



(12) BẢN MÔ TẢ SÁNG CHẾ THUỘC BẢNG ĐỘC QUYỀN SÁNG CHẾ

(19) Cộng hòa xã hội chủ nghĩa Việt Nam (VN)
CỤC SỞ HỮU TRÍ TUỆ

(11)



1-0030472

(51)⁷ **B01D 15/08**; B01D 15/18; B01D 59/26; (13) **B**
G21G 4/10; C22B 60/00; G01N 30/60;
G21G 4/08; A61K 51/00; C01F 13/00

(21) 1-2016-00766

(22) 13/08/2014

(86) PCT/EP2014/002222 13/08/2014

(87) WO2015/022074 19/02/2015

(30) 1314718.6 16/08/2013 GB

(45) 25/12/2021 405

(43) 25/07/2016 340A

(73) BAYER AS (NO)

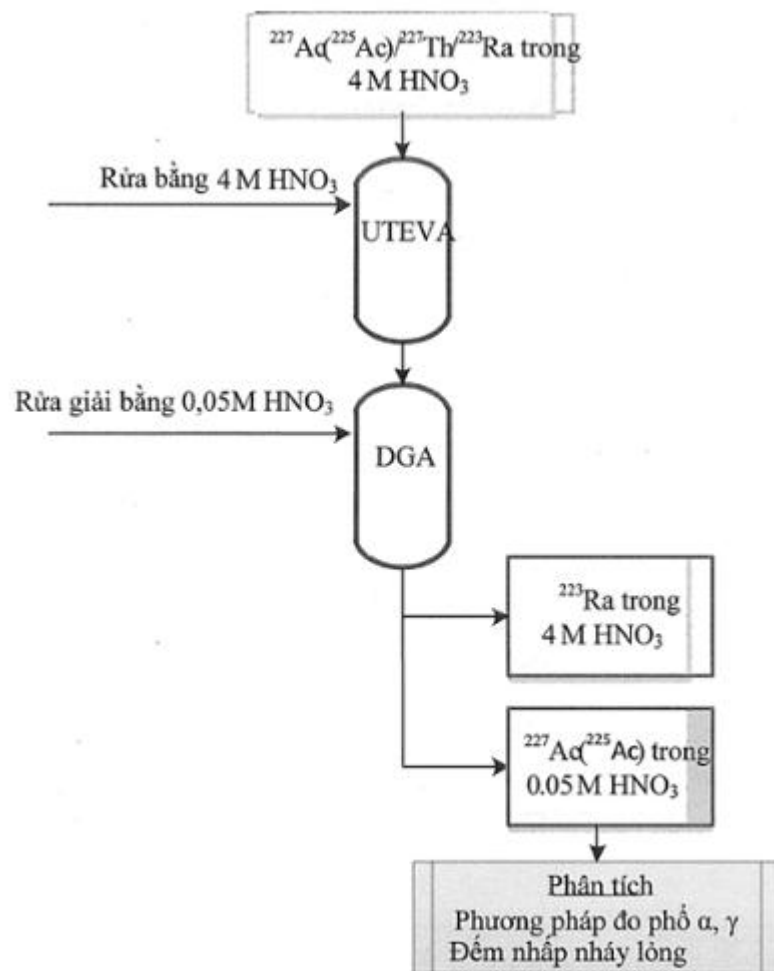
Drammensveien 228, 0283 Oslo, Norway

(72) HJELLUM, Gro Elisabeth (NO).

(74) Công ty Luật TNHH T&G (TGVN)

(54) PHƯƠNG PHÁP ĐỊNH LƯỢNG ^{227}Ac TRONG HỢP PHẦN CHỨA ^{223}Ra

(57) Sáng chế đề cập đến phương pháp định lượng ^{227}Ac trong hợp phần chứa ^{223}Ra , phương pháp bao gồm bước đưa hợp phần qua cột chiết pha rắn thứ nhất A, trong đó cột này bao gồm nhựa đặc hiệu thori, đưa nước giải hấp của cột A qua cột chiết pha rắn thứ hai B, trong đó cột này bao gồm nhựa đặc hiệu actini và thu hồi ^{227}Ac hấp thụ lên nhựa ở cột B và xác định lượng của nó. Sáng chế còn đề cập đến thiết bị định lượng ^{227}Ac trong hợp phần chứa ^{223}Ra dùng cho phương pháp này.



Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến phương pháp định lượng mức ^{227}Ac trong các hợp phần chứa ^{223}Ra , cụ thể là phương pháp bao gồm chiết pha rắn, tiếp theo bằng việc định lượng thông qua sự phát triển bên trong của chất con ^{227}Th bằng phương pháp đo phổ γ . Sáng chế còn đề cập đến thiết bị dùng cho phương pháp theo sáng chế.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Một tỷ lệ đáng kể bệnh nhân ung thư bị ảnh hưởng bởi các di căn vào xương. Có tới 85% số bệnh nhân bị ung thư biểu mô phổi, tuyến tiền liệt và biểu mô vú tiến triển sẽ phát triển di căn vào xương (Garret 1993, Nielsen *et al*, 1991). Các tình trạng này kết hợp với sự suy giảm về sức khỏe và chất lượng cuộc sống, cuối cùng dẫn đến tử vong, thường trong vòng một vài năm.

Khi các khối u hoặc di căn không thể loại bỏ được bằng phương thức phẫu thuật, thì phương pháp thông thường đó là áp dụng liệu pháp xạ trị ngoài và hóa trị liệu. Cả hai phương pháp này đều thiếu tính chọn lọc đối với tế bào khối u và mô khối u. Do đó, việc điều trị hầu hết không thể áp dụng được ở mức chữa khỏi do độc tính đối với mô lành.

Các chất phát xạ β hướng đích vào xương như ^{89}Sr và ^{153}Sm tạo phức với etylen-diamintetrametylen-phosphonat (EDTMP) đã được sử dụng làm tác nhân nội xạ trị để giảm đau tạm thời các di căn vào xương gây đau đớn, đặc biệt là trong ung thư tiền liệt tuyến. Hoạt động trao đổi chất bị thay đổi ở xương xung quanh nhiều loại di căn ở xương dẫn đến sự gia tăng hình thành xương và sự hấp thu canxi tại chỗ, canxi này được sử dụng để cấu trúc nên khoáng chất xương hydroxyapatit. Các nuclit phóng xạ hướng đích xương nhằm vào xương liền kề với phần tích tụ khối u này. Các chất bắt chước canxi, như stronti ^{89}Sr , thuộc về nhóm các nguyên tố kiềm thổ trong bảng hệ thống tuần hoàn. Các chất này có thể được dùng ở dạng muối phóng xạ theo đường tĩnh mạch, muối này sẽ được sáp nhập vào hydroxyapatit vừa mới hình thành trong các di căn ở xương. Các nuclit phóng xạ khác, như ^{153}Sm , đòi hỏi cần phải có phân tử

mang để đạt được sự hấp thu chọn lọc vào xương, ví dụ như EDTMP. Bằng cách hướng đích theo cách chọn lọc vào các vùng có hoạt động trao đổi chất cao trong xương, có thể đạt được chỉ số điều trị cao.

Tuy nhiên, các hạt β đặc trưng bởi độ truyền năng lượng tuyến tính thấp (low-linear energy transfer-LET) thường nằm trong khoảng 0,2-1,0keV/ μm và hiệu lực sinh học tương đối vừa phải (modest relative biological effectiveness-RBE). Việc sử dụng các hạt β năng lượng cao bị hạn chế bởi gánh nặng phóng xạ và sự tổn thương tế bào ở mô lành xung quanh và nhất là bởi sự ức chế tế bào máu trong tủy đỏ. Do đó, vẫn có nhu cầu chưa được thỏa mãn về các liệu pháp điều trị hướng đích vào xương hiệu quả hơn nữa để cải thiện chất lượng cuộc sống và sự sống sót trong khi vẫn duy trì được độ an toàn thích hợp.

Việc sử dụng các nuclit phóng xạ phát α rất thuận lợi trong xạ trị ung thư. So với các giá trị LET thấp của chất phát xạ β , thì chất phát xạ α có giá trị LET trung bình nằm trong khoảng 80-100keV/ μm . Chất được chứng minh đặc biệt có triển vọng đó là ^{223}Ra . Ví dụ, Alpharadin[®] ($^{223}\text{RaCl}_2$) đã hoàn tất thử nghiệm lâm sàng giai đoạn III trên toàn cầu ở bệnh nhân bị ung thư tiền liệt tuyến kháng cắt tinh hoàn (castration-resistant prostate cancer-CRPC) và các di căn vào xương. Dữ liệu cho thấy rằng, Alpharadin kéo dài thời gian sống thêm toàn bộ (overall survival time) của bệnh nhân trong khi đảm bảo được độ an toàn dung nạp tốt (Brady *et al*, Cancer J., 2013, 19, 71-78). Chất phóng xạ ^{223}Ra , như ^{89}Sr , là chất bắt chước canxi và cũng là nguyên tố kiềm thổ và có thể được dùng ở dạng muối phóng xạ theo đường tĩnh mạch. Do các giá trị LET cao của các hạt α và do đó, độ dài quãng đường ngắn của chúng trong mô người (<100 μm), liều phóng xạ gây độc tế bào cao có thể được phân phối tới tận tế bào ung thư đích, trong khi hạn chế được sự tổn thương đối với mô lành xung quanh.

Việc kiểm tra chất lượng là phần cốt yếu trong sản xuất dược phẩm, để đảm bảo thuốc đưa ra thị trường là các chế phẩm an toàn và có hoạt tính điều trị có đặc tính ổn định và có thể dự đoán được. Việc kiểm tra chất lượng hạn định để chỉ tất cả mọi thủ tục cần tiến hành đối với mỗi một lô nhằm để đảm bảo, ví dụ về độ đồng nhất, hoạt độ phóng xạ và độ tinh khiết.

Độ tinh khiết hạt nhân phóng xạ (radionuclidic purity) được xác định là tỷ lệ phần trăm của nuclit phóng xạ nhiễm so với nuclit phóng xạ mong muốn, ví dụ ^{227}Ac so với ^{223}Ra liên quan đến hoạt độ phóng xạ tính bằng Bq. Lý do cơ bản hướng vào độ tinh khiết hạt nhân phóng xạ trong dược phẩm phóng xạ là để tránh việc sử dụng phóng xạ không mong muốn cho bệnh nhân. Do đó, điều cực kỳ quan trọng là phải kiểm soát một cách chặt chẽ các mức tạp chất hạt nhân phóng xạ trong dược phẩm phóng xạ. Tạp chất hạt nhân phóng xạ có thể xuất phát từ nhiều nguồn. Ví dụ, khi một hệ phát sinh nuclit phóng xạ mẹ - con được sử dụng để sản xuất nuclit phóng xạ mong muốn, các nuclit mẹ được coi là tạp chất trong sản phẩm. Trong quá trình sản xuất, cần phải thực hiện các động tác để đảm bảo rằng, các nuclit mẹ được tách ra khỏi nuclit mong muốn và trước khi đưa ra lưu hành sản phẩm cuối cùng để sử dụng cho con người, cần phải khẳng định rằng, độ phóng xạ của tạp chất hạt nhân phóng xạ ở mức thấp hơn giới hạn đặc trưng của sản phẩm.

Việc sản xuất ^{223}Ra để dùng làm dược phẩm điển hình dựa vào thiết bị phát sinh nuclit phóng xạ, ở đó nuclit mẹ ^{227}Ac ($t_{1/2} = 21,77$ năm) được hấp phụ lên vật liệu cột. Các nuclit phóng xạ con là ^{227}Th ($t_{1/2} = 18,68$ ngày) và ^{223}Ra ($t_{1/2} = 11,43$ ngày). ^{223}Ra được tách bằng dung dịch rửa giải cột. ^{227}Ac và nuclit con ^{227}Th của nó cần phải hoàn toàn giữ nguyên trong các điều kiện là ^{223}Ra có thể được rửa giải. ^{227}Ac và ^{227}Th không có các đặc tính hướng vào xương giống như ^{223}Ra và được coi là tạp chất. Thậm chí lượng rất thấp của các nuclit này cũng không thể được chấp nhận trong dược phẩm. Tiêu chuẩn chấp nhận của Alpharadin đã được thiết lập là không cao hơn 0,004% đối với ^{227}Ac và không cao hơn 0,5% đối với ^{227}Th so với ^{223}Ra về hoạt độ phóng xạ tính bằng Bq. Tiêu chuẩn tương tự có thể được kỳ vọng đối với các sản phẩm ^{223}Ra khác. Trước khi đưa ra lưu hành chính thức sản phẩm cho bệnh nhân, mỗi một lô dược phẩm phóng xạ sản xuất (ví dụ, Alpharadin) cần phải được thử nghiệm để chứng minh rằng, lô này đáp ứng các tiêu chuẩn chấp nhận (độ đồng nhất, nồng độ, chất lượng và độ tinh khiết được xác định một cách đầy đủ). Do chu kỳ bán hủy ngắn vốn có của ^{223}Ra , dược phẩm phóng xạ có thể được đưa ra lưu hành trước khi hoàn thành tất cả mọi xét nghiệm (ví dụ, thử nghiệm về tính vô khuẩn). Điều này dĩ nhiên có bất lợi ở chỗ, bệnh nhân có thể bị tiếp xúc với chế phẩm mà chế phẩm này không đáp ứng tất cả mọi tiêu chuẩn kiểm tra chất lượng.

Việc định lượng ^{227}Ac là khó khăn vì ^{227}Ac phân rã hầu như hoàn toàn bằng cách phát ra hạt β năng lượng thấp ($E_{\beta, \max} = 0,0448\text{MeV}$), loại hạt này hầu như không thể phát hiện được với sự có mặt của tất cả các chất phát α - và β - mạnh của chuỗi ^{227}Ac (xem trên Fig.1). ^{227}Ac cũng phân rã bằng cách phát α với tỷ lệ 1,38% số phân hủy của nó. Tuy nhiên, việc xác định ^{227}Ac bằng phổ α trực tiếp rất phức tạp do bởi các nhiễu từ sự phát α của các sản phẩm phân rã gia tăng nhanh của nó. ^{227}Ac mới tinh chế không hề phát ra bức xạ γ hữu dụng về mặt phân tích.

