



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **120594** (13) **C2**
(51) МПК (2019.01)**B01D 15/08** (2006.01)**B01D 15/18** (2006.01)**B01D 59/26** (2006.01)**A61K 51/00****C01F 13/00****C22B 60/00****G21G 4/08** (2006.01)**G21G 4/10** (2006.01)**G01N 30/60** (2006.01)МІНІСТЕРСТВО РОЗВИТКУ
ЕКОНОМІКИ, ТОРГІВЛІ ТА
СІЛЬСЬКОГО ГОСПОДАРСТВА
УКРАЇНИ**(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД**

(21) Номер заявки: а 2016 02298	(72) Винахідник(и): Хьеллум Гро Елісабет (NO)
(22) Дата подання заявки: 13.08.2014	(73) Власник(и): БАЙЄР АС, Drammensveien 288, 0283 Oslo, Norway (NO)
(24) Дата, з якої є чинними права на винахід: 10.01.2020	(74) Представник: Петров Андрій Володимирович, реєстр. №139
(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: 1314718.6	(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою: US 2003194364 A1, 16.10.2003 MARTIN P. et al. "Determination of <227>Ac by alpha-Particle Spectrometry", APPLIED RADIATION AND ISOTOPES, ELSEVIER, OXFORD, GB. – 1995. – Vol. 46, no. 10. – P. 1065-1070 US 5854968 A, 29.12.1998 R. Bojanowski ET AL: "DETERMINATION OF 227Ac IN ENVIRONMENTAL SAMPLES BY ION-EXCHANGE AND ALPHA SPECTROMETRY", Journal of Radioanalytical and Nuclear Chemistry, Articles, 1987, pages 23-37 DE 102006008023 A1, 30.08.2007 US 5809394 A, 15.09.1998 KOHLE R M. ET AL: "Simultaneous determination of Ra and Th nuclides, 238U and 227Ac in uranium mining waters by gamma-ray spectrometry", APPLIED RADIATION AND ISOTOPES, ELSEVIER, OXFORD, GB, vol. 52, no. 3, 2000, pages 717-723
(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: 16.08.2013	
(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку: GB	
(41) Публікація відомостей про заявку: 25.04.2016, Бюл.№ 8	
(46) Публікація відомостей про видачу патенту: 10.01.2020, Бюл.№ 1	
(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ: PCT/EP2014/002222, 13.08.2014	

(54) СПОСІБ КІЛЬКІСНОГО АНАЛІЗУ ²²⁷Ac В КОМПОЗИЦІЯХ ²²³Ra**(57) Реферат:**

Спосіб кількісного аналізу ²²⁷Ac в композиції ²²³Ra, що включає пропускання композиції через першу колону А твердофазної екстракції, де вказана колона містить смолу, специфічну до торію, пропускання елюату колони А через другу колону В твердофазної екстракції, де вказана

UA 120594 C2

колона містить смолу, специфічну до актинію і вилучення ^{227}Ac , абсорбованого на смолі в колоні В, і визначення його кількості.

Галузь винаходу

Дійсний винахід належить до нового способу для рівнів кількісного визначення ^{227}Ac в композиціях ^{223}Ra , особливо способу, який включає твердофазну екстракцію, яка супроводжується кількісним аналізом *via* виростання дочірнього ^{227}Th через γ -спектрометрію.

5 Винахід додатково належить до застосування способу винаходу у визначенні рівня ^{227}Ac в композиції ^{223}Ra і приладу для застосування у способі винаходу.

Передумови створення

У суттєвого відсотку пацієнтів хворих раком відбуваються скелетні метастази. У приблизно 85 % пацієнтів з прогресуючою карциномою легень, простати і грудей розвиваються метастази кісток (Garret 1993, Nielsen et al, 1991). Вони пов'язані з погіршенням здоров'я і якістю життя, в кінцевому рахунку, призводячи до смерті, часто протягом декількох років.

Коли пухлини або метастази не можуть бути видалені хірургічним шляхом, звичайний підхід полягає в тому, щоб застосувати дистанційну променеву терапію і хіміотерапію. Обидві страждають від відсутності селективності до ракових клітин і пухлинної тканини. Як наслідок, лікування, найчастіше, не може бути застосоване на рівнях зцілення через токсичність до здорових тканин.

Остеотропні β -випромінювачі подібні до ^{89}Sr і ^{153}Sm в поєднанні з етилендіамінтетраметилефосфонатом (ЕДТМФ), були застосовані, як агенти внутрішньої радіотерапії для пом'якшення болю при болісних метастазах кісток особливо при раці простати. Змінена активність скелетного метаболізму навколо багатьох метастазів кісток призводить до місцевого збільшення остеогенезу і поглинання кальцію, що застосовується для створення гідроксиапатитного кісткового мінералу. Остеотропні радіонукліди мітять цю кістку, прилеглу до метастазів пухлини. Міметики кальцію, такі як стронцій ^{89}Sr , належать до лужноземельної групи елементів в періодичній таблиці. Вони можуть бути введені, як внутрішньовенна радіоактивна сіль, яка буде включена до нещодавно сформованого гідроксиапатиту у метастазах кісток. Інші радіонукліди, такі як ^{153}Sm , потребують молекулярного носія, щоб досягнути вибіркового поглинання кісткою, наприклад, ЕДТМФ. Можливий високий терапевтичний індекс вибіркового мічення ділянок високої метаболічної активності у кістках.

Однак, β -частинки характеризуються низькою лінійною передачею енергії (ЛПЕ) зазвичай в діапазоні 0.2-1.0 кеВ/мкм і незначною відносною біологічною ефективністю (ВБЕ). Застосування високо енергетичних β -частинок обмежене дозованим радіаційним навантаженням і пошкодженням клітин навколишньої здорової тканини і особливо пригніченням кров'яних клітин у червоному кістковому мозкові. Отже, є незадоволена потреба у більш ефективних засобах направленої дії на кістку, які покращують якість життя і тривалості виживання при збереженні сприятливого профілю безпеки.

Застосування α -випромінюючих радіонуклідів має головну перевагу в радіотерапії раку. Порівняно з низькими значеннями ЛПЕ β -випромінювачів, α -випромінювачі мають середнє значення ЛПЕ 80-100 кеВ/мкм. Особливу перспективу показав ^{223}Ra . Наприклад, Alpharadin® ($^{223}\text{RaCl}_2$) закінчив глобальне клінічне випробування фази-III у пацієнтів з кастраційно-резистентним раком простати (КРРП) і метастазами кісток. Дані показують, що Alpharadin подовжує час загального виживання пацієнтів одночасно передбачаючи профіль безпеки, який добре переноситься (Brady et al, Cancer J., 2013, 19, 71-78). ^{223}Ra , подібно ^{89}Sr , є міметиком кальцію і також лужноземельним елементом і може бути введений як внутрішньовенна радіоактивна сіль. Через високі значення ЛПЕ α -частинок і, відповідно, їх коротку довжину пробігу у тканинах людини (< 100 мкм), доза опромінення високої цитотоксичності може бути доставлена до мічених ракових клітин, в той час, як пошкодження навколишніх здорових тканин обмежене.

Контроль якості є основною частиною фармацевтичної промисловості, щоб гарантувати, що ліки відправлені на ринок безпечні і терапевтично-активні препарати мають характеристики, які є відповідними і передбачуваними. Термін контроль якості належить до суми всіх процедур, яким піддається кожна партія, щоб гарантувати, наприклад, ідентичність, активність і чистоту.

Радіонуклідна чистота визначається як відсоток радіонукліду-забрудника відносно необхідного радіонукліду, наприклад, ^{227}Ac відносно ^{223}Ra відповідно до активності в Бк. Основна причина пошуку радіонуклідної чистоти у радіофармацевтичному засобі полягає в тому, щоб запобігти введенню пацієнту іонізуючого випромінювання. Тому дуже важливо жорстко контролювати рівні радіонуклідних домішок у радіофармацевтичних засобах. Радіонуклідні домішки можуть походити з декількох джерел. Наприклад, коли застосовують систему генератора батьківських-дочірніх радіонуклідів, щоб отримати необхідний радіонуклід, батьківські нукліди визначають як домішки в продукті. Заходи повинні здійснюватися під час виробництва, щоб гарантувати, що батьківські нукліди відділять від необхідного нукліду і, перед

випуском кінцевого продукту для застосування людиною, він має отримати підтвердження, що радіоактивність радіонуклідних домішок нижча границі, встановленої для продукту.

Виробництво ^{223}Ra для фармацевтичного застосування, зазвичай, базується на генераторі радіонуклідів, де материнський ^{227}Ac ($t_s=21.77$ років) адсорбують на матеріалі колони. Дочірніми радіонуклідами є ^{227}Th ($t_s=18.68$ днів) і ^{223}Ra ($t_s=11.43$ днів). ^{223}Ra відділяють елюванням на колоні. Ac і його дочірній нуклід Th повинні бути міцно утримані в умовах, при яких ^{223}Ra може бути вимитий. ^{227}Ac і ^{227}Th не мають таких самих остеотропних властивостей, як ^{223}Ra , і вважаються домішками. Навіть дуже низькі кількості цих нуклідів не можуть бути прийнятними у фармацевтичному продукті. Критерій прийнятності для Alpharadm був встановлений не більше ніж 0.004 % для ^{227}Ac і не більше ніж 0.5 % для ^{227}Th відносно ^{223}Ra відповідно до активності в Бк. Подібний критерій слід очікувати для інших продуктів ^{223}Ra . Перед офіційним випуском продукту пацієнтам, кожна вироблена партія радіофармацевтичного засобу (наприклад, Alpharadin) повинна бути протестована, щоб показати, що він відповідає критерію прийнятності (відповідно визначена ідентичність, концентрація, якість і чистота). Через безумовно короткий період напіврозпаду ^{223}Ra , радіофармацевтичний засіб може бути випущений перед завершенням тестів (наприклад, тестування стерильності). Природно є недоліком те, що пацієнти могли бути піддані дії препарату, який не відповідає всім критеріям контролю якості.

Кількісне визначення ^{227}Ac є важким, оскільки ^{227}Ac розпадається майже повністю з випромінюванням низько енергетичної β -частинки ($E_{\beta, \text{max}} = 0.0448$ MeV), яку фактично не можливо визначити в присутності всіх високоенергетичних α - і β -випромінювачів ланцюга ^{227}Ac (див. Фігура 1). Також ^{227}Ac розпадається α -випромінюванням на 1.38 % його радіоактивного розпаду. Однак, пряме α -спектрометричне визначення ^{227}Ac ускладнюється перешкодами від α -випромінювань продуктів його розпаду, які швидко ростуть. Свіжо очищений ^{227}Ac не випромінює аналітично придатного γ -випромінювання.

Відповідно, багато радіометричних способів визначають ^{227}Ac непрямо, вимірюваннями α - і γ -випромінювань його дочірніх ядер, особливо γ -спектрометрією високої роздільної здатності його дочірнього ^{227}Th . Однак, його не можливо визначити аж до 10-12 місяців після випуску продукту, оскільки аналіз повинен чекати до тих пір, поки не буде достатніх рівнів ^{227}Th , які піддаються вимірюванню. В той самий час, потенційна кількість забруднення ^{227}Ac знаходиться у рівновазі з його дочірнім ^{227}Th . Крім того, початкові кількості ^{223}Ra і будь-які ^{227}Th в продукті розпалися б повністю. Ці недоліки не тільки призводять до помилковості результатів і збільшення вартості, але, більш суттєво, означають, що результат з'явиться значно пізніше для фармацевтичного засобу ^{223}Ra , що віддаляє випуск для пацієнтів, як має бути показано, він є забрудненим ^{227}Ac на рівнях, які, як вважали б, піддавали б небезпеці ефективність лікування або безпеку пацієнта.

