

UDC 544.3.01:661.689:661.686

THE RESEARCH OF AMMONIUM HEXAFLUOROSILICATE DESUBLIMATION

A.S. Fedin, O.A. Ozherelyev, F.A. Voroshilov*, A.S. Kantaev*, T.V. Kostareva

Seversk Technological Institute

*Tomsk Polytechnic University

The authors have studied the laws of ammonium hexafluorosilicate desublimation on a pilot production unit. The proposed explanation of desublimation was proved by a set of investigations of physical and mechanical properties of desublimated samples. The paper introduces the construction of the improved desublimator, cyclone type advective desublimator.

Key words:

Ammonium hexafluorosilicate, sublimation purification, desublimation process.

REFERENCES

1. Borisov V.A., Dyachenko A.N., Kantaev A.S. *Bulletin of the Tomsk Polytechnic University*, 2010. 317, 3, pp. 73–76.
2. Mushtaev V.I., Ulyanov V.M. *Sushka dispersnykh materialov* (Dispersion material drying). Moscow, Khimiya, 1988. 352 p.
3. Jesih A., Rahten A., Benkič P., Skapin T., Pejov L., Petrusovski V.M. *J. Solid State Chem.*, 2004. 177, pp. 4482–4493.
4. Ennan A.A., Kats B.M. *Uspekhi khimii*, 1974. XLIII, 7, pp. 1186–1206.
5. Ennan A.A., Gavrilova L.A., Gelmboldt V.O. *Uspekhi khimii*, 1986. LV, 9, pp. 1480–1494.

УДК 546.79:615.849

ПОЛУЧЕНИЕ НОВОГО НАНОКОЛЛОИДНОГО РАДИОФАРМПРЕПАРАТА НА ОСНОВЕ ОКСИДА АЛЮМИНИЯ

В.С. Скуридин, Е.С. Стасюк, В.Н. Варламова, А.С. Рогов, В.Л. Садкин, Е.А. Нестеров

Томский политехнический университет

E-mail: sv51946@rambler.ru

Исследованы закономерности адсорбции ^{99m}Tc (VII) на активированном гамма-оксиде Al_2O_3 . Показано, что сорбционная емкость оксида по радионуклиду зависит от его кислотной обработки. Проведены исследования процесса восстановления ^{99m}Tc (VII) до ^{99m}Tc (IV) в присутствии двухвалентного олова Sn (II) с целью определения необходимого и достаточного его количества, которое обеспечивало бы полную «восстанавливаемость» ^{99m}Tc в реакционной смеси. Проведено изучение процесса адсорбции восстановленного ^{99m}Tc на наноразмерном порошке гамма-оксида алюминия, и разработана методика получения нанокolloидов ^{99m}Tc (IV)- Al_2O_3 . Проведены предварительные медико-биологические испытания препаратов ^{99m}Tc (IV)- Al_2O_3 на экспериментальных животных с целью определения функциональной пригодности для сцинтиграфической визуализации лимфатических узлов.

Ключевые слова:

Технеций-99м, наночастицы, коллоиды, радиофармпрепараты.

Введение

В существующей мировой практике нанокolloидные препараты, меченные короткоживущим радионуклидом технецием-99м (^{99m}Tc), достаточно широко используются для проведения диагностических исследований в онкологии, кардиологии, для обнаружения воспалительных заболеваний опорно-двигательного аппарата, нарушений анатомо-морфологической структуры при опухолях, циррозах, гепатитах и других заболеваниях.

Применение радиоактивных нанокolloидов в онкологии основано на возможности быстрого и эффективного выявления «сторожевых» лимфатических узлов (СЛУ), которые представляют собой первые лимфатические узлы, куда оттекает лимфа от злокачественной опухоли. Эти узлы, фильтруя афферент-

ную лимфу, становятся «капканом» для злокачественных клеток, поэтому их биопсия является объективным диагностическим критерием распространения злокачественного процесса. Оптимальным методом выявления областей локализации СЛУ является сцинтиграфия или радиометрия с использованием меченных технецием-99м нанокolloидов [1].

Как правило, нанокolloидные препараты изготавливаются на основе соединений, образующих устойчивые гидрозоли. При этом решающим фактором успеха является не их химический состав, а размер наночастиц. Известно, например, что оптимальный размер частиц для проведения лимфосцинтиграфии составляет 20–100 нм. Такие частицы выводятся из тканей со скоростью, не позволяющей им проникать в кровяное русло. Напро-

тив, частицы с размерами менее 20 нм легко проходят в кровяное русло, что препятствует визуализации лимфоузлов [2].

