



**УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ  
ПРИРОДНО-МАТЕМАТИЧКИ ФАКУЛТЕТ**

**мр Ђорђе Ж. Петровић**

**БИОСПЕЦИЈАЦИЈА ИТРИЈУМ(III)-ЈОНА И  
ЊЕГОВИХ РАДИОФАРМАЦЕУТИКА**

**Докторска дисертација**

**Крагујевац, 2016.**



**УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ  
ПРИРОДНО-МАТЕМАТИЧКИ ФАКУЛТЕТ**

**мр Ђорђе Ж. Петровић**

**БИОСПЕЦИЈАЦИЈА ИТРИЈУМ(III)-ЈОНА И  
ЊЕГОВИХ РАДИОФАРМАЦЕУТИКА**

**Докторска дисертација**

**Крагујевац, 2016.**



## ИДЕНТИФИКАЦИОНА СТРАНИЦА ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ

### ***I. Аутор***

Име и презиме: Ђорђе Ж. Петровић

Датум и место рођења: 18.11.1968. Пирот

Садашње запослење: Институт за нуклеарне науке „Винча“, Лабораторија за радиоизotope, Винча

### ***II. Докторска дисертација***

Наслов: „Биоспецијација итријум(III)-јона и његових радиофармацеутика“

Број страница: 225

Број слика: 72 у тексту и 11 у прилогу

Број табела: 30 у тексту и 19 у прилогу

Број библиографских података: 169

Установа и место где је рад израђен: Природно математички факултет (ПМФ), Крагујевац; Институт за нуклеарне науке „Винча“, Лабораторија за радиоизotope, Винча

Научна област (УДК): Аналитичка хемија (543)

Ментор: др Предраг Ђурђевић

### ***III. Оцена и одбрана***

Датум пријаве теме: 12.11.2013. године.

Број одлуке и датум прихватања докторске дисертације:

-Одлука ПМФ-а, Универзитета у Крагујевцу број 800/XI-2 од 17.10.2013. године

-Одлука Стручног већа за Природно математичке науке Универзитета у Крагујевцу број IV-01-605/12 од 12.11.2013. године

Комисија за оцену подобности теме и кандидата:

-Одлука ПМФ-а, Универзитета у Крагујевцу број 510/XV-2 од 28.08.2013. године

1. др Предраг Ђурђевић, редовни професор ПМФ-а у Крагујевцу, н.о. аналитичка и неорганска хемија
2. др Дивна Ђокић, научни саветник Института за нуклеарне науке „Винча“ у Београду, н.о. хемија
3. др Драган Манојловић, ванредни професор Хемијског факултета у Београду, н.о. аналитичка хемија

Комисија за оцену и одбрану докторске дисертације:

-Одлука ПМФ-а, Универзитета у Крагујевцу број 1260/XI-1 од 23.12.2015. године

1. др Предраг Ђурђевић, редовни професор ПМФ-а у Крагујевцу, н.о. аналитичка и неорганска хемија
2. др Дивна Ђокић, научни саветник Института за нуклеарне науке „Винча“ у Београду, н.о. хемија
3. др Драган Манојловић, редовни професор Хемијског факултета у Београду, н.о. аналитичка и неорганска хемија
4. др Љубинка Јоксовић, доцент ПМФ-а у Крагујевцу, н.о. аналитичка хемија

Датум одбране дисертације: \_\_\_\_ . \_\_\_\_ . 2016. године



*Ова дисертација је урађена у Институту за нуклеарне науке „Винча“ и у Институту за Хемијске науке Природно-математичког факултета у Крагујевцу.*

*Захваљујем се др Предрагу Ђурђевићу, руководиоцу ове дисертације, на помоћи указаној у току израде овог рада.*

*Др Драгану Манојловићу се захваљујем на корисним сугестијама које су ми олакшале израду дисертације.*

*Др Љубинки Јоксовић и др Дивни Ђокић се захваљујем на пажљиво прочитаном раду и сугестијама током писања дисертације.*

*Ивану Јаковљевићу се захваљујем на помоћи у практичном раду.*

*Др Ксенији Кумрић и др Татјани Петровић Тртић се захваљујем на помоћи приликом добијања итријума мембранском екстракцијом.*

*Захваљујем се сарадницима Института за нуклеарне науке „Винча“ који су ми помогли при инструменталним мерењима.*



## СПИСАК ОЗНАКА:

$a$	емпиријска константа која зависи од природе метала
АТМР	аминотрис(метиленфосфонатна киселина)
$a_{ox}$	активитет оксидованог облика
$a_{red}$	активитет редукованог облика
$\alpha$ -НІВ	$\alpha$ -хидроксибутират
$\alpha_n$	фракција поједине врсте у раствору
$b$	емпиријска константа која зависи од природе лиганда
$\beta^+$	позитрон
$\beta_t$	термодинамичка константа равнотеже
$\beta_n$	кумулятивна константа стабилности
СМРО	карбамоилметилфосфин оксид (Carbamoyl methyl phosphine oxide)
$C_M$	концентрација металног јона
$C_L$	концентрација лиганда
$C_D^{pot}$	почетна моларна концентрација металног јона донорској фази
$D_M$	Коефицијенти расподеле метала
ДОТА	1,4,7,10-тетраазоциклододекан-1,4,7,10-тетрасирћетна киселина
ДОТАТАТЕ	ДОТА <sup>0</sup> -Tyr <sup>3</sup> -Thr <sup>8</sup> -octreotide
ДТРА	диетилентриаминпентасирћетна киселина
ДТРМР	диетилентриаминтетраметилен-фосфонска киселина
ДОТМР	1,4,7,10-циклододецил-тетраамин-тетраметилен-фосфонска киселина
ЕССЕС	(Evaluation of Constituent Concentrations in Large Equilibrium Systems) компјутерски програм за моделирање у крвној плазми
ДЕНРА	ди-(2-етилхексил) фосфорна киселина, ((C <sub>8</sub> H <sub>17</sub> O) <sub>2</sub> PO <sub>2</sub> H)
ДТА	диференцијална термална анализа
ДСС	диференцијалана скенирјућа калориметрија
ЕС	електронски захват (electron capture)
ЕДТА	етилендиаминтетрасирћетна киселина
ЕДТМР	етилендиаминтетраметиленфосфитна киселина
ЕМС	електромоторна сила
$E^o$	константа која у себи садржи стандардни потенцијал електроде
$E_j$	дифузиони потенцијал
$\varepsilon$	порозност мембране
$E$	ефикасност екстракције
$E_R$	ефикасност уклањања
$f_H$	коефицијент активности водоничног јона



