %	-	1,58 Ки 99,0%
Количество лютеция-177 после ионообменной хроматографии	6205 мКи	6752 мКи
Радиохимический выход конечного продукта, %	85	92.5
Радиохимическая чистота, %	$\geq 99,9\%$	$\geq 99,9\%$
Удельная активность, Ки/г	9200	9200
Время реализации	66,7 часов	10 часов

Видно, что при получении радионуклида лютеция-177 методом разделения из 1,0 г облученного материала мишени иттербия-176 исключительно ионообменной хроматографией, из-за десятикратного повторения процедур хроматографии радиохимический выход конечного

продукта снижается до 85%. Основным недостатком данного способа является продолжительность процесса разделения, более 67 часов, что приводит к значительным потерям целевого продукта вследствие радиоактивного распада.

Для определения оптимального электрохимического восстановления иттербия в облученном образце на ртутном катоде определена скорость электрохимического восстановления иттербия-175,176.



Результаты процесса электролитического восстановления иттербия-175,176 на ртутном катоде приведены в таблице 2.

**Таблица 2**

**Результаты процесса электролитического восстановления иттербия-175,176 на ртутном катоде**

Наименование характеристик	Удельная объемная активность $^{175}\text{Yb}$ , мКи/мл	Удельная объемная активность $^{177}\text{Lu}$ , мКи/мл
Исходное	32	146
количество радионуклидов в электролите через 30 мин электролиза	17,4	146
количество радионуклидов в электролите через 1,0 час электролиза	7,6	146
количество радионуклидов в электролите через 1,5 часа электролиза	2,7	146
количество радионуклидов в электролите через 2,0 часа электролиза	0,09	146
количество радионуклидов в электролите через 2,5 часа электролиза	0,018	146
количество радионуклидов в электролите через 3,0 часа электролиза	0,016	146

Как видно из таблицы 2, время для количественного электрохимического восстановления ионов иттербия  $\text{Yb}^{3+}$  до  $\text{Yb}^0$  на ртутном катоде составляет 2,5 часа.

С целью определения количественного сброса материала мишени иттербия-176 электрохимическим восстановлением облученного образца иттербия-176 из состояния  $\text{Yb}^{3+}$  в состояние  $\text{Yb}^0$  на ртутном катоде при разделении безносительных количеств радионуклида лютеция-177, исследовано влияние рН среды и температуры электролита с облучённым образцом иттербия-176 на процесс электрохимического восстановления облученного образца иттербия-176 на ртутном катоде. Результаты процесса электрохимического восстановления иттербия-175,176 на ртутном катоде с изменением рН-среды и температуры электролита приведены в таблице 3.

Таблица 3

**Влияние pH среды и температуры раствора электролита на электрохимический процесс**

рН электролита.	Процесс электрохимического восстановления $^{175,176}\text{Yb}^{3+}/\text{Yb}^0$ , %	Температура электролита $^{\circ}\text{C}$ .	Процесс электрохимического восстановления $^{175,176}\text{Yb}^{3+}/\text{Yb}^0$ , %
2-3	$\geq 20$ %	20-25	$\geq 15$ %
4-5	$\geq 80$ %	10-15	$\geq 52$ %
<b>6-6,5</b>	<b><math>\geq 99</math> %</b>	5	$\geq 90$ %
6,5-7	$\leq 99$ %	<b>2</b>	<b><math>\geq 99</math> %</b>
7,5-8	$\leq 80$ %	<b>0</b>	<b><math>\geq 99</math> %</b>

Как видно из таблицы 3, при электрохимическом восстановлении ионов  $^{175,176}\text{Yb}^{3+}$  до  $\text{Yb}^0$  в слабокислой среде с рН=4-5 степень восстановления ионов иттербия на ртутном катоде составляет не более 20 % и 80 % соответственно. В низко-щелочной среде (рН=7,5-8) восстановление ионов иттербия не превышает 80%. Это связано, по-видимому, с тем, что при повышении рН среды ионы  $\text{Yb}^{3+}$  начинают образовывать гидроокись иттербия ( $^{176}\text{Yb}(\text{OH})_3$ ) в виде аморфного осадка, что препятствует их восстановлению на ртутном катоде. Оптимальной средой электрохимического восстановления  $^{175,176}\text{Yb}^{3+}$  до  $\text{Yb}^0$  является электролит с рН=6-6,5. Кроме того, наиболее благоприятной температурой для процесса восстановления ионов  $^{175,176}\text{Yb}^{3+}$  до элементного состояния  $\text{Yb}^0$  является 0-2  $^{\circ}\text{C}$ .

Таким образом, предложенная полезная модель для получения лютеция-177 в форме хлорида позволяет экспрессно и в больших количествах получать радионуклид лютеция-177 без носителя с высокой удельной активностью, близкой к теоретической, с высокой радиохимической и радионуклидной чистотой. Способ внедрен в производство и продукт высокого качества экспортируется в зарубежные страны.

**II. Патент на изобретение Агентства интеллектуальной собственности Республики Узбекистан «Способ получения радионуклида лютеций-177, без носителя в форме хлорида» (UZ IAP 7809, 06.09.24)**

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

**Задачи:** разработка экспресс-метода, обеспечивающего высокопроизводительное разделение микроколичеств радионуклида лютеция-177 без носителя от макроколичеств материала мишени, т.е. иттербия-176 массой более 10 грамм, с высоким радиохимическим выходом, высокой радиохимической и химической чистотой, высокой удельной активностью, минимальной потерей облученного сырья, а также получение стерильной апирогенной радиоактивной фармацевтической субстанции.