З огляду на вищесказане, залишається необхідність у розвитку нового, надійного, точного і економічно ефективного радіохімічного способу для раннього визначення потенційного забруднення ^{227}Ac у фармацевтичних засобах ^{223}Ra , таких як Alpharadin (RaCl_2). Особливо, це стало б перевагою, щоб створити спосіб, який може дати результат протягом дня, а не місяців. В кінцевому рахунку, спосіб аналізу, який може бути завершений перед випуском продукту і його введенням пацієнтам є привабливим. Наступні критерії висвітлюють бажані особливості нового способу кількісного аналізу:

1. ^{227}Ac повинен виділятися окремо від вихідних речовин.
2. Вилучення $^{227}\text{Ac} > 70$ % і відтворюваність > 30 %
3. Надійність тобто аналітичний результат повинен залишитися не підданим маленьким змінам в параметрах способу.
4. Простий в експлуатації у звичайному виробництві (в контексті часу і вартості).
5. Активність зразка повинна бути, найнижчою з можливих у зв'язку з вартістю і радіоактивним опроміненням операторів, і/або

6. Відділення і кількісний аналіз повинні виконуватися перед випуском продукту, тобто в межах 2 днів після виробництва фармацевтичного засобу ^{223}Ra (наприклад, ^{223}Ra -радій хлорид).

Дійсні винахідники неочікувано виявили, що аналітичний спосіб із застосуванням послідовного розташування колон, що включають дві різних смоли для твердофазної екстракції можуть виконати деякі або всі з цих вимог. Особливо, цих дві колони дозволяють поверхневе відділення і відокремлення ^{227}Ac , який може бути швидко кількісно проаналізований.

Короткий опис винаходу

Отже, якщо розглядати один об'єкт, винахід забезпечує спосіб кількісного аналізу ^{227}Ac у композиції ^{223}Ra , вказаний спосіб включає:

(I) пропускання вказаної композиції ^{223}Ra через першу колону А твердофазної екстракції, де вказана колона містить смолу специфічну до торію (наприклад, смола дипентил пентилфосфонату UTEVA);

5 (II) пропускання елюату колони А через другу колону В твердофазної екстракції, де вказана колона містить смолу специфічну до актинію (наприклад, смола N, N, N', N'-тетра-н-октилдиглікольаміду DGA);

(III) вилучення ^{227}Ac , абсорбованого на смолі в колоні В і визначення його кількості.

Якщо розглядати інший об'єкт, винахід забезпечує спосіб, як описано вище, вказаний спосіб включає

10 (I) Встановлення першої колони А твердофазної екстракції, що містить смолу специфічну до торію (наприклад, смола дипентил пентилфосфонату UTEVA) і другу колону В твердофазної екстракції, що містить смолу специфічну до актинію (наприклад, смолу N, N, N', N' - тетра-н-октилдиглікольаміду DGA) в серіях, де, переважно, вихід колони А з'єднаний з входом колони В;

15 (II) Додавання об'єму композиції ^{223}Ra , що відповідає відомій активності (наприклад, 15 МБк) ^{223}Ra до еквівалентного об'єму нітратної кислоти, переважно нітратна кислота 8 моль/л;

(III) Перенесення зразка з етапу (II) до входу колони А;

(IV) Пропускання вказаного зразка через обидві колони А і В

(V) Промивання обох колон 20-100-кратним загальним об'ємом двох колон (наприклад, 5-10 мл) нітратної кислоти, переважно нітратна кислота 4 моль/л;

20 (VI) Від'єднання колони А від колони В;

(VII) Промивання колони В 40-200-кратним її об'ємом (наприклад, 5-10 мл) нітратної кислоти, переважно нітратна кислота 4 моль/л;

(VIII) Промивання колони В 40-200-кратним її об'ємом (наприклад, 5-10 мл) нітратної кислоти при концентрації меншій ніж та, яку застосовували в етапі (VII), такий як нітратна кислота 0.05 моль/л.

25 (IX) Визначення кількості ^{227}Ac , що присутня в елюаті з колони В, отриманому в етапі (VIII).

Якщо розглядати інший об'єкт, винахід забезпечує застосування способу як описано вище в кількісному аналізі ^{227}Ac в композиції ^{223}Ra .

Якщо розглядати інший об'єкт, винахід забезпечує прилад для застосування в способі як описано вище, де вказаний прилад містить першу колону А твердофазної екстракції, де вказана колона містить смолу специфічну до торію (наприклад, смолу дипентил пентилфосфонату UTEVA), і другу колону В твердофазної екстракції, де вказана колона містить смолу специфічну до актинію (наприклад, смолу N, N, N', N'-тетра-н-октилдиглікольаміду DGA).

Визначення

35 Композицію ^{223}Ra винаходу слід розуміти, як будь-яку композицію, яка містить радіонуклід ^{223}Ra . Композиція зазвичай буде композицією фармацевтичного засобу або вихідною речовиною розчину фармацевтичного засобу і, тому, зазвичай буде містити додаткові компоненти, які часто знаходяться в таких композиціях, наприклад, фармацевтично прийнятні розчинники, допоміжні речовини і носії. Такі компоненти добре відомі в галузі техніки. ^{223}Ra може бути в будь-якій формі, однак найбільш переважна форма, як сіль, є така як галогені дна сіль, переважно RaCl_2 (Alpharadin®), необов'язково в поєднанні з іншими солями Ra. Варто прийняти до уваги, що для того, щоб бути сумісною зі способом винаходу композиція ^{223}Ra повинна бути в розчині, зазвичай водному розчині, такому як водний кислотний розчин.

Спосіб винаходу застосовує твердофазну екстракцію. Ця технологія добре відома в галузі 45 техніки, однак, короткий огляд забезпечений тут для повноти.

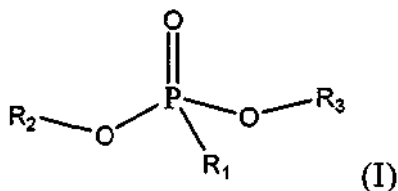
Твердофазна екстракція (ТФЕ) стала загально прийнятою, як замісник традиційної екстракції рідина-рідина (ЕРР) в багатьох видах процедур розділення, і особливо для тих, що включають низькі - ультранизькі концентрації аналіту. ТФЕ базується на тих самих принципах, що і екстракція розчинником, які часто включають комплексоутворення, щоб сформувати 50 ліпофільну сполуку аналіту, що супроводжується деренесенням цієї сполуки в органічну фазу. В ТФЕ неводною фазою є тверда речовина замість рідини, як це є у ЕРР. ТФЕ, як правило, є швидшою, більш ефективною і створює менше відходів ніж ЕРР.

ТФЕ містить три основних компоненти; інертна підкладка, стаціонарну фазу і рухливу фазу. Інертна підкладка, зазвичай, включає пористий діоксин кремнію або частинки органічного полімеру, з коливанням розміру від 50 до 150 мкм в діаметрі. Стаціонарну фазу, яка знаходиться на поверхні інертної підкладки, вибирають відповідно в залежності від включених аналітів. Рухливою фазою, зазвичай є водний кислотний розчин, наприклад, нітратна або хлоридна кислота.

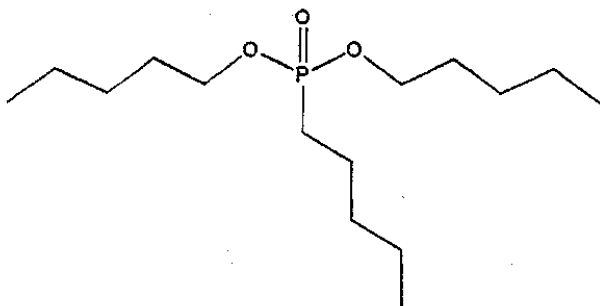
Спосіб винаходу застосовує дві різних стаціонарних фази (смоли).

Перша смола є смолою, специфічною до торію, зазвичай Смола UTEVA (Uranium und TEtraValents Actinides), яку, як правило, застосовують для відділення урану і чотирьохвалентних актиноідів. Екстрагент, що покритий на інертній підкладці вибирають, щоб специфічно зв'язати торій розчині суміші, що застосовується у способах винаходу можуть вибирати, щоб гарантувати специфічність.

Екстрагенти підходящі для смол специфічних до торію включають фосфонати, особливо алкіл фосфонати. Діалкіл алкіл фосфонати такі як ті, що описані наступною формулою, (Формула I) є переважними:



де кожний з $\text{R}_1\text{--R}_3$ незалежно означають $\text{C}_3\text{--C}_8$ алкільну групу з прямим або розгалуженим ланцюгом. Переважно $\text{R}_1\text{--R}_3$ означають алкільні групи з прямим ланцюгом. Переважно R_1 означають $\text{C}_4\text{--C}_6$ алкільну групу з прямим ланцюгом, найбільш переважно н-пентил. R_2 і R_3 можуть бути однаковими або різними. Переважно R_2 і R_3 є однаковими. Переважно кожний з R_2 і R_3 означають $\text{C}_4\text{--C}_6$ алкільну групу з прямим ланцюгом, найбільш переважно н-пентил. Високо переважний екстрагент являє собою дипентил пентилфосфонат, який має наступну структуру:

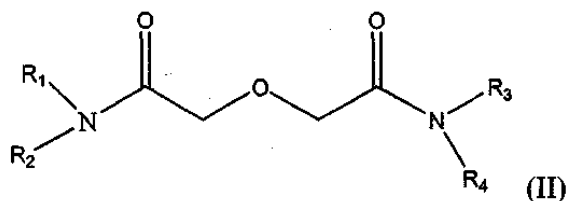


Друга смола являє собою смолу специфічну до актинію, зазвичай вибрану, щоб специфічно зв'язувати актиній в суміші розчину радію і актинію. Ця специфічність може бути за всіх умов, або умови, застосовані в способах винаходу можуть бути вибрані, щоб гарантувати специфічність.

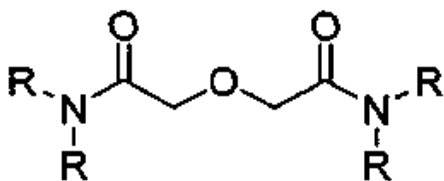
В деяких варіантах здійснення, умови можуть бути такими, що смола специфічна до актинію має деяку ступінь спорідненості для радію так само як і актинію і при таких умовах і радію, і актиній можуть зв'язуватися з другою смолою. Варто прийняти до уваги, що при таких умовах, спосіб винаходу може вимагати додатковий етап, в якому умови змінюють таким чином, що будь-який радію, який зв'язався з другою смолою, може бути специфічно вимитий, у той час як актиній залишиться зв'язаний зі смолою, перед тим як актиній може бути вимитий з другої смоли.

Переважно умови, застосовані в способах винаходу, вибрані такими, що друга смола не має жодної спорідненості до радію і тільки актиній зв'язується з другою смолою. Таким чином, в переважному варіанті здійснення, умови, застосовані в способі винаходу, є такими, що друга смола є специфічною до актинію. Смола може бути розглянута як "специфічна" для одного елемента відносно іншого, якщо, ця смола буде утримувати, щонайменше, 90 % першого елемента при умовах, що буде вимиватися, щонайменше, 90 % другого елемента. Це становить переважно 95 %, більш переважно 99 %. Зазвичай, умови, вибрані в способах винаходу є відомими концентраціями мінеральних кислот (наприклад, нітратна кислота) у воді.

