

## Перспективы создания генератора $^{225}\text{Ac}/^{213}\text{Bi}$ с использованием гидроксидных неорганических сорбентов

© Н. Д. Бетенеков<sup>а</sup>, Е. И. Денисов<sup>\*а</sup>, А. Н. Васильев<sup>б</sup>, С. В. Ермолаев<sup>б</sup>, Б. Л. Жуйков<sup>б</sup>

<sup>а</sup> Уральский федеральный университет им. Б. Н. Ельцина, 620002, Екатеринбург, ул. Мира, д. 19;

\* e-mail: eidenisov@urfu.ru

<sup>б</sup> Институт ядерных исследований РАН, 117312, Москва, пр. 60-летия Октября, д. 7а

Получена 26.03.2018, после доработки 27.11.2018, принята к публикации 28.11.2018

УДК 546.797+546.87

Изучены сорбционные свойства гидроксидных неорганических сорбентов марки «Термоксид-5» (Т-5) и «Термоксид-39» (Т-39), подвергнутых термической обработке при температуре от 100 до 950°C, по отношению к радионуклидам подсемейства  $^{225}\text{Ac}$  в широкой области кислотности и солевого состава раствора. Показано, что сорбенты марки Т-5 и Т-39 принципиально пригодны для создания как прямого, так и обратного генератора  $^{225}\text{Ac}/^{213}\text{Bi}$  с активностью в сотни мКи  $^{225}\text{Ac}$ .

**Ключевые слова:** неорганические сорбенты, гидроксиды титана и циркония, сорбция, генератор  $^{225}\text{Ac}/^{213}\text{Bi}$ , прямой и обратный генераторы короткоживущих радионуклидов, радиационная устойчивость.

DOI: 10.1134/S0033831119020138

Для терапии онкологических заболеваний широко применяют различные  $\beta$ - и  $\alpha$ -активные радионуклиды. Терапевтическое воздействие радионуклидов обусловлено деструктивным по отношению к раковым клеткам ионизирующим излучением. При этом наибольшей эффективностью обладают  $\alpha$ -излучающие радионуклиды, сочетающие высокую линейную передачу энергии (~100 кэВ/мкм) и короткий пробег в биологических тканях (50–90 мкм). Использование специфических векторов доставки таких радионуклидов позволяет контролировать селективность терапии, что в сочетании с высокой цитотоксичностью  $\alpha$ -излучения обеспечивает адресное уничтожение даже отдельных раковых клеток.

Одними из наиболее перспективных  $\alpha$ -эмиттеров являются  $^{225}\text{Ac}$  ( $T_{1/2} = 10$  сут) и продукт его распада –  $^{213}\text{Bi}$  ( $T_{1/2} = 46$  мин) (рис. 1). Препараты  $^{213}\text{Bi}$  и  $^{225}\text{Ac}$  на основе антитела HuM195mAb против лейкемии (AML) [1, 2], а также препараты  $^{213}\text{Bi}$  на основе антитела 9.2.27mAb против злокачественной меланомы [3, 4] и пептида Substance P против глиомы [5] успешно прошли фазу I клинических испытаний. Препарат  $^{213}\text{Bi}$ -HuM195mAb прошел фазу I/II клинических испытаний против AML [6]. Ряд доклинических и клинических испытаний радиофармпрепаратов с  $^{213}\text{Bi}$  и  $^{225}\text{Ac}$  планируется про-

вести в ближайшем будущем [5, 7]. Клиническая практика подтвердила преимущества этих  $\alpha$ -излучающих препаратов в виде более высокой эффективности при меньшей токсичности для пациентов по сравнению с аналогичными  $\beta$ -эмиттерами.

Следует отметить, что  $^{225}\text{Ac}$  в результате цепочки последовательных распадов испускает четыре  $\alpha$ -частицы и две  $\beta$ -частицы, при этом дочерний  $^{221}\text{Fr}$  имеет сравнительно большой период полураспада (4.9 мин) (рис. 1). Этого времени может быть достаточно для того, чтобы вырванный из актинийсодержащей молекулы за счет отдачи после испускания первой  $\alpha$ -частицы атом Fr удалился от места назначения терапии на значительное расстояние. Такого недостатка не имеет  $^{213}\text{Bi}$ , поэтому он более предпочтителен для терапии.

На регулярной основе  $^{225}\text{Ac}$  получают генераторным способом из  $^{229}\text{Th}$ , который, в свою очередь, выделяют из выдержанного  $^{233}\text{U}$ , однако обращение с  $^{233}\text{U}$  ограничено требованиями нераспространения делящихся материалов, и запасы его невелики. Суммарный ежегодный объем производства  $^{225}\text{Ac}$  составляет примерно 63 ГБк (1.7 Ки) [8]. Эта величина достаточна для лечения лишь 100–200 пациентов [9], что не может удовлетворить растущую потребность в  $^{225}\text{Ac}$ .

Иной метод получения  $^{225}\text{Ac}$  облучением при-

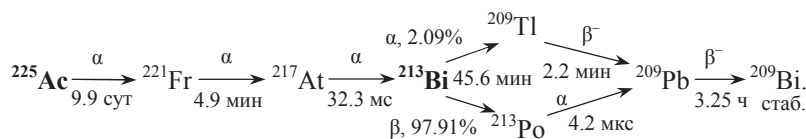


Рис. 1. Схема распада  $^{225}\text{Ac}$ .

**Таблица 1.** Основные физико-химические свойства сорбентов Т-5(450) и Т-39(950)

Параметр	Т-5(450)	Т-39(950)
Химический состав, мол%	95% TiO <sub>2</sub> , 5% ZrO <sub>2</sub>	96% ZrO <sub>2</sub> , 4% Y <sub>2</sub> O <sub>3</sub>
Удельная поверхность, м <sup>2</sup> /г	150	17
Механическая прочность, кг/см <sup>2</sup>	300 ± 60	620 ± 120
Размер гранул, мм	0.2–0.4	0.063–0.1
Фазовый состав	Анатаз	Флюорит, $a = 5.12 \text{ \AA}$

родного Th протонами средних энергий (свыше 100 МэВ) [10, 11] был предложен в Институте ядерных исследований РАН. Процедура химического выделения <sup>225</sup>Ac [12] разработана там же с участием МГУ им. М. В. Ломоносова и НИФХИ им. Л. Я. Карпова. По этому методу имеется возможность получать большое количество <sup>225</sup>Ac (более 1 Ки за один 10-дневный сеанс) и в дальнейшем изготавливать генераторы <sup>225</sup>Ac/<sup>213</sup>Bi с высокой активностью. Аналогичные работы проводятся и в других институтах, обладающих соответствующими ускорителями протонов (Брукхейвенская и Лос-Аламосская национальные лаборатории в США [13], TRIUMF в Канаде [14]). Недостатком данного метода является наличие изотопной примеси долгоживущего <sup>227</sup>Ac ( $T_{1/2} = 21.7$  года) – около 0.1% на момент окончания облучения [10], что затрудняет прямое применение <sup>225</sup>Ac, однако не препятствует его использованию для генератора <sup>225</sup>Ac/<sup>213</sup>Bi.