Большая часть из известных нанокolloидных радиофармпрепаратов представляет собой простые неорганические комплексы ^{99m}Tc с сульфидами рения и сурьмы, получаемые по достаточно сложным технологиям. Вместе с тем проведенные нами предварительные исследования показали, что устойчивые коллоидные соединения могут быть получены более простым способом – путем проведения адсорбции восстановленного ^{99m}Tc на гамма-оксиде алюминия [3]. Исходной предпосылкой для использования оксида алюминия в качестве «носителя» метки ^{99m}Tc является его достаточно низкая токсичность в сочетании с хорошими адсорбционными свойствами, доступностью и низкой стоимостью. Вместе с тем исследования по получению меченного ^{99m}Tc нанокolloида на основе гамма-оксида Al_2O_3 до настоящего времени никем не проводились. Это и определило цель нашей работы – разработку метода получения нового радиофармпрепарата на основе γ -оксида алюминия.

Материалы и методы

В качестве объекта исследования использовали нанопорошок низкотемпературной (кубической) модификации гамма-оксида Al_2O_3 . Площадь удельной поверхности оксида составляла $320 \text{ м}^2/\text{г}$. По данным электронной микроскопии частицы имели неправильную форму и негладкую поверхность. Средняя их длина находилась в пределах 8–10 нм при диаметре 2 нм. Для проведения экспериментов исходную суспензию оксида алюминия готовили путем разведения навески ~ 5 мг гамма-оксида нанопорошка Al_2O_3 с диаметром частиц 7–10 нм в 10 мл воды. Для предотвращения частичного выпадения оксида в осадок дополнительно проводилась обработка суспензии в ультразвуковой ванне с последующей активацией поверхности гамма-оксида 0,05 М HCl. Полученный раствор коллоида имеет pH=2. Процесс адсорбции проводили в статических условиях путем смешивания 2 мл суспензии с 2 мл элюата с последующим введением Sn (II) из расчета 0,0175 мг/мл.

Определение размера меченных технецием-99м нанокolloидных частиц проводили по методике, основанной на измерении активности суспензии до и после ее фильтрации через фильтры с заданными размерами пор: 200, 100 и 50 нм. С этой целью отбирали по 3 пробы объемом 5 мкл из исходных растворов и фильтратов для последующего измерения их активности, а также пробы на хроматограммы для оценки содержания в фильтратах примеси непрореагировавшего ^{99m}Tc (VII) в исследуемом продукте. Для эксперимента использовались фильтры «Minisart» фирмы «Sartorius Stedim Biotech», материал встроеной мембраны – ацетат целлюлозы. Расчеты выхода продуктов с различными размерами частиц определяли по приведенным ниже формулам:

$$C_{220} = \frac{A_{ис} - A_1}{A_{ис}}; \quad C_{100} = \frac{A_1 - A_2}{A_1}; \quad C_{50} = \frac{A_2 - A_3}{A_2},$$

где $A_{ис}$ – активность исходной суспензии до фильтрации; A_1 – активность, измеренная после фильтрации через фильтр 200 нм; A_2 – активность после фильтрации через 100 нм; A_3 – активность, измеренная после фильтрации через 50 нм.

Определение радиохимической чистоты (РХЧ) получаемых нанокolloидных препаратов проводили методом тонкослойной хроматографии. Испытуемый образец с технецием-99м в объеме 5 мкл наносили на пластину с тонким слоем силикагеля типа «Sorbfil» размером $20 \times 150 \text{ мм}$, отступив от одного из краев на 15 мм (линия старта). После высушивания пятна пластину помещали в предварительно подготовленную хроматографическую камеру с ацетоном – высота слоя на дне камеры 1 см. Пластины выдерживали в течение 10 мин, промежуток времени достаточного для полного распределения подвижных пертехнетат-ионов ^{99m}Tc (VII) по длине хроматограммы. Полученную хроматограмму после высушивания при комнатной температуре обклеивали с двух сторон «липкой» лентой, и проводили ее сканирование на установке «Гамма-Скан-01А» по всей длине. При этом на мониторе компьютера получали информацию о местоположении максимумов пиков активности меченого соединения и несвязанного (непрореагировавшего) ^{99m}Tc .