Екстрагенти підходящі для смол специфічних до актинію включають диглікольаміди, особливо тетра-алкіл диглікольаміди наступної формули (Формула II):



де R_1 - R_4 незалежно означають C_3 - C_{12} алкільні групи з прямим або розгалуженим ланцюгом, переважно C_5 - C_{10} алкільні групи з прямим або розгалуженим ланцюгом. R_1 - R_4 можуть бути однаковими або різними, переважно однаковими. R_1 - R_4 всі можуть бути C_8 алкільними групами. Переважним прикладом є N,N,N',N'-тетра-н-октилдіглікольамід (Смола DGA, Normal), яка має наступну структуру:



де R-групи означають C_8 алкільні групи з прямим ланцюгом. Відповідна смола, де R-групи означають C_8 алкільні групи з розгалуженим ланцюгом також є цінними.

В контексті винаходу, термін "елюат" належить до розчину розчинника розчиненої речовини, одержаної з елюювання, тобто суміші компонентів, які елюють наступним відділенням, застосовуючи колону твердофазної екстракції.

Термін "елюент" треба розуміти, щоб означати еквівалентний терміну "рухлива фаза". Обидва терміни добре відомі в рівні техніки і застосовуються, щоб стосуватися розчинника, який пропускають через колону твердофазної екстракції і застосовують для ефективного відділення.

Детальний опис

Спосіб винаходу включає наступні етапи

(I) пропускання композиції ^{223}Ra (наприклад, одну, що містить забруднення ^{227}Ac і ^{227}Th) через першу колону A твердофазної екстракції, де вказана колона містить смолу специфічну до торію (наприклад, смола дипентил пентилфосфонату UTEVA);

(II) пропускання елюату колони A через другу колону B твердофазної екстракції, де вказана колона містить смолу специфічну до актинію (наприклад, смолу N, N, N', N'-тетра-н-октилдіглікольаміду DGA);

(III) вилучення ^{227}Ac , абсорбованого на смолі в колоні B і визначення його кількості.

В переважному варіанті здійснення, колона A і колона B розташовані в серії, так, щоб елюат з колони A проходив прямо в колону B, тобто, де вихід колони A з'єднаний з входом колони B. Найбільш переважним розташуванням для колони A є розміщення над колоною B так, щоб елюат з колони A витікав прямо в колону B.

Спосіб винаходу покладається на неочікуване відкриття, що за допомогою вибору смоли і конфігурації колони, забруднення ^{227}Ac може бути очищене з суміші ^{223}Ra і ^{227}Th до достатнього ступеню, що дозволить точне вимірювання ^{227}Ac via виростання ^{227}Th . Наприклад, смола UTEVA здатна до селективного утримування ^{227}Th з суміші ^{223}Ra , ^{227}Ac і ^{227}Th і більше того, що смола DGA здатна до селективного утримування ^{227}Ac з суміші ^{227}Ac і ^{223}Ra . Це дає в результаті ефективний спосіб відділення. Короткий огляд способу наведений в Фігурі 2.

Композиція ^{223}Ra , застосована в способі винаходу, містить ^{223}Ra . Вона зазвичай також буде містити забруднення і ^{227}Th , і ^{227}Ac . Таким чином, всі три радіонукліди зазвичай присутні в початковій суміші аналітів. По мірі пропускання суміші через першу колону A, будь-який присутній ^{227}Th буде абсорбуватися на смолу специфічну до торію (наприклад, смолу UTEVA), залишаючи присутніми в елюаті тільки ^{223}Ra і ^{227}Ac . По мірі пропускання цього елюату через другу колону B, будь-який ^{227}Ac буде абсорбуватися на смолу специфічну до актинію (наприклад, смола DGA). ^{223}Ra зазвичай буде залишатися в рухливій фазі. В деяких варіантах здійснення, смола специфічна до актинію може бути промита додатковими об'ємами рухливої

фази так, щоб гарантувати, що весь ^{223}Ra вимитий. Таким чином може бути отримана і ізольована загальна фракція ^{227}Ac .

Важливо, фракція ^{227}Ac , яка зв'язана зі смолою специфічною до актинію (наприклад, смола DGA), в значній мірі не буде містити, переважно зовсім не буде містити, ^{227}Th і ^{223}Ra , таким чином дозволяючи більш легке визначення його кількості via виявлення виростання його дочірнього нукліду, ^{227}Th , при дуже низьких рівнях. Особливо, результати не будуть спотворені рівнями ^{227}Th , присутніми спочатку в композиції ^{223}Ra або замасковані впливами за рахунок інших, більш енергетичних, ланцюгів розпаду, що виникають для ^{227}Th або ^{223}Ra . Перший ізотоп можна вважати "суттєво вільним" від другого ізотопу, якщо другий ізотоп присутній в концентрації меншій, ніж 1 %, переважно менше, ніж 0.01 %, відносно концентрації першого ізотопу. Відповідно, "зовсім не буде містити", можна вважати, відповідає концентрації меншій, ніж 0.001 % другого ізотопу відносно першого ізотопу.

Рухлива фаза (елюент) зазвичай є розчином, що містить кислоту, таку як соляна кислота або нітратна кислота. Найбільш переважною кислотою є нітратна кислота. Зазвичай, концентрація будь-якої кислоти, застосованої в способі винаходу, буде в діапазоні 0.01-10 моль/л, переважно 0.02-8 моль/л, така як 0.05-4 моль/л.

Колона А містить смолу специфічну до торію, таку як смола UTEVA. Винахідники знайшли, що спорідненість смоли UTEVA до ^{227}Th зростає з зростанням концентрації нітратної кислоти. Це, як думають, виникає, тому що, оскільки концентрація нітратної кислоти зростає таким самим чином, як і здатність з якою ^{227}Th буде формувати нітратні комплекси. Це, як вважають, будуть ті комплекси, для яких смола має спорідненість. Колона В містить смолу специфічну до актинію, таку як смола DGA. Смола DGA, як виявили, має особливу спорідненість до ^{227}Ac .

Композиція ^{223}Ra , застосована в способах винаходу, зазвичай містить ^{223}Ra в концентрації в діапазоні 2 - 30 МБк/мл (наприклад, 2.4-30 МБк/мл), такому як 5-20 МБк/мл. Композиція зазвичай буде застосована в формі водного розчину кислоти, такої як нітратна кислота. Кислота зазвичай буде мати концентрацію в діапазоні 4-10 моль/л, наприклад, 8 моль/л.

На етапі (III) ^{227}Ac , абсорбований на смолі колони В видаляють. Це може бути проведено різними способами, але зазвичай досягається промиванням колони водним розчином кислоти при нижчій концентрації, ніж та, що була застосована як елюент на етапі (II), такий як 0.05 моль/л нітратна кислота. Об'єм водного розчину кислоти, застосований для промивання колони може бути в діапазоні 16 - 400-кратного об'єму колони (наприклад, 2-20 мл), переважно 40-200-кратного (наприклад, 5-10 мл). Елюат, отриманий з колони В після етапу (III) містить ^{227}Ac . Переважно цей елюат в значній мірі не містить ^{227}Th . Наприклад, елюат може містити ^{227}Th при молярній концентрації менше, ніж 5 %, переважно менше, ніж 1 % або менше, ніж 0.1 % і більш переважно менше, ніж 0.01 % відносно концентрації ^{227}Ac .

В надзвичайно переважному варіанті здійснення, спосіб винаходу включає наступні етапи:

(I) Розміщення першої колони А твердофазної екстракції, що містить смолу специфічну до торію (наприклад, смола дипентил пентилфосфонату UTEVA) і другу колону В твердофазної екстракції, що містить смолу специфічну до актинію (наприклад, смолу N, N, N', N' - тетра-н-октилдиглікольаміду DGA) в серіях, де, переважно, вихід колони А з'єднаний з входом колони В;

(II) Додавання об'єму композиції ^{223}Ra , що відповідає відомій активності (наприклад, 15 МБк) ^{223}Ra до еквівалентного об'єму нітратної кислоти, переважно нітратна кислота 8 моль/л;

(III) Перенесення зразка з етапу (II) до входу колони А;

(IV) Пропускання вказаного зразка через обидві колони А і В

(V) Промивання обох колон 20-100-кратним загальним об'ємом двох колон (наприклад, 5-10 мл) нітратної кислоти, переважно нітратна кислота 4 моль/л;

(VI) Від'єднання колони А від колони В;

(VII) Промивання колони В 40-200-кратним її об'ємом (наприклад, 5-10 мл) нітратної кислоти, переважно нітратна кислота 4 моль/л;

(VIII) Промивання колони В 40-200-кратним її об'ємом (наприклад, 5-10 мл) нітратної кислоти при концентрації меншій ніж та, яку застосовували в етапі (VII), такий як нітратна кислота 0.05 моль/л.

(IX) Визначення кількості ^{227}Ac , що присутня в елюаті з колони В, отриманому в етапі (VIII).

Після ізолювання ^{227}Ac зі смоли специфічної до актинію (наприклад, смоли DGA), його кількість може бути кількісно проаналізована будь-яким способом відомим в галузі техніки. Звичайний відсоток вилучень ^{227}Ac ,

застосовуючи спосіб винаходу лежить в діапазоні 70-100 %, такому як 72-98 %, переважно 74-97 % (наприклад, 80-97 % або 80-90 %). Очевидно, для аналітичного способу відтворюваність у вилученні ^{227}Ac є таким важливим як і абсолютне вилучення. Розподіл таких

вилучень буде також звичайно мати стандартне відхилення не більше ніж 20 %, переважно не більше ніж 10 %.

Звичайні способи, що застосовується, щоб визначити кількість ^{227}Ac можуть включати γ -спектрометрію, α -спектрометрію і рідинну сцинтиляційну детекцію (РСД) з дискримінацією імпульсів за формою. Переважним способом є γ -спектрометрія, яка дає можливість для кількісного аналізу ^{227}Ac via виростання і виявлення дочірнього ^{227}Th . Способи для здійснення γ -спектрометрії добре відомі в галузі техніки.

Активність ^{227}Ac , яку не можливо визначити напряду спектрометрією γ -променів, можна обчислити з вимірювань дочірнього ^{227}Th . Оскільки граничне значення для фармацевтичного засобу ^{223}Ra складає 0.004 % ^{227}Ac , відносно ^{223}Ra , активність 15 МБк ^{223}Ra повинна дати активність 600 Бк ^{227}Ac . Виростання ^{227}Th з ^{227}Ac обчислюють за Рівнянням 1.

$$A_{\text{виростання}}(^{227}\text{Th}) = A_0 \cdot (1 - e^{-\lambda_{\text{Th}-227} t}) \quad (1)$$

Через нормативні вимоги для радіофармацевтичних засобів, результат радіонуклідної чистоти фармацевтичного засобу ^{223}Ra повинен бути доступним перед випуском продукту. Для того, щоб відповідати цим вимогам максимальний період виростання ^{227}Th з ^{227}Ac переважно повинен бути більшим ніж два дні, щоб запобігти надвисокій втраті ^{223}Ra розпадом перед введенням. Обчислена активність після 24 і 48 годин виростання ^{227}Th з 600 Бк ^{227}Ac показана в Таблиці 1.

Таблиця 1.

Виростання ^{227}Th з 600 Бк ^{227}Ac

Години після відділення	Виростання ^{227}Th (Бк)
24	21.9
48	42.9

^{227}Ac від ^{227}Th і ^{223}Ra , потенційні сліди ^{227}Th можуть залишитися в зразку (мінімальне визначуване значення < 1.6 Бк). Враховуючи тільки один спектр, активність ^{227}Ac може бути завищена. У дійсному винаході, ця проблема може бути вирішена застосуванням двох послідовних вимірювань дочірнього ^{227}Th : для одного підраховано імпульси після 24 годин і для одного після 48 годин після відділення. Активність ^{227}Th , отриману аналізом після 24 годин, вираховують з активності ^{227}Th , отриманої після 48 годин, припускаючи, що виростання ^{227}Th майже лінійне в періоді. Корекцію розпаду потенційних слідів ^{227}Th ($t_{1/2}=18.68$ днів) між 24 і 48 годинами після відділення, не приймали до уваги. Його вважають достатньо точним і в межах невизначеності вимірювання.