В литературе описаны генераторные системы <sup>225</sup>Ac/<sup>213</sup>Bi на основе как ионообменных (AG MP-50, AG 1; BioRad) [15–18], так и экстракционно-хроматографических смол (Actinide Resin, UTEVA Resin; Triskem Int.) [19, 20]. Наиболее исследованным считается генератор <sup>225</sup>Ac/<sup>213</sup>Bi на основе катионообменной смолы типа AG MP-50, именно с использованием таких генераторов проводятся клинические испытания.

В противоположность обычно используемым генераторным системам, в которых материнский радионуклид удерживается на генераторной колонке (прямой генератор), а более короткоживущий дочерний изотоп периодически вымывается, авторы работ [17, 21, 22] разработали системы так называемых многоколоночных селективно-инверсионных генераторов (MSIG), в которых дочерний радионуклид прочно сорбируется, а материнский остается в растворе (обратный генератор).

При этом все предложенные генераторные системы <sup>225</sup>Ac/<sup>213</sup>Bi можно классифицировать следующим образом.

1. Прямой генератор, в котором материнский

<sup>225</sup>Ac прочно удерживается сорбентом, а <sup>213</sup>Bi элюируют различными комплексообразователями [15, 16, 18, 19].

2. Прямой генератор, в котором материнский <sup>225</sup>Ac прочно удерживается сорбентом, а <sup>213</sup>Bi накапливается и концентрируется за счет отделения и распада короткоживущего <sup>221</sup>Fr на втором сорбенте [23].

3. Обратный генератор, в котором периодически накапливающийся <sup>213</sup>Bi селективно сорбируют из раствора <sup>225</sup>Ac, а затем десорбируют для использования [17, 20, 21].

Прямой генератор наиболее удобен в клиническом применении, однако при наличии <sup>227</sup>Ac в <sup>225</sup>Ac ужесточаются требования к содержанию <sup>227</sup>Ac и продуктов его распада в элюате <sup>213</sup>Bi. Обратный генератор может обеспечить такую очистку, кроме того, в этом случае радиационная нагрузка на сорбент минимальна.

Исходная активность <sup>225</sup>Ac {не более 2–4 ГБк (50–100 мКи) [24]} пока ограничивается как возможностями его производства, так и радиационной устойчивостью сорбентов, используемых в генераторе. В то же время в некоторых случаях имеется необходимость в увеличении активности вводимого в организм <sup>213</sup>Bi {4–6 ГБк и выше (100–150 мКи) [24]}. С ростом активности растут радиационные и радиолитические нагрузки на сорбент [25], поэтому использование более радиационно-устойчивых неорганических сорбентов [26] для генератора <sup>225</sup>Ac/<sup>213</sup>Bi представляется обоснованным.

Целью настоящей работы является анализ перспектив создания генератора <sup>225</sup>Ac/<sup>213</sup>Bi с использованием подвергнутых термической обработке гидроксидных неорганических сорбентов, отличающихся особенно высокой радиационной устойчивостью.

### Экспериментальная часть

Исследовали неорганические сорбенты класса гидроксидов: сорбенты марок «Термоксид-5» (Т-5) и «Термоксид-39» (Т-39) производства НПФ «Термоксид» (г. Заречный), а также для сравнения – сильноосновные аниониты Lewatit MP-500 и Purolite A-460.

Основные физико-химические свойства сорбента Т-5(450) и Т-39(950) приведены в табл. 1, здесь и везде далее в скобках указана температура обработки.

Сорбенты марок «Термоксид» получают золь-гель-методом [26]. Для получения мелкодисперс-

ных гранул сорбента Т-39 использовали ультразвуковое диспергирование золя в раствор аммиака. При исследовании сорбционных свойств образцы сорбентов Т-5 отжигали при температурах 100–900°C, Т-39 – при 950°C в течение 6 ч.

Все сорбционные эксперименты проведены в стеклянной посуде марки Пирекс. В экспериментах использовали реактивы марок х.ч. и ч.д.а. В качестве фонового электролита использовали растворы хлорида аммония или натрия, а также нитрата натрия. Для стабилизации значения рН хлоридных растворов в опытах с сорбентом Т-5 использовали буферные смеси: для рН от 3 до 7 готовили ацетатный буферный раствор, с рН более 7 – боратный буферный раствор по методике [27].

Для моделирования поведения  $^{213}\text{Bi}$  и  $^{225}\text{Ac}$  использовали метки:  $^{207}\text{Bi}$  (в 1 моль/л  $\text{HNO}_3$ ),  $^{90}\text{Sr}/^{90}\text{Y}$  (в 0.1 моль/л  $\text{HCl}$ ). Высушенные радиоактивные препараты  $^{90}\text{Sr}-^{90}\text{Y}$  в кюветках объемом по 0.5 мл измеряли на радиометре УМФ-1500 сразу после окончания экспериментов и по прошествии 2 недель при наступлении равновесия в генетической паре  $^{90}\text{Sr}-^{90}\text{Y}$ . Первое измерение при определенных условиях дает информацию о поведении  $^{90}\text{Y}$ , второе – о поведении  $^{90}\text{Sr}$ . В отдельных экспериментах использовали  $^{225}\text{Ac}$  и  $^{228}\text{Ac}$ .  $^{228}\text{Ac}$  выделяли из раствора  $^{228}\text{Ra}$ , для разделения  $^{228}\text{Ac}$  и  $^{228}\text{Ra}$  использовали смолу Ln-resin [28].  $^{225}\text{Ac}$  получали облучением природного Th протонами с энергией 110 МэВ и выделяли по известной методике [11] в Институте ядерных исследований РАН.