Для получения исходного препарата ^{99m}Tc (элюата) в виде раствора натрия пертехнетата, ^{99m}Tc использовался хроматографический генератор « ^{99m}Tc -ГТ-ТОМ» производства ФТИ ТПУ.

Экспериментальные результаты и их обсуждение

Перед проведением адсорбции тех или иных анионов на оксиде Al_2O_3 предварительно проводят его кислотную активацию с целью создания на его поверхности устойчивых центров адсорбции. В этой связи на первом этапе были найдены оптимальные условия кислотной обработки, которые бы обеспечивали максимальную величину адсорбции радионуклида.

Далее было проведено изучение адсорбционных характеристик оксида алюминия для различных поглощенных количеств соляной кислоты. Сорбционная емкость оксида алюминия в зависимости от количества поглощенной кислоты представлена на рис. 1.

Из этой зависимости следует, что максимум адсорбции – более 30 % от введенной активности радионуклида, наблюдается на оксиде с поглощенным количеством кислоты порядка $2 \cdot 10^{-4}$ моль/г.

Вместе с тем из полученных данных следует, что ^{99m}Tc , присутствующий в исходном элюате в высшей степени окисления (+7), не обладает высокой сорбционной способностью. Поэтому нами были проведены исследования по изучению адсорбции восстановленного технеция-99м, который, как известно, в более низких степенях окисления

является химически более активным. Для восстановления ^{99m}Tc (VII), присутствующего в исходном элюате ^{99m}Tc , использовали дигидрат хлорида олова (II) ($\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$).

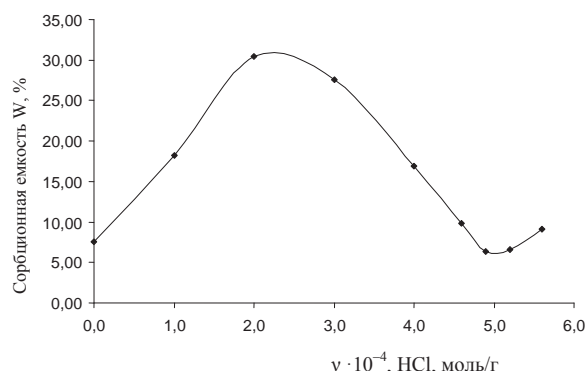


Рис. 1. Изменение сорбционной емкости оксида алюминия в зависимости от количества поглощенной соляной кислоты

В этой связи были проведены предварительные исследования по установлению необходимого и достаточного количества Sn (II), обеспечивающего полное восстановление ^{99m}Tc (VII) до ^{99m}Tc (IV) в элюате из $^{99}\text{Mo}/^{99m}\text{Tc}$ -генератора.

Для этого был приготовлен исходный раствор Sn (II) с концентрацией 7 мг/мл. Затем пробы исходного раствора Sn (II) объемом от 40 до 5 мкл были введены в подготовленные флаконы с элюатом ^{99m}Tc (РФП) объемом 2 мл, и лишь в последнем случае объем элюата ^{99m}Tc (РФП) был равен 4 мл. Концентрация олова в растворах определялась расчетным методом. Результаты исследований приведены в табл. 1.

Таблица 1. Изменение содержания ^{99m}Tc (VII) в элюате из $^{99}\text{Mo}/^{99m}\text{Tc}$ -генератора в зависимости от концентрации олова (II)

Концентрация (Sn (II)), мг/мл	Tc (VII), %
0,14000	0,0
0,10500	0,0
0,07000	0,7
0,03500	3,0
0,01750	7,0
0,00875	10,0

Из данных табл. 1 следует, что оптимальному количеству Sn (II) в реакционной смеси, обеспечивающему содержание ^{99m}Tc (VII) менее 10 %, соответствует значение в пределах от 0,00875 до 0,0175 мг/мл.

Во избежание гидролиза олова (II), приводящего к его окислению и снижению восстанавливающих свойств, в дальнейшем для приготовления нанокolloидного раствора планируется попробовать вместо раствора олова (II) его медицинский аналог – лиофилизат.