З активністю ^{227}Th при часі вимірювання один (24 год.) і активністю ^{227}Th при часі вимірювання два (48 год.), у невідомий, але незалежний час, активність материнського ^{227}Ac , з великим періодом напіврозпаду, можна обчислити:

$$A_{\Delta}(^{227}\text{Th}) = A_{\text{спектр2}}(^{227}\text{Th}) - A_{\text{спектр1}}(^{227}\text{Th}) \quad (2)$$

Активність ^{227}Ac у зразку при часі 0, базується на виростанні ^{227}Th . Застосовувані рівняння подані нижче.

$$A_0(^{227}\text{Ac}) = A_{\Delta}(^{227}\text{Th}) \cdot \left(\frac{1}{1 - e^{-\lambda_{\text{Th}-227} t}} \right) \quad (3)$$

де:

$A_0(^{227}\text{Ac})$ = активність ^{227}Ac в фармацевтичному засобі ^{223}Ra (Бк) $A_{\Delta}(^{227}\text{Th})$ - активність ^{227}Th утвореного між часом вимірювання один і часом вимірювання два, наприклад, 24 і 48 годин після відділення (Бк)

$$\lambda_{\text{Th}-227} = \ln 2 / 18.68 \text{ днів}$$

Як видно з Таблиці 1, активність 24 і 48 години після виростання ^{227}Th з 600 Бк ^{227}Ac становить 21.9 і 42.9 Бк, відповідно. Базуючись на теоретичних даних, припускають, що час підрахунку імпульсів 10000 с у найближчому точно установленому положенні вимірювального пристрою (положення 5 см) від поверхні детектора був достатнім, і досягають задовільних невизначеностей підрахунку імпульсів.

Відповідно, в способах винаходу, кількість ^{227}Ac переважно визначають γ -спектрометриєю via виростання дочірнього нукліду ^{227}Th , де роблять два вимірювання активності дочірнього ^{227}Th . Переважно ці вимірювання проводять при n і $2n$ годин, де n становить 12-36, переважно при 24 годинах і 48 годинах, після здійснення відділення способом винаходу. Активність, зазвичай, вимірюють за період 10000 с у точці часу.

В одному варіанті, спосіб винаходу може бути здійснений в присутності ^{225}Ac , як сліду для виходу продукту реакції ^{227}Ac , щоб перевірити точність результатів. Однак, ^{225}Ac не є комерційно доступним, відповідно, не може бути застосований у серійному аналізі в даний час. Замість цього, первинна перевірка способу може бути виконана методом добавок ^{225}Ac до композиції ^{223}Ra , забезпечуючи дані контролю якості критичних етапів процесу, таких як правильне одержання кислотних зразків, зважування правильних смол і елювання правильною кислотою і концентрацією кислоти. Можна вважати, що ^{225}Ac має такі ж властивості абсорбції смолою, як ^{227}Ac , але легший для виявлення. ^{225}Ac може бути кількісно визначений виростанням дочірнього ^{213}Bi via γ -спектрометрію. Ланцюг розпаду для ^{225}Ac показаний на Фігурі 3.

Спосіб винаходу підходить для серійного аналізу ^{227}Ac у композиціях ^{223}Ra і може бути здійснений швидко того ж дня, що і одержання композиції ^{223}Ra . Переважно етапи відділення (I) - (III) можуть бути завершені за не більше ніж 2 години, переважно не більше ніж 1 годину (наприклад, від 5 хвилин до 1 години). Переважно, результати зі способу винаходу зазвичай є доступними за два дні після виготовлення, тобто перед тим, як продукт випустять і введуть пацієнту.

Винахід додатково належить до застосування способів як описано вище у рівнях кількісного визначення ^{227}Ac в композиціях ^{223}Ra . Варто приймати до уваги, що все попереднє обговорення стосовно переважних об'єктів винаходу, однаково належить до цього варіанту здійснення.

Винахід додатково належить до приладу для застосування у способі як описано вище. Прилад включає першу колону А твердофазної екстракції, де вказана колона містить смолу специфічну до торію (наприклад, смола дипентил пентилфосфонату UTEVA), і другу колону В твердофазної екстракції, де вказана колона містить смолу специфічна до актинію (наприклад, смола N, N, N', N'-тетра- н-октилдиглікольаміду DGA).

Переважаю, колона А і колона В розташовані в серіях, переважно так, що вихід колони А з'єднаний з входом колони В. Найбільш переважно, колона А розміщена вище колони В так, що елюат з колони А витікає прямо в колону В. Варто приймати до уваги, що все попереднє обговорення стосовно переважних об'єктів винаходу, однаково належить до цього варіанту здійснення.

Фігури

Фігура 1 - Схема розпаду ^{227}Ac до стабільного ^{207}Pb . Гілки з ймовірністю менш ніж 2 % опущено.

Фігура 2 - Блок-схема способу для відділення актинію, торію і радію і очищення із застосуванням способу винаходу - екстракцію, показують застосовуючи водну HNO_3 певних концентрацій тільки з метою прикладу.

Фігура 3 - Схема розпаду ^{225}Ac і дочірніх радіонуклідів до стабільного ^{209}Bi .

Фігура 4-HPGe γ -спектр дочірніх ядер ^{225}Ac , ^{221}Fr і ^{213}Bi

Фігура 5-HPGe γ -спектр виростання ^{227}Th з ^{227}Ac через 24 години після відділення лікарської речовини ^{223}Ra -хлориду

Фігура 6 - Лінійність вимірюної кількості як функція теоретичної кількості ^{227}Th в лікарській речовині ^{223}Ra хлориду.

Приклади

Композиція ^{223}Ra , яку застосовують в Прикладах являє собою RaCl_2 (Alpharadin), тут і далі названий як "лікарська речовина ^{223}Ra хлориду".

Гамма-спектри вимірювали детектором на основі високочистого германію (HPGe) 50 % ефективності (відносно NaI детектора, 3 дюйма \times 3 дюйма, для джерела ^{60}Co при відстані 25 см від поверхні детектора) зв'язаного з 8192-каналом багатоканального аналізатора (БКА). Спектри проаналізували застосовуючи GammaVision Software (програме забезпечення GammaVision-3.2, v 6.01, Ortec, Oak Ridge, USA). Калібрування енергії, що залежить від ефективності детектору HPGe при двох зафіксованих позиціях здійснювали з нормативним джерелом (γ -змішаний стандарт від Eckert & Ziegler) із загальною невизначеністю нижче 4 %. Зафіксовані позиції калібрування становили 5 і 20 см від детектора. Детектор HPGe прокалібрували енергією в діапазоні енергій від 59-1400 кеВ.

Для того, щоб оцінити ^{223}Ra з активністю в діапазоні МБк, застосовували іонізаційну камеру ("калібратор доз", Capintec-CRC15-R). Точні вимірювання активності радіонуклідів,

застосовуючи комерційні іонізаційні камери вимагають, що повинно бути застосоване правильне налаштування для калібрування ("налаштування за шкалою"). Для багатьох нуклідів, виробництв калібраторів доз, рекомендовані такі налаштування для калібрування.

5 ^{223}Ra є відносно новим радіонуклідом в ядерній медицині і налаштування для калібрування для радіонукліду, тому не доступні від комерційних виробництв іонізаційних камер. Первинну стандартизацію ^{223}Ra , щоб встановити налаштування за шкалою здійснена Національним інститутом Стандартів і Технології (NIST). Причина полягає у тому, щоб гарантувати вимірювання, які контролюють якість, радіоактивності ^{223}Ra під час виробництва, контролю якості і одержання доз для пацієнта.

10 Вимірювання зі Стандартним матеріалом порівняння (SRM) ^{223}Ra від NIST здійснювали в калібраторах доз Capintec. Визначені налаштування для калібрування (налаштування за шкалою) для калібратора доз, що застосовується у дійсному винаході представлені у Таблиці 2.

Таблиця 2.

Налаштування для калібрування дози ^{223}Ra

Capintec CRC-15R/ серія н/п:	Налаштування для калібрування дози ^{223}Ra (налаштування за шкалою)
Серія н/п 157623, B-lab, Algeta	262

15 Прилади кількісно визначили, що означає перевірку того, що прилад правильно встановлений і здатний до роботи, як передбачено відповідно до вимог. Контроль приладу HPGe здійснювали щоденно перед застосуванням вимірюванням радіонукліду ^{226}Ra з великим періодом напіврозпаду. Радіонукліди ^{57}Co і ^{137}Cs застосовували для щоденного контролю калібратора доз. Мета контролю якості приладів полягає в тому, щоб гарантувати, що прилад

20 забезпечить надійні і послідовні результати.
Виявлення ^{227}Ac є важким через низьку енергію його β -випромінювання і відсутність корисних γ -променів. Тому, для того, щоб легко отримати швидку інформацію відносно ефективності відділення ^{227}Ac від ^{227}Th і ^{223}Ra , застосовуючи спосіб винаходу процес виконали застосовуючи ^{225}Ac як радіоактивну мітку замість ^{227}Ac . Можна вважати, що ^{225}Ac має такі ж властивості абсорбції смолою, як і ^{227}Ac , але легший для виявлення. Приклади 1-3 виконали з ^{225}Ac і Приклади 4 і 5 з ^{227}Ac . ^{225}Ac може бути кількісно оцінений виростанням дочірнього ^{213}Bi via γ -спектрометрію.

Невизначеності обчислювали наступним чином:

Невизначеність у вилученні (Приклади 1, 2, 3 і 5)

30 Невизначеність σ_A в активності "відомих" (мічених) зразків, A.

Невизначеність σ_B в активності "знайденого" зразка (елюат), B.

R = Вилучення (%)

$$R = \frac{B}{A} \cdot 100$$

35
$$\sigma_R = \sqrt{\frac{\sigma_B^2}{B^2} + \frac{\sigma_A^2 \cdot B^2}{A^4}}.$$

Невизначеність у відхиленні (Приклад 4)

Невизначеність σ_A в обчисленій активності, A.

Невизначеність σ_B у виміряній активності, B.

40
$$y = \frac{A - B}{A} \cdot 100$$

$$\sigma'_y = \sqrt{(\sigma_A)^2 + \left(\frac{A}{B^2} \sigma_B\right)^2}$$

Обчислення об'єднаної невизначеності (Приклад 5)

Невизначеність σ_A в активності виростання ^{227}Th після 24 годин, А.
Невизначеність σ_B в активності виростання ^{227}Th після 48 годин, В.
Обчислення об'єднаної невизначеності:

$$f = \sqrt{\sigma_A^2 + \sigma_B^2}$$

5 Приклад 1 - Відділення ^{225}Ac від ^{227}Th і ^{223}Ra , застосовуючи твердофазну екстракцію колонами

Одержання зразку. ^{225}Ac

10 ^{225}Ac , який застосовували, постачали з Інституту трансуранових елементів, Karlsruhe, Germany. Розчин мав номінальну загальну активність 6 МБк ^{225}Ac в день одержання і активність розводили у 4 моль/л HNO_3 до активності 3.1 Бк/мкл.

Відому кількість ^{227}Th і ^{225}Ac додавали до 15 МБк лікарської речовини ^{223}Ra хлориду. Активність відповідала приблизно встановленим границям ^{227}Th і ^{227}Ac в лікарській речовині ^{223}Ra хлориду. Специфікація стверджує, що активність ^{227}Th повинна бути менше ніж 0.5 % активності ^{223}Ra і активність ^{227}Ac повинна бути менше ніж 0.004 % ^{223}Ra . У таблиці 3 подані активності ^{225}Ac і ^{227}Th , що застосовували у експериментах.