$f$	коефицијент активности
$\Delta G$	промена слободне Гибсове енергије
Gly	глицин
HDEHP	бис-(2-етилхексил)-фосфат
HPLC	течна хроматографија под високим притиском
HF	шупља мембрана (енгл. hollow fiber)
$I$	јонска јачина
ICP	индукована куплована плазма
JESS, IUPAC, NIST	базе података
$K_n$	сукцесивна констата стабилности
KSM-17	2-етилхексил-2-етилхексил-фосфитна киселина
LLE	течно-течна екстракција (енгл. liquid-liquid extraction)
LFER	линеарна корелација слободних енергија (енгл. Linear Free Energy Relationship)
M	меморијски ефекат
$ML_i$	комплекс метала са лигандом
NTMFs	Микрофилтери (Nuclear track micro filters)
NTMP	нитрилометиленфосфитна киселина
$n$	лигандни број
$\bar{n}$	средњи лигандни број
$n_A$	број молова металног јона у акцептору
$n_D$	број молова металног јона у доворској фази
$n_D^{pol}$	почетни број молова металног јона у доворској фази
PET	позитронска емисиона томографија
POT	потенциометрија
PTFE	поли(тетрафлуороетен)
PE	полиетилен
PP	полипропилен
$p$	притисак
$Q_A$	брзина протока акцептора
$Q_D$	брзина протока донора
SLM	импрегнирана течна мембрана (енгл. supported liquid membrane extraction)
SIT	специфична теорија јонске интеракције
TBP	трибутилфосфат
TGA	термогравиметријска анализа
$T$	термодинамичка температура
$T_{1/2}$	полувреме распада
$t_R$	ретенционо време
UV	ултраљубичаста спектроскопија
YREE	итријум и ретке земље - (yttrium rare earth elements)

YAS	$Y_2O_3-Al_2O_3-SiO_2$ (микросфере)
YSZ	итријумом стабилисани цирконијум
YBCO	итријум-баријум-бакар оксид
ZTT	завршна тачка титрације
ZKE	засићена каломелова електрода
$\omega$	Сепарациони фактор



## СПИСАК СЛИКА

Бр. и назив слике	стр.
Слика 1. Бифункционални хелатори који се најчешће користе у нуклеарној медицини	15
Слика 2. Распоред кисеоничних и азотних атома у равнима и њихова релативна удаљеност	15
Слика 3. Молекуларна структура $\text{Na}[\text{Y}(\text{H}_2\text{O})(\text{DOTA})]$ показује квадратно антрипризматичну геометрију гледано кроз кристалографску x-осу	16
Слика 4. Бифункционални хелати за радиообележавање биомолекула са итријумом	17
Слика 5. Алфа вредности у зависности од рН за фосфорну киселине ( $\text{H}_3\text{PO}_4$ )	24
Слика 6. Гранов дијаграм за потенциометријску титрацију $4,26 \cdot 10^{-4} \text{ mol dm}^{-3} \text{ HCl}$ са $0,0982 \text{ mol dm}^{-3} \text{ NaOH}$ .	30
Слика 7. Одређивање $E^\circ$ стаклене електроде	31
Слика 8. Пример Жобове методе	32
Слика 9. Схематски приказ термоваге	36
Слика 10. Схема класичне ДТА апаратуре	36
Слика 11. Генерисање сигнала код SEM-а	38
Слика 12. Схема електронског микроскопа	39
Слика 13. Прицип рада ESI MS	41
Слика 14. Схема масеног спектроскопа	43
Слика 15. Електролитичка ћелија за потенциометријску титрацију	49
Слика 16. а) Схематски приказ експерименталног дела SLM екстракције, б) Схематски приказ рада контактора.	53
Слика 17. Електрохемијска ћелија за добијање $^{90}\text{Y}$	54
Слика 18. Титрациона крива $0,5 \text{ mmol dm}^{-3}$ , $1 \text{ mmol dm}^{-3}$ , $3 \text{ mmol dm}^{-3}$ , $5 \text{ mmol dm}^{-3}$ и $10 \text{ mmol dm}^{-3} \text{ YCl}_3$ са $0,1 \text{ mmol dm}^{-3} \text{ NaOH}$ на температури $310 \pm 0,5 \text{ K}$ у присуству $0,15 \text{ mol dm}^{-3} \text{ NaCl}$ .	59
Слика 19. Гранов дијаграм за титрацију $1 \text{ mM Y(III)}$ у $0,15 \text{ M NaCl}$ са $1,0000 \text{ M NaOH}$ (а) заједно са графичким приказом одређивања $E^\circ$ и $k_{\text{H}}$ (б).	60
Слика 20. Зависност хидроксилног броја $z_{\text{Y}}$ од рН при хидролизи $\text{Y(III)}$ јона у $0,15 \text{ mol dm}^{-3} \text{ NaCl}$ , $T = 310 \text{ K}$	61
Слика 21. ESI MS спектар хидролизе $\text{Y(III)}$ -јона концентрације $1 \text{ mmol dm}^{-3}$ на рН 5,48 снимљен у позитивном моду	62
Слика 22. ESI MS спектар хидролизе $\text{Y(III)}$ -јона концентрације $5 \text{ } \mu\text{mol dm}^{-3}$ на рН 2,63 снимљен у позитивном моду	62
Слика 23. ESI MS спектар хидролизе $\text{Y(III)}$ -јона концентрације $1 \text{ mmol dm}^{-3}$ на рН 4,84 снимљен у позитивном моду	62
Слика 24. ESI MS спектар хидролизе $\text{Y(III)}$ -јона концентрације $5 \text{ } \mu\text{mol dm}^{-3}$ на рН 6,21 снимљен у позитивном моду	63
Слика 25. ESI MS спектар хидролизе $\text{Y(III)}$ -јона концентрације $5 \text{ } \mu\text{mol dm}^{-3}$ на рН 2,63 снимљен у негативном моду са конусом од 70 V	63