Для проведения исследований исходный нанокolloид оксида алюминия готовили путем разведения навески ~5 мг гамма-оксида нанопорошка

Al_2O_3 с диаметром частиц 7–10 нм в 10 мл воды. Так как часть оксида при этом выпадала в осадок, дополнительно проводилась обработка суспензии в ультразвуковой ванне до исчезновения видимого осадка. Для последующего активирования поверхности гамма-оксида проводили его кислотную обработку путем добавления во флакон 0,05 М HCl до значения pH=2. Для оценки радиохимического выхода фракций с заданным диаметром частиц осуществляли фильтрование получаемого продукта через фильтры «Minisart» фирмы «Sartorius Stedim Biotech» с диаметром пор 200, 100 и 50 нм.

Эксперимент проводили по следующей программе. К приготовленному раствору нанокolloида оксида алюминия объемом 2 мл было добавлено 2 мл препарата с предварительно восстановленным технецием-99м (используемая для восстановления концентрация Sn (II) составляла $C_{\text{Sn}}=0,0175$ мг/мл). После перемешивания полученную смесь обработали в ультразвуковой ванне в течение 10 мин. Последующее фильтрование данного продукта через фильтр 200 нм показало, что весь меченый коллоид ^{99m}Tc (IV)- Al_2O_3 имеет размеры более 200 нм. При этом содержание примеси невосстановленного ^{99m}Tc (VII) в фильтрате возросло от 5 (исходная смесь) до 56 % за счет того, что ^{99m}Tc (VII) плохо адсорбируется на оксиде и свободно проходит через фильтр.

Предварительные исследования по изучению влияния температуры на величину нанокolloида и радиохимическую чистоту препарата показали, что оптимальный температурный режим введения радиоактивной метки находится в пределах от 70 до 80 °C при 30-минутном нагревании.

Первой попыткой повлиять на размер частиц, образующихся в реакционной смеси, стало проведение «конкурентной» реакции взаимодействия ^{99m}Tc (VII) одновременно с оксидом алюминия и восстанавливающим агентом Sn (II). Для иницирования реакции использовали нагревание смеси, а также введение в реакционную смесь добавок аскорбиновой кислоты (АК) и желатина (Жел).

Для этого в первый флакон с раствором нанокolloиды алюминия ввели 10 мкл свежеприготовленного раствора Sn (II) с концентрацией $C_{\text{Sn}}=0,0175$ мг/мл.

Во второй флакон с раствором нанокolloиды алюминия сначала добавили 100 мкл АК с концентрацией 10 мг/мл, а затем 10 мл раствора Sn (II) с той же концентрацией.

В третий флакон с раствором нанокolloиды алюминия последовательно было добавлено 100 мкл АК, 10 мкл раствора Sn (II) с той же концентрацией, а за тем 100 мкл 10 % раствора желатина.

Затем все флаконы были нагреты на водяной бане (70...80 °C) в течение 30 мин. После охлаждения до комнатной температуры в ультразвуковой ванне было проведено фильтрование полученных продуктов через фильтры «Minisart» фирмы «Sartorius Stedim Biotech» с диаметром пор 200, 100 и 50 нм.

Результаты этих исследований приведены в табл. 2.

Таблица 2. Результаты проведенных исследований

Состав смеси	Актив-ность, имп.	Содержа-ние ^{99m} Tc (VII), %	РХЧ, %	Выход, %
Al ₂ O ₃ + ^{99m} Tc+Sn (II)	549963	10	88	
Фильтрат 200	484907	15	85	82
Фильтрат 100	355591	8	85	62
Фильтрат 50	62917	54	42	5,9
Al ₂ O ₃ + ^{99m} Tc+AK+Sn (II)	424128	8	92	
После нагревания	370179	1	99	
Фильтрат 200	245972	3	97	66
Фильтрат 100	79030	4	96	19
Al ₂ O ₃ + ^{99m} Tc+AK+Sn (II)+ Жел	383569	22	78	
После нагревания	383569	7	93	
Фильтрат 200	309761	9	91	77
Фильтрат 100	288059	7	93	76

Из представленной таблицы следует, что при отсутствии химических добавок выход меченого нанокolloида с размером менее 100 нм составляет 62 % при общей радиохимической чистоте продукта 85 %, а выход коллоида ≤50 нм – менее 6 %.

Введение в реакционную смесь аскорбиновой кислоты привело к повышению радиохимической чистоты «фильтрата 100 нм» до 96 %.