Радионуклиды  $^{207}\text{Bi}$ ,  $^{225}\text{Ac}$  и  $^{228}\text{Ac}$  определяли методом  $\gamma$ -спектрометрии [ $\gamma$ -спектрометр с детектором  $\text{NaI}(\text{Tl})$ ,  $63 \times 63$ ] во всех фазах, участвующих в процессе межфазного распределения: в растворах, непосредственно на стекле колбы, на фильтре и в сорбенте. При спектрометрическом определении  $^{207}\text{Bi}$  погрешность единичного измерения составляет 10–20%. При радиометрическом определении  $^{90}\text{Sr}$  погрешность единичного измерения составляет ~20%,  $^{90}\text{Y}$  – ~30%.

Учитывали влияние геометрии на скорость счета, находили коэффициент пересчета ( $K$ ) для перехода от одной геометрии к другой при одинаковой активности, но при разной скорости счета:  $K = I_{\text{точка}}/I_{\text{объем}} > 1$ , где  $I$  – регистрируемая скорость счета в точечной и объемной геометрии.

Радионуклиды  $^{207}\text{Bi}$ ,  $^{228}\text{Ac}$  и  $^{225}\text{Ac}$  идентифицировали по пикам полного поглощения (ППП), энергии которых приведены в табл. 2.

Сорбцию исследуемых радионуклидов в статических условиях различными сорбентами изучали по следующей методике. Навеску сорбента помещали в

**Таблица 2.** Ядерно-физические характеристики  $^{207}\text{Bi}$ ,  $^{225}\text{Ac}$  и  $^{228}\text{Ac}$  [29]

Радионуклид	$T_{1/2}$	Номер ППП	Энергия, кэВ	Выход на распад, %
$^{207}\text{Bi}$	32.9 года	1	76.54	72.7
		2	569.698	97.76
		3	1063.656	74.6
$^{228}\text{Ac}$	6.6 ч	1	338.4	18
		2	968.8	23
$^{225}\text{Ac}$	9.9 сут	1 (по $^{221}\text{Fr}$ )	218	11.6
		2 (по $^{213}\text{Bi}$ )	440	26.1

стеклянный флакон, добавляли раствор с требуемым значением рН и перемешивали на шейкере в течении 1 недели. Отличия в методике приводятся дополнительно при описании соответствующего эксперимента.

Для определения доли  $\text{Bi}$ , связанного с частицами размером более 2–3 мкм, водный раствор висмута (1 моль/л  $\text{NH}_4\text{Cl}$  в присутствии ацетатного буфера) с установленным значением рН фильтровали самотеком через два бумажных фильтра «синяя лента» и определяли относительное уменьшение активности  $^{207}\text{Bi}$ .

Степень сорбции  $S$  сорбентом, стеклом и долю фракции взвешенных частиц рассчитывали по формулам:

$$S_{\text{сорбент}} = I_{\text{сорбент}}/I_{\text{исх.точка}}, \quad (1)$$

$$S_{\text{стекло}} = I_{\text{стекло}}K/I_{\text{исх.точка}}, \quad (2)$$

$$\alpha = I_{\text{фильтра}}/I_{\text{исх.точка}}, \quad (3)$$

где  $I$  – скорости счета сорбента, исходной активности в точечной геометрии, стекла вмещающей посуды, бумажного фильтра, имп/с;  $K$  – коэффициент пересчета из точечной геометрии в объемную при одинаковых активностях.

Значение  $K_d$  рассчитывали по формуле

$$K_d = SV/[(1 - S)m], \quad (4)$$

где  $V$  – объем раствора, мл;  $m$  – масса сорбента, г.

Для изучения динамики сорбции сорбент массой 0.3 г того или иного гранулометрического состава загружали в стеклянную колонку с внутренним диаметром ~4 мм. Под небольшим избыточным давлением через сорбент пропускали раствор с меткой или десорбирующий раствор со скоростью 1 мл/мин. Элюат собирали порциями, которые незамедлительно измеряли на  $\gamma$ -спектрометре.

Степень десорбции рассчитывали по формуле

$$D = I_{\text{сорбент после}}/I_{\text{сорбент до}}, \quad (5)$$

где  $D$  – степень десорбции,  $I$  – скорость счета сорбента после и до десорбции, имп/с.

Кинетические зависимости представлены в координатах  $-\ln(1 - F) - t$ . Степень достижения равновесия  $F$  определяли по формуле  $F = S_t/S_\infty$ , где  $S_t$  – степень сорбции в момент времени  $t$ ,  $S_\infty$  – степень сорбции в равновесных условиях.

### Результаты и обсуждение

Из табл. 1 видно, что прокаленный образец Т-39 приобрел существенно более высокую механическую прочность по сравнению с Т-5, а, следовательно, и большую радиационную устойчивость, при этом сохранил достаточно высокую удельную поверхность.

В работе [30] для сорбента Т-5 методом потенциометрического титрования установлено три типа ионогенных групп с различными значениями показателей  $pK_a$  и  $pK_b$ : для кислотных групп  $pK_1 = 7.8 \pm 0.5$ ,  $pK_2 = 10.2 \pm 0.5$ ,  $pK_3 = 11.0 \pm 0.2$ ; для основных групп  $pK_4 = 6.5 \pm 0.2$ ,  $pK_5 = 4.5 \pm 0.2$ ,  $pK_6 = 2.7 \pm 0.2$ . Сорбент Т-5 отличается высокими значениями обменной емкости. Так, после обработки при  $100^\circ\text{C}$  суммарная емкость по всем кислотным и основным группам примерно равна  $1.0$  ммоль/г. При увеличении температуры обработки сорбентов Т-5 до  $800^\circ\text{C}$  емкость по кислотным и основным группам уменьшается более чем на порядок, при этом остается только по одной обменной группе с емкостью по катионам  $0.03$  и анионам  $0.05$  ммоль/г.

Аналогичные результаты получены и для сорбента Т-39, который также проявляет катионообменные свойства в щелочной среде и анионообменные в кислой среде. При температуре обработки сорбентов Т-39  $950^\circ\text{C}$  емкость по катионам составляет  $0.02$ , а по анионам –  $0.03$  ммоль/г.

Эти данные позволяют расчетным методом предсказывать изменение рН водных растворов при контакте с навеской сорбента при заданном соотношении массы сорбента ( $m$ ) и объема раствора ( $V$ ), что имеет важное технологическое значение.

С учетом того, что данные неорганические сорбенты проявляют амфотерные свойства, являются слабоскислотными катионитами и слабоосновными анионитами, в экспериментах использовали водные растворы в широком диапазоне значений рН, концентраций солевого фона и комплексообразователей.