<b>Слика 26.</b>	ESI MS спектар хидролизе Y(III)-јона концентрације $5 \mu\text{mol dm}^{-3}$ на pH 5,34 снимљен у негативном моду	63
<b>Слика 27.</b>	ESI MS спектар хидролизе Y(III)-јона концентрације $5 \mu\text{mol dm}^{-3}$ на pH 6,21 снимљен у негативном моду	64
<b>Слика 28.</b>	SEM – микрографија талога Y(III)-хидроксида добивених таложењем помоћу NaOH	65
<b>Слика 29.</b>	SEM – микрографија талога Y(III)-хидроксида добивених таложењем помоћу NaOH у аутоклаву	66
<b>Слика 30.</b>	Дифрактограм праха талога итријум-хидроксида добивеног таложењем помоћу урее	67
<b>Слика 31.</b>	Дифрактограм праха талога итријум-хидроксида добивеног таложењем помоћу натријум-хидроксида у аутокаву	67
<b>Слика 32.</b>	Дифрактограм праха талога итријум-хидроксида добивеног таложењем помоћу натријум-хидроксида у аутокаву и жареног на 1073 K	68
<b>Слика 33.</b>	TG и DSC криве за Y(OH) <sub>3</sub> који је добијен таложењем помоћу NaOH и урее	69
<b>Слика 34.</b>	Инфрацрвени спектар талога добијеног хиротермалним таложењем на собној температури	69
<b>Слика 35.</b>	Инфрацрвени спектар талога добијеног таложењем са уреом	70
<b>Слика 36.</b>	IR спектар талога Y(OH) <sub>3</sub> након жарења	70
<b>Слика 37.</b>	Потенциометријска титрација DTPA раствором NaOH у $0,15 \text{ mol dm}^{-3}$ NaCl на 310 K	71
<b>Слика 38.</b>	Зависност титрационог параметра, $\bar{\alpha}$ , од pH током комплексирања Y(III) - DTPA система у $0,15 \text{ mol dm}^{-3}$ NaCl средини на $(310,0 \pm 0,5 \text{ K})$ за концентрационе односе $[\text{Y}^{3+}]_0 : [\text{DTPA}] = 1:1$ и $1:2$	72
<b>Слика 39.</b>	Спектар DTPA у ESI+, у опсегу од 10 до 500 Da	73
<b>Слика 40.</b>	DTPA у ESI- моду, у опсегу од 10 до 1000 Da	73
<b>Слика 41.</b>	Спектар YCl <sub>3</sub> и DTPA у 0,05 % HCl, ESI- моду	74
<b>Слика 42.</b>	Спектар MS/MS DOTA у ESI+ моду	74
<b>Слика 43.</b>	Спектар смеше YCl <sub>3</sub> и DOTA у ESI- моду	74
<b>Слика 44.</b>	Потенциометријска титрација смеше Y(III)-јона и ципрофлоксацина раствором NaOH у $0,15 \text{ mol dm}^{-3}$ NaCl на 310 K	75
<b>Слика 45.</b>	ESI-MS спектар раствора Y-CPFX (pH=5.5, $[\text{Y}^{3+}] = 0.01 \text{ mmol dm}^{-3}$ , $[\text{CPFX}] = 0.03 \text{ mmol dm}^{-3}$ )	76
<b>Слика 46.</b>	Зависност концентрације Y(III) од времена у донорској (а) и акцепторској фази (б) при различитим брзинама протока	79
<b>Слика 47.</b>	Зависност концентрације Y(III) од времена у донорској (а) и акцепторској (б) фази при различитим брзинама протока акцептора	80
<b>Слика 48.</b>	Радиоактивни распад <sup>90</sup> Y добијеног електрохемијском сепарацијом у трајању од 700 часова; а) линеарна и б) логаритамска зависност	82
<b>Слика 49.</b>	Стронцијум – итријум у равнотежи: а) инстант танкослојна хроматографија и б) папирна хроматографија	83
<b>Слика 50.</b>	Контрола квалитета итријума добивеног електролизом: а) инстант танкослојна хроматографија и б) папирна хроматографија	84
<b>Слика 51.</b>	HPLC радиохроматограм за <sup>90</sup> Y-DOTATATE: а) након 15 миута од обележавања и б) 24 сата након обележавања	85

<b>Слика 52.</b>	TG-DTG-DSC криве разлагања $Y(OH)_3$ који је таложен помоћу NaOH	94
<b>Слика 53.</b>	Зависност средњег протонског броја $\bar{n}_H$ од рН за концентрације $1 \text{ mmol dm}^{-3}$ и $2 \text{ mmol dm}^{-3}$ ДТРА ( $\mu = 0,15 \text{ M NaCl}$ , $T = 310,3 \text{ K}$ )	98
<b>Слика 54.</b>	Зависност средњег лигандног броја $\bar{n}$ од $p[DТРА]$ , $\mu = 0,15 \text{ M NaCl}$ , $T = 310 \text{ K}$	100
<b>Слика 55.</b>	Крива формирања за систем Y(III)-CPFX. $C_Y = 1 \text{ mmol dm}^{-3}$ , $C_{CPFX} = 1, 2$ и $3 \text{ mmol dm}^{-3}$ ( $\mu = 0,15 \text{ M NaCl}$ , $T = 310 \text{ K}$ )	104
<b>Слика 56.</b>	Временска зависност параметара ефикасности $E$ ( $\square$ ), $E_R$ ( $\blacksquare$ ) и $M$ ( $\circ$ ) у SLM екстракционом систему са рециркулационом воденом фазом	109
<b>Слика 57.</b>	Зависност параметара ефикасности $E$ ( $\square$ ), $E_R$ ( $\blacksquare$ ) и $M$ ( $\circ$ ) у SLM екстракционом систему са рециркулационим воденим фазама	109
<b>Слика 58.</b>	Одређивање рН вредности на којима отпочиње таложење екстраполацијом платоа на кривој $a$ -рН	114
<b>Слика 59.</b>	Допринос $\Delta Z_M$ за врсту $Y(OH)_2$	120
<b>Слика 60.</b>	Дистрибуциони дијаграм хидролитичких комплекса Y(III)-јона у $0,15 \text{ mol dm}^{-3}$ NaCl на $310,0 \pm 0,5 \text{ K}$	120
<b>Слика 61.</b>	Дистрибуциони дијаграм ДТРА у $0,15 \text{ mol dm}^{-3}$ NaCl на $310,0 \pm 0,5 \text{ K}$	125
<b>Слика 62.</b>	Одређивање константе стабилности Бјерумовом методом полуталасног потенцијала, $\log \frac{\bar{n}}{1-\bar{n}} / \log[DТРА]$	126
<b>Слика 63.</b>	Дистрибуциони дијаграм комплекса Y(III)-ДТРА у $0,15 \text{ mol dm}^{-3}$ NaCl на $310,0 \pm 0,5 \text{ K}$	127
<b>Слика 64.</b>	Структура комплекса Y-ДТРА. Тродимензионални приказ: црвене куглице представљају киосеоничне атоме, плаве – атоме азота, сиве – атоме угљеника	128
<b>Слика 65.</b>	Структура комплекса итријума са DOTA добијених ESI MS техником. а) приказ јона $[DOTA + Y^{3+} - 4H^+]^-$ и б) приказ јона добијеног цепањем $[DOTA + Y^{3+} - 4H^+ - C_2H_2]^-$ .	130
<b>Слика 66.</b>	Дистрибуциони дијаграм комплекса Y(III)-CPFX у $0,15 \text{ mol dm}^{-3}$ NaCl на $310,0 \pm 0,5 \text{ K}$	131
<b>Слика 67.</b>	Највероватнија структура $[Y(HCPFX)]^{3+}$ у раствору	132
<b>Слика 68.</b>	Највероватнија структура $[Y(CPFX)_2]^+$ у раствору	132
<b>Слика 69.</b>	Највероватнија структура $[Y(CPFX)_3]$ у раствору	133
<b>Слика 70.</b>	Највероватнија структура $[Y(HCPFX)_2CPFX]^{2+}$ у раствору	134
<b>Слика 71.</b>	Највероватнија структура $[YOH(CPFX)_2]$ у раствору	134
<b>Слика 72.</b>	PMI криве са лигандима	138