Таблиця 3.

Активності (Бк) Th і ^{225}Ac в експерименті I і II.

Нуклід	Експеримент I	Експеримент II
^{227}Th (кБк)	66.9±2.2 ¹⁾	74.6±2.4 ¹⁾
^{225}Ac (Бк)	497.7±23.9 ¹⁾	667.8±33.4 ¹⁾

¹⁾ Невизначеність в активності (2 σ)

20 Активності визначали, застосовуючи наступні способи: Лікарську речовину ^{223}Ra хлориду переносили у дві 20 мл віали (кожну з активністю МБк) і вимірювали у калібраторі доз у налаштуваннях за шкалою 262. Вимірювали γ -промені розчинів ^{225}Ac і ^{227}Th детектором HPGe у точно установленому положенні вимірювального пристрою 5 см і 20 см, відповідно. Для визначення площі γ -пиків в спектрі енергії, застосовували програмне забезпечення ORTEC GammaVision. Дані енергії і квантового виходу взяли з Evaluated Nuclear Data File (ENSDF - доступний з <http://www.nndc.bnl.gov/nudat2/> - 21 June 2013). Найбільш широкі γ -лінії, подані в
25 Таблиці 4, застосовують для обчислення активності.

Таблиця 4.

Енергії γ -променів і ймовірності випромінювання (відсоток), що застосовуються для визначення активностей радіонуклідів. Дані взяті з ENSDF.

Бібліотека: Ra_223_DS_Ac_225_ENSDF_20_sep_2012.Lib			
Нуклід	Енергія	Відсоток	Період напіврозпаду
Ac-225	99.80	1.0000	10 днів
Th-229	124.55	0.6900	7932 р.
Th-229	136.99	1.1800	7932 р.
Ra-223	144.24	3.2700	11.43 днів
Ra-223	154.21	5.7000	11.43 днів
Th-229	156.00	1.1900	7932 р.
Th-229	204.70	0.6000	7932 р.
Th-229	210.85	2.8000	7932 р.
Fr-221	218.12	11.4000	4.9 хв
Th-227	235.96	12.9000	18.68 днів
Ra-223	269.46	13.9000	11.43 днів
Ra-223	323.87	3.9900	11.43 днів
Th-227	286.09	2.4000	18.68 днів
Ra-223	338.28	2.8400	11.43 днів
Bi-211	351.06	12.9200	11.43 днів
Rn-219	401.81	6.6000	11.43 днів
Pb-211	427.09	1.7600	11.43 днів
Bi-213	440.45	25.9400	45.59 хв
Ra-223	445.03	1.2900	11.43 днів
Th-229	454.00	0.0100	7932 р.
Pb-211	704.64	0.4620	11.43 днів
Pb-211	832.01	3.5200	11.43 днів

Виробництво ^{225}Ac базується на ^{229}Th генераторі, з якого ^{225}Ac елюють. В Таблиці 4 видно γ -лінії з ^{229}Th , які застосували для обчислення активності. Не знайшли у зразку жодних слідів ^{229}Th .

Одержання і порядок відновлення колон з UTEVA і DGA Екстракційно-хроматографічні смоли, так саме, як і матеріал перед фільтром упакували у 2 мл одноразові полістирольні безнапірні колони (одержані від Fisher Scientific). Виконали наступні етапи:

- Зважити приблизно 100 мг смоли UTEVA і 50 мг смоли DGA.
- Перенести смолу у дві 20 мл пластикові віали і додати приблизно 3 мл 4 моль/л HNO_3 до кожної. Збовтати, щоб перемішати.
- Перед пакуванням двох колон, перенести фільтр у колони.
- Проштовхнути фільтр вниз до основи колон.
- Перенести розчин в резервуар. Помістити фільтр зверху смоли UTEVA і смоли DGA.
- Проштовхнути фільтри смолу вниз.
- Злити кислоту над верхнім фільтром. Додати 2-3 мл 4 моль/л HNO_3 . Злити кислоту знову.
- Видалити нижню пробку з колон.
- Додати 2-3 мл 4 моль/л HNO_3 . Дати можливість стекти. Процедура двохколонного відділення
- Помістити одну колону зі смолою UTEVA і одну колону зі смолою DGA в корпус для колон серіями, тобто розчини з колони зі смолою UTEVA (зверху) витікатимуть в колону зі смолою DGA (знизу) (див. Фігура 1).
- Базуючись на концентрації радіоактивності лікарської речовини ^{223}Ra хлориду, МБк/мл, відміряти піпеткою точно об'єм, який відповідає 15 МБк в 20 мл віали. Додати однакову кількість 8 моль/л HNO_3 .
- Відомі активності ^{227}Th і ^{225}Ac додали до розчину ^{223}Ra -хлориду, відповідно Таблиці 3.

• Застосувати пластикову піпетку, щоб перенести зразок на верх колони з UTEVA. ^{225}Ac і ^{223}Ra елююватимуть з колони з UTEVA в колону з DGA, в той час, як ^{227}Th абсорбуватиметься у колоні з UTEVA.

5 • Промити колони 5 мл 4 моль/л HNO_3 .

• Від'єднати колону з UTEVA від колони з DGA.

• Перенести 5 мл 4 моль/л HNO_3 на верх колони з DGA. ^{223}Ra елююватиме з колони в той час, як ^{227}Ac залишатиметься зафіксованим у колоні з DGA.

• Елювати колону з DGA 5 мл 0.05 моль/л HNO_3 . Це видалятиме ^{227}Ac з колони.

10 Варто прийняти до уваги, що в серійному аналізі (відділення ^{227}Ac , ^{227}Th і ^{223}Ra) не виконували жодного додавання ^{227}Th і ^{225}Ac до розчину ^{223}Ra -хлориду, розчин переносили прямо у колону з UTEVA.

Проводили два експерименти відділення з ^{225}Ac . Після завершення відділення, колони і для елюатів підраховували імпульси в день після відділення детектором HPGe. ^{225}Ac не має підходящих γ -променів і, тому, він кількісно визначається через його дочірній ^{213}Bi . ^{225}Ac знаходиться у віковій рівновазі з його дочірніми ядрами після 24 годин. ^{225}Ac ідентифікували через вимірювання дочірніх ^{221}Fr і ^{213}Bi . Спектр високоочищеного елюату ^{225}Ac показаний на Фігурі 4. Енергії і інтенсивності γ -променів, які застосовують для ідентифікації і кількісного аналізу ^{225}Ac і ^{227}Th , представлені в Таблиці 4. Відсоток вилучення для ^{225}Ac , отриманого з експериментів I і II становив 97 % і 86 % відповідно. Результати повідомлені у Таблиці 5. Ці результати показують, що екстракція смолами UTEVA і DGA дає ефективне, відтворюване, надійне і швидке відділення ^{225}Ac від ^{227}Th і ^{223}Ra . Смола DGA показує сильне утримування ^{225}Ac в нітратній кислоті і ефективне виштовхування ^{225}Ac у розведеній нітратній кислоті. Як видно з Таблиці 5, проникнення ("вилучення" в Таблиці 5) ^{227}Th і ^{223}Ra у кінцевий елюат становить менше ніж $2 \cdot 10^{-3}$ і $8 \cdot 10^{-4}$, відповідно. Крім того, тільки сліди початкових кількостей ^{223}Ra і ^{227}Th виявляють в елюатах. Це показує, що процедура відділення ^{225}Ac від ^{227}Th і ^{223}Ra колоною з UTEVA і DGA є високо ефективною. Таким чином, спосіб демонструє, що відділення ^{227}Ac , ^{227}Th і ^{223}Ra також буде. Невизначеність в активності (2 σ). Активності, додані на початку експерименту, видно в Таблиці 3.

Таблиця 5.

Активність (Бк) ^{225}Ac , ^{227}Th і ^{223}Ra на колоні з UTEVA і DGA після відділення і в елюаті, отриманому спектрометрією γ -променів.

	Експеримент I		^{223}Ra (Бк)	Експеримент II		^{223}Ra (Бк)
	^{225}Ac	^{227}Th		^{225}Ac	^{227}Th	
	(Бк)	(кБк)		(Бк)	(кБк)	
UTEVA	N.D.	68.4 ± 2	N.D.	$< 11.6^1$	68.4 ± 2	N.D.
DGA	23.3 ± 3	N.D.	20.5 ± 1	63.5 ± 1	N.D.	$< 12.9^1$
Елюат ²	$483.6 \pm < 0.2^1$		41.5 ± 4	74.7 ± 6	N.D.	84.4 ± 16
	20			$423.0 \pm < 1.6^1$		21.6 ± 1
				20		
				$73.1 \pm 5 < 0.31$		8.4 ± 1
Вилучення	(%) 97 ± 6	$3 \cdot 10^{-4}$	$2.8 \cdot 10^{-4}$	86 ± 6	$2.1 \cdot 10^{-3}$	$7.6 \cdot 10^{-4}$

¹ мінімальна визначувана кількість (MDA)

² В Експерименті II, збирали і підраховували імпульси трьох фракцій 1.7 мл елюату

30

Приклад 2 - Тестування надійності способу

Надійність способу тестували застосовуючи нові партії (новий номер партії) смоли UTEVA і DGA. Надійність аналітичної процедури є мірою її здатності залишитися незачепленою маленькими варіаціями параметрів способу і забезпечує ознаку її достовірності протягом нормального застосування.

35

В цілому три експерименти (I, II і III) проводили з лікарською речовиною ^{223}Ra хлориду 15 МБк, міченого відомою активністю ^{225}Ac . Активність ^{225}Ac показана в Таблиці 6. Додатково, додавали приблизно 75 кБк ^{227}Th . Відділення здійснювали відповідно до процедури поданої в Прикладі 1.

40

Відсоток вилучення ^{225}Ac , отриманого після елюювання 5 мл 0.05 моль/л HNO_3 становив 68, 81 і 77 %. Отримані вилучення були нижчими ніж для партій UTEVA і DGA, застосованих у

- Прикладі 1. Тому вирішили збільшити об'єм елювання (додатково до вже доданих 5 мл) додаванням 2 рази об'єму 2.5 мл 0.05 моль/л HNO_3 . Результати представлені в Таблиці 6. Відсоток вилучення ^{225}Ac зріс до 81, 85 і 84 % і це співставляється з попередньо отриманими результатами. Це показує, що спосіб є надійним відносно нових партій (новий номер) смол.
- 5 Однак, об'єм елювання може вимагати корекції, щоб отримати задовільні вилучення (> 70 %).

Таблиця 6.

Виміряна ^{225}Ac активність (Бк). Тестування надійності способу застосуванням нових партій смол UTEVA і DGA. Невизначеність в активності (2 σ).

	Експеримент I	Експеримент II	Експеримент III
^{225}Ac мітка	652.4 \pm 47	609.4 \pm 52	712.6 \pm 50
Елюат (5мл)	442.7 \pm 35	491.2 \pm 39	547.2 \pm 43
Елюат (2.5 мл)	56.4 \pm 1	23.7 \pm 4	37.5 \pm 1
Елюат (2.5 мл)	27.5 \pm 8	< 1.9	11.7 \pm 6
Вилучення (%)	81 \pm 9	85 \pm 10	84 \pm 9

Приклад 3 - Тестування діапазону способу

- Аналітичні способи розвинуті фармацевтичною компанією повинні бути валідними. Спосіб може бути валідним в діапазоні від границі звітності до, щонайменше, 120 % встановленої границі. В попередніх експериментах, кількість ^{225}Ac , була додана відповідно встановленій границі. Оскільки встановлена границя становить 0.004 % відносно ^{223}Ra , приблизно 600 Бк ^{225}Ac було додано 15 МБк ^{223}Ra . Мета Прикладу 3 була в тому, щоб додати нижчу і вищу активності ^{225}Ac . Причина була в тому, щоб перекрити діапазон кількостей ^{227}Ac , який буде застосовано протягом валідації. Провели три експерименти з різними кількостями ^{225}Ac .