Do đó, nhiều phương pháp đo phóng xạ xác định ^{227}Ac theo cách gián tiếp bằng cách đo các bức xạ α và γ của các chất con của nó, đặc biệt là bằng phương pháp đo phổ γ phân giải cao của chất con ^{227}Th của nó. Tuy nhiên, phương pháp này không thể xác định được cho tới tận 10 đến 12 tháng sau khi đưa ra lưu hành sản phẩm vì việc phân tích cần phải đợi cho tới khi đạt tới các mức ^{227}Th đủ để có thể đo được. Tại thời điểm này, lượng nhiễm ^{227}Ac tiềm tàng cân bằng với chất con ^{227}Th của nó. Ngoài ra, lượng ^{223}Ra ban đầu và ^{227}Th bất kỳ trong sản phẩm sẽ bị phân rã hoàn toàn. Những bất lợi này không chỉ dẫn đến kết quả không chính xác và làm tăng chi phí mà đáng kể hơn nữa, điều này có nghĩa là, kết quả trở nên quá muộn đối với dược phẩm chứa ^{223}Ra để có thể được thu hồi lại từ chỗ bệnh nhân khi được chứng minh là bị nhiễm ^{227}Ac ở các mức được coi là ảnh hưởng không tốt đến hiệu quả điều trị hoặc tới sự an toàn của bệnh nhân.

Từ quan điểm nêu trên, vẫn tồn tại nhu cầu phát triển phương pháp hóa xạ mới, đáng tin cậy, chính xác và chi phí hiệu quả để xác định sớm sự nhiễm ^{227}Ac tiềm tàng trong các dược phẩm chứa ^{223}Ra , như Alpharadin (RaCl_2). Cụ thể, tốt hơn là có được một phương pháp mà phương pháp này có thể đưa ra kết quả trong khoảng thời gian tính theo ngày hơn là tính theo tháng. Một cách cơ bản, phương pháp phân tích mà có thể được hoàn tất trước khi đưa ra lưu hành sản phẩm và sử dụng sản phẩm này cho bệnh nhân là phương pháp đáng chú ý. Các tiêu chuẩn sau thiết lập các đặc điểm mong muốn của phương pháp định lượng mới:

1. ^{227}Ac cần được tách một cách chọn lọc ra khỏi tiền chất.
2. Thu hồi $^{227}\text{Ac} > 70\%$ và độ chính xác $> 30\%$

3. Độ chắc chắn, tức là kết quả phân tích cần phải giữ nguyên không bị tác động bởi những thay đổi nhỏ về các thông số của phương pháp.
4. Dễ dàng vận hành trong sản xuất thông thường (về thời gian và chi phí).
5. Hoạt độ phóng xạ của mẫu cần phải càng thấp càng tốt do bởi chi phí và phơi nhiễm bức xạ đối với người vận hành, và/hoặc
6. Việc tách và định lượng cần phải được hoàn thành trước khi đưa ra lưu hành sản phẩm, tức là trong vòng 2 ngày sau khi sản xuất được phẩm chứa ^{223}Ra (ví dụ, 223-radi clorua).

Các tác giả sáng chế đã bất ngờ phát hiện ra rằng, phương pháp phân tích sử dụng tổ hợp cột đôi bao gồm hai loại nhựa chiết pha rắn khác nhau có thể hoàn thành một số hoặc tất cả các yêu cầu này. Cụ thể, hai cột cho phép tách và phân lập dễ dàng ^{227}Ac , chất này có thể được định lượng một cách nhanh chóng.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Do đó, theo một khía cạnh, sáng chế đề cập đến phương pháp định lượng ^{227}Ac trong hợp phần chứa ^{223}Ra , phương pháp này bao gồm:

- (i) đưa hợp phần chứa ^{223}Ra này qua cột chiết pha rắn thứ nhất A, trong đó cột này bao gồm nhựa đặc hiệu thori (ví dụ, nhựa dipentyl pentylphosphonat UTEVA);
- (ii) đưa nước giải hấp của cột A qua cột chiết pha rắn thứ hai B, trong đó cột này bao gồm nhựa đặc hiệu actini (ví dụ, nhựa N,N,N',N'-tetra-n-octyldiglycolamit DGA);
- (iii) thu hồi ^{227}Ac hấp thụ lên nhựa ở cột B và xác định lượng của nó.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến phương pháp như được mô tả ở trên, phương pháp này bao gồm các bước:

- (i) Bố trí cột chiết pha rắn thứ nhất A bao gồm nhựa đặc hiệu thori (ví dụ, nhựa dipentyl pentylphosphonat UTEVA) và cột chiết pha rắn thứ hai B bao gồm nhựa đặc hiệu actini (ví dụ, N,N,N',N' - tetra-n-octyldiglycolamit nhựa DGA) theo từng dãy, tốt hơn là, trong đó đầu ra của cột A được kết nối với đầu vào của cột B;

- (ii) Bổ sung một thể tích của hợp phần chứa ^{223}Ra tương ứng với hoạt độ phóng xạ đã biết (ví dụ, 15MBq) của ^{223}Ra vào thể tích tương đương của axit nitric, tốt hơn là 8mol/L axit nitric;
- (iii) Chuyển mẫu từ bước (ii) sang đầu vào của cột A;
- (iv) Đưa mẫu này qua cả hai cột A và B
- (v) Rửa cả hai cột bằng 20 đến 100 lần thể tích kết hợp của hai cột (ví dụ, 5-10ml) của axit nitric, tốt hơn là 4mol/L axit nitric;
- (vi) Tách cột A ra khỏi cột B;
- (vii) Rửa cột B bằng 40 đến 200 lần thể tích của nó (ví dụ, 5-10ml) của axit nitric, tốt hơn là 4mol/L axit nitric;
- (viii) Rửa cột B bằng 40 đến 200 lần thể tích của nó (ví dụ, 5-10ml) của axit nitric ở nồng độ thấp hơn nồng độ sử dụng trong bước (vii), như 0,05mol/L axit nitric.
- (ix) Xác định lượng ^{227}Ac có mặt trong nước giải hấp từ cột B thu được ở bước (viii).

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến việc sử dụng phương pháp như được mô tả ở trên để định lượng ^{227}Ac trong hợp phần chứa ^{223}Ra .

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến thiết bị để sử dụng trong phương pháp như được mô tả ở trên, trong đó thiết bị này bao gồm cột chiết pha rắn thứ nhất A, trong đó cột này bao gồm nhựa đặc hiệu thori (ví dụ, nhựa dipentyl pentylphosphonat UTEVA), và cột chiết pha rắn thứ hai B, trong đó cột này bao gồm nhựa đặc hiệu actini (ví dụ, nhựa N,N,N',N'-tetra-n-octyldiglycolamit DGA).

Mô tả vắn tắt các hình vẽ

Fig.1 - Sơ đồ phân rã của ^{227}Ac thành ^{207}Pb ổn định. Các nhánh với tần suất dưới 2% được bỏ qua.

Fig.2 - Lưu đồ quy trình của quá trình tách và tinh chế actini, thori và radi sử dụng phương pháp theo sáng chế - bước chiết được thể hiện sử dụng nước HNO_3 có các nồng độ cụ thể chỉ mang tính ví dụ.

Fig.3 - Sơ đồ phân rã của ^{225}Ac và các nuclit phóng xạ con thành ^{209}Bi ổn định.

Fig.4 - Phổ HPGe γ của các ^{225}Ac con ^{221}Fr và ^{213}Bi

Fig.5 - Phổ HPGe γ của sự phát triển bên trong của ^{227}Th từ ^{227}Ac 24 giờ sau khi tách từ hợp phần chứa ^{223}Ra -được chất clorua

Fig.6 - Độ tuyến tính của lượng ^{227}Th đo được so với lượng ^{227}Th theo lý thuyết trong ^{223}Ra được chất clorua

Mô tả chi tiết sáng chế

Định nghĩa

Hợp phần chứa ^{223}Ra theo sáng chế được hiểu là hợp phần bất kỳ chứa nuclit phóng xạ ^{223}Ra . Hợp phần tốt hơn là hợp phần được phẩm hoặc tiền chất của dung dịch được phẩm và do đó thường sẽ chứa các thành phần bổ sung thường được phát hiện trong các hợp phần như vậy, ví dụ chất pha loãng, tá dược và chất mang được dụng. Các thành phần này là đã biết trong lĩnh vực này. ^{223}Ra có thể ở dạng bất kỳ, tuy nhiên dạng ưu tiên nhất đó là muối như muối halogenua, tốt hơn là RaCl_2 (Alpharadin[®]), tùy ý kết hợp với các muối Ra khác. Tốt hơn để tương thích với phương pháp theo sáng chế, hợp phần chứa ^{223}Ra cần phải ở dạng dung dịch, tốt hơn là dung dịch nước, như dung dịch nước axit.

Phương pháp theo sáng chế sử dụng kỹ thuật chiết pha rắn. Kỹ thuật này là đã biết trong lĩnh vực, tuy nhiên bản mô tả này mô tả phác họa tóm tắt cho đầy đủ.

Kỹ thuật chiết pha rắn (Solid-Phase Extraction - SPE) được chấp nhận rộng rãi làm kỹ thuật thay thế cho kỹ thuật chiết lỏng – lỏng truyền thống (liquid-liquid extraction - LLE) trong nhiều kiểu phương thức tách và nhất là trong các phương thức đòi hỏi nồng độ chất phân tích từ thấp đến siêu thấp. SPE dựa trên các nguyên lý giống như chiết dung môi, thường bao gồm bước phức hóa để tạo ra hợp chất ưa mỡ của chất phân tích, tiếp theo bằng việc chuyển hợp chất này sang pha hữu cơ. Trong kỹ thuật SPE, pha không ở dạng nước là chất rắn thay vì chất lỏng như ở trong kỹ thuật LLE. Kỹ thuật SPE thường nhanh hơn, hiệu quả hơn và sinh ra ít chất thải hơn so với kỹ thuật LLE.

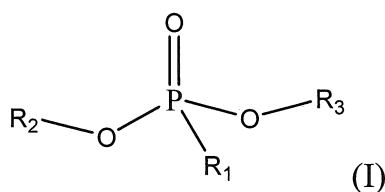
Kỹ thuật SPE bao gồm ba thành phần chính; giá thể trợ, pha tĩnh và pha động. Giá thể trợ thông thường bao gồm silic oxit xốp hoặc các hạt polyme hữu cơ có kích

cỡ đường kính nằm trong khoảng từ 50 đến 150 μ m. Pha tĩnh, pha này là ở trên bề mặt của giá thể trơ, được lựa chọn thích hợp tùy thuộc vào các chất phân tích liên quan. Pha động thông thường là một dung dịch nước axit, ví dụ axit nitric hoặc axit clohydric.

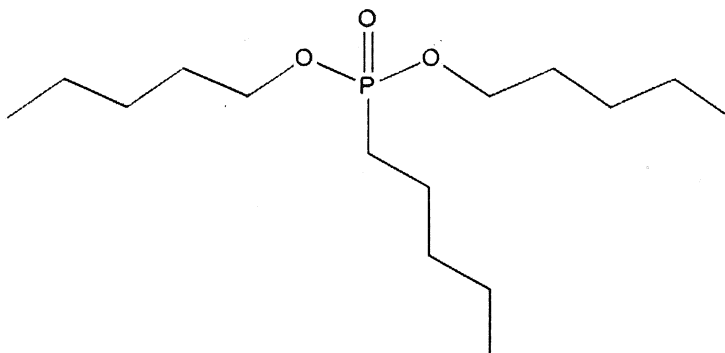
Phương pháp theo sáng chế sử dụng hai pha tĩnh khác nhau (nhựa).

Nhựa thứ nhất là nhựa đặc hiệu thori, tốt hơn là nhựa UTEVA (Urani và các Actinit hóa trị bốn), nhựa này chủ yếu được sử dụng để tách urani và các actinit hóa trị bốn. Dung môi chiết phủ lên giá thể trơ được lựa chọn để gắn kết đặc hiệu thori trong hỗn hợp dung dịch của radi, thori và actini. Tính đặc hiệu này có thể trong mọi điều kiện hoặc các điều kiện sử dụng trong phương pháp theo sáng chế có thể được lựa chọn để đảm bảo tính đặc hiệu.

Dung môi chiết thích hợp cho nhựa đặc hiệu thori bao gồm dung môi phosphonat, cụ thể là alkyl phosphonat. Dung môi dialkyl alkyl phosphonat như dung môi có công thức sau (Công thức I) là được ưu tiên:



trong đó, mỗi một trong số R_1 - R_3 độc lập là nhóm C_3 - C_8 alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh. Tốt hơn nếu R_1 - R_3 là nhóm alkyl mạch thẳng. Tốt hơn nếu R_1 là nhóm C_4 - C_6 alkyl mạch thẳng, tốt nhất là n-pentyl. R_2 và R_3 có thể là giống nhau hoặc khác nhau. Tốt hơn nếu R_2 và R_3 là giống nhau. Tốt hơn mỗi một trong số R_2 và R_3 là nhóm C_4 - C_6 alkyl mạch thẳng, tốt nhất là n-pentyl. Dung môi chiết được ưu tiên đó là dipentyl pentylphosphonat, dung môi này có công thức sau:

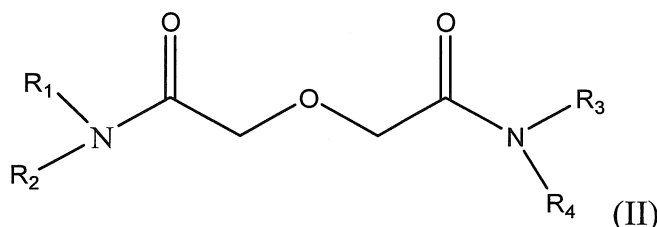


Nhựa thứ hai là nhựa đặc hiệu actini, tốt hơn được lựa chọn để gắn kết đặc hiệu actini trong hỗn hợp dung dịch của radi và actini. Tính đặc hiệu này có thể trong mọi điều kiện hoặc các điều kiện sử dụng trong phương pháp theo sáng chế có thể được lựa chọn để đảm bảo tính đặc hiệu.

Theo một số phương án, điều kiện có thể là điều kiện sao cho nhựa đặc hiệu actini có độ ái lực nào đó với radi cũng như actini và trong các điều kiện này, cả radi và actini có thể gắn kết với nhựa thứ hai. Tốt hơn là, trong các tình huống này, phương pháp theo sáng chế có thể cần có thêm một bước khác, trong đó các điều kiện được thay đổi sao cho radi bất kỳ mà đã gắn kết với nhựa thứ hai có thể được giải hấp một cách đặc hiệu trong khi actini vẫn giữ nguyên gắn kết với nhựa, trước khi actini có thể được giải hấp từ nhựa thứ hai.