## СПИСАК СЛИКА ПРИЛОГА

<b>8 П.</b>	Појединачне слике спектра итријум-хидроксида након загревања на 333, 393, 523, 673, 973 и 1073 K	185
<b>Слика 8 П-1.</b>	IR спектар талога итријум-хидроксида након загревања на 333 K	185
<b>Слика 8 П-2.</b>	IR спектар талога итријум-хидроксида након загревања на 393 K	185

Слика 8 П-3. IR спектар талога итријум-хидроксида након загревања на 523 К	186
Слика 8 П-4. IR спектар талога итријум-хидроксида након загревања на 673 К	186
Слика 8 П-5. IR спектар талога итријум-хидроксида након загревања на 973 К	187
Слика 8 П-6. IR спектар талога итријум-хидроксида након загревања на 973 К	187
Слика 8 П-7. IR спектар талога итријум-хидроксида након загревања на 1373 К	188
Слика 9 П Спектар ДТРА CaNa и YCl <sub>3</sub>	188
Слике 18 П. Маске за унос података у програму Nyss 2009	210
Слика 18 П-1. Маска за унос укупних константи итријума са малим молекулима	210
Слика 18 П-2. Маска за унос концентрација малих молекула и значајних метала	211
Слика 18 П-3. Маска за унос константи производа растволјивости појединих неорганских аниона са итријумом	211

## СПИСАК ТАБЕЛА

Бр. и назив табеле	стр.
<b>Табела 1.</b> Константе протоновање ДТРА на $398,0 \pm 0,1$ К, $I = 1$ М ( $H^+$ , NaCl или $H^+$ , $KNO_3$ средина)	17
<b>Табела 2.</b> Процеси који се могу испитивати помоћу DTA/DSC	35
<b>Табела 3.</b> Преглед услова за таложење итријум-хидроксида	50
<b>Табела 4.</b> Услови под којима су снимана ESI-MS мерења Y(III)-јона у воденом раствору	51
<b>Табела 5.</b> Вредности стандардног електродног потенцијала ( $E^0$ ) при титрацији $1 \text{ mmol dm}^{-3}$ Y(III)-јона у $0,15 \text{ M NaCl}$	59
<b>Табела 6.</b> Преглед потенциометријских титрација Y(III)-јона у $0,15 \text{ mol dm}^{-3}$ NaCl средини на $310$ К	60
<b>Табела 7.</b> Процентуалани удео појединих елемената у итријум-хидроксиду	64
<b>Табела 8.</b> Однос расподеле Sr(II) и Y(III) при различитим онцентрацијама HCl у воденој (донорској фази) и различитим онцентрацијама DEHPA у органској фази	77
<b>Табела 9.</b> Активност $^{90}\text{Y}$ током електролиза	82
<b>Табела 10.</b> Резултати након елуирања SepPak C-18 колоне	85
<b>Табела 11.</b> Израчунате вредности производа растволјивости $Y(OH)_{3(s)}$	89
<b>Табела 12.</b> Израчунате вредности константи стабилности хидролитичких комплекса	89
<b>Табела 13.</b> Преглед литературних података хидролитичких врста Y(III)-јона и њихових константи стабилности у воденим растворима	90
<b>Табела 14.</b> Табеларни приказ масеног спектра хидролизе Y(III)-јона ( $c = 1 \text{ mmol dm}^{-3}$ , pH 4,84)	91
<b>Табела 15.</b> Утицај pH и напона на конусу на појављивању хидролитичких врста у ESI MS уређају, негативни мод	92
<b>Табела 16.</b> Утицај pH и напона на конусу на појављивању хидролитичких врста у ESI MS уређају, позитиван мод	93
<b>Табела 17.</b> Равнотежне константе протоновања ДТРА у $0,15 \text{ mol/dm}^3$ NaCl средини на $310,0 \pm 0,5$ К	98
<b>Табела 18.</b> Израчунате константе стабилности награђених комплекса Y(III)-ДТРА система у $0,15 \text{ mol dm}^{-3}$ NaCl средини на $310 \pm 0,5$ К	101
<b>Табела 19.</b> Табеларни приказ идентификованих врста у ESI-MS спектрима снимљеним у позитивном и негативном моду за ДТРА	101
<b>Табела 20.</b> Табеларни приказ идентификованих врста у ESI-MS спектрима снимљеним у позитивном и негативном моду при комплексирању $Y^{3+}$ јона са ДТРА	102
<b>Табела 21.</b> Табеларни приказ идентификованих врста у ESI-MS спектрима снимљеним у позитивном и негативном моду за DOTA	102



<b>Табела 22.</b> Табеларни приказ идентификованих врста у ESI-MS спектрима снимљеним у позитивном и негативном моду при комплексирању $Y^{3+}$ јона са DOTA	102
<b>Табела 23.</b> Израчунате вредности константи протоновања ( $\log\beta$ ) за ципрофлоксацин у поређењу са литературним подацима добивеним различитим методама (POT- потенциометрија, UV – ултраљубичаста спектроскопија)	103
<b>Табела 24.</b> Израчунате укупне константе стабилности ( $\log\beta_{p,q,r} \pm SD$ ) награђених комплекса Y(III)-CPFX система у $0,15 \text{ mol dm}^{-3}$ NaCl средини на $310 \pm 0,5 \text{ K}$	105
<b>Табела 25.</b> Табеларни приказ идентификованих врста у ESI MS спектрима снимљеним у позитивно моду при комплексирању Y(III)-јона са ципрофлоксацином	106
<b>Табела 26.</b> Модел крвне плазме за рачунарско моделовање	136
<b>Табела 27.</b> Константе стабилности итријумових комплекса у крвној плазми	137
<b>Табела 28.</b> Доминантни Y(III) комплекси у крвној плазми	137
<b>Табела 29.</b> Равнотежне концентрације Y(III)-јона у донору и акцептору и параметри ефикасности у функцији од брзине протока донора: $Q_A = 0,8 \text{ cm}^3 \text{ min}^{-1}$ , $V_D/V_A = 6,2$ , $c_D^{in} = 20,8 \text{ mg dm}^{-3}$ , $c_A^{in} = 0$	139
<b>Табела 30.</b> Параметри ефикасности Sr(II)-јона у зависности од брзине протока акцептора. $Q_D = 4,7 \text{ cm}^3 \text{ min}^{-1}$ , $V_D/V_A = 6,2$ , $c_D^{in} = 20,8 \text{ mg dm}^{-3}$ , $c_A^{in} = 0$	140