Результати

Відсотки вилучення ^{225}Ac , отриманого після елювання 10 мл 0.05 моль/л HNO_3 становили 91, 74 і 92 %. Результати представлені в Таблиця 7. Тут показано, що вилучення є прийнятним (> 70 %) від 46 до 172 % встановленої границі.

Таблиця 7.

Виміряна активність ^{225}Ac (Бк). Три експерименти з активністю ^{225}Ac охоплюючи діапазон від 46-172 % встановленої границі ^{227}Ac . Невизначеності подані як 2 σ .

	Експеримент I	Експеримент II	Експеримент III
^{225}Ac мітка	1033.3 \pm 64	644.1 \pm 32	278.3 \pm 15
Елюат (5мл)	872.8 \pm 58	459.9 \pm 38	241.0 \pm 26
Елюат (5мл)	70.5 \pm 14	15.7 \pm 6	15.7 \pm 6
Вилучення (%)	91 \pm 8	74 \pm 7	92 \pm 12

Приклад 4 - Визначення умов підрахунку імпульсів

- Відділення ^{227}Ac , ^{227}Th і ^{223}Ra здійснювали колонами з UTEVA і DGA, як описано в Прикладі 1, з тією різницею, що зразок 534 \pm 21 Бк (2 σ) ^{227}Ac додавали до колони замість ^{225}Ac мітки і додаткового ^{227}Th . Перед відділенням, для зразку підраховували імпульси детектором HPGe і кількісно визначили via його дочірній ^{227}Th , оскільки ^{227}Ac був у рівновазі зі своїми дочірніми ядрами для цього зразка.

Результати

- ^{227}Ac елювали з колони з DGA 0.05 моль/л HNO_3 і підраховували імпульси у точно установленому положенні вимірювального пристрою 5 см від поверхні детектора протягом 10000 с, після приблизно 1 і 2 днів. Результати подано в Таблиці 8.

Таблиця 8.

Результати зі спектрометрії γ -променів
виростання ^{227}Th з ^{227}Ac . Невизначеності подано як 2 σ .

Дні	Обчислена активність (Бк)	Виміряна активність (Бк)	Відхилення від обчисленого (%)
1.08	21.0 \pm 0.8	21.3 \pm 1.2	-1.4 \pm 0.8
2.08	39.7 \pm 1.5	39.2 \pm 2.8	1.3 \pm 1.5

Як видно з Табл., досягнули задовільних невизначеностей підрахунку імпульсів (< 7 %, 2 σ) для зразків, з підрахованими імпульсами протягом 10000 с у положенні 5 см від детектора. Не має різниці між обчисленою і виміряною активністю.

Приклад 5 - Валідація способу

Аналітичні способи розвинуті фармацевтичною компанією повинні бути валідними. Валідація аналітичного способу це процес, щоб довести, що аналітична процедура, що застосовується для окремого тесту підходить для його цільового застосування, тобто, щоб гарантувати достовірність, узгодженість і точність аналітичних даних. Для того, щоб продемонструвати придатність способів винаходу для комерційних застосувань, здійснювали валідацію відповідно ICH Harmonized Guideline. Перед формальною валідацією способу, обов'язково створюють протокол з тестовими параметрами, які будуть оцінюватися і відповідні прийнятні критерії.

Визначали валідацію способу в контексті селективності, точності, відтворюваності (збіжності/усереднена відтворюваність), лінійності, діапазону, границі виявлення (ГВ) і границі кількісного аналізу (ГКА). Надійність способу здійснювали в Прикладі 2 в контексті різних партій смол і, відповідно, не повторювали в цьому Прикладі.

Директива ICH нічого не говорить про прийнятні критерії для різних параметрів. Однак, точність в контексті вилучення між 80-120 % і відтворюваність \pm 20 % зазвичай вважаються прийнятними. Це прийнятно для домішок > 0.1 % активного компонента. Оскільки специфікація для домішок ^{227}Ac в лікарській речовині ^{223}Ra хлориду встановлена до 0.004 % відносно ^{223}Ra , необхідна ширша прийнятність.

Зразки лікарської речовини ^{223}Ra хлориду були мічений відомими кількостями ^{227}Ac і ^{227}Th . Параметри валідації і відповідні прийнятні критерії валідації способу подані в Таблиці 9.

Таблиця 9.

Параметри валідації і прийнятні критерії

Параметри валідації		Прийнятні критерії
Селективність		Енергії γ -променів ^{227}Th чітко відділяють від енергій радіонуклідів, потенційно присутніх в матриці.
Точність ^{227}Ac як % вилучення		70-130 %
Збіжність (% VCB)	60 % специфікації (n=3)	< 30 %
	100 % специфікації (n=3)	< 30 %
	140 % специфікації (n=3)	< 30 %
Лінійність, коефіцієнт кореляції, r		> 0.95
ГКА (Бк)		НП ¹
ГВ (Бк)		НП ¹

¹НП = неприйнятний

Експериментальні параметри

Відповідно ICH, точність і збіжність може бути оцінена, застосовуючи мінімум 9 визначень за мінімум 3 рівнями концентрацій, що покриває вказаний діапазон (наприклад, 3 концентрації / 3 повтори). Рекомендований діапазон валідації способу домішок становить від границі звітності до, щонайменше, 120 % специфікації. Зразки від 60-140 % встановленої границі одержали відповідно Таблиці 10.

Таблиця 10.

Загальні опис зразків, що застосовується у валідації способу.
 ^{223}Ra мічений ^{227}Ac і ^{227}Th . Активність ^{227}Ac становить від 60-140 % встановленої границі.

% специфікації	^{227}Ac Активність (Бк)	^{227}Th Активність (кБк)	^{223}Ra Активність (МБк)	Повтори
60	360	75	15	3
80	480	75	15	1
100	600	75	15	3
120	720	75	15	1
140	840	75	15	3

Спосіб обумовлює розмір зразка 15 МБк. Відповідно до специфікацій, кількість ^{227}Ac і кількість ^{227}Th повинна бути меншою ніж 0.004 % і меншою ніж 0.5 % відносно активності ^{223}Ra , відповідно. Оскільки визначений діапазон валідації становить від 60 до 140 % специфікації, одержували мітки ^{227}Ac від 360 до 840 Бк. Вміст ^{227}Th залишався постійним, тобто 75 кБк (0.5 % специфікації). Базові розчини ^{227}Ac і ^{227}Th обидва одержали у 4 моль/л HNO_3 і активності становили приблизно 5 Бк/мкл і 0.5 кБк/мкл, відповідно. Щоб визначити повну активність розчинів мітки ^{227}Ac здійснювали підрахунок імпульсів детектором HPGe в положенні 5 см протягом 1000 с. Час підрахунку імпульсів вибирали, щоб отримати невизначеність підрахунку імпульсів (1 σ) меншу ніж приблизно 3 %, яку вважають достатньою. Підрахунок імпульсів для базових розчинів ^{227}Th здійснювали в положенні 20 см протягом 300 секунд.

Об'єднали ^{223}Ra з трьох партій лікарської речовини ^{223}Ra хлориду. Визначили забруднення ^{227}Ac в об'єднаній партії. Аліквоту 15 МБк відібрали з об'єданого зразка і проаналізували відповідно способу описаному в Прикладі 1. Це було зроблено, щоб встановити, якщо необхідно здійснити будь-яку корекцію вказаних вище результатів у зв'язку з вторинним забрудненням зразків ^{227}Ac . Не знайшли жодних слідів ^{227}Ac у об'єднаній лікарській речовині ^{223}Ra хлориду. Відповідно, не здійснювали жодної корекції.

Результати - Селективність

Селективність є здатністю вимірювання, щоб оцінити аналіт без будь-яких впливів від інших компонентів у матриці. Під час аналізу, радіонукліди присутні в лікарській речовині ^{223}Ra хлориду будуть відділені від ^{227}Ac відповідно способу представленому у Прикладі 1. β -розпад ^{227}Ac не створює випромінювання γ -променів, які підходять для γ -виявлення. Сліди ^{223}Ra і його дочірніх ядер можуть залишитися у зразку після очищення, і селективність способу демонструють порівнянням енергій γ -променів ^{227}Th з енергіями ^{223}Ra і його γ -випромінюючих дочірніх ядер, ^{219}Rn , ^{211}Pb і ^{211}Bi , і демонстрацією, що вони чисто відділені і ідентифікуються, γ -промінь, що застосовується для кількісного аналізу ^{227}Th є 236.0 кеВ, який є найбільш широкою γ -лінією ^{227}Th (12.9 %).

Енергії γ -променів характерні для ^{227}Th , ^{223}Ra і дочірніх ядер показано в Таблиці 11. Спектр, отриманий 24 години після відділення ^{227}Ac з лікарської речовини ^{223}Ra хлориду показано на Фігурі 5.

Таблиця 11.

Енергії γ -променю ^{223}Ra і його дочірніх ядер і ^{227}Th (Дані взяті з бази даних Evaluated Nuclear Structure Data File (ENSDF))

^{223}Ra	^{219}Rn	^{211}Pb	^{211}Bi	^{227}Th
144.2				
154.2				
				210.6
				236.0
				256.2
269.5				
	271.2			
				286.1
				300.0
				304.5
323.9				
				329.9
338.3				
			351.1	
	401.8			
		404.9		
		427.1		
		704.6		
		832.0		

Як видно з Фігури 5, γ -промінь, що застосовується для кількісного аналізу ^{227}Th чітко і помітно відділяється від енергій інших нуклідів. Немає жодних впливів від матриці. Спосіб вважають специфічним і прийнятні вимоги було виконано.

5

Результати - Точність

Точність способу визначали здійсненням експериментів вилучення на лікарській речовині ^{223}Ra хлориду міченого п'ятьма рівнями ^{227}Ac при 60 %, 80 %, 100 %, 120 %, і 140 % встановленої границі ^{227}Ac . Розчини додатково мітили кількостями ^{227}Th відповідними ^{227}Th встановленої границі. Для 60 %, 100 % і 140 % рівнів розчини отримували тричі. Для 80 % і 120 % рівня, розчини отримували один раз.

10

Розчини проаналізували, як описано у Прикладі 1. Кожен розчин виміряли двічі. Перше вимірювання здійснили 24 ± 1 години після отримання зразка, друге вимірювання здійснили 48 ± 1 години після отримання зразка.

15

Точність, як відсоток вилучення визначили застосовуючи вимірний вміст ^{227}Ac , обчислили, як описано у Рівнянні 4.

$$\text{Вилучення} = \frac{\text{Вимірний вміст}}{\text{Номінальний вміст}} \times 100 \quad (4)$$

Результати представлені в Таблиці 12.

Таблиця 12.

Результати для точності (як вилучення) способу.
Зразки в діапазоні 60-140 % встановленої границі для ^{227}Ac відносно ^{223}Ra .