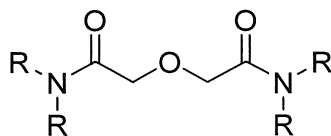
Tốt hơn nếu điều kiện sử dụng trong phương pháp theo sáng chế được lựa chọn sao cho nhựa thứ hai không có ái lực bất kỳ với radi và chỉ duy nhất actini gắn kết với nhựa thứ hai. Do đó, theo một phương án ưu tiên, điều kiện sử dụng trong phương pháp theo sáng chế là điều kiện sao cho nhựa thứ hai đặc hiệu với actini. Một nhựa có thể được coi là "đặc hiệu" với một nguyên tố này so với nguyên tố khác nếu như nhựa này giữ được ít nhất 90% nguyên tố thứ nhất trong các điều kiện mà sẽ giải hấp ít nhất 90% nguyên tố thứ hai. Tỷ lệ này tốt hơn là 95%, tốt hơn nữa là 99%. Tốt hơn nếu điều kiện được lựa chọn trong phương pháp theo sáng chế có nồng độ axit vô cơ nhất định (ví dụ, axit nitric) trong nước.

Dung môi chiết thích hợp cho nhựa đặc hiệu actini bao gồm diglycolamit, đặc biệt là tetra-alkyl diglycolamit có công thức sau (Công thức II):



trong đó, R₁-R₄ độc lập là nhóm C₃-C₁₂ alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, tốt hơn là nhóm C₅-C₁₀ alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh. R₁-R₄ có thể là giống nhau hoặc khác nhau, tốt hơn là giống nhau. R₁-R₄ toàn bộ có thể đều là nhóm C₈ alkyl. Ví dụ ưu

tiên đó là N,N,N',N'-tetra-n-octyldiglycolamit (DGA Resin, Normal), nhóm này có công thức sau:



trong đó, các nhóm R- là nhóm C₈ alkyl mạch thẳng. Nhựa tương ứng, trong đó nhóm R- là nhóm C₈ alkyl mạch nhánh cũng có giá trị.

Trong bối cảnh theo sáng chế, thuật ngữ "nước giải hấp" dùng để chỉ dung dịch gồm dung môi và chất hòa tan phát sinh từ giải hấp, tức là hỗn hợp của các thành phần giải hấp sau khi tách sử dụng chiết pha rắn cột.

Thuật ngữ "dung môi rửa giải" cần được hiểu có thể dùng thay đổi lẫn nhau với thuật ngữ "pha di động". Cả hai thuật ngữ đều đã biết trong lĩnh vực và được sử dụng để chỉ dung môi mà được đưa qua cột chiết pha rắn và được sử dụng để thực hiện việc tách.

Phương pháp theo sáng chế bao gồm các bước sau

(i) đưa hợp phần chứa ²²³Ra (ví dụ, hợp phần chứa các tạp chất ²²⁷Ac và ²²⁷Th) qua cột chiết pha rắn thứ nhất A, trong đó cột này bao gồm nhựa đặc hiệu thori (ví dụ, nhựa dipentyl pentylphosphonat UTEVA);

(ii) đưa nước giải hấp của cột A qua cột chiết pha rắn thứ hai B, trong đó cột này bao gồm nhựa đặc hiệu actini (ví dụ, nhựa N,N,N',N'-tetra-n-octyldiglycolamit DGA);

(iii) thu hồi ²²⁷Ac hấp thụ lên nhựa ở cột B và xác định lượng của nó.

Theo một phương án ưu tiên, cột A và cột B được bố trí theo từng dãy, sao cho nước giải hấp từ cột A di chuyển trực tiếp sang cột B, tức là, đầu ra của cột A được kết nối với đầu vào của cột B. Cách sắp xếp ưu tiên nhất đó là, cột A được bố trí ở trên cột B, sao cho nước giải hấp từ cột A dẫn lưu trực tiếp sang cột B.

Phương pháp theo sáng chế dựa vào phát hiện bất ngờ rằng, bằng việc lựa chọn hệ nhựa và cột, tạp chất ²²⁷Ac có thể được tinh lọc ra khỏi hỗn hợp của ²²³Ra và ²²⁷Th tới mức độ đủ để cho phép đo chính xác ²²⁷Ac thông qua sự nội phát sinh ²²⁷Th. Ví dụ,

nhựa UTEVA có khả năng giữ lại một cách chọn lọc ^{227}Th trong hỗn hợp của ^{223}Ra , ^{227}Ac và ^{227}Th và ngoài ra, nhựa DGA có khả năng giữ lại một cách chọn lọc ^{227}Ac từ hỗn hợp của ^{227}Ac và ^{223}Ra . Điều này dẫn đến phương pháp tách hiệu quả. Phác thảo về quy trình được đưa ra trong hình vẽ trên Fig.2.

Hợp phần chứa ^{223}Ra sử dụng trong phương pháp theo sáng chế chứa ^{223}Ra . Tốt hơn hợp phần này cũng chứa cả tạp chất ^{227}Th và ^{227}Ac . Do đó, tất cả 3 nuclit phóng xạ thường có mặt trong hỗn hợp khởi đầu của các chất phân tích. Khi hỗn hợp di chuyển qua cột thứ nhất A, bất kỳ ^{227}Th nào có mặt sẽ hấp thụ lên nhựa đặc hiệu thori (ví dụ, nhựa UTEVA), chỉ để lại ^{223}Ra và ^{227}Ac có mặt trong nước giải hấp. Khi nước giải hấp này di chuyển qua cột thứ hai B, bất kỳ ^{227}Ac nào sẽ hấp thụ lên nhựa đặc hiệu actini (ví dụ, nhựa DGA). Tốt hơn ^{223}Ra còn lại trong pha động. Theo một số phương án, nhựa đặc hiệu actini có thể được rửa bằng thể tích bổ sung của pha động nhằm để đảm bảo tất cả ^{223}Ra đều được rửa giải. Do đó, phần ^{227}Ac toàn phần có thể thu được và được phân lập.

Quan trọng là, phần ^{227}Ac mà được gắn kết với nhựa đặc hiệu actini (ví dụ, nhựa DGA) hầu như không chứa, tốt hơn là hoàn toàn không chứa ^{227}Th và ^{223}Ra , bằng cách đó cho phép xác định dễ dàng hơn lượng của nó thông qua việc phát hiện sự phát triển bên trong của nuclit con của nó, ^{227}Th ở mức rất thấp. Đặc biệt là, kết quả không bị sai lệch bởi các mức ^{227}Th có mặt ban đầu trong hợp phần chứa ^{223}Ra hoặc bị che dấu bởi các can thiệp nhiễu do bởi các chuỗi phân rã mạnh hơn khác bắt đầu tại ^{227}Th hoặc ^{223}Ra . Chất đồng vị thứ nhất có thể được coi là "cơ bản không chứa" chất đồng vị thứ hai nếu như chất đồng vị thứ hai có mặt với nồng độ thấp hơn 1%, tốt hơn thấp hơn 0,01%, so với nồng độ của chất đồng vị thứ nhất. Do đó, "hoàn toàn không chứa" có thể được coi là tương đương với nồng độ của thấp hơn 0,001% của chất đồng vị thứ hai so với chất đồng vị thứ nhất.

Pha động (dung môi rửa giải) tốt hơn là dung dịch bao gồm một axit, như axit clohydric hoặc axit nitric. Axit ưu tiên nhất là axit nitric. Tốt hơn nếu nồng độ của axit bất kỳ được sử dụng trong phương pháp theo sáng chế nằm trong khoảng từ 0,01 đến 10mol/L, tốt hơn từ 0,02 đến 8mol/L, như từ 0,05 đến 4mol/L.

Cột A bao gồm nhựa đặc hiệu thori, như nhựa UTEVA. Các tác giả sáng chế đã phát hiện ra rằng, ái lực của nhựa UTEVA đối với ^{227}Th tăng lên cùng với sự gia tăng nồng độ axit nitric. Điều này được cho là do bởi khi nồng độ của axit nitric tăng lên, thì xu hướng ^{227}Th cũng sẽ tạo ra các phức nitrat. Người ta tin rằng, nhựa có ái lực với các phức này. Cột B bao gồm nhựa đặc hiệu actini, như nhựa DGA. Nhựa DGA đã được phát hiện là có ái lực đặc biệt với ^{227}Ac .

Hợp phần chứa ^{223}Ra được sử dụng trong phương pháp theo sáng chế tốt hơn chứa ^{223}Ra với nồng độ nằm trong khoảng từ 2 đến 30MBq/ml (ví dụ, từ 2,4 đến 30MBq/ml), như từ 5 đến 20MBq/ml. Hợp phần thông thường sẽ được sử dụng ở dạng dung dịch nước axit, như axit nitric. Axit tốt hơn có nồng độ nằm trong khoảng từ 4 đến 10mol/L, ví dụ, 8mol/L.

Trong bước (iii), ^{227}Ac hấp thụ lên nhựa của cột B được lấy ra. Thao tác này có thể được thực hiện bằng nhiều phương pháp khác nhau, nhưng điển hình đạt được bằng cách rửa cột bằng dung dịch nước axit có nồng độ thấp hơn nồng độ mà được sử dụng làm dung môi rửa giải trong bước (ii), như 0,05mol/L axit nitric. Thể tích dung dịch nước axit sử dụng để rửa cột có thể nằm trong khoảng từ 16 đến 400 lần thể tích của cột (ví dụ, 2 đến 20ml), tốt hơn từ 40 đến 200 lần (ví dụ, 5 đến 10ml). Nước giải hấp thu được từ cột B sau bước (iii) chứa ^{227}Ac . Tốt hơn nếu nước giải hấp này hầu như không chứa ^{227}Th . Ví dụ, nước giải hấp có thể chứa ^{227}Th với nồng độ mol thấp hơn 5%, tốt hơn thấp hơn 1% hoặc thấp hơn 0,1% và tốt hơn nữa thấp hơn 0,01% so với nồng độ của ^{227}Ac .

Theo một phương án ưu tiên hơn nữa, phương pháp theo sáng chế bao gồm các bước sau:

- (i) Bố trí cột chiết pha rắn thứ nhất A bao gồm nhựa đặc hiệu thori (ví dụ, nhựa dipentyl pentylphosphonat UTEVA) và cột chiết pha rắn thứ hai B bao gồm nhựa đặc hiệu actini (ví dụ, nhựa N,N,N',N' - tetra-n-octyldiglycolamit DGA) theo từng dãy, tốt hơn là, trong đó đầu ra của cột A được kết nối với đầu vào của cột B;

- (ii) Bổ sung lượng thể tích của hợp phần chứa ^{223}Ra tương ứng với hoạt độ phóng xạ đã biết (ví dụ, 15MBq) chứa ^{223}Ra vào thể tích tương đương của axit nitric, tốt hơn là 8mol/L axit nitric;
- (iii) Chuyển mẫu từ bước (ii) sang đầu vào của cột A;
- (iv) Đưa mẫu này qua cả hai cột A và B
- (v) Rửa cả hai cột bằng 20 đến 100 lần thể tích kết hợp của hai cột (ví dụ, 5 đến 10ml) của axit nitric, tốt hơn là 4mol/L axit nitric;
- (vi) Tách cột A ra khỏi cột B;
- (vii) Rửa cột B bằng 40 đến 200 lần thể tích của nó (ví dụ, 5 đến 10ml) của axit nitric, tốt hơn là 4mol/L axit nitric;
- (viii) Rửa cột B bằng 40 đến 200 lần thể tích của nó (ví dụ, 5 đến 10ml) của axit nitric ở nồng độ thấp hơn nồng độ sử dụng trong bước (vii), như 0,05mol/L axit nitric.
- (ix) Xác định lượng ^{227}Ac có mặt trong nước giải hấp từ cột B thu được ở bước (viii).

Tiếp theo việc phân lập ^{227}Ac từ nhựa đặc hiệu actini (ví dụ, nhựa DGA), lượng của nó có thể được định lượng bằng phương pháp đã biết bất kỳ trong lĩnh vực. Tỷ lệ thu hồi ^{227}Ac điển hình sử dụng phương pháp theo sáng chế nằm trong khoảng từ 70 đến 100%, như từ 72 đến 98%, tốt hơn từ 74 đến 97% (ví dụ, 80 đến 97% hoặc 80 đến 90%). Một cách hiển nhiên, khả năng lặp lại phương pháp phân tích trong thu hồi ^{227}Ac cũng quan trọng để thu hồi triệt để. Do đó, sự phân bố thu hồi này tốt hơn có độ lệch chuẩn không cao hơn 20%, tốt hơn nữa không cao hơn 10%.

Phương pháp điển hình sử dụng để xác định lượng ^{227}Ac có thể bao gồm phương pháp đo phổ γ , phương pháp đo phổ α và đếm nhấp nháy lỏng (LSC) bằng kỹ thuật phân liệt dạng xung. Kỹ thuật ưu tiên đó là phương pháp đo phổ γ , kỹ thuật này cho phép định lượng ^{227}Ac thông qua sự phát triển bên trong và phát hiện chất con ^{227}Th . Các phương pháp để tiến hành thực hiện phương pháp đo phổ γ là đã biết trong lĩnh vực.

Hoạt độ phóng xạ của ^{227}Ac , hoạt độ phóng xạ này không thể phát hiện được trực tiếp bằng phương pháp đo phổ tia γ , có thể được tính toán từ lượng đo chất con ^{227}Th . Vì giới hạn kỹ thuật đối với được phẩm chứa ^{223}Ra là 0,004% ^{227}Ac , so với ^{223}Ra , nên hoạt độ phóng xạ của 15MBq ^{223}Ra cần phải tạo ra hoạt độ phóng xạ 600Bq của ^{227}Ac . Sự phát triển bên trong của ^{227}Th từ ^{227}Ac được tính toán theo Phương trình 1.

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

Do các yêu cầu điều chỉnh đối với được phẩm phóng xạ, kết quả từ độ tinh khiết hạt nhân phóng xạ của được phẩm chứa ^{223}Ra cần phải sẵn sàng trước khi đưa ra lưu hành sản phẩm. Để đáp ứng các yêu cầu này, giai đoạn phát triển bên trong tối đa của ^{227}Th từ ^{227}Ac tốt hơn là không kéo dài hơn 2 ngày để tránh sự thất thoát quá nhiều ^{223}Ra bởi sự phân rã trước khi sử dụng. Hoạt độ phóng xạ theo tính toán sau 24 và 48 giờ phát triển bên trong của ^{227}Th từ 600Bq ^{227}Ac được thể hiện trong bảng 1.

Bảng 1. Sự phát triển bên trong của ^{227}Th từ 600Bq ^{227}Ac

Giờ sau khi tách	Sự phát triển bên trong của ^{227}Th (Bq)
24	21,9
48	42,9

Sau khi tách ^{227}Ac từ ^{227}Th và ^{223}Ra , lượng vết tiềm tàng của ^{227}Th có thể được nằm lại trong mẫu (giá trị tối thiểu phát hiện được $< 1,6\text{Bq}$). Bằng cách tính toán chỉ duy nhất một phổ, hoạt độ phóng xạ của ^{227}Ac có thể bị đánh giá quá mức. Theo sáng chế, vấn đề này đã được giải quyết bằng cách sử dụng hai lần đo chất con ^{227}Th liên tục: một lần được tính sau thời gian 24 giờ và một lần sau 48 giờ tính từ lúc tách. Hoạt độ phóng xạ ^{227}Th thu được từ các phân tích sau thời gian 24 giờ được trừ từ hoạt độ

phóng xạ ^{227}Th thu được sau thời gian 48 giờ với giả thiết rằng, sự phát triển bên trong của ^{227}Th hầu như tuyến tính trong giai đoạn. Việc hiệu chỉnh phân rã về lượng vết tiềm tàng của ^{227}Th ($t_{1/2} = 18,68$ ngày) giữa 24 và 48 giờ sau khi tách đã không được tính đến. Giá trị này được xem là đủ chính xác và nằm trong khoảng không xác định của phép đo.