## СПИСАК ТАБЕЛА ПРИЛОГА

<b>Табела 1П.</b> Потенциометријска титрација $0,5 \text{ mmol dm}^{-3}$ , $1 \text{ mmol dm}^{-3}$ , $3 \text{ mmol dm}^{-3}$ , $5 \text{ mmol dm}^{-3}$ и $10 \text{ mmol dm}^{-3}$ $YCl_3$ са $0,1 \text{ mmol dm}^{-3}$ NaOH на температури $310 \pm 0,5 \text{ K}$ у присуству $0,15 \text{ mol dm}^{-3}$ NaCl.	156
<b>Табела 2П.</b> Гранов дијаграм за титрацију $1\text{mM}$ Y(III) у $0,15\text{M}$ NaCl са $0,1000 \text{ M}$ NaOH (а) заједно са графичким приказом одређивања $E^\circ$ и $k_H$ (б). $G1 = (V_0 + v) 10^{E \cdot 59,16}$	161
<b>Табела 3 П.</b> Зависност хидроксилног броја $z_Y$ од рН при хидролизе Y(III) јона у $0,15 \text{ mol dm}^{-3}$ NaCl, $T = 310 \text{ K}$ . Концентрација итријума у воденом раствору је износила: $0,5 \text{ mM}$ , $1 \text{ mM}$ , $3 \text{ mM}$ , $5 \text{ mM}$ и $10 \text{ mM}$ .	163
<b>Табела 4 П.</b> Зависност титрационог параметра а од рН раствора приликом титрације ДТРА раствором $0,1 \text{ mol dm}^{-3}$ NaOH у $0,15 \text{ mol dm}^{-3}$ NaCl на $310 \text{ K}$	167
<b>Табела 5 П.</b> Зависност титрационог параметра а од рН раствора приликом титрације $2 \text{ mmol dm}^{-3}$ ципрофлоксацина	172

<b>Табела 6 П.</b>	раствором $0,1 \text{ mol dm}^{-3} \text{ NaOH}$ у $0,15 \text{ mol dm}^{-3} \text{ NaCl}$ на $310 \text{ K}$ Потенциометријска титрација смеше $\text{Y(III)}$ -јона и ципрофлорксацина раствором $0,1 \text{ mol dm}^{-3} \text{ NaOH}$ у $0,15 \text{ mol dm}^{-3} \text{ NaCl}$ на $310 \text{ K}$ . Однос итријума и ципрофлорксацина је $1:1$ , $1:2$ и $1:3$	176
<b>Табела 7 П.</b>	Зависност титрационог параметра, $a$ , од $\text{pH}$ током комплексирања $\text{Y(III)}$ - ДТРА система у $0,15 \text{ mol dm}^{-3} \text{ NaCl}$ средини на $(310,0 \pm 0,5 \text{ K})$ за концентрационе односе $[\text{Y}^{3+}]_0 : [\text{ДТРА}] = 1:1$ и $1:2$	179
<b>Табела 10 П.</b>	Потенциометријска титрација смеше $\text{Y(III)}$ -јона и ципрофлорксацина раствором $\text{NaOH}$ у $0,15 \text{ mol dm}^{-3} \text{ NaCl}$ на $310 \text{ K}$	189
<b>Табеле 11 П</b>	Добијање итријума мембранском екстракцијом	195
<b>Табела 11 П-1.</b>	Концентрације итријума и стронцијума у воденој и органиској фази код течност-течна екстракције	195
<b>Табела 11 П-2.</b>	Концентрације итријума и стронцијума у воденој и органиској фази код течност-течна екстракције	195
<b>Табела 11 П-3.</b>	Концентрације итријума и стронцијума у воденој и органиској фази код течност-течна екстракције	196
<b>Табела 12 П.</b>	Радиоактивни распад $^{90}\text{Y}$ добијеног електрохемијском сепарацијом у трајању од $700$ часова	196
<b>Табела 13 П.</b>	<b>Стронцијум – итријум у равнотежи:</b> инстант танкослојна хроматографија (ITLC) и папирна хроматографија (Whatman)	197
<b>Табела 14 П.</b>	Контрола квалитета итријума добивеног електролизом: инстант танкослојна хроматографија (ITLC) и папирна хроматографија (Whatman)	197
<b>Табеле 15 П.</b>	Хидролиза $\text{Y(III)}$ -јона при различитим вредностима $\text{pH}$ и напона на конусу ESI MS уређаја	198
<b>Табела 15 П-1.</b>	Хроматограм водног раствора $\text{Y(III)}$ -јона у негативном моду на $\text{pH}=2,63$ при различитим напонима на конусу ( $54\text{V}$ , $100\text{V}$ и $150\text{V}$ )	198
<b>Табела 15 П-2.</b>	Хроматограм водног раствора $\text{Y(III)}$ -јона у негативном моду на $\text{pH}=4,48$ при различитим напонима на конусу ( $54\text{V}$ , $100\text{V}$ и $150\text{V}$ )	199
<b>Табела 15 П-3.</b>	Хроматограм водног раствора $\text{Y(III)}$ -јона у негативном моду на $\text{pH}=6,21$ при различитим напонима на конусу ( $54\text{V}$ , $100\text{V}$ и $150\text{V}$ )	200
<b>Табела 16 П.</b>	Зависност средњег протонског броја $\bar{n}_\text{H}$ од $\text{pH}$ за концентрације $1 \text{ mmol dm}^{-3}$ и $2 \text{ mmol dm}^{-3}$ ДТРА ( $\mu = 0,15$ $\text{M NaCl}$ , $T = 310,3 \text{ K}$ )	202
<b>Табела 17 П.</b>	Зависност средњег лигандног броја $\bar{n}$ од $\text{p[ДТРА]}$ , $\mu =$ $0,15 \text{ M NaCl}$ , $T = 310 \text{ K}$	206



## САДРЖАЈ

Списак ознака	
Списак слика и шема	
Списак табела	
Извод	1
Summary	3
Увод	5
<b>1. Општи део</b>	<b>7</b>
1.1. Итријум	7
1.1.1. Физичке и хемијске особине итријума	7
1.1.2. Изотопи итријума	8
1.1.3. Добијање медицински важних изотопа итријума	9
1.1.4. Примена итријума у индустрији	11
1.1.5. Улога итријума организму	12
1.2. Комплексирање Y(III)-јона	12
1.2.1. Утицај особине лиганда на стабилност комплекса	12
1.2.2. Лиганди EDTA типа	14
1.3. Биоспецијација итријума	18
1.3.1. Математичке методе за израчунавање специјације	18
1.3.2. Равнотеже при формирању комплекса	18
1.3.3. Равнотеже формирања мононуклеарних комплекса	19
1.3.4. Алфа функције	22
1.3.5. $\alpha$ функције комплексних једињења	24
1.3.6. Равнотежа комплексирања	25
1.3.7. Компјутерска симулација биоспецијације Y(III)-јона	26
1.4. Експерименталне методе проучавања комплексирања итријума у раствору	27
1.4.1. Потенциометрија	27
1.4.1.1. Одређивање тачке еквиваленције помоћу Грановог дијаграма	27
1.4.1.2. Одређивање $E^{\circ}$ и $E_j$	30
1.4.2. Спектрофотометрија	31
1.4.3. Термална анализа	34
1.4.4. Електронска микроскопија	36
1.4.4.1. Принцип рада SEM – а	38
1.4.5. Масена спектрометрија	38
1.5. Циљ и задатак рада	43
<b>2. Експериментални део</b>	<b>45</b>
2.1. Реагенси и раствори	45
2.1.1. Реагенси	45
2.1.2. Основни раствори	46
2.1.3. Радни раствори	46