Для достижения поставленной цели необходимо исследовать сорбцию Ас и Вi сорбентами Т-5 и Т-39 при различных значениях рН, десорбцию Вi кислотными растворами, а также возможное коллоидообразо-

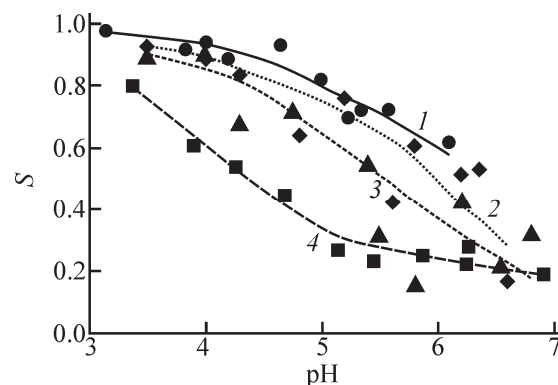


Рис. 2. Зависимость степени сорбции  $^{207}\text{Bi}$  от рН. Сорбент: 1 – А-460, 2 – Т-5(450), 3 – Т-5(900), 4 – МР-500; раствор  $\sim 1$  моль/л  $\text{NH}_4\text{Cl}$ ; соотношение фаз,  $V/m$ , мл/г: 1, 4 – 100; 2, 3 – 660; время контакта фаз 1 неделя.

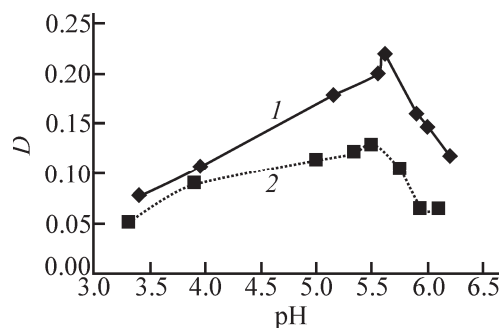


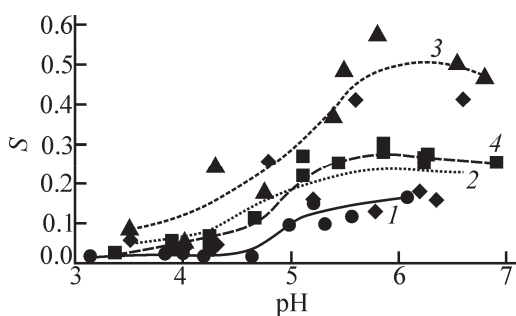
Рис. 3. Зависимость доли взвесей  $^{207}\text{Bi}$  от рН при последовательной фильтрации (2 фильтра синяя лента) одного и того же раствора после выдержки раствора в течение 3 ч (1) и 2 недель (2).

вание и сорбцию радионуклидов материалом посуды. Необходимо найти условия, при которых можно селективно удерживать на сорбенте либо Ас (вариант прямого генератора), либо Вi (обратный генератор).

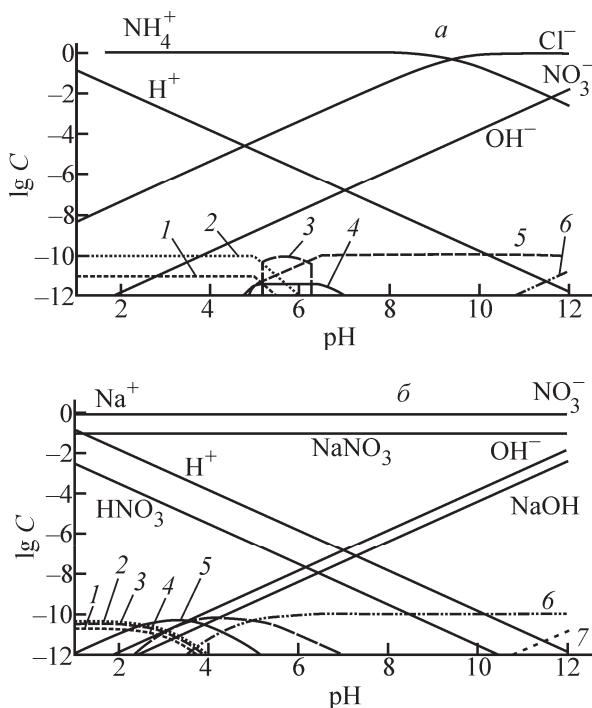
Как видно из рис. 2, все зависимости степени сорбции  $^{207}\text{Bi}$  от рН как неорганическими, так и органическими сорбентами выглядят сходным образом. В слабоскислой среде степень сорбции максимальна и приближается к единице, а при увеличении рН – уменьшается.

С использованием метода фильтрации через бумажные фильтры определена доля Вi в водных растворах, связанного с частицами размером более 2–3 мкм, а также определена зависимость степени сорбции Вi стеклом посуды в зависимости от рН. Полученные данные представлены на рис. 3 и 4.

Для объяснения полученных закономерностей проведены расчеты форм состояния Вi в хлоридных и нитратных растворах с различными значениями рН с использованием программы MEDUSA [31], результаты расчетов представлены на рис. 5. Из рис. 5 следует, что в хлоридных слабоскислых растворах с

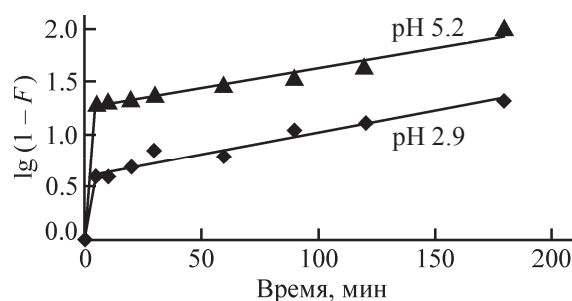


**Рис. 4.** Зависимость степени сорбции  $^{207}\text{Bi}$  стеклом посуды от pH в присутствии различных сорбентов: 1 – А-460, 2 – Т-5(450), 3 – Т-5(900), 4 – МР-500; раствор ~1 моль/л  $\text{NH}_4\text{Cl}$ ; смачиваемая площадь стекла,  $\text{см}^2$ : 1, 4 – 26; 2, 3 – 43; время контакта фаз 1 неделя.