Với hoạt độ phóng xạ ^{227}Th tại lần đo một (24 giờ) và hoạt độ phóng xạ ^{227}Th tại lần đo hai (48 giờ), chưa biết, nhưng độc lập về thời gian, hoạt độ phóng xạ của chất mẹ sống lâu ^{227}Ac có thể được tính toán theo phương trình:

$$A_{\Delta}(^{227}\text{Th}) = A_{\text{phô2}}(^{227}\text{Th}) - A_{\text{phô1}}(^{227}\text{Th}) \quad (2)$$

Hoạt độ phóng xạ của ^{227}Ac trong mẫu tại thời điểm 0, dựa vào sự phát triển bên trong của ^{227}Th . Các phương trình sử dụng được đưa ra dưới đây.

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

trong đó:

$A_0(^{227}\text{Ac})$ = hoạt độ phóng xạ của ^{227}Ac trong được phẩm chứa ^{223}Ra (Bq)

$A_{\Delta}(^{227}\text{Th})$ = hoạt độ phóng xạ của ^{227}Th được tạo ra giữa lần đo một và lần đo hai, ví dụ 24 và 48 giờ sau khi tách (Bq)

$$\lambda_{\text{Th-227}} = \ln 2 / 18,68 \text{ ngày}$$

Theo quan sát trong bảng 1, hoạt độ phóng xạ 24 và 48 giờ sau khi phát triển bên trong của ^{227}Th từ 600Bq ^{227}Ac lần lượt là 21,9 và 42,9Bq. Dựa vào sự tính toán theo lý thuyết về sự phát triển bên trong của ^{227}Th và dựa vào thực tiễn ở chỗ, thao tác tách thu được ^{227}Ac tinh khiết cao, giả thiết rằng, thời gian tính toán 10000 giây tại vị trí hiệu chuẩn gần nhất (vị trí 5cm) từ bề mặt của bộ phát hiện là đủ và các sai lệch tính toán thỏa mãn có thể thu được.

Do đó, trong phương pháp theo sáng chế, lượng ^{227}Ac tốt hơn được xác định bằng phương pháp đo phổ γ thông qua sự phát triển bên trong của nuclid con ^{227}Th , trong đó hai phép đo hoạt độ phóng xạ của chất con ^{227}Th được thực hiện. Tốt hơn nếu những phép đo này được tiến hành tại thời điểm n và $2n$ giờ, trong đó n nằm trong khoảng từ 12 đến 36, tốt hơn tại 24 giờ và 48 giờ, sau khi tiến hành phương pháp tách theo sáng chế. Hoạt độ phóng xạ tốt hơn được đo trong giai đoạn thời gian 10000 giây tại mỗi một thời điểm.

Theo một phương án, phương pháp theo sáng chế có thể được tiến hành với sự có mặt của ^{225}Ac làm chất đánh dấu về hiệu suất hóa học của ^{227}Ac để kiểm tra độ chính xác của kết quả. Tuy nhiên, ^{225}Ac không có sẵn trên thị trường, do đó hiện tại, nó không thể được sử dụng trong phân tích thường quy. Thay vào đó, việc thẩm định phương pháp ban đầu có thể được thực hiện bằng cách pha thêm chuẩn hợp phần chứa ^{223}Ra bằng ^{225}Ac , cung cấp dữ liệu kiểm tra chất lượng của các bước xử lý tới hạn như điều chế chính xác các mẫu axit, cân các lượng nhựa chính xác và rửa giải bằng axit và nồng độ axit chính xác. ^{225}Ac có thể có thể được giả thiết là có các đặc tính hấp thụ nhựa giống như ^{227}Ac , nhưng dễ dàng phát hiện hơn. ^{225}Ac có thể được định lượng bằng sự phát triển bên trong của chất con ^{213}Bi thông qua phương pháp đo phổ γ . Chuỗi phân rã của ^{225}Ac được thể hiện trong hình vẽ trên Fig.3.

Phương pháp theo sáng chế thích hợp để phân tích thường quy đối với ^{227}Ac trong hợp phần chứa ^{223}Ra và có thể được tiến hành ngay tại cùng ngày điều chế hợp phần chứa ^{223}Ra . Tốt hơn nếu các bước tách từ (i) đến (iii) có thể được hoàn tất trong thời gian không vượt quá 2 giờ, tốt hơn là không vượt quá 1 giờ (ví dụ, từ 5 phút đến 1 giờ). Theo cách tiện lợi, kết quả của phương pháp theo sáng chế tốt hơn có sẵn hai ngày sau khi sản xuất, tức là trước khi sản phẩm được đưa ra lưu hành và được dùng cho bệnh nhân.

Sáng chế còn đề cập đến việc sử dụng phương pháp như được mô tả ở trên để định lượng các mức ^{227}Ac trong hợp phần chứa ^{223}Ra . Tốt hơn là toàn bộ phần thảo luận ở trên liên quan đến các khía cạnh ưu tiên theo sáng chế cũng liên quan đến phương án này.

Sáng chế còn đề cập đến thiết bị để sử dụng trong phương pháp như được mô tả ở trên. Thiết bị bao gồm cột chiết pha rắn thứ nhất A, trong đó cột này bao gồm nhựa đặc hiệu thori (ví dụ, nhựa dipentyl pentylphosphonat UTEVA), và cột chiết pha rắn thứ hai B, trong đó cột này bao gồm nhựa đặc hiệu actini (ví dụ, nhựa N,N,N',N'-tetra-n-octyldiglycolamit DGA). Tốt hơn là, cột A và cột B được bố trí theo từng dãy, tốt hơn là sao cho đầu ra của cột A kết nối với đầu vào của cột B. Tốt nhất là, cột A được bố trí ở trên cột B, sao cho nước giải hấp từ cột A dẫn lưu trực tiếp sang cột B. Tốt hơn nếu toàn bộ phần thảo luận ở trên liên quan đến các khía cạnh ưu tiên theo sáng chế cũng liên quan đến phương án.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Hợp phần chứa ^{223}Ra sử dụng trong các ví dụ là RaCl_2 (Alpharadin), sau đây được gọi là "Ra-dược chất clorua".

Phổ gamma được đo bằng bộ phát hiện Germani độ tinh khiết cao (HPGe) có hiệu suất 50% (so với bộ phát hiện NaI kích cỡ 3 in-sơ x 3 in-sơ đối với nguồn ^{60}Co tại khoảng cách 25cm tính từ bề mặt bộ phát hiện) được ghép với thiết bị phân tích đa kênh gồm 8192 kênh (Multi Channel Analyser - MCA). Phổ được phân tích nhờ sử dụng phần mềm GammaVision Software (GammaVision-3.2 software, v 6.01, Ortec, Oak Ridge, USA). Việc hiệu chỉnh hiệu suất phụ thuộc năng lượng của bộ phát hiện HPGe tại hai vị trí cố định được tiến hành với nguồn tham chiếu (chuẩn hỗn hợp γ từ Eckert & Ziegler) với sai lệch toàn bộ dưới 4%. Các vị trí hiệu chỉnh cố định là 5 và 20cm từ bộ phát hiện. Bộ phát hiện HPGe được hiệu chỉnh năng lượng trong khoảng năng lượng từ 59 đến 1400keV.

Để đánh giá ^{223}Ra với hoạt độ phóng xạ trong phạm vi MBq, buồng ion hóa ("bộ hiệu chỉnh liều lượng", Capintec-CRC15-R) được sử dụng. Các số đo hoạt độ phóng xạ chính xác của nuclid phóng xạ sử dụng buồng ion hóa thương mại đòi hỏi rằng, việc thiết lập hiệu chỉnh chính xác ("thiết lập mặt số") cần phải được áp dụng. Đối với nhiều nuclid, sản phẩm sản xuất bộ hiệu chỉnh liều lượng khuyến cáo các thiết lập hiệu chỉnh này.

^{223}Ra là nuclid phóng xạ tương đối mới trong y học hạt nhân và do đó, việc thiết lập hiệu chỉnh đối với nuclid phóng xạ không có sẵn từ các sản phẩm sản xuất thương

mại của buồng ion hóa. Tiêu chuẩn hóa chính của ^{223}Ra để thiết lập thiết lập mặt số được tiến hành bởi Viện Tiêu chuẩn và Công nghệ Quốc gia (National Institute of Standards and Technology - NIST). Lý do là bảo đảm thông số đo được kiểm tra chất lượng về độ phóng xạ của ^{223}Ra trong quá trình sản xuất, kiểm tra chất lượng và điều chế liều lượng dành cho bệnh nhân.

Các phép đo đối với vật liệu tham chiếu chuẩn ^{223}Ra (Standard Reference Material - SRM) từ NIST được tiến hành trong bộ hiệu chỉnh liều lượng Capintec. Việc thiết lập hiệu chỉnh xác định (thiết lập mặt số) đối với bộ hiệu chỉnh liều lượng sử dụng trong sáng chế được trình bày trong bảng 2.

Bảng 2. Thiết lập hiệu chỉnh liều lượng ^{223}Ra

Capintec CRC-15R/ số sêri:	Thiết lập hiệu chỉnh liều lượng ^{223}Ra (thiết lập mặt số)
Số sêri 157623, B-lab, Algeta	262

Các dụng cụ được phẩm định, thao tác này có nghĩa là kiểm tra xem công cụ đã được lắp đặt chính xác chưa và có khả năng vận hành như dự định theo tiêu chuẩn kỹ thuật. Việc kiểm tra dụng cụ HPGe được tiến hành hằng ngày trước khi sử dụng bằng cách đo nuclid phóng xạ sống lâu ^{226}Ra . Các nuclid phóng xạ ^{57}Co và ^{137}Cs được sử dụng để kiểm tra hàng ngày đối với bộ hiệu chỉnh liều lượng. Mục đích của việc kiểm tra chất lượng của dụng cụ là để bảo đảm rằng, dụng cụ cung cấp kết quả đáng tin cậy và ổn định.

Việc phát hiện ^{227}Ac là khó do bởi năng lượng thấp của sự phát bức xạ β và tia γ không hữu dụng của nó. Do đó, để có thể dễ dàng thu được thông tin nhanh chóng liên quan đến hiệu suất tách của ^{227}Ac từ ^{227}Th và ^{223}Ra sử dụng phương pháp theo sáng chế, quy trình được thực hiện sử dụng ^{225}Ac làm chất đánh dấu phóng xạ thay cho ^{227}Ac . ^{225}Ac có thể được cho là có các đặc tính hấp thụ nhựa tương tự như ^{227}Ac nhưng dễ phát hiện hơn. Các ví dụ từ 1 đến 3 được thực hiện bằng ^{225}Ac và các ví dụ 4 và 5

được thực hiện bằng ^{227}Ac . ^{225}Ac có thể được định lượng bằng sự phát triển bên trong của ^{213}Bi con thông qua phương pháp đo phổ γ .

Độ sai lệch được tính toán như sau:

Độ sai lệch trong thu hồi (các ví dụ 1, 2, 3 và 5)

Tồn tại độ sai lệch σ_A về hoạt độ phóng xạ của các mẫu (được pha) “đã biết”,
A.

Tồn tại độ sai lệch σ_B về hoạt độ phóng xạ của mẫu “phát hiện” (nước giải hấp),
B.

$R = \text{Thu hồi (\%)}$

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

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

Độ sai lệch về sai số (ví dụ 4)

Tồn tại độ sai lệch σ_A về hoạt độ phóng xạ được tính toán, A.

Tồn tại độ sai lệch σ_B về hoạt độ phóng xạ đo được, B.

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

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

Tính toán độ sai lệch kết hợp (ví dụ 5)

Tồn tại độ sai lệch σ_A về hoạt độ phóng xạ phát triển bên trong của ^{227}Th sau 24 giờ, A.

Tồn tại độ sai lệch σ_B về hoạt độ phóng xạ phát triển bên trong của ^{227}Th sau 48 giờ, B.

Tính toán độ sai lệch kết hợp:

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

Ví dụ 1 – Tách ^{225}Ac từ ^{227}Th và ^{223}Ra sử dụng cột chiết pha rắn

Điều chế mẫu, ^{225}Ac

^{225}Ac sử dụng được cung cấp từ viện Institute for Transurani Elements, Karlsruhe, Germany. Dung dịch có tổng hoạt độ phóng xạ danh định bằng 6MBq ^{225}Ac tại ngày tiếp nhận và hoạt độ phóng xạ được pha loãng trong 4mol/L HNO_3 tới hoạt độ phóng xạ bằng 3,1Bq/ μL .

Lượng ^{227}Th và ^{225}Ac đã biết được bổ sung vào 15MBq hợp phần chứa ^{223}Ra -được chất clorua. Hoạt độ phóng xạ xấp xỉ tương ứng với các giới hạn kỹ thuật của ^{227}Th và ^{227}Ac trong hợp phần chứa ^{223}Ra -được chất clorua. Đặc tính kỹ thuật cho biết rằng, hoạt độ phóng xạ của ^{227}Th cần phải thấp hơn 0,5% của hoạt độ phóng xạ ^{223}Ra và hoạt độ phóng xạ của ^{227}Ac cần phải thấp hơn 0,004% của ^{223}Ra . Bảng 3 đưa ra các hoạt độ phóng xạ của ^{225}Ac và ^{227}Th được sử dụng trong các thử nghiệm.

Bảng 3. Hoạt độ phóng xạ (Bq) của ^{227}Th và ^{225}Ac trong thử nghiệm I và II.

Nuclit	Thử nghiệm I	Thử nghiệm II
^{227}Th (kBq)	$66,9 \pm 2,2^1$	$74,6 \pm 2,4^1$
^{225}Ac (Bq)	$497,7 \pm 23,9^1$	$667,8 \pm 33,4^1$

¹⁾ Độ sai lệch về hoạt độ phóng xạ (2σ)

Hoạt độ phóng xạ được xác định sử dụng các phương pháp sau:

Hợp phần chứa ^{223}Ra -được chất clorua được chuyển vào hai lọ thể tích 20mL (mỗi lọ có hoạt độ phóng xạ 15MBq) và được đo trong bộ hiệu chỉnh liều lượng khi thiết lập mặt số 262. Tia γ của dung dịch ^{225}Ac và ^{227}Th được đo bằng bộ phát hiện HPGe tại vị trí hiệu chỉnh lần lượt là 5cm và 20cm.