2.2. Инструменти	47
2.3. Процедура	48
2.3.1. Потенциометријска титрација	48
2.3.1.1. Поступак рада на рН–метру	48
2.3.2. Таложење итријум-хидроксида	49
2.3.2.1. Таложење помоћу NaOH	49
2.3.2.2. Хомогено таложење помоћу урее	50
2.3.3. Добијање података о саставу итријумових оксида термогравиметријском анализом.	50
2.3.4. Испитивање морфологије итријумових хидроксида помоћу SEM-а	50
2.3.5. Карактеризација праха итријум-хидроксида рентгенском дифракционом анализом	51
2.3.6. Испитивање хидролизе итријума у воденим растворима помоћу ESI MS.	51
2.3.7. Снимање инфрацрвених спектра талога итријума	51
2.3.8. Добијање података о комплексирању итријума са DTPA, DOTA и ципрофлоксацином ESI MS техником	52
2.3.9. Добијање итријума мембранском екстракцијом	52
2.3.10. Електрохемијско добијање итријума – 90	53
2.3.10.1. Квалитативна контрола добивеног <sup>90</sup> Y	54
2.3.11. Припремање и квалитативна контрола <sup>90</sup> Y-DOTATATE	55
<b>3. Експериментални резултати</b>	<b>57</b>
3.1. Добијање података о хидролитичким врстама које се налазе у раствору потенциометријском титрацијом при различитим рН вредностима	57
3.1.1. Хидролиза Y(III)-јона	57
3.1.1.1. Хидролиза Y(III)-јона у хлоридној средини	58
3.2. ESI MS проучавање хидролизе Y(III)-јона	61
3.3. Елементарна анализа талога итријум-хидроксида	64
3.4. Анализа морфолошких карактеристика талога SEM методом	64
3.5. Дебај - Шерерова (Debye – Scherrer) рентгенска дифракциона анализа	67
3.6. Термогравиметријска анализа итријум-хидроксида (TGA)	68
3.7. Инфрацрвена спектроскопија	69
3.8. Комплексирање Y(III)-јона	71
3.8.1. Протолитичке особине DTPA	71
3.8.2. Комплексирање Y(III)–DTPA система у 0,15 М NaCl средини	72
3.8.3. Резултати комплексирања итријума са DTPA и DOTA ESI MS техником	73
3.8.4. Комплексирање Y(III)–CPFX	75
3.8.5. Резултати комплексирања итријума са ципрофлоксацино ESI MS техником	76
3.9. Добијање итријума мембранском екстракцијом	76
3.9.1. Претходна испитивања	76
3.9.2. Испитивање екстракције итријума при различитим брзинама протока донора	78
3.9.3. Испитивање екстракције итријума при различитим брзинама протока акцептора	79

3.10 Добијање $^{90}\text{Y}$ из „home-made“ $^{90}\text{Sr}/^{90}\text{Y}$ генератора одређене хемијске и радиохемијске чистоће	80
3.11. Резултати обележавања и квалитативне контроле $^{90}\text{Y}$ -DOTATATE	84
<b>4. Обрада експерименталних резултата</b>	<b>87</b>
4.1. Хидролитички комплекси $\text{Y(III)}$ -јона	87
4.2. ESI MS спектри раствора $\text{YCl}_3$	90
4.3. Елементарна анализа талога итријум-хидроксида	93
4.4. Анализа морфолошких карактеристика талога SEM методом	93
4.5. Debye – Scherrerova рентгенска дифракциона анализа	94
4.6. Термогравиметријска анализа итријум-хидроксида	94
4.7. IR спектри талога итријум-хидроксида	95
4.8. Комплексирање $\text{Y(III)}$ -јона	95
4.8.1. Константе дисоцијације DTPA	95
4.8.2. Константе стабилности комплекса $\text{Y(III)}$ -DTPA	99
4.8.3. ESI MS спектри комплексирања итријума са DTPA и DOTA	101
4.8.4. Комплексирање $\text{Y(III)}$ -јона цiproфлорксацином	103
4.8.5. ESI MS спектри комплексирања итријума са цiproфлорксацином	106
4.9. Обрада резултата након мембранске екстракције итријума	106
4.9.1. Прорачуни	106
4.9.2. Претоходна испитивања	107
4.9.3. Испитивање екстракције итријума при различитим брзинама протока донора и акцептора	107
4.9.4. Утицај брзине протока акцептора на екстракцију итријума	109
4.10. Резултати који су добијени након електрохемијског добијања $^{90}\text{Y}$ из „home-made“ $^{90}\text{Sr}/^{90}\text{Y}$ генератора	110
4.11. Резултати обележавања и квалитативна контрола $^{90}\text{Y}$ -DOTATATE	111
<b>5. Дискусија резултата</b>	<b>113</b>
5.1. Хидролиза $\text{Y(III)}$ -јона	113
5.1.1. Проучавање хидролизе $\text{Y(III)}$ -јона ESI MS техником	120
5.1.2. Дискусија резултата анализе талога итријум-хидроксида	122
5.2. Комплексирање $\text{Y(III)}$ -јона	124
5.2.1. Протоновање DTPA анјона	124
5.2.2. Комплексирање $\text{Y(III)}$ -јона са DTPA	126
5.2.3. Масени спектри смеше $\text{Y(III)}$ -јона са DTPA и DOTA	129
5.2.4. Комплексирање $\text{Y(III)}$ -јона цiproфлорксацином	130
5.2.5. ESI-MS мерење комплексирање итријума са цiproфлорксацином	135
5.3. Биоспецијација $\text{Y}^{3+}$ јона	135
5.4. Плазма мобилизациони индекс (PMI)	137
5.5. Мембранска екстракција	138
5.5.1. Утицај брзине протока донора и акцептора на ефикасност мембранске екстракције	139
5.6. Дискусија резултата електрохемијског добијања $^{90}\text{Y}$ из „home-made“ $^{90}\text{Sr}/^{90}\text{Y}$ генератора	141
5.7. Дискусија резултата добијених обележавањем DOTATATE са $^{90}\text{Y}$	141