**Сущность изобретения:** Способ получения радиоактивной фармацевтической субстанции «Лютеция хлорид ( $^{177}\text{LuCl}_3$ ) с  $^{177}\text{Lu}$  без носителя» в 0,04 М растворе HCl включает следующие этапы: навеску массой

10 грамм иттербия, обогащенного стабильным изотопом  $^{176}\text{Yb}$  (степень обогащения 99,45%), в форме хлорида помещают в кварцевую ампулу и облучают в потоке тепловых нейтронов с плотностью  $8 \times 10^{13}$  н/см<sup>2</sup>×с в течение 5 суток. После облучения образец растворяют в 300 мл 0,42 М раствора лимонной кислоты. После полного растворения радиоактивный раствор ( $^{175,176}\text{Yb}$  и  $^{177}\text{Lu}$ ) нейтрализуют 2,0 М раствором LiOH до pH 6,0, затем объем раствора электролита доводят до 650 мл бидистиллированной водой. Аликвоту отбирают для измерения исходной радиоактивности радионуклидов  $^{175}\text{Yb}$  и  $^{177}\text{Lu}$  (смотрите таблицу 4).

**Таблица 4**

**Результаты измерения объемной и общей активности радионуклидов  $^{177}\text{Lu}$  и  $^{175}\text{Yb}$**

Объемная активность	Lu-177, мКи/мл	Yb-175, мКи/мл
	89,23	20,67
Общая активность	58,0 Кюри	13,44 Кюри

Приготовленный раствор электролита ( $\text{Li}_3\text{Cit}$ ) подвергали электролизу для разделения радионуклида лютеция-177 от основных массовых количеств иттербия путем электрохимического восстановления  $^{176,175}\text{Yb}^{3+}$  до  $^{176,175}\text{Yb}^0$  на ртутном катоде с образованием амальгамы иттербия  $\text{Hg}^{176,175}\text{Yb}^0$ . Во время электролиза поддерживали плотность тока 50 мА/см<sup>2</sup> на единицу площади катода, а pH и температуру раствора электролита контролировали с помощью pH-метра. При таких условиях процесс электрохимического восстановления ионов  $^{176,175}\text{Yb}^{3+}$  до  $^{176}\text{Yb}^0$  длится 2,0 часа. За этот промежуток времени более 97,0 % ионов иттербия  $^{176,175}\text{Yb}^{3+}$  восстанавливается на катоде. После достижения степени восстановления 97,0% и выше раствор электролита удаляли из электролизера с помощью перистальтического насоса. Далее раствор электролита подкисляли 6,0 М раствором соляной кислоты до pH 1,0, а  $^{177}\text{Lu}$  и остаток  $^{175,176}\text{Yb}$  трижды экстрагировали 200 мл 1,5 М раствора Д2ЭГФК в о-ксилоле. Контактное фаз проводили в течение не менее 5 минут. После экстракции  $^{177}\text{Lu}$  и остаток  $^{175,176}\text{Yb}$  реэкстрагировали трижды по 100 мл 6,0 М раствором HCl, после чего упаривали до сухого остатка на ротационном испарителе. Радионуклид  $^{177}\text{Lu}$  и сухой остаток  $^{175,176}\text{Yb}$  массой  $\approx 0,268$  г растворяли в 20 мл лимонной кислоты и нейтрализовали 2,0 М раствором LiOH до pH 6,0. Объем раствора довели до 50 мл бидистиллированной водой и измеряли радиоактивность радионуклидов  $^{175}\text{Yb}$  и  $^{177}\text{Lu}$  (смотрите таблицу 5).

Затем раствор электролита перенесли в электролизер и подвергли электролизу ранее описанным способом в течение 1 часа. За этот промежуток времени, при указанных условиях, до 94% ионов иттербия  $^{176,175}\text{Yb}^{3+}$  восстановилось на ртутном катоде. После этого раствор электролита декантировали и подкисляли 6,0 М раствором HCl до pH 1. Радионуклид  $^{177}\text{Lu}$  и остаток  $^{175,176}\text{Yb}$ , составляющий менее 0,16 % от исходной массы  $^{176}\text{Yb}$ , экстрагировали трижды по 10 мл 0,5 М раствором Д2ЭГФК в о-ксилоле.

Таблица 5

**Результаты измерения объемной и общей активности радионуклидов  
 $^{177}\text{Lu}$  и  $^{175}\text{Yb}$**

Объемная активность	Lu-177, мКи/мл	$^{175}\text{Yb}$ , мКи/мл
	1148	7,2
Общая активность	57,4 Кюри	0,36 Кюри
		0,268 г $^{176}\text{Yb}$

Из полученного экстракта  $^{177}\text{Lu}$  и остаток  $^{175,176}\text{Yb}$  реэкстрагировали 6,0 М раствором HCl и упаривали до сухого остатка на ротационном испарителе. Сухой остаток, содержащий  $^{175,176}\text{Yb}$  и  $^{177}\text{Lu}$  массой более 0,016 г растворяли в 10 мл 0,01 М раствора HCl и измеряли радиоактивность радионуклидов  $^{175}\text{Yb}$  и  $^{177}\text{Lu}$  (смотрите таблицу 6).