**Рис. 5.** Результаты расчета с помощью программы MEDUSA форм состояния  $\text{Bi}$  ( $10^{-10}$  моль/л) в растворах с различными значениями pH при  $25^\circ\text{C}$ : а –  $\text{NH}_4\text{Cl}$ ,  $C = 1$  моль/л; б –  $\text{NaNO}_3$ ,  $C = 1$  моль/л. На а: 1 –  $\text{BiCl}_3$ , 2 –  $\text{BiCl}_2^+$ , 3 –  $\text{BiOCl}$ , 4 –  $\text{Bi}(\text{OH})_2^+$ , 5 –  $\text{Bi}(\text{OH})_3$ , 6 –  $\text{Bi}(\text{OH})_4^-$ . На б: 1 –  $\text{Bi}^{3+}$ , 2 –  $\text{Bi}(\text{NO}_3)_2^+$ , 3 –  $\text{Bi}(\text{NO}_3)_3$ , 4 –  $\text{Bi}(\text{OH})_2^+$ , 5 –  $\text{Bi}(\text{OH})_3$ , 6 –  $\text{Bi}(\text{OH})_4^-$ .

ионной силой 1 моль/л и  $\text{pH} < 5$  доминируют отрицательно заряженные хлоридные комплексы, что заставляет предполагать одинаковый механизм поглощения  $\text{Bi}$  как анионообменными смолами, так и гидроксидными сорбентами. В нейтральных растворах при pH около 6 возможно образование истинных коллоидных частиц оксихлорида висмута, при pH более 6.5 начинают доминировать гидроксокомплексы висмута. Очевидно, что наблюдаемые зависимости (рис. 3, 4) образования висмутом взвешенных форм состояния и сорбции стеклом посуды от



**Рис. 6.** Кинетические зависимости сорбции  $^{207}\text{Bi}$  неорганическим сорбентом Т-5(900) при различных значениях pH. Раствор ~1 моль/л  $\text{NH}_4\text{Cl}$ , соотношение фаз  $V/m = 200$  мл/г.

pH следует, скорее всего, связать с повышенной сорбционной способностью гидроксокомплексов висмута по отношению к любым поверхностям. При понижении ионной силы раствора (сорбция из раствора 0.1 моль/л  $\text{NH}_4\text{Cl}$ ) область образования частиц оксихлорида висмута сдвигается влево, и отрицательно заряженные хлоридные комплексы доминируют лишь при  $\text{pH} < 4$ .

Данные по коллоидообразованию  $\text{Bi}$  в подобных условиях были приведены еще в начале прошлого столетия в классических работах Панета и Годлевского [32]. Ими было установлено, что продукты распада Rn – изотопы Po, Bi и Pb – проявляют в нейтральных растворах коллоидные свойства. Экспериментально доказано [32], что при  $\text{pH} > 5$  существуют как истинные, так и псевдоколлоиды.

На рис. 6 приведены данные по кинетике сорбции  $\text{Bi}$  сорбентом Т-5(900) при pH 2.9 и 5.2 из хлоридных растворов. Первое значение pH выбрано как соответствующее максимальной величине сорбции всеми сорбентами в условиях отсутствия коллоидообразования и сорбции  $\text{Bi}$  стенками посуды. Значение pH 5.2 близко к максимуму сорбции стенкой посуды и проявления висмутом коллоидных свойств.

Полученные данные свидетельствуют о том, что ход зависимостей сорбции от pH (рис. 2) и кинетических кривых (рис. 6) типичен для гидроксидных сорбентов и гидролизующегося сорбата [33, 34]. Одинаковый ход кинетических зависимостей при pH 2.9 и 5.2, вероятнее всего, связан с медленным превращением хлоридных комплексов в сорбирующиеся гидроксокомплексы висмута при pH 2.9 и с медленным превращением коллоидных и сорбированных стеклом посуды форм в сорбирующиеся гидроксокомплексы висмута при pH 5.2. Иначе говоря, наблюдается внешнекинетическое торможение процесса сорбции  $\text{Bi}$  гидроксидными сорбентами [33, 34].

В нитратных растворах гидролиз  $\text{Bi}$  происходит

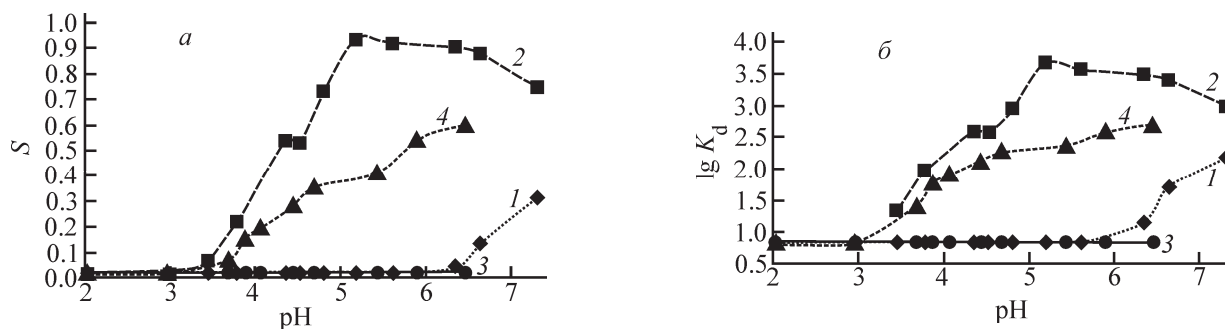


Рис. 7. Зависимость сорбции от рН в координатах  $S$ -рН (а) и  $\lg K_d$ -рН (б) при различной температуре прокаливания сорбента Т-5. 1 –  $^{90}\text{Sr}$ , Т-5(450); 2 –  $^{90}\text{Y}$ , Т-5(450); 3 –  $^{90}\text{Sr}$ , Т-5(900); 4 –  $^{90}\text{Y}$ , Т-5(900). Раствор  $\sim 1$  моль/л  $\text{NH}_4\text{Cl}$ , соотношение фаз  $V/m = 330$  мл/г, время контакта фаз 1 неделя.

при более низком значении рН (рис. 5, б). При концентрации нитрат-иона 1 моль/л уже при рН  $> 2$  в растворе доминируют гидросокомплексы висмута.

Из рис. 7 видно, что сорбция  $^{90}\text{Y}$  и, по-видимому, Ас начинается для сорбентов Т-5(450) и Т-5(900) практически при одном и том же значении рН  $> 3$ . Для сорбента Т-5(450) с ростом рН сорбция  $^{90}\text{Y}$  становится практически количественной при рН 5–6, тогда как при рН  $> 7$  сорбция  $^{90}\text{Y}$  начинает уменьшаться. Сорбция  $^{90}\text{Y}$  на сорбенте Т-5(900) в тех же условиях значительно меньше 60%. Подобные закономерности сорбции  $^{90}\text{Y}$  получены и для сорбента Т-39(950).