<b>6. Закључак</b>		<b>143</b>
<b>7. Литература</b>		<b>147</b>
<b>8. Прилог</b>		<b>155</b>
<b>Табела 1П.</b>	Потенциометријска титрација $0,5 \text{ mmol dm}^{-3}$ , $1 \text{ mmol dm}^{-3}$ , $3 \text{ mmol dm}^{-3}$ , $5 \text{ mmol dm}^{-3}$ и $10 \text{ mmol dm}^{-3}$ $\text{YCl}_3$ са $0,1 \text{ mmol dm}^{-3}$ $\text{NaOH}$ на температури $310 \pm 0,5 \text{ K}$ у присуству $0,15 \text{ mol dm}^{-3}$ $\text{NaCl}$	156
<b>Табела 2П.</b>	Гранов дијаграм за титрацију $1 \text{ mM}$ $\text{Y(III)}$ -јона у $0,15 \text{ M}$ $\text{NaCl}$ са $0,1000 \text{ M}$ $\text{NaOH}$ (а) заједно са графичким приказом одређивања $E^\circ$ и $k_{\text{H}}$ (б). $G1 = (V_0 + v) 10^{E \cdot 59,16}$	161
<b>Табела 3 П.</b>	Зависност хидроксидног броја $z_{\text{Y}}$ од рН при хидролизи $\text{Y(III)}$ -јона у $0,15 \text{ mol dm}^{-3}$ $\text{NaCl}$ , $T = 310 \text{ K}$ . Концентрација итријума у воденом раствору је износила: $0,5 \text{ mM}$ , $1 \text{ mM}$ , $3 \text{ mM}$ , $5 \text{ mM}$ и $10 \text{ mM}$	162
<b>Табела 4 П.</b>	Зависност титрационог параметра $a$ од рН раствора приликом титрације ДТРА раствором $0,1 \text{ mol dm}^{-3}$ $\text{NaOH}$ у $0,15 \text{ mol dm}^{-3}$ $\text{NaCl}$ на $310 \text{ K}$	167
<b>Табела 5 П.</b>	Зависност титрационог параметра $a$ од рН раствора приликом титрације $2 \text{ mmol dm}^{-3}$ ципрофлоксацина раствором $0,1 \text{ mol dm}^{-3}$ $\text{NaOH}$ у $0,15 \text{ mol dm}^{-3}$ $\text{NaCl}$ на $310 \text{ K}$	172
<b>Табела 6 П.</b>	Потенциометријска титрација смеше $\text{Y(III)}$ -јона и ципрофлоксацина раствором $0,1 \text{ mol dm}^{-3}$ $\text{NaOH}$ у $0,15 \text{ mol dm}^{-3}$ $\text{NaCl}$ на $310 \text{ K}$ . Однос итријума и ципрофлоксацина је $1:1$ , $1:2$ и $1:3$	176
<b>Табела 7 П.</b>	Зависност титрационог параметра, $a$ , од рН током комплексирања $\text{Y(III)}$ -ДТРА система у $0,15 \text{ mol dm}^{-3}$ $\text{NaCl}$ средини на $(310,0 \pm 0,5 \text{ K})$ за концентрационе односе $[\text{Y}^{3+}]_0 : [\text{ДТРА}] = 1:1$ и $1:2$	179
<b>Слика 8 П.</b>	Појединачне слике спектра итријум-хидроксида након загревања на $333$ , $393$ , $523$ , $673$ , $973$ и $1073 \text{ K}$	185
<b>Слика 8 П-1.</b>	IR спектар талога итријум-хидроксида након загревања на $333 \text{ K}$	185
<b>Слика 8 П-2.</b>	IR спектар талога итријум-хидроксида након загревања на $393 \text{ K}$	185
<b>Слика 8 П-3.</b>	IR спектар талога итријум-хидроксида након загревања на $523 \text{ K}$	186
<b>Слика 8 П-4.</b>	IR спектар талога итријум-хидроксида након загревања на $673 \text{ K}$	186
<b>Слика 8 П-5.</b>	IR спектар талога итријум-хидроксида након загревања на $973 \text{ K}$	187
<b>Слика 8 П-6.</b>	IR спектар талога итријум-хидроксида након загревања на $973 \text{ K}$	187

<b>Слика 8 П-7.</b>	IR спектар талога итријум-хидроксида након загревања на 1373 К	188
<b>Слика 9 П.</b>	Спектар ДТРА CaNa и YCl <sub>3</sub>	188
<b>Табела 10 П.</b>	Потенциометријска титрација смеше Y(III)-јона и ципрофлоксацина раствором NaOH у 0,15 mol dm <sup>-3</sup> NaCl на 310 К	189
<b>Табеле 11 П.</b>	Добијање итријума мембранском екстракцијом	195
<b>Табела 11 П-1.</b>	Концентрације итријума и стронцијума у воденој и органској фази код течно-течне екстракције. Водена фаза је раствор 0,1 М HCl, органска фаза је раствор ДЕНРА у хексану	195
<b>Табела 11 П-2.</b>	Концентрације итријума и стронцијума у воденој и органској фази код течно-течне екстракције. Водена фаза је раствор 1 М HCl, органска фаза је раствор ДЕНРА у хексану	195
<b>Табела 11 П-3.</b>	Концентрације итријума и стронцијума у воденој и органској фази код течно-течне екстракције. Водена фаза је раствор 2М HCl, органска фаза је раствор ДЕНРА у хексану	196
<b>Табела 12 П.</b>	Радиоактивни распад <sup>90</sup> Y добијеног електрохемијском сепарацијом у трајању од 700 часова	196
<b>Табела 13 П.</b>	Стронцијум – итријум у равнотежи: инстант танкослојна хроматографија (ITLC) и папирна хроматографија (Whatman)	197
<b>Табела 14 П.</b>	Контрола квалитета итријума добивеног електролизом: инстант танкослојна хроматографија (ITLC) и папирна хроматографија (Whatman)	197
<b>Табеле 15 П.</b>	Хидролиза Y(III)-јона при различитим вредностима рН и напона на конусу ESI MS уређаја	198
<b>Табела 15 П-1.</b>	Претпостављене врсте m/z са хроматограма воднеог раствора Y(III)-јона у негативном моду на рН=2,63 при различитим напонима на конусу (70V, 100V i 150V)	198
<b>Табела 15 П-2.</b>	Претпостављене врсте m/z са хроматограма воднеог раствора Y(III)-јона у негативном моду на рН=4,48 при различитим напонима на конусу (54V, 100V i 150V)	199
<b>Табела 15 П -3.</b>	Претпостављене врсте m/z са хроматограма воднеог раствора Y(III)-јона у негативном моду на рН=6,21 при различитим напонима на конусу (54V, 100V i 150V)	200
<b>Табела 16 П.</b>	Зависност средњег протонског броја $\bar{n}_H$ од рН за концентрације 1mmol dm <sup>-3</sup> и 2 mmol dm <sup>-3</sup> ДТРА ( $\mu$ = 0,15 М NaCl, T = 310,3 К)	202
<b>Табела 17 П.</b>	Зависност средњег лигандног броја броја $\bar{n}$ од р [ДТРА], $\mu$ = 0,15 М NaCl, T = 310 К	206