Để xác định các vùng đỉnh của γ trong phổ năng lượng, phần mềm ORTEC GammaVision được sử dụng. Dữ liệu về năng lượng và hiệu suất photon được lấy từ tập tin về dữ liệu hạt nhân đánh giá (Evaluated Nuclear Data File - ENSDF) – có sẵn

tại địa chỉ <http://www.nndc.bnl.gov/nudat2/> - 21 June 2013). Các dải γ nhiều nhất, đưa ra trong bảng 4, được sử dụng để tính toán hoạt độ phóng xạ.

Bảng 4. Năng lượng tia γ và tần suất phát (%) được sử dụng để xác định hoạt độ phóng xạ của nuclit phóng xạ. Dữ liệu được lấy từ ENSDF.

Thư viện: Ra_223_DS_Ac_225_ENSDF_20_sep_2012.Lib

Nuclit	Năng lượng	Tỷ lệ %	chu kỳ bán rã
Ac-225	99,80	1,0000	10 Ngày
Th-229	124,55	0,6900	7932 Năm
Th-229	136,99	1,1800	7932 Năm
Ra-223	144,24	3,2700	11,43 Ngày
Ra-223	154,21	5,7000	11,43 Ngày
Th-229	156,00	1,1900	7932 Năm
Th-229	204,70	0,6000	7932 Năm
Th-229	210,85	2,8000	7932 Năm
Fr-221	218,12	11,4000	4,9 Phút
Th-227	235,96	12,9000	18,68 Ngày
Ra-223	269,46	13,9000	11,43 Ngày
Ra-223	323,87	3,9900	11,43 Ngày
Th-227	286,09	2,4000	18,68 Ngày
Ra-223	338,28	2,8400	11,43 Ngày
Bi-211	351,06	12,9200	11,43 Ngày
Rn-219	401,81	6,6000	11,43 Ngày
Pb-211	427,09	1,7600	11,43 Ngày
Bi-213	440,45	25,9400	45,59 Phút
Ra-223	445,03	1,2900	11,43 Ngày
Th-229	454,00	0,0100	7932 Năm
Pb-211	704,64	0,4620	11,43 Ngày
Pb-211	832,01	3,5200	11,43 Ngày

Việc sản xuất ^{225}Ac dựa vào bộ phát sinh ^{229}Th mà từ đó, ^{225}Ac được rửa giải. Các dải γ từ ^{229}Th sử dụng để tính toán hoạt độ phóng xạ được xem trong bảng 4. Không hề phát hiện thấy vết ^{229}Th nào trong mẫu.

Thủ tục chuẩn bị và chuẩn hóa cột UTEVA và cột DGA

Nhựa chiết sắc ký cũng như vật liệu lọc sơ bộ được sắp xếp trong cột dẫn tiền bằng sức hút chất dẻo polystyren thể tích 2ml dùng một lần (có tại Fisher Scientific). Các bước sau được thực hiện:

- Cân xấp xỉ 100mg nhựa UTEVA và 50mg nhựa DGA.
- Chuyển nhựa vào hai lọ bằng chất dẻo thể tích 20ml và bổ sung xấp xỉ 3ml 4mol/L HNO_3 vào mỗi một lọ. Xoáy lên để trộn kết hợp.
- Trước khi bố trí hai cột, đưa bộ phận lọc vào cột. Ấn bộ lọc xuống dưới đáy cột.

- Chuyển dung dịch vào trong bộ phận chứa. Đặt bộ lọc lên phía trên của nhựa UTEVA và nhựa DGA.
- Ấn bộ lọc và nhựa xuống.
- Loại bỏ axit ở trên bộ lọc bên trên. Bổ sung 2-3ml của 4mol/L HNO₃. Lại loại bỏ axit.
- Thảo nút đáy ra khỏi cột.
- Bổ sung 2-3ml của 4mol/L HNO₃. Cho phép chảy dẫn lưu.

Phương thức tách hai cột

- Đặt một cột nhựa UTEVA và một cột nhựa DGA lên giá cột theo từng dãy, tức là, dung dịch từ cột nhựa UTEVA (phía trên) sẽ chảy sang cột nhựa DGA (ở đáy) (xem hình vẽ trên Fig.1).
- Dựa vào nồng độ hoạt tính phóng xạ của hợp phần chứa ²²³Ra-được chất clorua, MBq/ml, chuẩn độ chính xác một thể tích tương đương với 15MBq vào trong lọ thể tích 20ml. Bổ sung một lượng tương đương của 8mol/L HNO₃.
- Hoạt độ phóng xạ đã biết của ²²⁷Th và ²²⁵Ac được bổ sung vào dung dịch chứa ²²³Ra-clorua, theo bảng 3.
- Sử dụng pipet chất dẻo để chuyển mẫu lên phía đầu trên của cột UTEVA. ²²⁵Ac và ²²³Ra sẽ rửa giải từ cột UTEVA vào cột DGA trong khi ²²⁷Th sẽ hấp thụ lên cột UTEVA.
- Rửa cột bằng 5ml của 4mol/L HNO₃.
- Tách cột UTEVA ra khỏi cột DGA.
- Chuyển 5ml của 4mol/L HNO₃ lên phía đầu trên của cột DGA. ²²³Ra sẽ rửa giải từ cột trong khi ²²⁷Ac sẽ bị bẫy lại trên cột DGA.
- Rửa giải cột DGA bằng 5ml của 0,05mol/L HNO₃. Thao tác này sẽ loại bỏ ²²⁷Ac ra khỏi cột.

Tốt hơn là trong phân tích thường quy (tách ^{227}Ac , ^{227}Th và ^{223}Ra), không có sự bổ sung ^{227}Th và ^{225}Ac nào vào dung dịch ^{223}Ra -clorua được thực hiện, dung dịch được chuyển trực tiếp sang cột UTEVA.

Hai thử nghiệm tách bằng ^{225}Ac được tiến hành. Sau khi tách xong hoàn toàn, cột và nước giải hấp được tính toán vào ngày sau khi tách bằng bộ phát hiện HPGe. ^{225}Ac không có các tia γ thích hợp và do đó, nó được định lượng thông qua ^{213}Bi con của nó. ^{225}Ac cân bằng trường kỳ với chất con của nó sau 24 giờ. ^{225}Ac được nhận diện thông qua việc đo các chất con ^{221}Fr và ^{213}Bi . Phổ của nước giải hấp ^{225}Ac tinh khiết cao được thể hiện trên hình vẽ trên Fig.4. Năng lượng và cường độ tia γ , sử dụng để nhận diện và định lượng ^{225}Ac và ^{227}Th , được trình bày trong bảng 4.

Tỷ lệ % thu hồi của ^{225}Ac thu được từ các thử nghiệm I và II lần lượt là 97% và 86%. Kết quả được thông báo trong bảng 5. Các kết quả này chứng minh rằng, các nhựa chiết UTEVA và DGA tạo ra sự tách ^{225}Ac từ ^{227}Th và ^{223}Ra một cách hiệu quả, có thể lặp lại được, chắc chắn và nhanh chóng. Nhựa DGA thể hiện sự lưu giữ ^{225}Ac chắc chắn trong axit nitric và loại bỏ ^{225}Ac hiệu quả trong axit nitric loãng. Theo quan sát trong bảng 5, giao thoa ("thu hồi" trong bảng 5) của ^{227}Th và ^{223}Ra trong nước giải hấp cuối cùng lần lượt nhỏ hơn $2 \cdot 10^{-3}$ và $8 \cdot 10^{-4}$. Ngoài ra, chỉ duy nhất các vết của lượng ^{223}Ra và ^{227}Th ban đầu được phát hiện trong nước giải hấp. Điều này cho thấy rằng, phương thức tách ^{225}Ac từ ^{227}Th và ^{223}Ra bằng cột UTEVA và cột DGA có hiệu quả cao. Do đó, phương pháp chứng minh rằng, việc tách ^{227}Ac , ^{227}Th và ^{223}Ra cũng sẽ có hiệu quả.

Bảng 5. Hoạt độ phóng xạ (Bq) của ^{225}Ac , ^{227}Th và ^{223}Ra trên cột UTEVA và cột DGA sau khi tách và trong nước giải hấp thu được bằng phương pháp đo phổ tia γ . Độ sai lệch về hoạt độ phóng xạ (2σ). Hoạt độ phóng xạ bổ sung lúc bắt đầu thử nghiệm được tham khảo trong bảng 3.

	Thử nghiệm I			Thử nghiệm II		
	^{225}Ac (Bq)	^{227}Th (kBq)	^{223}Ra (Bq)	^{225}Ac (Bq)	^{227}Th (kBq)	^{223}Ra (Bq)
UTEVA	N.D.	$68,4 \pm 2$	N.D.	$< 11,6^1$	$68,4 \pm 2$	N.D.
DGA	$23,3 \pm 3$	N.D.	$20,5 \pm 1$	$63,5 \pm 1$	N.D.	$< 12,9^1$
Nước giải hấp ²	$483,6 \pm 20$	$< 0,2^1$	$41,5 \pm 4$	$74,7 \pm 6$	N.D.	$84,4 \pm 16$
				$423,0 \pm 20$	$< 1,6^1$	$21,6 \pm 1$
				$73,1 \pm 5$	$< 0,3^1$	$8,4 \pm 1$
Tỷ lệ thu hồi (%)	97 ± 6	$3 \cdot 10^{-4}$	$2,8 \cdot 10^{-4}$	86 ± 6	$2,1 \cdot 10^{-3}$	$7,6 \cdot 10^{-4}$

¹ lượng tối thiểu có thể phát hiện được (MDA)

² trong thử nghiệm II, 3 phần với thể tích 1,7ml nước giải hấp được tập hợp và tính toán

Ví dụ 2 – Thử nghiệm về độ chắc chắn của phương pháp

Độ chắc chắn của phương pháp được thử nghiệm bằng cách sử dụng các mẻ mới (số lô mới) của nhựa UTEVA và nhựa DGA. Độ chắc chắn của phương thức phân tích là số đo về khả năng giữ nguyên không bị tác động bởi những thay đổi nhỏ về thông số phương pháp và đưa ra chỉ số về độ tin cậy của nó trong sử dụng thông thường.

Toàn bộ 3 thử nghiệm (I, II và III) được tiến hành với 15MBq hợp phần chứa ^{223}Ra -được chất clorua được pha thêm chuẩn bằng hoạt độ phóng xạ đã biết của ^{225}Ac . Hoạt độ phóng xạ của ^{225}Ac được thể hiện trong bảng 6. Ngoài ra, xấp xỉ 75kBq của ^{227}Th được bổ sung vào đó. Việc tách được tiến hành theo phương thức được đưa ra trong ví dụ 1.

Tỷ lệ % thu hồi của ^{225}Ac thu được sau khi rửa giải bằng 5ml 0,05mol/L HNO_3 là 68, 81 và 77%. Tỷ lệ thu hồi thu được thấp hơn so với tỷ lệ của các mẻ UTEVA và DGA sử dụng trong ví dụ 1. Do đó, tác giả sáng chế quyết định gia tăng thể tích rửa giải (ngoài 5ml đã bổ sung) bằng cách bổ sung 2 lần thể tích 2,5ml của 0,05mol/L HNO_3 . Kết quả được trình bày trong bảng 6. Tỷ lệ % thu hồi của ^{225}Ac tăng lên 81, 85 và 84% và tỷ lệ này có thể so sánh được với kết quả thu được trước đó. Điều này cho thấy rằng, phương pháp đảm bảo chắc chắn đối với các mẻ nhựa mới (lô mới). Tuy nhiên, thể tích rửa giải có thể cần phải điều chỉnh để có được tỷ lệ thu hồi đầy đủ (> 70%).

Bảng 6. Hoạt độ phóng xạ ^{225}Ac đo được (Bq). Thử nghiệm về độ chắc chắn của phương pháp bằng cách sử dụng màng nhựa UTEVA và nhựa DGA mới. Độ sai lệch về hoạt độ phóng xạ (2σ).

	Thử nghiệm I	Thử nghiệm II	Thử nghiệm III
Mẫu thêm chuẩn ^{225}Ac	$652,4 \pm 47$	$609,4 \pm 52$	$712,6 \pm 50$
Nước giải hấp (5ml)	$442,7 \pm 35$	$491,2 \pm 39$	$547,2 \pm 43$
Nước giải hấp (2,5ml)	$56,4 \pm 1$	$23,7 \pm 4$	$37,5 \pm 1$
Nước giải hấp (2,5ml)	$27,5 \pm 8$	$< 1,9$	$11,7 \pm 6$
Thu hồi (%)	81 ± 9	85 ± 10	84 ± 9

Ví dụ 3 – Thử nghiệm về phạm vi của phương pháp

Các phương pháp phân tích phát triển bởi công ty được phẩm cần phải được thẩm định. Phương pháp cần được thẩm định trong phạm vi từ giới hạn báo cáo tới ít nhất 120% của giới hạn kỹ thuật. Trong các thử nghiệm trước, lượng của ^{225}Ac đã được bổ sung có liên quan đến giới hạn kỹ thuật. Vì giới hạn kỹ thuật là 0,004% liên quan đến ^{223}Ra , nên xấp xỉ 600Bq của ^{225}Ac đã được bổ sung vào 15MBq ^{223}Ra . Mục đích của ví dụ 3 là nhằm để bổ sung hoạt độ phóng xạ thấp hơn hoặc cao hơn của ^{225}Ac . Lý do là nhằm để bao gồm phạm vi các lượng ^{227}Ac sẽ được sử dụng trong thẩm định. Ba thử nghiệm được tiến hành với các lượng ^{225}Ac khác nhau.

Kết quả

Tỷ lệ % thu hồi của ^{225}Ac thu được sau khi rửa giải bằng 10ml của 0,05mol/L HNO_3 là 91, 74 và 92%. Kết quả được trình bày trong bảng 7. Kết quả này cho thấy rằng, tỷ lệ thu hồi là có thể chấp nhận được ($> 70\%$) nằm trong khoảng từ 46 đến 172% của giới hạn kỹ thuật.

Bảng 7. Hoạt độ phóng xạ đo được của ^{225}Ac (Bq). Ba thử nghiệm với hoạt độ phóng xạ ^{225}Ac nằm trong khoảng từ 46 đến 172% của giới hạn kỹ thuật của ^{227}Ac . Độ sai lệch được xác định là 2σ .