Характер зависимостей сорбции  $^{90}\text{Sr}$  от рН существенно иной. В этом случае наблюдается существенный сдвиг рН начала сорбции  $^{90}\text{Sr}$  вправо в зависимости от температуры обработки сорбента.

Значение  $K_d$   $^{90}\text{Y}$  (и, вероятно, Ас) в диапазоне рН от 5 до 6.5 существенно выше  $10^3$  мл/г, что позволяет проводить в этом диапазоне рН насыщение сорбента Т-5 актинием, при этом целесообразно использовать сорбент Т-5 с возможно меньшей температурой прокаливания.

На основании полученных для  $^{90}\text{Y}$  результатов для выбранного сорбента Т-5(450) исследована сорбция Вi и Ас в зависимости от рН (0.5–11.5) в

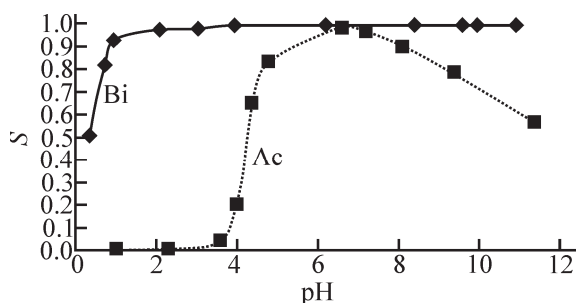


Рис. 8. Сорбция  $^{207}\text{Bi}$  и  $^{228}\text{Ac}$  сорбентом марки Т-5(450) в зависимости от рН. Нитратный раствор ( $I \approx 0.1$  моль/л), соотношение фаз  $V/m = 20$  мл/г, время контакта фаз 20 мин.

статических условиях (рис. 8). Сорбцию  $^{207}\text{Bi}$  и  $^{228}\text{Ac}$  сорбентом марки Т-5(450) в зависимости от рН исследовали по иной методике без использования буферных растворов. В качестве исходного раствора использовали меченные  $^{207}\text{Bi}$  и  $^{228}\text{Ac}$  растворы 0.5 и 0.1 моль/л  $\text{HNO}_3$ , значение рН которых пошагово изменяли титрованием раствором 0.1 моль/л  $\text{NaOH}$ . При каждом значении рН начиная с рН 0.5 интенсивно перемешивали 20 мл раствора в течение 20 мин на встряхивателе для установления сорбционного равновесия с 1 г одного и того же сорбента Т-5(450). Затем раствор отделяли от сорбента декантацией и методом  $\gamma$ -спектрометрии определяли значение степени сорбции, объединяли раствор с сорбентом и снова титровали 0.1 моль/л  $\text{NaOH}$  до следующего значения рН и т.д.

Из рис. 8 видно, что сорбция  $^{207}\text{Bi}$  при рН 2 из нитратных растворов ( $I \approx 0.1$  моль/л) становится практически количественной и далее не изменяется с ростом рН. Это подтверждает результаты моделирования (рис. 5, б) и говорит о том, что прочность связи Вi с сорбентом Т-5 очень велика, и как нейтральные, так и щелочные растворы не могут обеспечить десорбцию Вi. Из рис. 8 также следует, что зависимость степени сорбции  $^{228}\text{Ac}$  сорбентом Т-5 от рН такая же, что и для  $^{90}\text{Y}$  на том же сорбенте (рис. 7).

Мы также исследовали сорбцию  $^{225}\text{Ac}$  в статических условиях сорбентом Т-5 из хлоридных растворов (рис. 9). На основании полученных выше данных выбрали диапазон значений рН (5.5–7.3) со значительной сорбцией Ас (от 0.9 до 1.0). Результаты сорбции  $^{225}\text{Ac}$  согласуются с данными для  $^{228}\text{Ac}$  и  $^{90}\text{Y}$ . При рН 6.5–7.3  $K_d$  Ас достигает  $2 \cdot 10^3$  мл/г, что соответствует степени сорбции, близкой к 1.0.

Полученные данные, казалось бы, говорят о возможности создания прямого генератора  $^{225}\text{Ac}/^{213}\text{Bi}$  по варианту 1 с использованием сорбента Т-5 по аналогии с генератором, основанном на использовании сильнокислотных катионообменных смол [9].

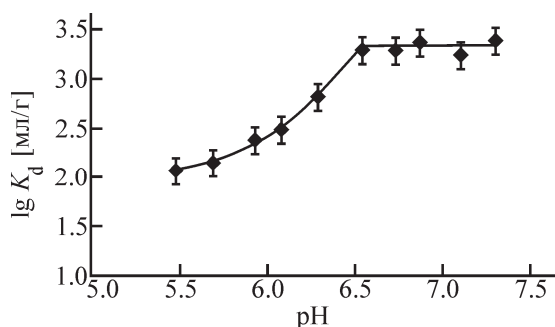


Рис. 9. Зависимость коэффициента распределения  $^{225}\text{Ac}$  от pH для сорбента марки Т-5(450). Раствор – буфер  $\sim 1$  моль/л  $\text{NH}_3/\text{NH}_4\text{Cl}$ , соотношение фаз  $V/m = 40$  мл/г.

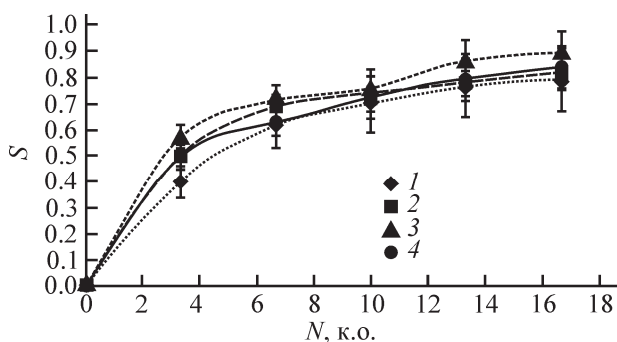


Рис. 10. Зависимость степени десорбции Bi с сорбента Т-5 с различной температурой прокаливания, насыщенного висмутом при различных значениях pH, от объема 1 моль/л HCl ( $N$  – число колоночных объемов). 1 – Т-5(450), pH 3.0; 2 – Т-5(450), pH 5.2; 3 – Т-5(900), pH 3.0; 4 – Т-5(900), pH 5.2.