Рівень [%]	Номинальна активність ^{227}Ac [Бк] ¹	^{227}Th після 24 год. [Бк] ¹	^{227}Th після 48 год. [Бк] ¹	Обчислена активність ^{227}Ac [Бк] ²	Різниця між вимірюваннями 1 і 2 [Дні]	Вилучення [%] ²
60	323±22.0	20.4±2.7	31.6±3.0	303±4.0	1.0	94.0±6.5
	322±22.5	10.9±2.6	25.7±2.9	397±3.9	1.0	123.2±8.7
	359±23.0	16.9±2.0	26.5±2.3	263±3.0	1.0	73.3±4.8
80	460±27.6	16.9±2.5	30.5±2.9	369±3.8	1.01	80.3±4.9
100	540±30.2	22.1±2.0	42.7±2.8	578±3.4	0.98	107.0±6.0
	591±31.9	24.0±2.1	43.8±2.9	556±3.6	0.97	94.1±5.1
	527±29.5	21.1±3.2	40.1±4.1	535±5.2	0.97	101.5±5.8
120	715±35.8	26.7±2.3	53.8±2.9	655±3.7	1.14	91.6±4.6
140	868±39.9	36.0±4.9	62.8±5.1	735±7.1	1.00	84.7±4.0
	861±41.3	31.0±3.2	56.7±3.6	706±4.8	1.00	82.0±4.0
	803±38.5	36.8±4.6	61.0±4.5	662±6.4	1.00	82.4±4.0

Значення вилучення [%] (n=11)

92.2

Відносне стандартне відхилення вилучення [%] (n=11)

15.5

Довірчий інтервал (95 %) вилучення [%]

82.2-102.1

¹Невизначеність в активності (2 σ).

²Загальна і невизначеність вилучення

5 Як видно з Таблиці 12, окремо відсоток вилучення і значення (n=11) знаходяться всі в межах прийнятних критеріїв (70-130 %, див. Таблиця 9). Спосіб вважають достатньо точним для визначення вмісту ^{227}Ac в діапазоні від 60 % до 140 % встановленої границі, який відповідає 0.002 % - 0.006 % ^{27}Ac в лікарській речовині ^{223}Ra хлориду під час випуску. Таким чином вимоги виконали.

10 Невизначеності у вилученні знаходилися в діапазоні від 4-8.7 %, відповідно 2σ у статистиці підрахунку імпульсів, і це була найнижча активність, яка викликала найбільші невизначеності. Внеском у невизначеності стала невизначеність у відміченому значенні. Це не важливо для аналізів "нормальних" зразків лікарської речовини Ra хлориду і відповідно дійсні невизначеності нижчі.

Результати - Відтворюваність

15 Збіжність способу визначали обчисленням відносного стандартного відхилення (BCV) для трьох повторів ^{227}Ac в лікарській речовині ^{223}Ra хлориду при трьох різних рівнях, при 60 % (відповідає 0.002 % ^{227}Ac), 100 % (0.004 % ^{227}Ac), і 140 % (0.006 % ^{227}Ac) встановленої границі. Для кожного рівня, розчини отримували в трьох екземплярах і аналізували як описано в Прикладі 1. Результати представлено в Таблиці 13.

20 Як видно з Таблиці 13, значення відносних стандартних відхилень становили ≤ 30 % для всіх трьох рівнів. Спосіб вважають досить відтворюваним і прийнятну вимогу виконали (див. Таблиця 9).

Таблиця 13.

Результати відтворюваності способу

Рівень [%]	Вилучення ^{227}Ac [%]	Значення (n=3) [%]	BCV (n=3) [%]
60	94.0	96.8	25.9
	123.2		
	73.3		
100	107.0	100.9	6.4
	94.1		
	101.5		
140	84.7	83.0	1.7
	82.0		
	82.4		

Результати - Усереднена відтворюваність

Усереднена відтворюваність виражає варіації в межах лабораторії в контексті, наприклад, різних днів, різних аналітів і різного обладнання. Усереднену відтворюваність визначали у випадку в контексті різних днів. Відділення здійснювали у чотири різних дні і результати подані в Таблиці 14.

5

Таблиця 14.

Усереднена відтворюваність.

Рівень [Дні]	Виміряна активність Ас-227 [Бк]
1	94.0
1	123.2
2	73.3
3	107.0
3	94.1
3	101.5
4	84.7
4	82.0
4	82.4
Значення вилучення [%] (n=9)	93.6
BCV [%] (n=9)	16.3

Як видно з Таблиці 14, значення відносного стандартного відхилення становило $\leq 30\%$ для всіх чотирьох днів. Дані показали, що результати різних днів відповідні і що, таким чином прийнятну вимогу виконали.

10

Результати - Лінійність

Лінійність є здатністю генерувати відповідь, яка прямо пропорційна концентрації аналізу в зразку. Щоб продемонструвати лінійність способу, застосовували зразок з активністю ^{227}Ac 359 \pm 23 Бк. Зразок відділяли відповідно процедури, описаній в Прикладі 1. Виростання ^{227}Th з ^{227}Ac вимірювали 6 разів за період від 1 до 6 днів після відділення. Відповідну теоретичну активність обчислювали застосовуючи Рівняння 1. Результати представлені в Таблиці 15 і графік сигналів показано на Фігурі 6.

15

Таблиця 15.

Результати лінійності способу

Час від відділення [Дні]	Теоретична ^{227}Th [Бк]	Виміряна активність ^{227}Th [Бк]
1.0	13.2 \pm 0.8	16.9 \pm 2.0
2.0	25.8 \pm 1.6	26.5 \pm 2.3
2.4	30.2 \pm 2.0	30.5 \pm 2.4
3.1	39.1 \pm 2.5	43.7 \pm 1.5
4.3	53.0 \pm 3.4	48.0 \pm 3.0
5.9	70.6 \pm 4.5	67.0 \pm 3.5
Лінійна регресія		
Відхилення		0.8629
Точка перетину [Бк]		5.4606
Коефіцієнт кореляції (r)		0.9797

Лінійність кривої вимірювали з активностями ^{227}Th , що знаходяться в діапазоні від 17-67 Бк. Цей діапазон покриває активності ^{227}Th , які вимірювали при розпаді ^{227}Ac в специфікаційних рівнях 78-156 % (100 % дає активність 21.9 Бк після 24 годин і 42.9 Бк після 48 годин, див. Таблиця 1). Виміряна активність ^{227}Th відображається на графіку як функція теоретичної активності ^{227}Th . Коефіцієнт кореляції, визначили, був $r = 0.98$ і це значно вище прийнятих критеріїв (≥ 0.95). Спосіб дає лінійну відповідь і вимогу виконали (див. Таблиця 9).

20

25

Результати - Діапазон

Визначили валідацію способу в окремому діапазоні вмісту ^{227}Ac від 0.002 % до 0.006 % відносно ^{223}Ra відповідно до активності (Бк). Лінійність, точність, і відтворюваність способу продемонстрували в діапазон кількостей Ac перерахованих в Таблиці 16.

Таблиця 16.

Тестовий діапазон для лінійності, точності, і відтворюваності способу

Характеристики валідації	^{227}Ac [%]
Лінійність	0.003 % - 0.006 %
Точність	0.002 % - 0.006 %
Відтворюваність	0.002 %, 0.004 %, і 0.006 %

5

Результати - Границя кількісного аналізу і границя виявлення

Частина формальної валідації способу потрібна, щоб визначити границю виявлення (ГВ) і границю кількісного аналізу (ГКА). Границя вимірювання параметрів контрольного зразка (ГВПКЗ) є найвищою помітною концентрацією аналіту, яка, як очікують, буде знайдена, коли тестують повтори контрольного зразка без аналіту. ГВ означає найнижчу концентрацію аналізу, ймовірно, щоб бути точно відмінною від ГВПКЗ і при якій виявлення є можливим. ГКА означає найнижчу кількість, яку можна кількісно визначити з достатньо хорошою (і попередньо вибраною) точністю і відтворюваністю. γ -Максимум, 236 кеВ, який є найбільш широким максимумом ^{227}Th , застосовують для кількісного аналізу виростання ^{227}Th з ^{227}Ac . ГВ і ГКА визначали як описано, застосовуючи рівняння:

$$\text{ГВ} = 2.71 + 3.29 \left(B \left(1 + \frac{n}{2m} \right)^{\frac{1}{2}} \right) \quad (5)$$

$$\text{ГКА} = 50 \left(1 + \left(1 + \frac{nB}{25m} \right)^{\frac{1}{2}} \right) \quad (6)$$

20

Де

n = Кількість каналів області максимуму

m = Кількість каналів, що застосовуються для фонові оцінки

B = Поправка на фон

Обчислені ГВ і ГКА з рівняння 5 і 6 подають у імпульсах і відповідну активність (Бк) обчислюють застосовуючи наступне рівняння:

$$A_E = \frac{N_E}{\epsilon_E \cdot t \cdot \gamma} \quad (7)$$

25

A_E : Активність нукліду в Бк відносно γ -максимуму енергії E

N_E : загальна площа максимуму для γ -максимум при енергії E (імпульси)

ϵ_E : ефективність детектору при енергії E

γ : ймовірність випромінювання

t : час підрахунку імпульсів

30

ГВ обчислювали, щоб становило 1.8 Бк. Це відповідає 8 % встановленої границі, оскільки виростання після 24 годин зі 100 % специфікації (600 Бк) відповідає 22 Бк. Спосіб підходящий, щоб виявляти 0.0003 % (ГВ) вміст ^{227}Ac . ГКА обчислювали 7 Бк ^{227}Th , це відповідає 32 % встановленої границі. Спосіб підходящий, щоб кількісно визначити 0.013 % (ГКА) вміст ^{227}Ac .

35

Короткий опис результатів валідації поданий в Таблиці 17. Точність і відтворюваність оцінювали на розчинах зразку лікарської речовини міченого ^{227}Ac з активністю в межах від 60 до 140 % встановленої границі. 100 % встановлених границь відповідає 0.004 % ^{227}Ac відносно ^{223}Ra .

Таблиця 17.

Підсумок результатів валідації

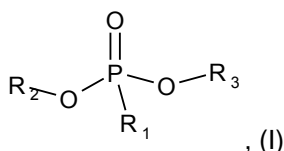
Параметри валідації		Зразки (% специфікації)	Критерії прийнятності	Результати
Точність як % вилучення (середнє, n=11)		Мічені зразки від 60-140 %	70-130 %	92.2 %
Коефіцієнт кореляції, r		Зразки від 78-156 %	> 0.95	0.98
Збіжність (% BCB)	60 % специфікації (n=3)	Мічені зразки (60 %)	< 30 %	25.9 %
	100 % специфікації (n=3)	Мічені зразки (100 %)	< 30 %	6.4 %
	140 % специфікації (n=3)	Мічені зразки (140 %)	< 30 %	1.7 %
ГКА (Бк)		Мічені зразки	НП	7
ГВ (Бк)		Мічені зразки	НП	2

Як видно з Таблиці 17, ГВ рівна 2 Бк і ГКА рівна 7 Бк. Це відповідає приблизно 8 % і 32 % встановленої границі, відповідно. Дослідження специфічності показує, що енергія γ -променів для кількісного аналізу ^{227}Th з ^{227}Ac чітко відділяється від енергій γ -променів, що заважають. Немає жодних впливів матриці.

Всі параметри валідації відповідають попередньо вказаним прийнятним критеріям. Спосіб вважають підходящим для його цільового застосування.

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

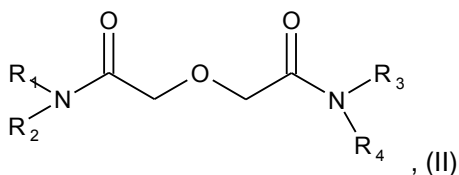
- Спосіб кількісного аналізу ^{227}Ac в композиції ^{223}Ra , причому вказаний спосіб включає:
 - пропускання вказаної композиції ^{223}Ra через першу колону А твердофазної екстракції, де вказана колона містить специфічну до торію смола,
 - пропускання елюату колони А через другу колону В твердофазної екстракції, де вказана колона містить специфічну до актинію смола,
 - вилучення ^{227}Ac , абсорбованого на смолі в колоні В, і визначення його кількості за допомогою γ -спектрометрії via виростання і виявлення дочірнього ^{227}Th .
- Спосіб за п. 1, де смола, специфічна до торію, містить фосфонатний екстрагент, переважно алкілфосфонатний екстрагент.
- Спосіб за п. 1 або п. 2, де смола, специфічна до торію, містить діалкілалкілфосфонатний екстрагент Формули I:



де кожний з $\text{R}_1\text{-R}_3$ означають незалежно $\text{C}_3\text{-C}_8$ алкільну групу з прямим або розгалуженим ланцюгом, переважно дипентилпентилфосфонатний екстрагент.