	Thử nghiệm I	Thử nghiệm II	Thử nghiệm III
Mẫu thêm chuẩn ^{225}Ac	$1033,3 \pm 64$	$644,1 \pm 32$	$278,3 \pm 15$
Nước giải hấp (5ml)	$872,8 \pm 58$	$459,9 \pm 38$	$241,0 \pm 26$
Nước giải hấp (5ml)	$70,5 \pm 14$	$15,7 \pm 6$	$15,7 \pm 6$
Thu hồi (%)	91 ± 8	74 ± 7	92 ± 12

Ví dụ 4 - Xác định các điều kiện tính toán

Việc tách ^{227}Ac , ^{227}Th và ^{223}Ra được tiến hành bằng cột UTEVA và cột DGA như được mô tả trong ví dụ 1, với sự khác biệt ở chỗ, mẫu của $534 \pm 21\text{Bq}$ (2σ) ^{227}Ac được bổ sung vào cột thay vì mẫu thêm chuẩn ^{225}Ac và ^{227}Th bổ sung. Trước khi tách, mẫu được tính toán bằng bộ phát hiện HPGe và được định lượng thông qua chất con ^{227}Th của nó vì ^{227}Ac là cân bằng với chất con của nó trong mẫu này.

Kết quả

^{227}Ac được rửa giải từ cột DGA bằng 0,05mol/L HNO_3 và được tính toán tại vị trí hiệu chỉnh 5cm tính từ bề mặt bộ phát hiện trong thời gian 10000 giây sau thời gian xấp xỉ 1 và 2 ngày. Kết quả được đưa ra trong bảng 8.

Bảng 8. Kết quả từ phương pháp đo phổ tia γ về sự phát triển bên trong của ^{227}Th từ ^{227}Ac . Độ sai lệch được xác định là 2σ .

Ngày	Hoạt độ phóng xạ theo tính toán (Bq)	Hoạt độ phóng xạ đo được (Bq)	Độ lệch so với tính toán (%)
1,08	$21,0 \pm 0,8$	$21,3 \pm 1,2$	$-1,4 \pm 0,8$
2,08	$39,7 \pm 1,5$	$39,2 \pm 2,8$	$1,3 \pm 1,5$

Theo quan sát trong bảng, các sai lệch tính toán thỏa mãn ($< 7\%$, 2σ) có thể đạt được đối với mẫu được tính trong thời gian 10000 giây tại vị trí 5cm từ bộ phát hiện. Không có sự chênh lệch giữa hoạt độ phóng xạ theo tính toán và hoạt độ phóng xạ đo được.

Ví dụ 5 – Thẩm định phương pháp

Phương pháp phân tích được phát triển bởi một công ty dược phẩm cần phải được thẩm định. Thẩm định phương pháp phân tích là quy trình để khẳng định rằng, phương thức phân tích sử dụng cho thử nghiệm đặc hiệu là thích hợp cho mục đích sử dụng dự định của nó, tức là bảo đảm độ tin cậy, tính nhất quán và độ chính xác của dữ liệu phân tích. Để chứng minh khả năng áp dụng của phương pháp theo sáng chế cho các ứng dụng thương mại, phương pháp được thẩm định theo tiêu chuẩn đề cập trong tài liệu hướng dẫn ICH Harmonized Guideline. Trước khi thẩm định phương pháp hợp thức, bắt buộc cần phải cài đặt định chuẩn với các thông số thử nghiệm cần được đánh giá và các tiêu chuẩn chấp nhận thích hợp.

Phương pháp được thẩm định về độ chọn lọc, độ chính xác, độ chuẩn xác (khả năng lặp lại/ độ chính xác trung gian), độ tuyến tính, phạm vi, giới hạn phát hiện (LOD) và giới hạn định lượng (LOQ). Độ chắc chắn của phương pháp được tiến hành trong ví dụ 2 đối với các lô nhựa khác nhau và do đó, không được lặp lại trong ví dụ này.

Tài liệu hướng dẫn ICH không nói gì về các tiêu chuẩn chấp nhận đối với các thông số khác. Tuy nhiên, độ chính xác về tỷ lệ thu hồi nằm trong khoảng từ 80 đến 120% và độ chính xác $\pm 20\%$ thông thường được coi là có thể chấp nhận được. Dữ liệu này có thể áp dụng được cho các tạp chất $> 0,1\%$ so với hoạt chất. Vì tiêu chuẩn kỹ thuật về độ không tinh khiết ^{227}Ac trong hợp phần chứa ^{223}Ra -được chất clorua được thiết lập thấp ở mức $0,004\%$ so với ^{223}Ra , nên khả năng chấp nhận rộng hơn được yêu cầu.

Các mẫu của hợp phần chứa ^{223}Ra -được chất clorua được pha thêm chuẩn bằng các lượng đã biết của ^{227}Ac và ^{227}Th . Các thông số thẩm định và tiêu chuẩn chấp nhận tương ứng để thẩm định phương pháp được đưa ra trong bảng 9.

Bảng 9. Các thông số thẩm định và tiêu chuẩn chấp nhận

Thông số thẩm định		Tiêu chuẩn chấp nhận
Độ chọn lọc		Năng lượng của các tia γ của ^{227}Th được phân giải rõ ràng từ năng lượng của nuclid phóng xạ tiềm tàng có mặt trong chất gốc.
Độ chính xác về ^{227}Ac dưới dạng % thu hồi		70-130%
Khả năng lặp lại (% RSD)	60% so với tiêu chuẩn kỹ thuật (n=3)	< 30%
	100% so với tiêu chuẩn kỹ thuật (n=3)	< 30%
	140% so với tiêu chuẩn kỹ thuật (n=3)	< 30%
Độ tuyến tính, Hệ số tương quan, r		> 0,95
LOQ (Bq)		NA ¹
LOD (Bq)		NA ¹

¹NA = Không áp dụng được*Các thông số thử nghiệm*

Theo tài liệu của ICH, độ chính xác và khả năng lặp lại cần được đánh giá nhờ sử dụng tối thiểu 9 lần xác định cho tối thiểu 3 mức nồng độ bao gồm khoảng đặc hiệu (ví dụ, 3 nồng độ / 3 lần lặp). Phạm vi thẩm định khuyến cáo đối với phương pháp không tinh khiết là từ giới hạn báo cáo tối ít nhất 120% so với tiêu chuẩn kỹ thuật. Các

mẫu nằm trong khoảng từ 60 đến 140% của giới hạn kỹ thuật được chuẩn bị theo bảng 10.

Bảng 10. Tổng quan về các mẫu được sử dụng trong thẩm định phương pháp. ^{223}Ra được thêm chuẩn bằng ^{227}Ac và ^{227}Th . Hoạt độ phóng xạ ^{227}Ac nằm trong khoảng từ 60 đến 140% của giới hạn kỹ thuật.

% của tiêu chuẩn kỹ thuật	Hoạt độ phóng xạ ^{227}Ac (Bq)	Hoạt độ phóng xạ ^{227}Th (kBq)	Hoạt độ phóng xạ ^{223}Ra (MBq)	Số lần lặp lại
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

Phương pháp quy định cỡ mẫu là 15MBq. Theo tiêu chuẩn kỹ thuật, lượng của ^{227}Ac và lượng của ^{227}Th cần phải lần lượt nhỏ hơn 0,004% và nhỏ hơn 0,5% liên quan đến hoạt độ phóng xạ ^{223}Ra . Vì phạm vi thẩm định quyết định nằm trong khoảng từ 60 đến 140% của tiêu chuẩn kỹ thuật, nên các mẫu tham chuẩn của ^{227}Ac nằm trong khoảng từ 360 đến 840Bq được điều chế. Hàm lượng ^{227}Th được duy trì hằng định, tức là 75 kBq (0,5% của tiêu chuẩn kỹ thuật). Cả hai dung dịch gốc ^{227}Ac và ^{227}Th đều được tạo ra trong 4mol/L HNO_3 và hoạt độ phóng xạ lần lượt xấp xỉ 5Bq/ μL và 0,5 kBq/ μL . Để xác định hoạt độ phóng xạ chính xác của các dung dịch thêm chuẩn ^{227}Ac , đếm bằng bộ phát hiện HPGe tại vị trí 5cm trong 1000 giây được tiến hành. Thời gian đếm được chọn để thu được độ sai lệch tính toán (1 σ) xấp xỉ thấp hơn 3%, độ sai lệch này được coi là thích hợp. Việc tính toán các dung dịch gốc ^{227}Th được tiến hành tại vị trí 20cm trong thời gian 300 giây.

^{223}Ra từ ba lô hợp phần chứa ^{223}Ra -dược chất clorua được gộp lại. Sự nhiễm ^{227}Ac trong mẻ hỗn hợp được xác định. Phần phân ước 15MBq được lấy từ mẫu hỗn hợp và được phân tích theo phương pháp mô tả trong ví dụ 1. Bước này được thực

hiện để xác định xem liệu có cần tiến hành bất kỳ sự hiệu chỉnh nào đối với các kết quả ở trên do bởi sự nhiễm cơ bản của các mẫu với ^{227}Ac . Không phát hiện thấy vết của ^{227}Ac trong hợp phần chứa ^{223}Ra -dược chất clorua hỗn hợp. Do đó, không cần tiến hành bất kỳ sự hiệu chỉnh nào.

Kết quả - Độ chọn lọc

Độ chọn lọc là khả năng đo để đánh giá chất phân tích không có bất kỳ sự can thiệp nào từ các thành phần khác trong chất gốc. Tại thời điểm phân tích, các nuclit phóng xạ có mặt trong hợp phần chứa ^{223}Ra -dược chất clorua đã được tách từ ^{227}Ac theo phương pháp được trình bày trong ví dụ 1. Sự phân rã β của ^{227}Ac không tạo ra các bức xạ tia γ thích hợp để phát hiện γ . Các vết ^{223}Ra và chất con của nó có thể vẫn giữ nguyên trong mẫu sau khi tinh chế và độ chọn lọc của phương pháp được chứng minh bằng cách so sánh năng lượng của các tia γ của ^{227}Th với năng lượng của ^{223}Ra và chất con phát tia γ của nó, ^{219}Rn , ^{211}Pb và ^{211}Bi , và bằng cách chứng minh rằng, chúng được tách một cách dễ dàng và có thể nhận diện được. Tia γ sử dụng để định lượng ^{227}Th là 236,0keV, đây là dãy γ nhiều nhất của ^{227}Th (12,9%).

Năng lượng tia γ đặc trưng của ^{227}Th , ^{223}Ra và các chất con được thể hiện trong bảng 11. Phổ thu được 24 giờ sau khi tách ^{227}Ac từ hợp phần chứa ^{223}Ra -dược chất clorua được thể hiện trên Fig.5.

Bảng 11. Năng lượng tia γ của ^{223}Ra và các chất con của nó và ^{227}Th (Dữ liệu lấy từ cơ sở dữ liệu về cấu trúc hạt nhân được đánh giá (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		

Theo quan sát ở hình vẽ trên Fig.5, tia γ sử dụng trong định lượng ^{227}Th được phân biệt một cách rõ ràng và nhìn thấy được với năng lượng của các nuclit khác. Không có sự thiếp nào từ chất gốc. Phương pháp được coi là đặc hiệu và đáp ứng được tiêu chuẩn yêu cầu chấp nhận.

Kết quả - độ chính xác

Độ chính xác của phương pháp được xác định bằng cách tiến hành các thử nghiệm thu hồi hợp phần chứa ^{223}Ra -được chất clorua được pha thêm chuẩn bằng 5 mức của ^{227}Ac tại 60%, 80%, 100%, 120%, và 140% của giới hạn kỹ thuật của ^{227}Ac . Ngoài ra, các dung dịch được thêm chuẩn bằng các lượng ^{227}Th tương ứng với giới hạn kỹ thuật của ^{227}Th . Đối với các mức 60%, 100% và 140%, dung dịch được điều chế trong ba lần. Đối với mức 80% và 120%, dung dịch được điều chế một lần.

Dung dịch được phân tích như mô tả trong ví dụ 1. Mỗi một dung dịch được đo hai lần. Lần đo thứ nhất được tiến hành tại thời điểm 24 ± 1 giờ sau khi điều chế mẫu, lần đo thứ hai được tiến hành tại thời điểm 48 ± 1 giờ sau khi điều chế mẫu.

Độ chính xác dưới dạng tỷ lệ % thu hồi được xác định nhờ sử dụng hàm lượng ^{227}Ac đo được, được tính toán theo như mô tả trong phương trình 4.

$$\text{Tỷ lệ thu hồi} = \frac{\text{Hàm lượng theo tính toán}}{\text{Hàm lượng theo lý thuyết}} \times 100 \quad (4)$$

Kết quả được trình bày trong bảng 12.

Bảng 12. Kết quả về độ chính xác (dưới dạng tỷ lệ thu hồi) của phương pháp. Các mẫu nằm trong khoảng từ 60 đến 140% của giới hạn kỹ thuật của ^{227}Ac liên quan đến ^{223}Ra .

Mức [%]	Hoạt độ phóng xạ danh định của ^{227}Ac [Bq] ¹	^{227}Th sau 24 giờ [Bq] ¹	^{227}Th sau 48 giờ [Bq] ¹	Hoạt độ phóng xạ theo tính toán của ^{227}Ac [Bq] ²	Độ chênh giữa lần đo 1 và 2 [Số ngày]	Tỷ lệ thu hồi [%] 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
Tỷ lệ thu hồi trung bình [%] (n=11)						92,2
Độ lệch chuẩn tương đối của tỷ lệ thu hồi [%] (n=11)						15,5
Khoảng tin cậy (95%) của tỷ lệ thu hồi [%]						82,2-102,1

¹Độ sai lệch về hoạt độ phóng xạ (2 σ).

²Độ sai lệch kết hợp và thù hồi

Theo quan sát trong bảng 12, tỷ lệ % thu hồi riêng biệt và trung bình (n=11) tất cả đều nằm trong phạm vi tiêu chuẩn chấp nhận (70 đến 130%, xem trong bảng 9). Phương pháp được coi là đủ chính xác để xác định hàm lượng ^{227}Ac nằm trong khoảng từ 60% đến 140% của giới hạn kỹ thuật, tương ứng với 0,002% đến 0,006% của ^{227}Ac trong hợp phần chứa ^{223}Ra -được chất clorua khi đưa ra lưu hành. Bằng cách đó, đáp ứng được tiêu chuẩn yêu cầu.

Độ sai lệch về tỷ lệ thu hồi nằm trong khoảng từ 4 đến 8,7%, có thể so sánh được với 2σ trong thống kê tính toán và đó là hoạt độ phóng xạ thấp nhất phát sinh độ

sai lệch lớn nhất. Góp phần vào độ sai lệch đó là độ sai lệch về giá trị thêm chuẩn. Điều này là không phù hợp trong các phân tích các mẫu hợp phần chứa ^{223}Ra -được chất clorua “bình thường” và do đó, độ sai lệch thực là thấp hơn.