Таблица 6

**Результаты измерения объемной и общей активности радионуклидов  
 $^{177}\text{Lu}$  и  $^{175}\text{Yb}$**

Объемная активность	Lu-177, мКи/мл	Yb-175, мКи/мл
	5682,6	7,2
Общая активность	56,83 Кюри	0,0216 Кюри
		0,016г, $^{176}\text{Yb}$

Полученный раствор загрузили в хроматографическую колонку, с катионообменной смолой DOWEX-50x8. Колонку промыли бидистиллированной водой, затем элюировали  $^{177}\text{Lu}$  и  $^{175,176}\text{Yb}$  с использованием 0,13 М раствора аммонийной соли альфа-оксиизомасляной кислоты с градиентом концентрации элюента от 0,01 М до 1,3 М при скорости элюирования 0,4-0,6 мл/мин в течение 300 минут. Фракцию элюата, содержащую  $^{177}\text{Lu}$ , собирали в интервале времени от 280 мин до 340 минут. Полученный раствор  $^{177}\text{Lu}$  подкисляли 6,0 М раствором соляной кислоты до pH=1, после чего пропускали через хроматографическую колонку с твердым экстрагентом Д2ЭГФК. Промыли хроматографическую колонку бидистиллированной водой и 0,1 М раствором соляной кислоты соответственно. Радионуклид  $^{177}\text{Lu}$  элюировали 6,0 М раствором HCl, затем раствор упаривали до сухого остатка на ротационном испарителе и растворяли в необходимом объеме 0,04 М раствора HCl.

В результате, с учетом радиоактивного распада было получено радионуклида  $^{177}\text{Lu}$  в количестве 52,2 Кюри с технологическим выходом более 93% от исходной активности. В отличие от этого, в прототипе при разделении  $^{177}\text{Lu}$  без носителя из 10,0 г иттербия-176 потребуется разделить образец минимум на 10 частей по 1,0 г каждая. Для выполнения этих операций потребуется около 30-35 часов. Сравнение характеристик разработанной методики и методики прототипа представлено в таблице 7.

**Таблица 7**

**Сравнительные характеристики методик получения радионуклида  $^{177}\text{Lu}$  без носителя**

Наименование характеристик	Результаты прототипа	Результаты предлагаемого способа
Навеска облучаемого материала по $\text{Yb-176}$	1,0 г	10,0 г
Время облучения и плотность потока нейтронов	4 сутки, $1 \times 10^{14}$ н/см <sup>2</sup> ×с	5 суток, $3-5 \times 10^{13}$ н/см <sup>2</sup> ×с
Исходное количество $^{177}\text{Lu}$	7,3 Кюри	58 Кюри
Исходное количество $^{175}\text{Yb}$	1,6 Кюри	13,44
Первичное электролитическое восстановление $^{175}\text{Yb/Ки}$ , $^{176}\text{Yb/грамм}$ на ртутный катод, %	1,58 Кюри $^{175}\text{Yb}$ , 0,99 грамм $^{176}\text{Yb}$ 99,0%	13,17 Кюри $^{175}\text{Yb}$ , 9,7 грамм $^{176}\text{Yb}$ >97,0%
Вторичное электролитическое восстановление $^{175}\text{Yb/Ки}$ , $^{176}\text{Yb/грамм}$ на ртутный катод, %	-	0,338 Кюри >94%
Остаток $^{176}\text{Yb/грамм}$	0,01	0,016
Количество готового продукта $^{177}\text{Lu}$ после ионообменной хроматографической очистки	6,79 Кюри	52,2 Кюри
Технологический выход конечного продукта $^{177}\text{Lu}$ , %	≥93	≥93
Радиохимическая чистота, %	≥99,9%	≥99,9%
Удельная активность, Кюри/мг	92,0	92,0
Время реализации	10 часов	14

При использовании прототипа способа для разделения радионуклида  $^{177}\text{Lu}$  без носителя от облученного материала мишени массой 10 граммов и более увеличивается время реализации, а технологический выход резко снижается, почти вдвое. Это происходит из-за удлинения времени процесса, что неизбежно приводит к естественному распаду целевого нуклида  $^{177}\text{Lu}$  и необходимости повторных актов.

Для исследования состава электролита и режима электролиза изучено влияние лимоннокислого лития и лимоннокислого калия на электролитическое восстановление ионов  $^{175,176}\text{Yb}^{3+}$  до  $^{175,176}\text{Yb}^0$  на ртутном катоде. Результаты экспериментов приведены в таблице 8.

Как видно из результатов, представленных в таблице 8, при электрохимическом восстановлении  $^{175,176}\text{Yb}^{3+}/^{175,176}\text{Yb}^0$  на ртутном катоде с использованием электролита лимоннокислого лития ( $\text{Li}_3\text{Cit}$ ) за два часа достигается 97,3% восстановление, что является оптимальным временем. В то же время, при использовании в качестве электролита соли лимоннокислого калия ( $\text{K}_3\text{Cit}$ ), как в прототипе, степень восстановления ионов  $^{175,176}\text{Yb}^{3+}$  составляет только 87,6%. Из этих результатов следует, что быстрое и количественное электрохимическое восстановление  $^{175,176}\text{Yb}^{3+}$  до металлического состояния  $^{175,176}\text{Yb}^0$  на ртутном катоде с использованием в

$\text{Li}_3\text{Cit}$ , объясняется вероятно, тем, что  $\text{pH}=6,0$ , а электродный потенциал  $E^0_{\text{Li}^+/\text{Li}} = -3,0$ .