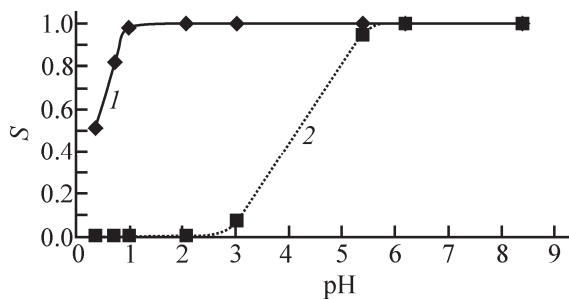


Рис. 11. Динамика сорбции  $^{207}\text{Bi}$  сорбентом Т-39(950) с размером сферических гранул 65–80 мкм в зависимости от pH и состава раствора. 1 – 0.1 моль/л  $\text{NaNO}_3$ ; 2 – 0.1 моль/л  $\text{NaCl}$  + 0.1 моль/л  $\text{KI}$ ; соотношение фаз  $V/m = 20$  мл/г.

Такой генератор с закрепленным на сорбенте  $^{225}\text{Ac}$  должен позволять проводить многократную селективную десорбцию  $^{213}\text{Bi}$  и назван прямым генератором. В этом варианте генератора  $^{225}\text{Ac}/^{213}\text{Bi}$  для области pH 5.5–7.3 (1 моль/л  $\text{NH}_4\text{Cl}$ ) необходимо подобрать условия селективной десорбции Bi с сорбента.

Ввиду склонности Bi к гидролизу исследуемые гидроксидные сорбенты пригодны для использова-

ния в обратном генераторе. В этом случае сорбцию Bi следует проводить при pH 1–2 из азотнокислых растворов, в которых образование гидроксокомплексов происходит при более низком значении pH, чем в солянокислых.

Также полученные значения  $K_d$   $^{225}\text{Ac}$  – до  $2 \cdot 10^3$  мл/г (сорбент Т-5, 1 моль/л  $\text{NH}_4\text{Cl}$ ) – позволяют предполагать пригодность исследуемых гидроксидных сорбентов для создания прямого генератора, в котором материнский актиний прочно удерживается сорбентом, а  $^{213}\text{Bi}$  легко смывается с этого сорбента раствором 1 моль/л  $\text{NH}_4\text{Cl}$  и может быть количественно извлечен на второй колонке с ферроцианидным сорбентом (проверено в отдельных экспериментах с  $^{137}\text{Cs}$ ), при этом  $^{213}\text{Bi}$  накапливается и концентрируется за счет отделения и распада короткоживущего  $^{221}\text{Fr}$  на второй колонке. В этом случае удерживание сорбентом материнского Ac должно быть выше, чем для прямого генератора по варианту 1, поскольку существенно увеличиваются объемы элюата, прокачиваемого через сорбент в режиме рециркуляции.

Однако поиск условий селективной десорбции  $^{213}\text{Bi}$  с генератора  $^{225}\text{Ac}/^{213}\text{Bi}$  с использованием сорбента Т-5 не привел к желаемым результатам. Использование растворов 0.2 моль/л ЭДТА и цитрата натрия с pH  $\approx 3$  и  $\approx 5.3$  показало возможность вымывания Bi не более 40–50%. Более полное вымывание Bi удастся достичь только при использовании раствора 1 моль/л HCl (рис. 10). Как видно из рис. 10, фронт вымывания Bi с Т-5 с различной температурой прокаливания раствором 1 моль/л HCl сильно затянут, за 10 колоночных объемов (к.о.) вымывается только 70–75% Bi, кроме того, этим же раствором будет неизбежно десорбироваться и Ac.

Дополнительные доказательства в пользу невозможности создания классического прямого генератора с использованием слабокислотных гидроксидных сорбентов получены в экспериментах с мелкозернистым сорбентом Т-39(950). В отличие от предыдущих экспериментов данные рис. 11 получены в условиях динамики сорбции. Как видно из рис. 11, при pH > 1 сорбция  $^{207}\text{Bi}$  сорбентом Т-39(950) протекает количественно из растворов 0.1 моль/л  $\text{NaNO}_3$ , тогда как в растворах смеси хлоридов и иодидов в кислой среде сорбция Bi отсутствует, а в нейтральных растворах становится полной. Это, с одной стороны, говорит о перспективности использования кислых растворов хлоридов, или смеси хлоридов и иодидов, для эффективной десорбции Bi с сорбента Т-39(950). С другой стороны, эти же данные говорят о невозможности разделения Ac и Bi в нейтральных растворах с использованием изученных гидроксидных сорбентов.

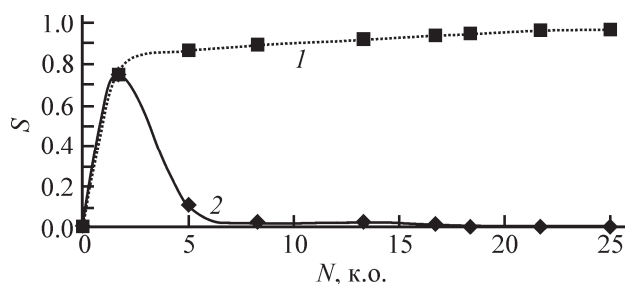


Рис. 12. Кривые десорбции Вi с сорбента Т-39(950) раствором 1 моль/л HCl: 1 – интегральная, 2 – дифференциальная.

Селективная сорбция Вi гидроксидными сорбентами в кислых нитратных растворах соответствует началу гидролиза Вi (рис. 5, б) и объясняется особо высокой специфичностью гидроксидных сорбентов к гидролизованному иону [33, 34].

Для десорбции Вi с сорбента Т-39(950) примерно в одинаковой степени подходят растворы 1 моль/л HCl и 0.1 моль/л HCl + 0.1 моль/л HI (рис. 12).

Полученные данные однозначно свидетельствуют о невозможности создания прямого генератора  $^{225}\text{Ac}/^{213}\text{Bi}$  в варианте 1 с использованием изученных гидроксидных сорбентов, тогда как в варианте 2 прямого генератора и обратном генераторе (вариант 3) их использование обещает быть перспективным.

В случае варианта 2 предполагается сорбировать Ac и Вi сорбентом Т-5(450) из растворов с pH 5.5–7.3 (1 моль/л  $\text{NH}_4\text{Cl}$ ), а затем в течение необходимого промежутка времени в режиме рециркуляции элюировать с колонки  $^{221}\text{Fr}$  с одновременным его концентрированием на второй колонке с ферроцианидным сорбентом. При распаде  $^{221}\text{Fr}$  можно получить конечный продукт  $^{213}\text{Bi}$  на ферроцианидном сорбенте, который десорбируют раствором 1 моль/л HCl.