4. Спосіб за будь-яким з пп. 1-3, де смола, специфічна до актинію, містить диглікольамідний екстрагент.

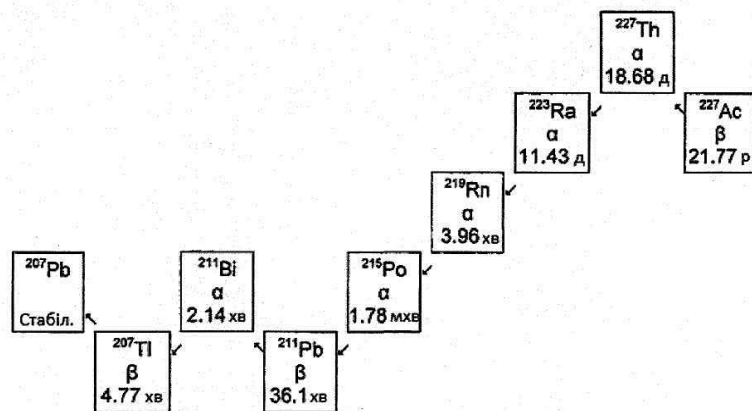
5. Спосіб за будь-яким з пп. 1-4, де смола, специфічна до актинію, містить тетраалкілдиглікольамідний екстрагент Формули II:



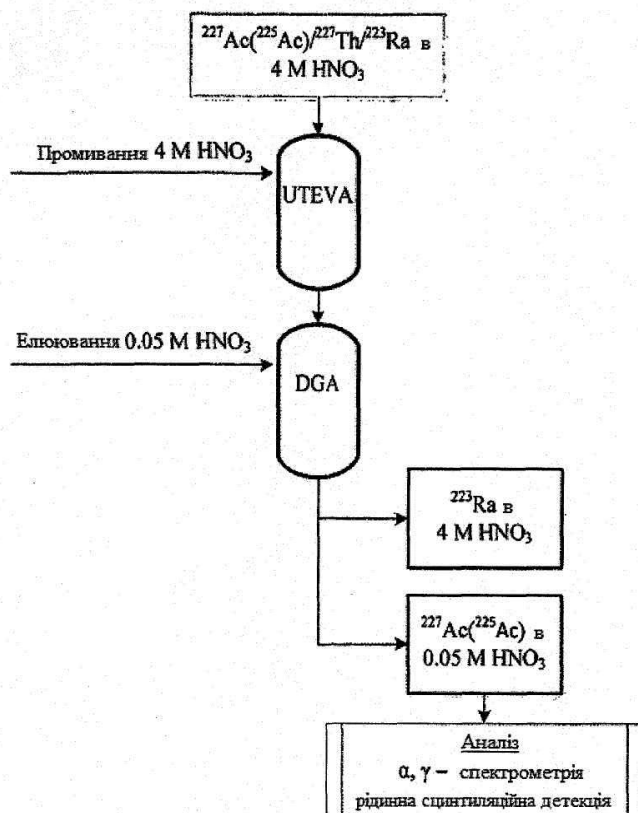
де $\text{R}_1\text{-R}_4$ незалежно означають $\text{C}_3\text{-C}_{12}$ алкільні групи з прямим або розгалуженим ланцюгом, переважно N,N,N',N'-тетра-н-октилдиглікольамідний (DGA) екстрагент.

6. Спосіб за будь-яким з пп. 1-5, де колони А і колони В розташовані послідовно.

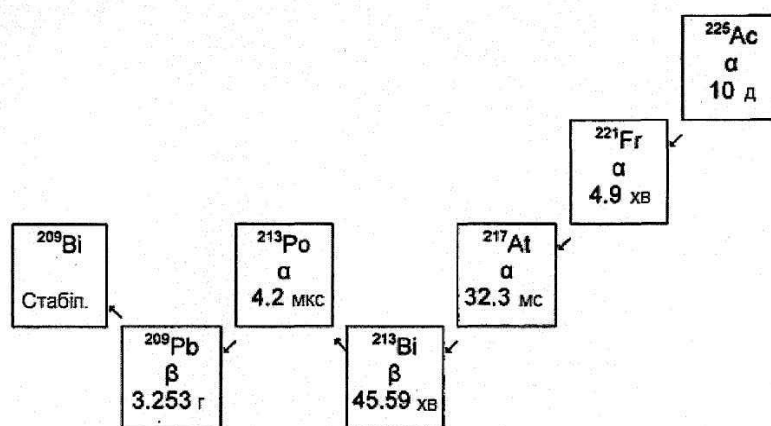
7. Спосіб за будь-яким з пп. 1-6, де елюент, що застосовують в обох колонах А і В, містить водний розчин нітратної кислоти.
8. Спосіб за будь-яким з пп. 1-7, де вилучення ^{227}Ac на етапі (III) досягають промиванням колони В водним розчином кислоти.
9. Спосіб за п. 8, де об'єм промивання водним розчином кислоти є 16-400-кратний об'єм колони, переважно 40-200-кратний.
10. Спосіб за будь-яким з пп. 1-5, причому вказаний спосіб включає:
- (I) встановлення першої колони А твердофазної екстракції, що містить смолу, специфічну до торію, наприклад смолу дипентилпентилфосфонату UTEVA, і другу колону В твердофазної екстракції, що містить смолу, специфічну до актинію, наприклад смолу N,N,N',N'-тетра-н-октилдиглікольаміду DGA, послідовно, де переважно вихід колони А з'єднаний з входом колони В,
- (II) додавання об'єму композиції ^{223}Ra , що відповідає відомій активності, наприклад 15 МБк ^{223}Ra , до еквівалентного об'єму нітратної кислоти, переважно нітратної кислоти з концентрацією 8 моль/л,
- (III) перенесення зразка з етапу (II) до входу колони А,
- (IV) пропускання вказаного зразка через обидві колони А і В,
- (V) промивання обох колон 20-100-кратним загальним об'ємом двох колон, наприклад 5-10 мл, нітратної кислоти, переважно нітратної кислоти з концентрацією 4 моль/л,
- (VI) від'єднання колони А від колони В,
- (VII) промивання колони В 40-200-кратним її об'ємом, наприклад 5-10 мл, нітратної кислоти, переважно нітратної кислоти з концентрацією 4 моль/л,
- (VIII) промивання колони В 40-200-кратним її об'ємом, наприклад 5-10 мл, нітратної кислоти при концентрації, меншій, ніж та, яку застосовували в етапі (VII), такої як нітратна кислота з концентрацією 0,05 моль/л,
- (IX) визначення кількості ^{227}Ac , що присутня в елюаті з колони В, отриманому в етапі (VIII), за допомогою γ -спектрометрії via виростання і виявлення дочірнього ^{227}Th .



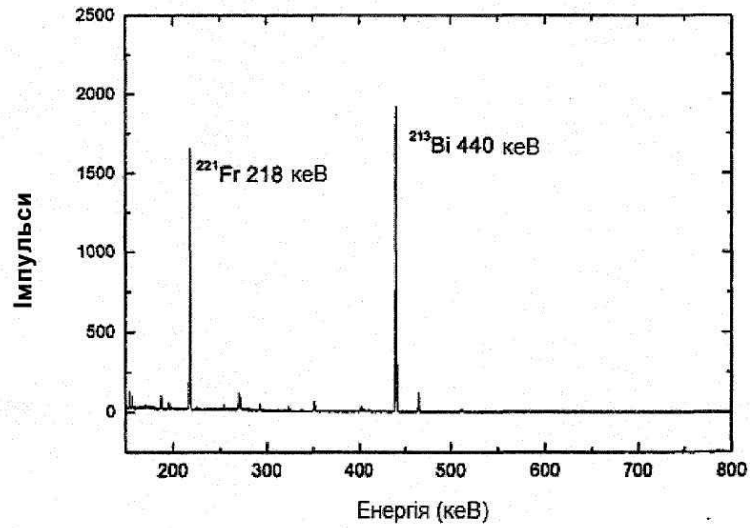
Фігура 1. Схема розпаду ^{227}Ac до стабільного ^{207}Pb . Гілки з ймовірністю менш ніж 2% опущено.



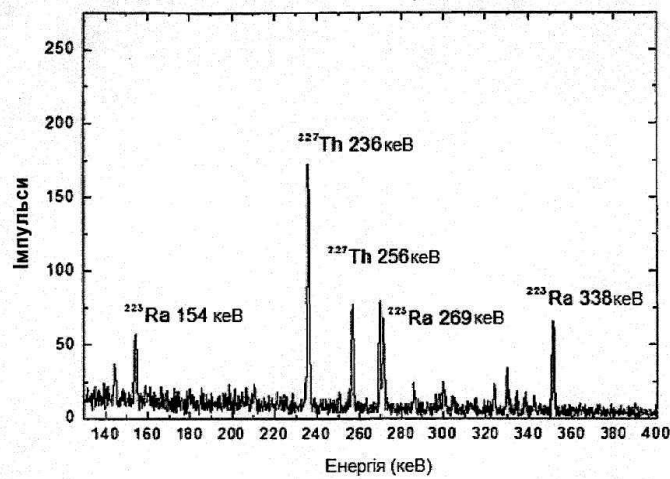
Фігура 2 Блок-схема способу для відділення актинію, торію і радію і очищення із застосуванням способу винаходу – екстракції, показаної, застосовуючи водну HNO_3 певних концентрацій тільки з метою прикладу.



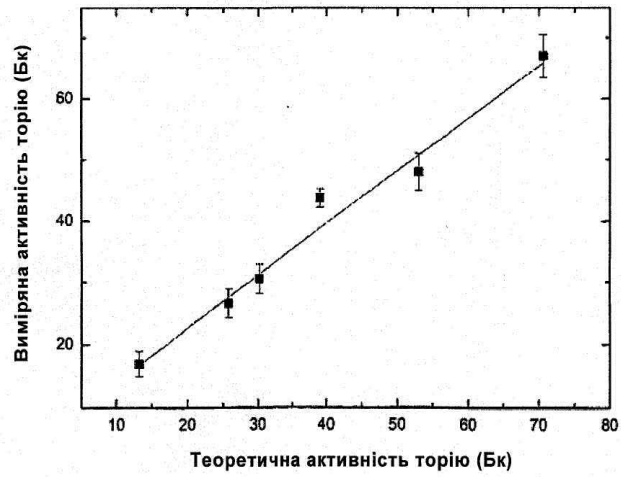
Фігура 3. Схема розпаду ^{225}Ac і дочірніх радіонуклідів до стабільного ^{209}Bi .



Фігура 4. HPGe γ -спектр дочірніх ядер ^{225}Ac ^{221}Fr і ^{213}Bi



Фігура 5. HPGe γ -спектр виростання ^{227}Th з ^{227}Ac через 24 години після відділення лікарської речовини ^{223}Ra -хлориду



Фігура 6. Лінійність виміряної кількості як функція теоретичної кількості ^{227}Th в лікарській речовині ^{223}Ra хлориду

Комп'ютерна верстка Л. Бурлак

Міністерство розвитку економіки, торгівлі та сільського господарства України,
вул. М. Грушевського, 12/2, м. Київ, 01008, Україна

ДП "Український інститут інтелектуальної власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601