Таблица 8

**Разделение радионуклида  $^{177}\text{Lu}$  без носителя от основных массовых количеств  $^{175,176}\text{Yb}$  электрохимическим восстановлением с электролитами литиевой или калиевой соли лимонной кислоты**

Время Электро- лиза, минут	Электролит $\text{Li}_3\text{Cit}$ $\text{pH}=6,0$		Восстановление $^{175,176}\text{Yb}^{3+}/^{175,176}\text{Yb}^0$		Электролит $\text{K}_3\text{Cit}$ , $\text{pH}=6,5$		Восстановление $^{175,176}\text{Yb}^{3+}/^{175,176}\text{Yb}^0$	
	Объемная активность		Катод, % $^{175,176}\text{Yb}/\text{Hg}$	Анод, % $^{175,176}\text{Yb}^{3+}$	Объемная активность		Катод, % $^{175,176}\text{Yb}/\text{Hg}$	Анод, % $^{175,176}\text{Yb}^{3+}$
	$^{175,176}\text{Yb}^{3+}$	$^{177}\text{Lu}$			$^{175,176}\text{Yb}^{3+}$	$^{177}\text{Lu}$		
0	20,67	89,23	0	100,0	21,07	90,06	0	100
10	16,21	89,24	21,55	78,45	19,45	90,08	7,65	92,35
20	12,88	89,22	37,64	62,36	18,22	90,06	13,65	86,56
30	11,08	89,23	46,38	53,62	16,94	90,04	19,57	80,43
40	9,61	89,22	53,46	46,54	15,21	90,04	27,83	72,17
50	8,01	89,2	61,24	38,76	11,53	90,03	45,28	54,72
60	6,16	89,21	70,16	29,84	8,46	90,01	59,84	40,16
70	4,38	89,24	78,77	21,23	7,72	90,01	63,35	36,65
80	3,23	89,21	84,35	15,65	6,57	90,00	68,81	31,19
90	2,02	89,23	90,1	9,82	5,82	90,01	72,37	27,63
100	1,35	89,21	93,46	6,54	4,79	90,00	77,25	22,75
110	0,90	89,2	95,62	4,38	3,42	89,98	83,74	16,26
120	0,56	89,18	97,27	2,73	2,61	89,97	87,58	12,42
130	0,46	89,20	97,73	2,27	2,29	89,96	89,14	10,86
140	0,40	89,21	98,04	1,96	2,0	89,98	90,48	9,52
150	0,32	89,20	98,42	1,58	1,76	89,98	91,62	8,38
160	0,28	89,22	98,63	1,37	1,53	88,96	92,75	7,25
170	0,27	89,20	98,68	1,32	1,42	88,94	93,24	6,76
180	0,26	89,21	98,72	1,28	1,16	88,92	94,47	5,53

Также использование электролита  $\text{Li}_3\text{Cit}$ , где соотношение лимонной кислоты с иттербием  $^{176}\text{Yb}:\text{Cit}$  составляет 1:2,2 способствует быстрому и количественному восстановлению ионов  $^{175,176}\text{Yb}^{3+}$  до металлического состояния  $^{175,176}\text{Yb}^0$  с образованием амальгамы иттербия ( $^{175,176}\text{Yb}/\text{Hg}$ ) на ртутном катоде. При более высоком значении  $\text{pH}$  и использовании в качестве электролита  $\text{K}_3\text{Cit}$  с  $\text{pH}=6,5$ , как в прототипе, процесс восстановления ионов  $^{175,176}\text{Yb}^{3+}$  до металлического состояния  $^{175,176}\text{Yb}^0$  в течение 3 часов не превышает 95% при использовании материала мишени массой 10 граммов и более

После электрохимического восстановления основных массовых количеств иттербия необходима очистка и концентрирование остатков иттербия и радионуклида лютеция-177 из раствора электролита. В связи с этим исследована экстракция остатка иттербия и радионуклида лютеция-177 из раствора электролита 0,5 М раствором ДЭГФК в о-ксилоле (таблица 9) с последующей реэкстракцией в растворе соляной кислоты (таблица 10).

**Таблица 9**

**Экстракция радионуклида  $^{177}\text{Lu}$ , без носителя и остатка  $^{175,176}\text{Yb}$  из раствора электролита 0,5 М Д2ЭГФК/о-ксилол**

Активность, мКи/мл	Экстракция 0,5 М Д2ЭГФК				Экстракция 0,5 М Д2ЭГФК				Экстракция 0,5 М Д2ЭГФК			
	I-этап				II-этап				III-этап			
	Водная фаза 650 мл		Орг-ая фаза 200 мл		Водная фаза 650 мл		Орг-ая фаза 200 мл		Водная фаза 650 мл		Орг-ая фаза 200 мл	
	$^{175}\text{Yb}$	$^{177}\text{Lu}$	$^{175}\text{Yb}$	$^{177}\text{Lu}$	$^{175}\text{Yb}$	$^{177}\text{Lu}$	$^{175}\text{Yb}$	$^{177}\text{Lu}$	$^{175}\text{Yb}$	$^{177}\text{Lu}$	$^{175}\text{Yb}$	$^{177}\text{Lu}$
	0,56	89,18	1,35	214,5	0,15	22,9	0,41	64,1	0,02	3,2	0,05	8,4
Общая активность, Ки	0,364	57,97	0,269	42,89	0,095	14,9	0,08	12,8	0,013	2,1	0,01	1,68
Процент	100%		74%		86%				80%			

Общее количество экстрагированных радионуклидов после трех этапов экстракции  $^{175}\text{Yb}= 0,361$  Ки (99,17%),  $^{177}\text{Lu}=57,41$  Ки (99,0%)

**Таблица 10**

**Реэкстракция радионуклида  $^{177}\text{Lu}$ , без носителя и остатка  $^{175,176}\text{Yb}$  из раствора 0,5 М Д2ЭГФК/о-ксилол 6,0 М раствором HCl**

Активность, мКи/мл	Реэкстракция 6,0 М HCl							
	I-этап				II-этап		III-этап	
	0,5 М Д2ЭГФК 300 мл		Фаза 6,0 М HCl 100 мл		Фаза 6,0 М HCl 100 мл		Фаза 6,0 М HCl 100 мл	
	$^{175}\text{Yb}$	$^{177}\text{Lu}$	$^{175}\text{Yb}$	$^{177}\text{Lu}$	$^{175}\text{Yb}$	$^{177}\text{Lu}$	$^{175}\text{Yb}$	$^{177}\text{Lu}$
	1,2	191,23	2,73	436,0	0,76	121,7	0,078	12,53
Общая активность, мКюри	360	57370	273,6	43601	76,37	12172	7,9	1253,6
Процент	100%		76%		88,4		78,5	

Общее количество реэкстрагированных радионуклидов после трех этапов реэкстракции  $^{175}\text{Yb}= 359$  мКи (99,2%),  $^{177}\text{Lu}=56892,8$  (99,1%).