Kết quả - Độ chính xác

Khả năng lặp lại của phương pháp được xác định bằng cách tính toán độ lệch chuẩn tương đối (RSD) của 3 lần lặp lại của ^{227}Ac trong hợp phần chứa ^{223}Ra -được chất clorua ở mức khác nhau tại 60% (tương ứng với 0,002% của ^{227}Ac), 100% (0,004% của ^{227}Ac) và 140% (0,006% của ^{227}Ac) của giới hạn kỹ thuật. Đối với mỗi một mức, các dung dịch được điều chế thành ba lần và được phân tích như được mô tả trong ví dụ 1. Kết quả được trình bày trong bảng 13.

Theo quan sát trong bảng 13, độ lệch chuẩn tương đối trung bình là $\leq 30\%$ đối với cả ba mức. Phương pháp được coi là chính xác đầy đủ và đáp ứng được tiêu chuẩn yêu cầu chấp nhận (xem trong bảng 9).

Bảng 13. Kết quả về độ chính xác của phương pháp

Mức [%]	Tỷ lệ thu hồi ^{227}Ac [%]	Trung bình (n=3) [%]	RSD (n=3) [%]
60	94,0 123,2 73,3	96,8	25,9
100	107,0 94,1 101,5	100,9	6,4
140	84,7 82,0 82,4	83,0	1,7

Kết quả - Độ chính xác trung gian

Độ chính xác trung gian biểu thị những biến đổi trong phòng thí nghiệm liên quan đến, ví dụ các ngày khác nhau, người phân tích khác nhau và trang thiết bị khác nhau. Độ chính xác trung gian trong trường hợp này, được xác định liên quan đến các

ngày khác nhau. Việc tách được tiến hành ở 4 ngày khác nhau và kết quả được đưa ra trong bảng 14.

Bảng 14. Độ chính xác trung gian.

Mức [các ngày]	Hoạt độ phóng xạ đo được của Ac-227 [Bq]
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
Tỷ lệ thu hồi trung bình [%] (n=9)	93,6
RSD [%] (n=9)	16,3

Theo quan sát trong bảng 14, độ lệch chuẩn tương đối trung bình là $\leq 30\%$ đối với cả 4 ngày. Dữ liệu chứng minh rằng, kết quả từ các ngày khác nhau là có thể so sánh được và do đó, đáp ứng được tiêu chuẩn yêu cầu chấp nhận.

Kết quả - Độ tuyến tính

Độ tuyến tính là khả năng phát sinh một đáp ứng tỷ lệ thuận trực tiếp với nồng độ của chất phân tích trong một mẫu. Để chứng minh độ tuyến tính của phương pháp, mẫu với hoạt độ phóng xạ bằng $359 \pm 23\text{Bq } ^{227}\text{Ac}$ được sử dụng. Mẫu được tách theo phương thức mô tả trong ví dụ 1. Sự phát triển bên trong của ^{227}Th từ ^{227}Ac được đo 6 lần trong giai đoạn thời gian từ 1 đến 6 ngày sau khi tách. Hoạt độ phóng xạ theo lý

thuyết tương ứng được tính toán nhờ sử dụng phương trình 1. Kết quả được trình bày trong bảng 15 và biểu đồ tín hiệu được thể hiện trong hình vẽ trên Fig.6.

Bảng 15. Kết quả về độ tuyến tính của phương pháp		
Thời gian từ khi tách [Ngày]	^{227}Th theo lý thuyết [Bq]	Hoạt độ phóng xạ ^{227}Th đo được [Bq]
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	$70,6 \pm 4,5$	$67,0 \pm 3,5$
Đường hồi quy		
Độ dốc		0,8629
Đoạn chắn [Bq]		5,4606
Hệ số tương quan (r)		0,9797

Đường cong độ tuyến tính được đo bằng hoạt độ phóng xạ ^{227}Th nằm trong khoảng từ 17 đến 67Bq. Phạm vi này bao gồm hoạt độ phóng xạ ^{227}Th mà hoạt độ này được đo từ khi phân rã ^{227}Ac ở các mức tiêu chuẩn kỹ thuật nằm trong khoảng từ 78 đến 156% (100% thu được hoạt độ phóng xạ 21,9Bq sau 24 giờ và 42,9Bq sau 48 giờ, xem trong bảng 1). Hoạt độ phóng xạ ^{227}Th theo tính toán được vẽ đồ thị ở dạng hàm về hoạt độ phóng xạ ^{227}Th theo lý thuyết. Hệ số tương quan được xác định là $r = 0,98$ và cũng ở trên tiêu chuẩn chấp nhận ($\geq 0,95$). Phương pháp có được đáp ứng tuyến tính và đáp ứng được yêu cầu (xem trong bảng 9).

Kết quả - Phạm vi

Phương pháp được thẩm định trong phạm vi đặc trưng về hàm lượng ^{227}Ac nằm trong khoảng từ 0,002% đến 0,006% liên quan đến ^{223}Ra về hoạt độ phóng xạ (Bq). Độ tuyến tính, độ chính xác và độ chuẩn xác của phương pháp được chứng minh trong phạm vi lượng ^{227}Ac như liệt kê trong bảng 16.

Bảng 16. Phạm vi thử nghiệm về độ tuyến tính, độ chính xác và độ chuẩn xác của phương pháp

Các đặc trưng thẩm định		^{227}Ac
		[%]
Độ tuyến tính	từ 0,003% đến 0,006%	
Độ chính xác	từ 0,002% đến 0,006%	
Độ chính xác	0,002%, 0,004%, và 0,006 %	

Kết quả - Giới hạn định lượng và Giới hạn phát hiện

Phần thẩm định chính thức của phương pháp đó là xác định giới hạn phát hiện (LOD) và giới hạn định lượng (LOQ). Giới hạn của trống (LOB) là nồng độ chất phân tích biểu kiến cao nhất kỳ vọng được phát hiện khi các bản sao của mẫu trống không chứa chất phân tích được thử nghiệm. LOD là nồng độ chất phân tích thấp nhất có thể khác biệt một cách chắc chắn với LOB và tại đó, việc phát hiện có thể thực hiện được. LOQ là lượng thấp nhất có thể định lượng với độ chính xác và độ chuẩn xác thích hợp

đầy đủ (và được chọn trước). Đỉnh γ , 236keV, đỉnh này là đỉnh ^{227}Th nhiều nhất, được sử dụng để định lượng sự phát triển bên trong của ^{227}Th từ ^{227}Ac . LOD và LOQ được xác định như được mô tả nhờ sử dụng các phương trình:

$$LOD = 2,71 + 3,29(B(1 + \frac{n}{2m})^{\frac{1}{2}}) \quad (5)$$

$$LOQ = 50(1 + (1 + \frac{nB}{25m})^{\frac{1}{2}}) \quad (6)$$

trong đó:

n = Số kênh ở vùng đỉnh

m = Số kênh sử dụng trong đánh giá cơ sở

B = Hiệu chỉnh cơ sở

LOD và LOQ theo tính toán từ các phương trình 5 và 6 được xác định bằng số đếm và hoạt độ phóng xạ tương ứng (Bq) được tính toán nhờ sử dụng phương trình sau:

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

A_E : Hoạt độ phóng xạ tính bằng Bq của nuclid dựa vào đỉnh γ có năng lượng E

N_E : diện tích đỉnh rõ ràng của đỉnh γ tại năng lượng E (đếm)

ε_E : hiệu suất phát hiện tại năng lượng E

γ : tần xuất phát xạ

t : thời gian đếm

LOD được tính toán là 1,8Bq. Giá trị này tương ứng với 8% của giới hạn kỹ thuật khi sự phát triển bên trong sau 24 giờ từ 100% tiêu chuẩn kỹ thuật (600Bq) tương ứng với 22Bq. Phương pháp thích hợp để phát hiện hàm lượng ^{227}Ac 0,0003% (LOD). LOQ được tính toán là 7Bq của ^{227}Th , giá trị này tương ứng với 32% của giới hạn kỹ thuật. Phương pháp thích hợp để định lượng hàm lượng ^{227}Ac 0,0013% (LOQ).

Tóm tắt các kết quả thẩm định được trình bày trong bảng 17. Độ chính xác và độ chuẩn xác được đánh giá trên các dung dịch mẫu được chất được thêm chuẩn với hoạt độ phóng xạ ^{227}Ac nằm trong khoảng từ 60 đến 140% của giới hạn kỹ thuật. 100% giới hạn kỹ thuật tương ứng với 0,004% ^{227}Ac liên quan đến ^{223}Ra .

Bảng 17. Tóm tắt các kết quả thẩm định

Các thông số thẩm định		Các mẫu (% của tiêu chuẩn kỹ thuật)	Tiêu chuẩn chấp nhận	Kết quả
Độ chính xác dưới dạng tỷ lệ % thu hồi (trung bình, n=11)		Các mẫu thêm chuẩn từ 60 đến 140%	70-130%	92,2%
Hệ số tương quan, r		Các mẫu từ 78 đến 156%	>0,95	0,98
Khả năng lặp lại (% RSD)	60% của tiêu chuẩn kỹ thuật (n=3)	Các mẫu thêm chuẩn (60%)	< 30%	25,9%
	100% của tiêu chuẩn kỹ thuật (n=3)	Các mẫu thêm chuẩn (100%)	< 30%	6,4%
	140% của tiêu chuẩn kỹ thuật (n=3)	Các mẫu thêm chuẩn (140%)	< 30%	1,7%
LOQ (Bq)		Các mẫu thêm chuẩn	NA	7
LOD (Bq)		Các mẫu thêm chuẩn	NA	2

Theo quan sát trong bảng 17, LOD bằng 2Bq và LOQ bằng 7Bq. Các giá trị này lần lượt tương ứng với xấp xỉ 8% và 32% của giới hạn kỹ thuật. Việc nghiên cứu về tính đặc hiệu chứng minh rằng, năng lượng tia γ để định lượng ^{227}Th từ ^{227}Ac được phân giải rõ ràng với năng lượng tia γ can thiệp. Không có sự can thiệp nào từ chất gốc.

Tất cả mọi thông số thẩm định đều đáp ứng các tiêu chuẩn chấp nhận xác định trước. Phương pháp được coi là thích hợp cho mục đích sử dụng dự định của nó.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Phương pháp định lượng ^{227}Ac trong hợp phần chứa ^{223}Ra , phương pháp này bao gồm các bước:

(i) đưa hợp phần chứa ^{223}Ra này qua cột chiết pha rắn thứ nhất A, trong đó cột A này bao gồm nhựa đặc hiệu thori;

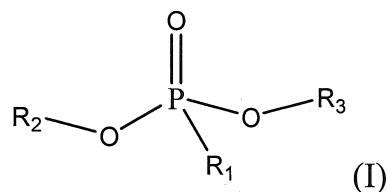
(ii) đưa nước giải hấp của cột A qua cột chiết pha rắn thứ hai B, trong đó cột B này bao gồm nhựa đặc hiệu actini; và

(iii) thu hồi ^{227}Ac hấp thụ lên nhựa ở cột B và xác định lượng của nó.

2. Phương pháp theo điểm 1, trong đó nhựa đặc hiệu thori bao gồm dung môi chiết phosphonat, tốt hơn là dung môi chiết alkyl phosphonat.

3. Phương pháp theo điểm 2, trong đó dung môi chiết phosphonat là dung môi chiết alkyl phosphonat.

4. Phương pháp theo điểm 1, trong đó nhựa đặc hiệu thori bao gồm dung môi chiết dialkyl alkyl phosphonat có công thức I:

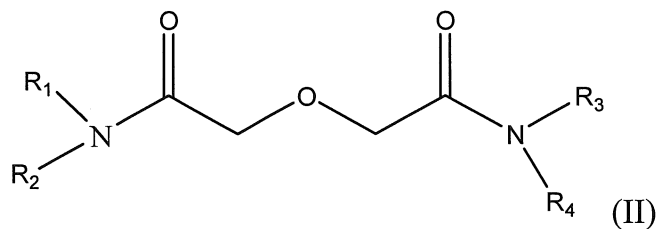


trong đó, mỗi một $\text{R}_1\text{-R}_3$ độc lập là nhóm $\text{C}_3\text{-C}_8$ alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh.

5. Phương pháp theo điểm 4, trong đó dung môi chiết dialkyl alkyl phosphonat là dung môi chiết dipentyl pentylphosphonat.

6. Phương pháp theo điểm 1, trong đó nhựa đặc hiệu actini bao gồm dung môi chiết diglycolamit.

7. Phương pháp theo điểm 1, trong đó nhựa đặc hiệu actini bao gồm dung môi chiết tetra-alkyl diglycolamit có công thức II:



trong đó R_1 - R_4 độc lập là nhóm C_3 - C_{12} alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh.

8. Phương pháp theo điểm 7, trong đó dung môi chiết tetra-alkyl diglycolamit là dung môi chiết N,N,N',N'-tetra-n-octyldiglycolamit (DGA).

9. Phương pháp theo điểm 1, trong đó cột A và cột B được bố trí theo từng dãy.

10. Phương pháp theo điểm 1, trong đó dung môi rửa giải được sử dụng trong cả hai cột A và B bao gồm dung dịch nước axit nitric.

11. Phương pháp theo điểm 1, trong đó việc thu hồi ^{227}Ac trong bước (iii) đạt được bằng cách rửa cột B bằng dung dịch nước axit.

12. Phương pháp theo điểm 11, trong đó thể tích rửa của nước axit nằm trong khoảng từ 16 đến 400 lần thể tích của cột B.

13. Phương pháp theo điểm 12, trong đó thể tích rửa của nước axit nằm trong khoảng từ 40 đến 200 lần thể tích của cột B.

14. Phương pháp theo điểm 1, trong đó việc xác định trong bước (iii) đạt được bằng phương pháp đo phổ γ thông qua sự phát triển bên trong và sự phát hiện chất con ^{227}Th .

15. Phương pháp theo điểm 1, phương pháp này bao gồm các bước:

- (i) bổ sung một thể tích của hợp phần chứa ^{223}Ra tương ứng với hoạt độ phóng xạ đã biết của ^{223}Ra vào thể tích tương đương của axit nitric;
- (ii) chuyển mẫu từ bước (ii) sang đầu vào của cột chiết pha rắn thứ nhất A bao gồm nhựa đặc hiệu thori được bố trí theo từng dãy với cột chiết pha rắn thứ hai B bao gồm nhựa đặc hiệu actini;
- (iii) đưa mẫu này qua cả hai cột A và B;

- (iv) rửa cả hai cột bằng axit nitric với lượng từ 20 đến 100 lần thể tích kết hợp của hai cột;
- (v) tách cột A ra khỏi cột B;
- (vi) rửa cột B bằng axit nitric với lượng gấp 40 đến 200 lần thể tích của nó;
- (vii) rửa cột B bằng axit nitric với lượng gấp 40 đến 200 lần thể tích của nó ở nồng độ thấp hơn nồng độ sử dụng trong bước (vi); và
- (viii) xác định lượng ^{227}Ac có mặt trong nước giải hấp từ cột B thu được ở bước (vii).