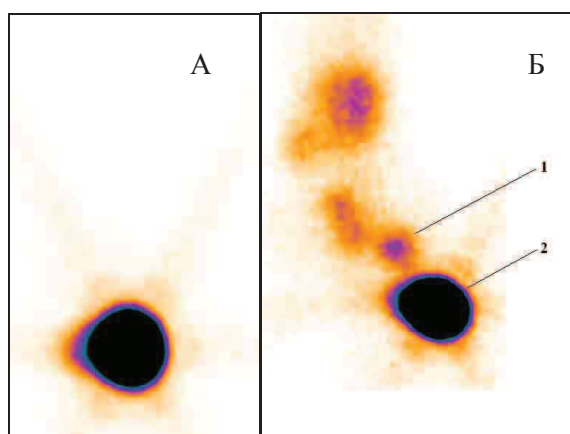


Рис. 2. Распределение препарата в организме крысы при введении суспензии [Al₂O₃+^{99m}Tc+AK+Sn (II)+Жел]: А) Сразу после введения препарата; Б) Через 120 мин после введения. 1 – лимфатический узел; 2 – место введения препарата

Медико-биологические испытания коллоидно-го препарата на основе оксида Al₂O₃, меченого

^{99m}Tc, проводились в НИИ онкологии СО РАМН г. Томска на белых крысах-самцах линии «Вистар» массой 300...350 г. Сцинтиграммы тела животного, полученные через определенные промежутки времени, показаны на рис. 2.

На сцинтиграмме через 120 мин отчетливо просматривается сторожевой лимфатический узел, расположенный между мочевым пузырем и местом введения препарата. При этом уровень накопления препарата в лимфатическом узле составляет 1,63 % от общей введенной активности, что достаточно для его надежной визуализации. Полученный результат близко соответствует стандартным требованиям к подобным препаратам (0,5...1,7 %) и доказывает функциональную пригодность синтезированного нами меченого технецием-99м нанокolloида на основе гамма-оксида алюминия.

Выводы

По итогам проделанной работы были сделаны следующие выводы:

1. Исследованы закономерности адсорбции ^{99m}Tc (VII) на активированном гамма-оксиде Al₂O₃. Показано, что сорбционная емкость оксида по радионуклиду зависит от его кислотной обработки. Установлено, что максимальная адсорбция ^{99m}Tc на оксиде наблюдается при поглощенном количестве кислоты 2·10⁻⁴ моль/г.
2. Проведены исследования процесса восстановления ^{99m}Tc (VII) до ^{99m}Tc (IV) в присутствии двухвалентного олова. В результате установлено, что оптимальная концентрация восстанавливающего агента Sn (II) в РФП должна находиться в пределах от 0,00875 до 0,0175 мг/мл.
3. Впервые проведено изучение процесса адсорбции восстановленного ^{99m}Tc на наноразмерном порошке гамма-оксида алюминия.
4. Проведены предварительные медико-биологические испытания препаратов ^{99m}Tc (IV)-Al₂O₃ с целью изучения их распределения в организме экспериментальных животных и определения функциональной пригодности для сцинтиграфической визуализации лимфатических узлов. Уровень накопления препарата в лимфатическом узле составляет 1,5 % от общей введенной активности, что достаточно для его надежной визуализации.

Работа выполнена с использованием УСУ ИРТ-Т ФТИ ТПУ при финансовой поддержке Минобрнауки России по ГК 14.518.11.7036.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Maza S. et al. Peritumoural versus subareolar administration of technetium-99m nanocolloid for sentinel lymph node detection in Breast cancer: preliminary results of a prospective intra-individual comparative study // QJ Nuc. Med. – 2003. – № 30/5. – С. 651–688.
2. Sampson C.B. Textbook of Radiopharmacy Theory and Practice. V. 3. 2nd ed. – Gordon and Breach, 1994. – 196 p.

3. Скуридин В.С., Стасюк Е.С., Садкин В.Л., Чибисов Е.В., Рогов А.С., Чикова И.В. Изучение статической и динамической адсорбции технеция-99м на оксиде алюминия // Известия ВУЗов. Физика. – 2010. – Т. 53. – № 10/2. – С. 294–300.

Поступила 24.04.2013 г.