Результаты экспериментов трехкратной экстракции радионуклида  $^{177}\text{Lu}$  без носителя и остатка  $^{175,176}\text{Yb}$  из раствора электролита 0,5 М раствором Д2ЭГФК в о-ксилоле, показали следующие результаты: при первичной экстракции было извлечено 74% радионуклида  $^{177}\text{Lu}$ , при вторичной экстракции - 86,0% а при третичной экстракции - 80%. В общей сложности из 57,97 Кюри  $^{177}\text{Lu}$  было экстрагировано 57,37 Кюри, что соответствует проценту экстракции 99% от активности электролита. При реэкстракции с 6,0 М раствором HCl процент экстракции составил 99,2%.

Таким образом, выход радионуклида  $^{177}\text{Lu}$  при экстракционном выделении из раствора после электролиза составляет 98,4%. Далее полученная смесь радионуклида  $^{177}\text{Lu}$  и остатков  $^{175,176}\text{Yb}$  отделяли повторным электролизом и конечную очистку радионуклида  $^{177}\text{Lu}$  без носителя проводили методом ионообменной хроматографии на катионообменной смоле DOWEX-50Wx8.

При исследовании влияния массовых соотношений иттербия и лимонной кислотки на электрохимическое восстановление ионов  $^{175,176}\text{Yb}^{3+}$  до  $^{175,176}\text{Yb}^0$  на ртутном катоде было установлено, что оптимальным соотношением является  $^{175,176}\text{Yb} / \text{Cit} 1:4$ , что позволяет достигать более 94% восстановления за 60 минут.

Для эффективного и максимального разделения безносительных количеств радионуклида лютеция-177 от остатков иттербия-176 было исследовано влияние режима градиента концентрации элюента аммонийной соли альфа-оксиизомасляной кислоты и градиента скорости элюента на эффективность разделения радионуклида лютеция-177 без носителя от макроколичеств иттербия с использованием ионообменной хроматографии на катионообменной смоле DOWEX 50Wx8 с зернистостью 200-400 меш.

На рисунках 2-3 приведены кривые элюирования радионуклида  $^{177}\text{Lu}$  без носителя и  $^{175,176}\text{Yb}$  альфа-оксиизомасляной кислотой с различными градиентами концентрации элюента и скорости элюирования.

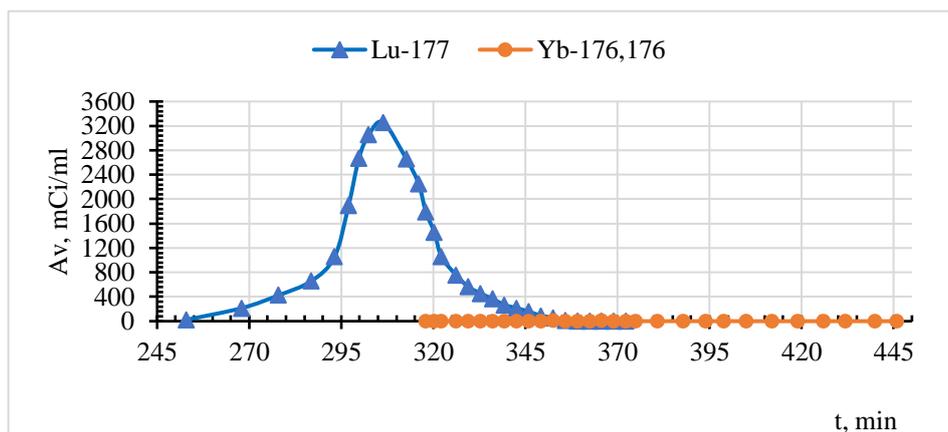


Рис. 2. Кривая элюирования  $^{177}\text{Lu}$  и  $^{175,176}\text{Yb}$  из хроматографической колонки элюированием альфа-оксиизомасляной кислотой с градиентом концентраций элюента от 0,05 М до 1,3 М в течении 350 мин со скоростью элюирования 0,6 мл/минут.  $^{177}\text{Lu}$ -56,0 Ci,  $^{176}\text{Yb}$ -16,0 мг