16. Phương pháp theo điểm 15, trong đó việc xác định trong bước (viii) đạt được bằng phương pháp đo phổ γ thông qua sự phát triển bên trong và sự phát hiện chất con ^{227}Th .

17. Phương pháp theo điểm 15, trong đó axit nitric ở bước (iv) và (vi) là axit nitric 4 mol/L.

18. Phương pháp theo điểm 15, trong đó axit nitric ở bước (vii) là axit nitric 0,05 mol/L.

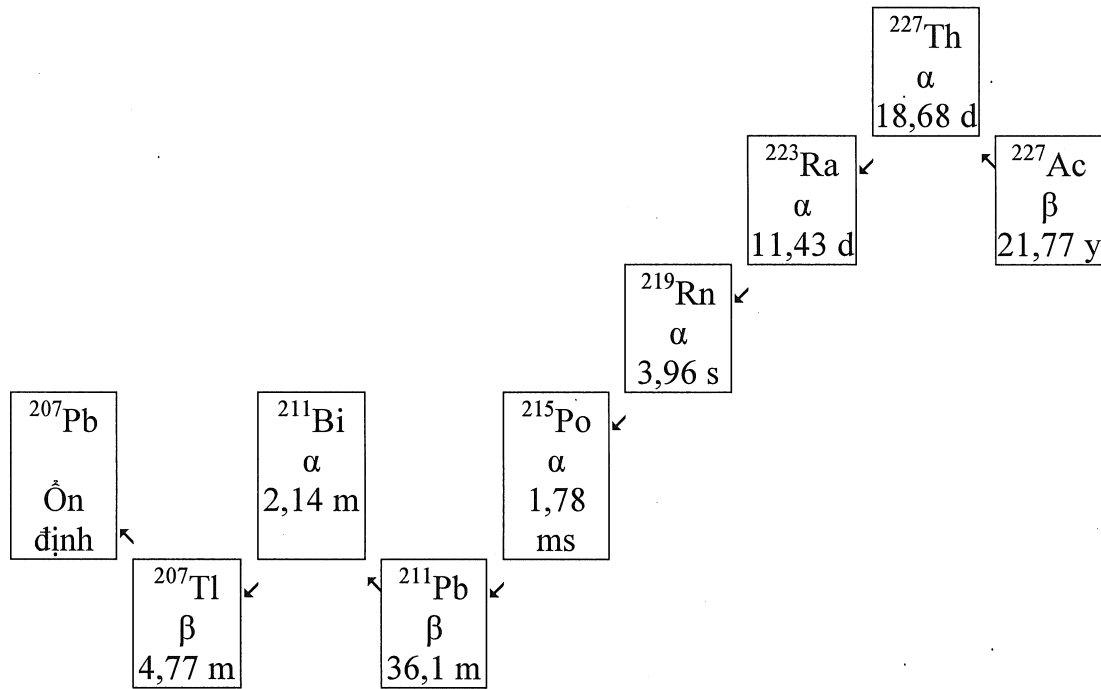


Fig.1. Sơ đồ phân rã của ^{227}Ac thành ^{207}Pb ổn định. Các nhánh với tần suất dưới 2% được bỏ qua.

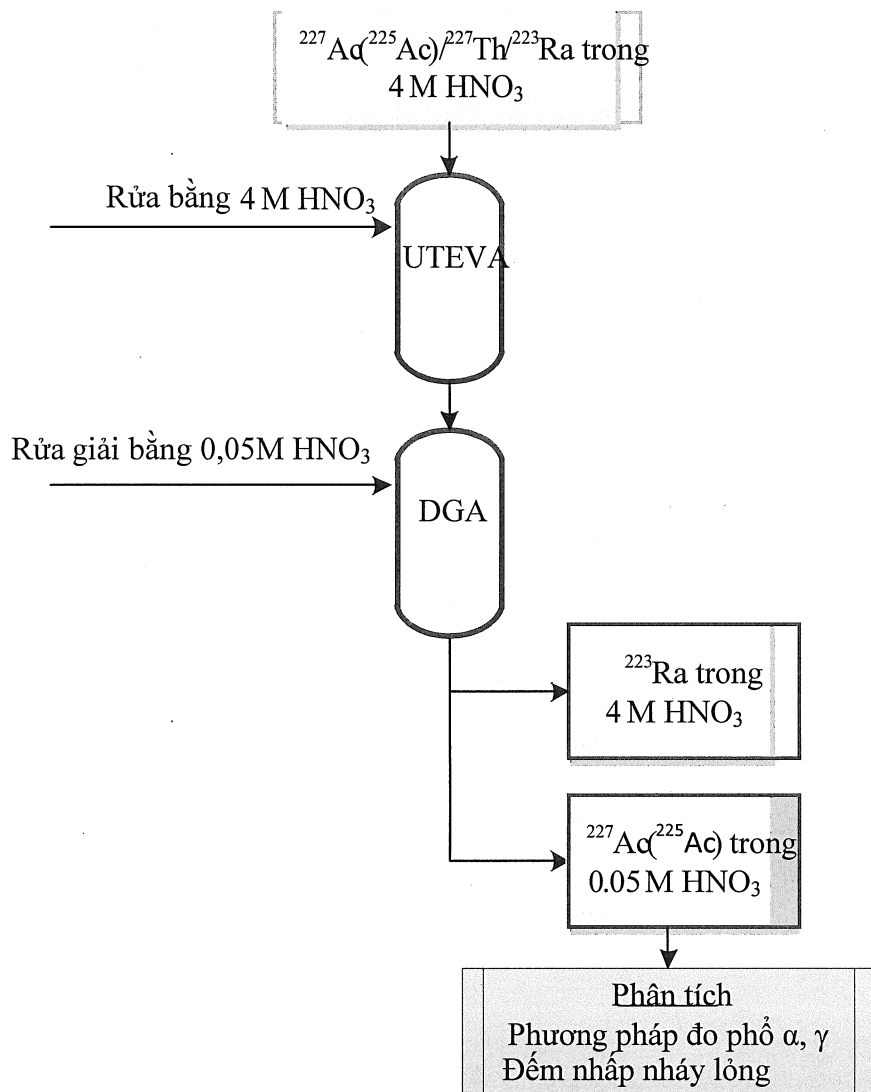


Fig.2. Lưu đồ quy trình tách và tinh chế actini, thori và radi sử dụng phương pháp theo sáng chế - bước chiết được thể hiện sử dụng nước HNO_3 có các nồng độ cụ thể chỉ mang tính ví dụ.

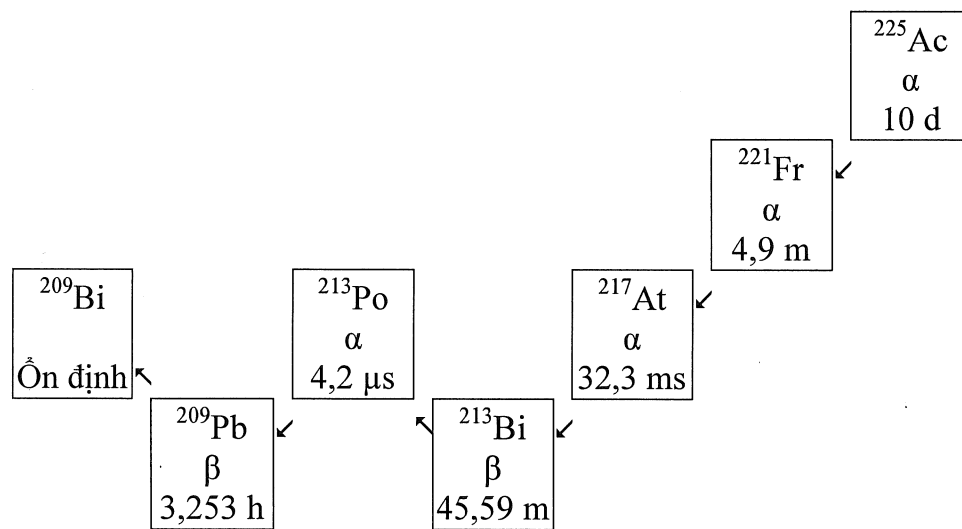


Fig.3. Sơ đồ phân rã của ^{225}Ac và chất con nuclit phóng xạ thành ^{209}Bi ổn định.

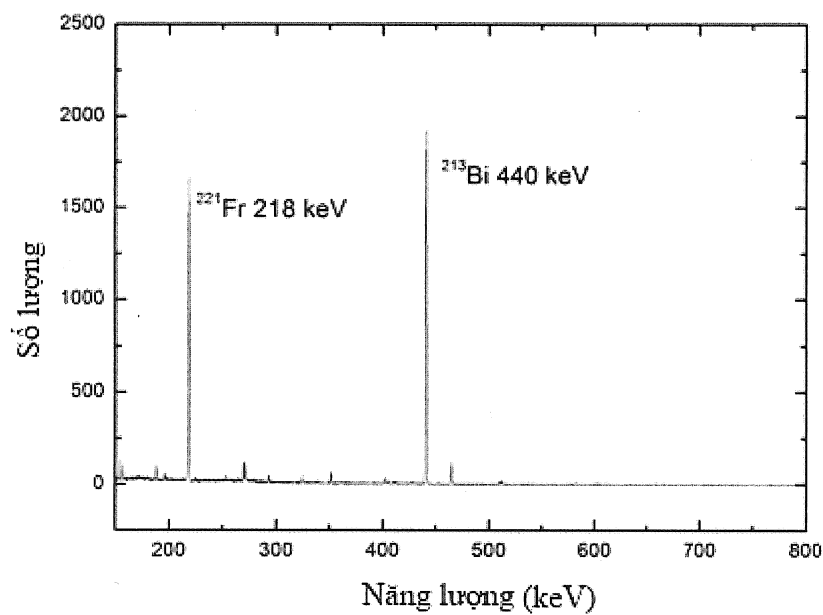


Fig.4. Phổ γ HPGe của các ^{225}Ac con ^{221}Fr và ^{213}Bi

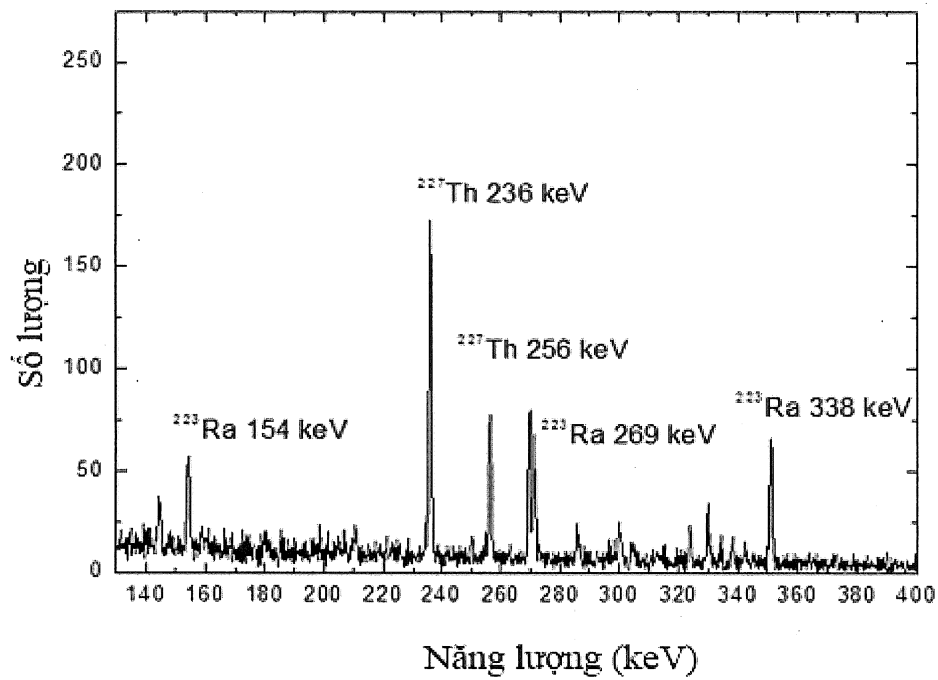


Fig.5. Phổ γ HPGe của sự phát triển bên trong của ^{227}Th từ ^{227}Ac 24 giờ sau khi tách từ hợp phần chứa ^{223}Ra -dược chất clorua

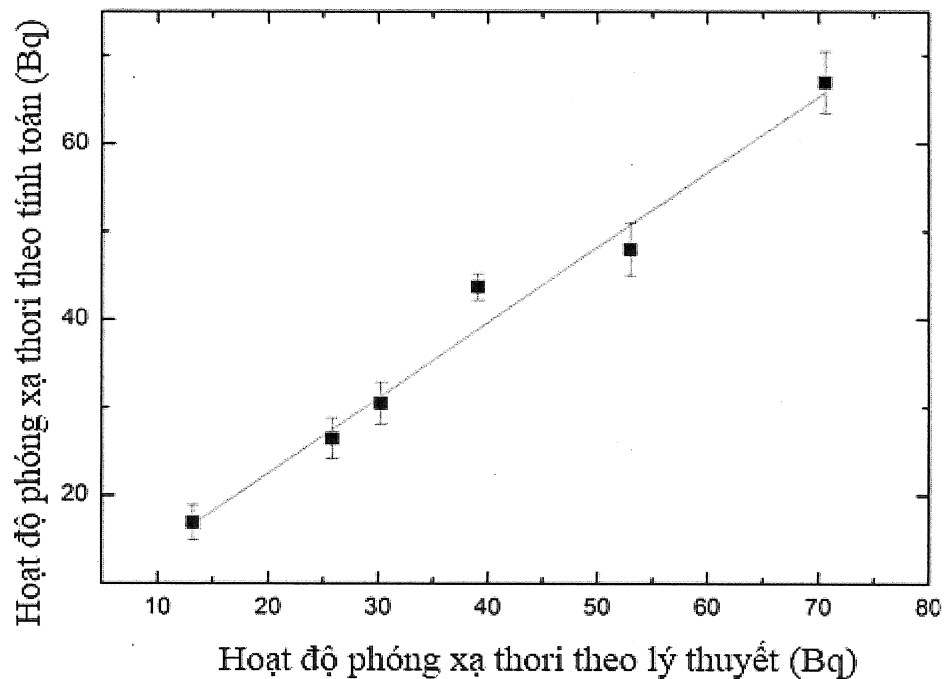


Fig.6. Độ tuyến tính của lượng ^{227}Th theo tính toán so với theo lý thuyết trong ^{223}Ra dược chất clorua.