UDC 546.79:615.849

PREPARATION OF A NEW NANOCOLLOID RADIOPHARMACEUTICAL BASED ON ALUMINUM OXIDE

V.S. Skuridin, E.S. Stasyuk, V.N. Varlamova, A.S. Rogov, V.L. Sadkin, E.A. Nesterov

Tomsk Polytechnic University

The authors have studied the regularities of ^{99m}Tc (VII) adsorption on activated gamma-oxide Al_2O_3 . The paper demonstrates that oxide radionuclide sorption capacity depends on its acid treatment. The reduction process of ^{99m}Tc (VII) to ^{99m}Tc (IV) with bivalent tin Sn (II) was studied to determine its required and sufficient amount which could maintain full ^{99m}Tc «reducibility» in the reaction mixture. The adsorption of ^{99m}Tc reduced on nanosized powder of aluminum gamma-oxide was investigated; and the technique for preparing ^{99m}Tc (IV)- Al_2O_3 nanocolloids was developed. The authors carried out the preliminary biomedical tests of ^{99m}Tc (IV)- Al_2O_3 compounds in animals to determine functional ability to radionuclide imaging of lymph glands.

Key words:

Technetium-99m, nanoparticles, colloids, radiopharmaceuticals.

REFERENCES

1. Maza S. Peritumoural versus subareolar administration of technetium-99m nanocolloid for sentinel lymph node detection in Breast cancer: preliminary results of a prospective intra-individual comparative study. *QJ Nuc. Med.*, 2003. 30/5, pp. 651–688.
2. Sampson C.B. *Textbook of Radiopharmacy Theory and Practice*. V. 3. 2nd ed. London, Gordon and Breach, 1994. 196 p.
3. Skuridin V.S., Stasyuk E.S., Sadkin V.L., Chibisov E.V., Rogov A.S., Chikova I.V. *Izvestiya vuzov. Fizika*, 2010. 53, 10/2, pp. 294–300.

УДК 665.7.032.57: 665.775

ИНИЦИИРОВАННЫЙ КРЕКИНГ ПРИРОДНОГО БИТУМА ДЛЯ УВЕЛИЧЕНИЯ ВЫХОДА ДИСТИЛЛЯТНЫХ ФРАКЦИЙ

Е.Б. Кривцов, Н.Н. Свириденко, А.К. Головки

Институт химии нефти СО РАН, г. Томск
E-mail: john@ipc.tsc.ru

Представлены результаты термокрекинга высокосернистого битума Ашальчинского месторождения (Татарстан), предварительно обработанного озono-кислородной смесью. Установлены изменения вещественного и фракционного составов продуктов крекинга в зависимости от условий процесса. Выявлены характерные отличия состава жидких продуктов крекинга, полученных после предварительной обработки битума озono-кислородной смесью, от продуктов термокрекинга исходного битума.

Ключевые слова:

Природный битум, озон, крекинг, смолы, асфальтены.

Введение

Снижение объемов прироста запасов маловязких, так называемых «легких», нефтей во многих нефтедобывающих регионах мира, в том числе и в России, вызывает необходимость вовлечения в хозяйственный оборот новых для нефтепереработки источников углеводородного сырья, в первую очередь тяжелых и сверхтяжелых нефтей и природных битумов [1]. Россия считается третьей после Канады и Венесуэлы страной по объемам тяжелых углеводородных ресурсов, которые по различным оценкам составляют от 6,3 до 3,4 млрд тонн. Проблема переработки тяжелых нефтей не является новой, однако по-прежнему остается актуальной. Сегодня на российских НПЗ нет приемлемых технологий переработки тяжелых нефтей и природных битумов: они смешиваются с легкой нефтью или дистиллятами и далее перерабатываются по

стандартным схемам. В современной нефтеперерабатывающей промышленности широко распространены каталитические процессы глубокой переработки нефти, однако даже они не обеспечивают достаточно привлекательные технико-экономические показатели при переработке тяжелых видов углеводородного сырья [2].

Одной из важнейших проблем, связанных с переработкой природных битумов, является высокое содержание в них высокомолекулярных соединений – смол и асфальтенов, в молекулах которых концентрируется большая часть гетероатомов, присутствующих в исходном сырье [3, 4]. Количество смол и асфальтенов определяет свойства как дисперсионной среды, так и дисперсной фазы, а также агрегативную устойчивость природных битумов в условиях термолиза [5–9]. Данные соединения имеют высокую молекулярную массу,