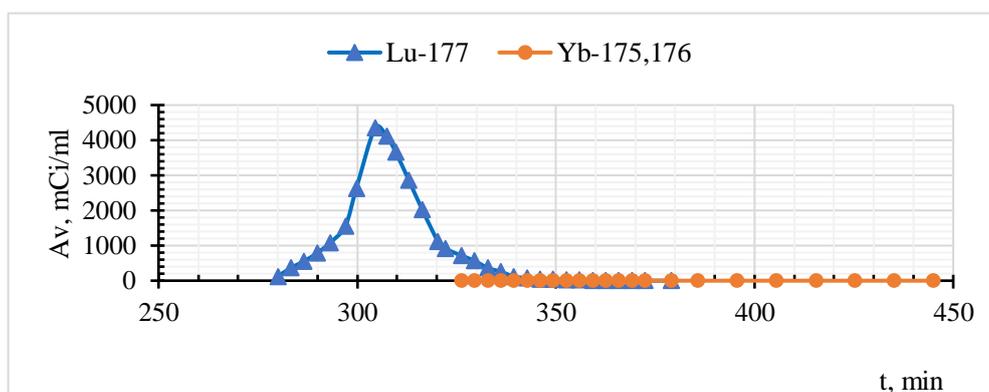


Рис. 3. Кривая элюирования  $^{177}\text{Lu}$  и  $^{175,176}\text{Yb}$  из хроматографической колонки элюированием альфа-оксиизомасляной кислотой с градиентом концентраций элюента от 0,01 М до 1,3 М и скорости элюента 0,4-0,6 мл/минут в течении 350 мин  $^{177}\text{Lu}$ -56,0 Ci,  $^{176}\text{Yb}$ -16,0 мг

Из представленных результатов элюирования целевого радионуклида  $^{177}\text{Lu}$  без носителя и  $^{175,176}\text{Yb}$  из хроматографической колонки с катионообменной смолой DOWEX-50Wx8 следует, что при элюировании альфа-оксиизомасляной кислотой с градиентом концентраций элюента от 0,05 М до 1,3 М в течении 300 минут (смотрите рисунок 2) разделение радионуклида  $^{177}\text{Lu}$  с активностью более 50 Кюри от  $^{175,176}\text{Yb}$  навеской 16 мг и

более, при соотношении  $^{177}\text{Lu} : ^{175,176}\text{Yb}$  1:35 и более, не превышает 83,5%. При элюировании радионуклида  $^{177}\text{Lu}$  без носителя и  $^{175,176}\text{Yb}$  из хроматографической колонки с катионообменной смолой DOWEX-50Wx8 элюированием альфа-оксиизомасляной кислотой с градиентом концентрации элюента от 0,01 М до 1,3 М и градиента скорости 0,4-0,6 мл/мин в течение 250 минут (смотрите рисунок 3) разделение радионуклида  $^{177}\text{Lu}$  с активностью более 50 Кюри от  $^{175,176}\text{Yb}$  навеской 16 мг и более, при соотношении  $^{177}\text{Lu} : ^{175,176}\text{Yb}$  1:35 и более, составляет 93,5%. Таким образом, сочетание всех предложенных операций и режимов их проведения, наряду с известными признаками, обеспечивает решение поставленной задачи и получение субстанции Лютеция хлорид ( $^{177}\text{LuCl}_3$ ) с  $^{177}\text{Lu}$  без носителя” в 0,04 М растворе HCl. В таблице 11 приведены сравнительные характеристики трихлорида лютеция-177 ( $^{177}\text{LuCl}_3$ ) с аналогичной продукцией зарубежных производителей.

**Таблица 11**

**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	3000	0,97-1,19	25-1000
Удельная активность, Кюри/мг	98,0	≥81,0	выше 13,5 Ки/мг лютеция.
pH	1,37-1,4	1-2	
РХЧ	99,9%	99,0	99,0
Содержание примеси $^{175}\text{Yb}$ , %	-	≤ 0,01	-
Содержание примеси $^{176}\text{Yb}$ , %	< 0,008	≤ 0,1	-
Содержание примеси $^{177m}\text{Lu}$ , %	-	-	≤ 0,05
Прочие γ – примеси, %			≤ 0,01
Неактивные примеси:			
Fe ≤ 0,25 мкг/GBq	< 0,132	≤ 0,25	≤ 0,25
Cu ≤ 0,5 мкг/GBq	< 0,007	≤ 0,5	≤ 0,5
Zn ≤ 0,5 мкг/GBq	< 0,064	≤ 0,5	≤ 0,5
Pb ≤ 0,5 мкг/GBq	< 0,032	≤ 0,5	≤ 0,5

На предприятие «Радиопрепарат» успешно опробован и внедрен предложенный способ получения радионуклида лютеция-177 без носителя, стерильного и свободного от бактериальных эндотоксинов, радиофармацевтической субстанции «Лютеция хлорид ( $^{177}\text{LuCl}_3$ ) с  $^{177}\text{Lu}$  без носителя» с высокой удельной активностью, радиохимической и химической чистотой, соответствующей требованиям Европейской фармакопеи. Эта субстанция подходит для синтеза различных радиофармацевтических препаратов без дополнительных операций, включая мечение моноклональных антител, пептидов-лигандов, аминокислот и других субстратов, таких как PSMA-617, PSMA-11, DOTA-TATE, DOTA-TOC DOTA-NOC, DOTA-

Lantreotide и Бомбезин, DOTA- $\alpha$ -MSH и др., применяемых в тераностике онкологических заболеваний.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На основе проведенных исследований по научно-исследовательской работе на тему: “Разработка технологии разделения радионуклида Лютеций-177 из облученной мишени иттербия-176 и внедрение его в производство” представлены следующие выводы:

1. Определена оптимальная химическая форма облученного образца  $^{176}\text{Yb}$  для максимального электрохимического восстановления иттербия, обогащенного стабильным изотопом  $^{176}\text{Yb}$ , на ртутном катоде - это  $^{176}\text{YbCl}_3$ .
2. Подобраны щелочные элементы - калий и литий - для приготовления электролита при электрохимическом разделении основных массовых количеств облученного иттербия-176 массой 1,0 и 10 граммов соответственно, от радионуклида  $^{177}\text{Lu}$  путем восстановления ионов  $^{175,176}\text{Yb}^{3+}$  до  $^{175,176}\text{Yb}^0$  на ртутном катоде.
3. Определены оптимальные соотношения  $^{176}\text{Yb}$  с лимоннокислым калием ( $^{176}\text{Yb}:\text{CitK}_3$ ) и лимоннокислым литием ( $^{176}\text{Yb}:\text{CitLi}_3$ ) в растворе электролита для процесса электрохимического восстановления иттербия, которые составляют 1:2 и 1:4 соответственно.
4. Установлены максимальные концентрации  $^{175,176}\text{Yb}$  в растворе электролита  $^{176}\text{Yb}:\text{CitK}_3$  и  $^{176}\text{Yb}:\text{CitLi}_3$  при разделении основных массовых количеств облученного иттербия-176 от целевого радионуклида лютеция-177, в процессе электрохимического восстановления  $^{175,176}\text{Yb}^{3+}/^{176}\text{Yb}^0$  на ртутном катоде, которые составили 1,0 % и 1,5 % соответственно;
5. Определено влияние pH среды и температуры электролита на электрохимическое восстановление ионов  $^{175,176}\text{Yb}^{3+}$  до  $^{175,176}\text{Yb}^0$  на ртутной катоде  $\text{Hg}/^{175,176}\text{Yb}^0$ : оптимальные значения pH для среды электролита составили 6,0-6,5, а температура 0-2 °C.
6. Определено экстракционное распределение  $^{175,176}\text{Yb}$  и  $^{177}\text{Lu}$  в двухфазных системах Д2ЭГФК/о-ксилол – HCl. Установлено, что оптимальное извлечение  $^{175,176}\text{Yb}$  и  $^{177}\text{Lu}$  экстрагентом Д2ЭГФК из слабокислых растворов электролита с pH=1-2 а реэкстракция  $^{175,176}\text{Yb}$  и  $^{177}\text{Lu}$  из 0,5 М раствора Д2ЭГФК осуъествляется с использованием HCl с концентрацией 6,0 М и более.
7. Разработана технология получения радионуклида  $^{177}\text{Lu}$  без носителя в форме хлорида из 10 и более граммовых количеств облученного образца иттербия, обогащенного стабильным изотопом  $^{176}\text{Yb}$ , с высоким радиохимическим выходом 93,5% и высокой радионуклидной, радиохимической и химической чистотой.
8. Разработаны и внедрены в производство промышленный регламент по производству и нормативно-техническая документация для контроля качества субстанции «Лютеция хлорид ( $\text{LuCl}_3$ ) с  $^{177}\text{Lu}$  без носителя» в 0,04 М растворе HCl.

**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**

**AXMEDOV JAMOL AZIMOVICH**

**DEVELOPMENT OF TECHNOLOGY FOR SEPARATING OF  
LUTETIUM-177 RADIONUCLIDE FROM IRRADIATED YTTERBIUM-  
176 TARGET AND ITS INTRODUCTION INTO PRODUCTION**

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

**PRESENTATION**

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

**Tashkent – 2024**

**The theme of the dissertation (PhD) was registered by the Supreme Attestation Commission of the Ministry of higher education, science and innovations of the Republic of Uzbekistan under No. B2023.2.PhD/T3554.**

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 supervisor:**

**Sadikov Ilkham Ismailovich**

doctor of technical sciences, senior researcher

Presentation of scientific research will take place on the «\_\_\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2024, 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 "\_\_\_\_\_" \_\_\_\_\_2024.

(Registry protocol No. \_\_\_\_\_ dated "\_\_\_\_\_" \_\_\_\_\_ 2024)

**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.,  
Senior Researcher

## INTRODUCTION (presentation abstract)

**The aim of the research work** is the development of an express method for separating microquantities of carrier-free radionuclide  $^{177}\text{Lu}$  from macroquantities of ytterbium enriched with the stable isotope  $^{176}\text{Yb}$ , in samples weighing 10 g or more, to obtain a radioactive substance with a high radiochemical yield, specific radioactivity, and high radiochemical and chemical purity.

**The object of the research work** is radiochemical schemes for electrochemical reduction of ytterbium ions from  $^{175,176}\text{Yb}^{3+}$  to  $^{175,176}\text{Yb}^0$  at a Hg cathode and purification of the target material ( $^{175,176}\text{Yb}^{3+}$ ) by extraction.

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

the optimal chemical form ( $^{176}\text{YbCl}_3$ ) and the concentration of ytterbium in the electrolyte (1.0% for potassium citrate solution and 1.5% for lithium citrate solution) were chosen for the maximum electrochemical return of the irradiated ytterbium sample enriched with the stable isotope  $^{176}\text{Yb}$  to the mercury cathode;

the influence of the pH of the medium and the temperature of the electrolyte during the electrochemical reduction of  $^{176,175}\text{Yb}^{3+}$  ions to  $^{176,175}\text{Yb}^0$  on a mercury cathode was determined; the optimal pH and temperature of the electrolyte were 6.0-6.5 and 0-2<sup>0</sup> C, respectively;

the extraction distribution of  $\text{Y}^{175,176}\text{b}$  and  $^{177}\text{Lu}$  in two-phase systems D2EHP/o-xylene – HCl was determined, where the optimal condition for their extraction using D2EHP is a weakly acidic electrolyte solution with pH=1.0-2.0, and re-extraction of  $^{175,176}\text{Yb}$  and  $^{177}\text{Lu}$  from a 0.5 M D2EHP solution is achieved at an HCl concentration of 6.0 M and higher;

a technology has been developed for obtaining the radionuclide  $^{177}\text{Lu}$ , without a carrier in the form of chloride, from 10 or more gram quantities of an irradiated sample of ytterbium enriched in the stable isotope  $^{176}\text{Yb}$  with a high radiochemical yield of 93.5% and high radionuclide, radiochemical and chemical purity;

developed the industrial regulation for production and normative-technical documentation for quality control of the substance "Lutetium Chloride ( $\text{LuCl}_3$ ) with carrier-free  $^{177}\text{Lu}$ " in a 0.04 M HCl solution.