Для варианта 3 с обратным генератором оптимальной является селективная сорбция Вi из раствора 0.01–0.1 моль/л  $\text{HNO}_3$  сорбентами Т-5(450) или Т-39(950), а затем десорбция 1 моль/л HCl или 0.1 моль/л HCl + 0.1 моль/л HI. Из этих двух сорбентов предпочтение следует отдать Т-39(950), который имеет существенно меньший размер гранул и при pH 1 позволяет достигать 100%-ного извлечения Вi из 5 мл раствора с помощью навески сорбента 50 мг. Для указанной навески сорбента Т-39(950) объем сорбента составит 0.025 мл (насыпная масса сорбента 2 г/см<sup>3</sup>), тогда в соответствии с данными рис. 12 в 10 к.о. (0.25 мл) можно десорбировать более 90% Вi. Неорганические гидроксидные сорбенты лишены существенного недостатка экстракционно-хроматографических и ионообменных сорбентов

на полимерной матрице – низкой радиационной и радиолитической стойкости. Прямые и обратные генераторы на их основе являются альтернативой для используемых в настоящее время прямых генераторов на основе катионообменного сорбента AG MP-50. Возможно, именно такие прямые и обратные генераторы на основе неорганических сорбентов с высокой активностью  $^{225}\text{Ac}$  (сотни мКи) способны обеспечить широкое применение  $^{213}\text{Bi}$  в медицине.

Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда (проект N 17-73-10465) с использованием оборудования Центра коллективного пользования ИЯИ РАН (Соглашение с Минобрнауки N 14.621.21.0014, уникальный идентификатор работ RFMEF162117X0014).

### Список литературы

- [1] Jurcic J. G. et al. // Blood. 2002. Vol. 100. P. 1233–1239.
- [2] Miederer M. et al. // J. Nucl. Med. 2004. Vol. 45. P. 129–137.
- [3] Allen B. J. et al. // Curr. Radiopharm. 2008. Vol. 1. P. 240–250.
- [4] Allen B. J. // Phys. Med. Biol. 2007. Vol. 52. P. L15–L19.
- [5] Chérel M., Barbet J. Alpha Emitting Radionuclides and Radiopharmaceuticals for Therapy: IAEA-TM-44815. 2013.
- [6] Rosenblat T. L. et al. // Clin. Cancer Res. 2010. Vol. 16, N 21. P. 5303–5311.
- [7] <https://clinicaltrials.gov/>
- [8] Apostolidis C. et al. // Anal. Chem. 2005. Vol. 77. P. 6288–6291.
- [9] Morgenstern A., Bruchertseifer F., Apostolidis C. // Curr. Radiopharm. 2011. Vol. 4. P. 295–305.
- [10] Ermolaev S. V., Zhuikov B. L., Kokhanyuk V. M. et al. // Radiochim. Acta. 2012. Vol. 100. P. 1–7.
- [11] Жуйков Б. Л., Калмыков С. Н., Ермолаев С. В. и др. // Радиохимия. 2011. Т. 53, N 1. С. 66–72.
- [12] Aliev R. A. et al. // Solvent Extr. Ion Exch. 2014. Vol. 32, N 5. P. 468–477.
- [13] Weidner J. W. et al. // Appl. Radiat. Isot. 2012. Vol. 70, N 11. P. 2602–2607.
- [14] Hoehr C. et al. // Phys. Procedia. 2017. Vol. 90. P. 200–208.
- [15] Boll R. A., Mirzadeh S., Kennel S. J. et al. // J. Label. Compd. Radiopharm. 1997. Vol. 40. P. 341.
- [16] McDevitt M. R., Finn R. D., Sgouros G. et al. // Appl. Radiat. Isot. 1999. Vol. 50, N 5. – P. 895.
- [17] Bray L. A., Tingey J. M., DesChane J. R. et al. // Ind. Eng. Chem. Res. 2000. Vol. 39, N 9. P. 3189.
- [18] Гусева Л. И., Догадкин Н. Н. // Радиохимия. 2009. Т. 51, N 2. С. 148–152.
- [19] Wu C., Brechbiel M. W., Gansow O. A. // Radiochim. Acta. 1997. Vol. 79. P. 141.
- [20] McAlister D. R., Horwitz E. P. // Appl. Radiat. Isot. 2009. Vol. 67, N 11. P. 1985.
- [21] Цупко-Ситников В. В. Актиний-225: получение радионуклида, электромиграционные и ядерно-спектроскопические исследования: Дис. ... к.х.н. Дубна, 1997.
- [22] Bray L. A., DesChane J. R. Patent US 5749042. 1998.
- [23] Ермолаев С. В., Скасырская А. К. // Тез. докл. VIII Всерос. конф. по радиохимии «Радиохимия-2015». Железногорск, 2015. С. 442.
- [24] Morgenstern A., Krolicki L., Kunikowska J. et al. // J. Nucl.



- Med. 2014. Vol. 55, Suppl. 1. P. 390.
- [25] *McDevitt M. R. et al.* // *Appl. Radiat. Isot.* 1999. Vol. 50. P. 895–904.
- [26] *Денисов Е. И., Бетенеков Н. Д.* // *Радиохимия.* 2018. Т. 60, N 4. С. 332–339.
- [27] *Лурье Ю. Ю.* Справочник по аналитической химии. М.: Химия, 1979. 5-е изд.
- [28] *Horwitz E. P., Bloomquist C. A.* // *J. Inorg. Nucl. Chem.* 1975. Vol. 37. P. 425–434.
- [29] *Схемы распада радионуклидов. Энергия и интенсивность излучения. Рекомендации МКРЗ. Публикация 38 / Под ред. А. А. Моисеева.* М.: Энергоатомиздат, 1987.
- [30] *Шарыгин Л. М.* Термостойкие неорганические сорбенты. Екатеринбург: УрО РАН, 2012. 300 с.
- [31] *Puigdomenech I.* MEDUSA: Make Equilibrium Diagrams Using Sophisticated Algorithms. 2010.
- [32] *Старик И. Е.* Основы радиохимии. М.: Наука, 1969.
- [33] *Бетенеков Н. Д., Денисов Е. И., Шарыгин Л. М.* // *Радиохимия.* 2016. Т. 58, N 1. С. 59–66.
- [34] *Денисов Е. И., Бетенеков Н. Д.* // *Радиохимия.* 2016. Т. 58, N 6. С. 540–547.