**Implementation of the research results.** Based on the obtained results of research on the development of technology for separating the radionuclide Lutetium-177 from the irradiated target ytterbium-176 and its introduction into production:

a patent for a utility model was received from the Intellectual Property Agency of the Republic of Uzbekistan for the creation of a device that ensures the separation of microquantities of carrier-free lutetium-177 from macroquantities of ytterbium ("Method for producing lutetium-177 radionuclide without a carrier in the form of chloride", No. FAP 01893, 12/25/2020). As a result of using the invention, it was possible to produce the substance "Lutetium chloride ( $^{177}\text{LuCl}_3$ ) with  $^{177}\text{Lu}$ , without a carrier" with a high radiochemical yield, radiochemical and chemical purity, high specific activity, which expands its use in domestic and foreign medical clinics and contributes to an increase in export volumes;

a patent for an invention was received from the Intellectual Property Agency of the Republic of Uzbekistan for the creation of an express method for producing

lutetium-177 radionuclide ("Method for producing lutetium-177 radionuclide without a carrier in the form of chloride", No. UZ IAP 7809, dated 06.09.2024). As a result of using the invention, the production of a radioactive pharmaceutical substance with a high radiochemical yield, specific activity, radiochemical and chemical purity was established.

the radiopharmaceutical substance "Lutetium chloride ( $^{177}\text{LuCl}_3$ ) with  $^{177}\text{Lu}$  without carrier" is exported to many foreign countries (Great Britain, Japan, USA, France, China, Russia, Argentina, Turkey). Under contracts with the companies: CMR Corporation limited (Great Britain) Agreement No. CMR-2017 dated 20.09.2017; SINMERA MIDDLE EAST AND ASIA FZ-LLC (UAE) No. SNMR-CNY-2023 dated 30.03.2023; "Eckert & Zeigler Chemotrade GmbH" (Germany) No. EX-2024 dated 23.11.2023.; "Institute of Isotopes Co.,Ltd." No. HUN-2024 (Hungary) dated 02.02.2024 produces at least 360 Curie of products annually for export. From January 2022 to June 2024, radiopharmaceutical products worth over 26 billion soums were sold.

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

**I Бўлим (Часть I; Part I)**

1. Патент на полезную модель № FAP 01893. Способ получения радионуклида лютеция-177 без носителя в форме хлорида / Абдукаюмов А.М., Рихсиев А.З., Усаров З. О., Ахмедов Ж.А., Шеров О.О. // Расмий ахборотнома. – 2022. – № 4 (19.03.2022)
2. Патент РУз № UZ IAP 7809. 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., Ахмедов Ж.А., Шеров О.О. // Приоритет 06.09.2024. Расмий ахборотнома. – 2024. – №9. – С. 282
3. Ахмедов Ж.А., Абдукаюмов А.М., Садиков И.И., Хужаев С., Шеров О.О. Разделение радионуклида лютеция-177 экстракционно-хроматографическим методом от облученного макроколичества образца иттербия-176 // Universum: химия и биология. – Москва, 2024. – №3(117). –С.19-24 (02.00.00. №2)..
4. Ахмедов Ж.А., Шеров О.О., Абдукаюмов А.М. Способ разделения изотопов лютеция и иттербия электрохимическим методом // Universum: химия и биология. – Москва, 2024. – №2(116). – С. 18-22 (02.00.00. №2).

**II Бўлим (Часть II; Part II)**

5. Akhmedov Zh. A, Usarov Z. O, Abdukayumov A. M, Rikhsiev A. Z, Sherov O. O. Chromatographic method of separation of radionuclide Lutetium-177, carrier free from macro-quantities of ytterbium. // International Engineering Journal for research & Development. – India, 2021. – Vol.6. No.6. – pp. 1-8.
6. Ахмедов Ж.А., Шеров О.О., Усаров З.О., Нишанов Ш.Ж., Абдукаюмов А.М. Разделения изотопов лютеция и иттербия методом электролиза // «Интеграция современных физико-химических методов исследования в области науки и производства»: Сб. материалов научно-практической конференции, 22-23 сентября 2023. – Ташкент: Национальный университет Узбекистана им. Мирзо Улугбека, 2023. – С. 203
7. Akhmedov J.A., Usarov Z.O., Abdukayumov A.M., Rikhsiev A.Z., Sherov O.O., Hajiev L.O. Separation of Radionuclide of <sup>177</sup>Lu, Carrier Free From Macro-Quantities of Ytterbium by Electrolysis and Ion-Exchange Chromatography Methods // “Nuclear Medicine”: Book of Abstracts of the International Conference, October 3-5, 2023, Bukhara. - Tashkent: Institute of Nuclear Physics, 2023. - p.101



№ 10-3279

Bosishga ruxsat etildi: 04.12.2024 y.  
Bichimi: 60x84 <sup>1/16</sup> «Times New Roman»  
garniturada raqamli bosma usulda bosildi.  
Shartli bosma tabog'i 2.8. Adadi 100. Buyurtma: № 168  
Tel: (99) 832 99 79; (77) 300 99 09  
Guvohnoma reestr № 10-3279  
“IMPRESS MEDIA” MCHJ bosmaxonasida chop etildi.  
Manzil: Toshkent sh., Yakkasaroy tumani, Qushbegi ko'chasi, 6 uy.