<b>Слике 18.</b>	Маске за унос података у програму Hyss 2009	210
<b>Слика 18 П-1.</b>	Маска за унос укупних константи итријума са малим молекулима	210
<b>Слика 18 П-2.</b>	Маска за унос концентрација малих молекула и значајних метала	211
<b>Слика 18 П-3.</b>	Маска за унос констати производа растволјивости појединих неорганских аниона са итријумом	211
<b>9. Биографија</b>		<b>213</b>
<b>10. Радови проистекли из докторске дисертације</b>		<b>219</b>

## ИЗВОД

Предмет ове дисертације је проучавање биоспецијације Y(III)-јона у хуманој крвној плазми хидролитичких производа и комплекса Y(III)-јона са DTPA, DOTA и ципрофлоксацином. У том циљу вршена су проучавања хидролизе и комплексирања Y(III)-јона титрацијама у 0,15 mol dm<sup>-3</sup> NaCl средини на 310 K. Поред тога подаци о хидролизе Y(III)-јона и подаци о комплексирању Y(III)-јона са DTPA, DOTA и ципрофлоксацином добијени су ESI-MS техником. Морфологије различитих врста талоба итријум-хидроксида су испитиване помоћу електронског микроскопа и рентгенске дифракције праха.

Талози су такође подвргнути термогравиметријској анализи (TGA) и испитивани инфрацрвеном спектроскопијом, техником KBr пилуле. Поред тога, компјутерским моделовањем помоћу Мејовог (May) модела крвне плазме добијени су подаци о расподели итријума у хуманој плазми и утврђени су доминантни комплекси итријума са молекулима мале молекулске масе. Други део дисертације се односи на добијање <sup>90</sup>Y којим се обележавају органски молекули (DTPA и DOTA) који се користе у нуклеарној медицини.

Резултати добијени у овој тези су:

- Одређене су вредности константи стабилности хидролитичких комплекса ( $\log \beta_{p,q}$ ): Y(OH)<sup>2+</sup> ( $\log \beta_{1,-1} = -7,71 \pm 0,05$ ), Y(OH)<sub>2</sub><sup>+</sup> ( $\log \beta_{1,-2} = -16,42 \pm 0,03$ ), Y(OH)<sub>3</sub> ( $\log \beta_{1,-3} = -26,01 \pm 0,03$ ), Y<sub>2</sub>(OH)<sub>2</sub><sup>4+</sup> ( $\log \beta_{2,-2} = -14,23 \pm 0,05$ ), Y<sub>3</sub>(OH)<sub>5</sub><sup>4+</sup> ( $\log \beta_{3,-5} = -34,20 \pm 0,07$ ) и Y<sub>4</sub>(OH)<sub>6</sub><sup>6+</sup> ( $\log \beta_{4,-6} = -37,10 \pm 0,08$ ).
- Хидролиза Y(III)-јона је такође проучавана и ESI-MS техником при чему су потврђене хидролитичке врсте које су одређене потенциометријском методом. Поред њих, детектоване су и хидролитичке врсте тетрамерних јона са високим наелектрисањима: [Y<sub>4</sub>(OH)<sub>4</sub>(H<sub>2</sub>O)<sub>2</sub>]<sup>8+</sup>, [Y<sub>4</sub>(OH)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>]<sup>8+</sup> и [Y<sub>4</sub>(OH)<sub>3</sub>ClH<sub>2</sub>O]<sup>8+</sup>.
- Рентгенском анализом је нађено да кристални итријум-хидроксид, Y(OH)<sub>3</sub>, који је добијен хидротермалном методом припада просторној групи R63/m. На SEM слици овако добијеног талоба се виде хексагоналне игличасте честице релативно једнаких димензија (8 x 0,5 μm). Термогравиметријска и инфрацрвена анализа талоба указивала је на садржај кристалне воде која се губи на већим температурама, док на 873 K долази до трансформације итријум-хидроксида у итријум-оксид.
- Равнотежне констате протоновања DTPA ( $\log \beta_{p,q}$ ) су такође одређене потенциометријском методом: HDTPA ( $\log \beta_{1,1} = 9,95 \pm 0,02$ ), H<sub>2</sub>DTPA ( $\log \beta_{1,2} = 18,68 \pm 0,01$ ), H<sub>3</sub>DTPA ( $\log \beta_{1,3} = 23,30 \pm 0,03$ ), H<sub>4</sub>DTPA ( $\log \beta_{1,4} = 26,55 \pm 0,02$ ) и H<sub>5</sub>DTPA ( $\log \beta_{1,5} = 29,51 \pm 0,03$ ).
- Проучавањем комплексирања у систему Y(III)-DTPA се дошло до закључка да се формирају протоновани и обични комплекси са констатама стабилности ( $\log \beta_{p,q,r}$ ): [YDTPA]<sup>2-</sup> ( $\log \beta_{1,1,0} = 22,51 \pm 0,03$ ) и [YHDTPA]<sup>-</sup> ( $\log \beta_{1,1,1} = 24,41 \pm 0,05$ ).

- У систему Y(III)-CPFX се формирају протоновани и обични комплекси са константама стабилности:  $[\text{YHCPFX}]^{3+}$  ( $\log \beta_{1,1,1} = 13,98 \pm 0,01$ ),  $[\text{Y(HCPFX)}_2]^{3+}$  ( $\log \beta_{1,2,2} = 27,35 \pm 0,01$ ),  $[\text{YH(CPFX)}_2]^{2+}$  ( $\log \beta_{1,1,2} = 16,50 \pm 0,02$ ),  $[\text{Y(CPFX)}_2]^+$  ( $\log \beta_{1,0,2} = 10,80 \pm 0,02$ ),  $[\text{YOH(CPFX)}_2]$  ( $\log \beta_{1,-1,2} = 0,78 \pm 0,03$ ),  $[\text{Y(CPFX)}_3]$  ( $\log \beta_{1,0,3} = 14,87 \pm 0,01$ ),  $[\text{YH(CPFX)}_3]^+$  ( $\log \beta_{1,1,3} = 24,05 \pm 0,02$ ),  $[\text{YH}_2(\text{CPFX})_3]^{2+}$  ( $\log \beta_{1,2,3} = 31,45 \pm 0,03$ ) и  $[\text{YH}_3(\text{CPFX})_3]^{3+}$  ( $\log \beta_{1,3,3} = 39,47 \pm 0,01$ ).
- Специјација Y(III)-јона у хуманој плазми је проучавана помоћу програма HySS2006. Коришћен је Мејов модел плазме који је укључивао 43 лиганда (26 аминокиселина, 7 неорганичких лиганда, 8 карбоксилних киселина и 9 јона метала који су доминантни у организму ( $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{Mg}^{2+}$ ,  $\text{Zn}^{2+}$ ,  $\text{Pb}^{2+}$ ,  $\text{Mn}^{2+}$ ,  $\text{Fe}^{2+}$ ,  $\text{Fe}^{3+}$ ,  $\text{Zn}^{2+}$  и  $\text{Cu}^{2+}$ ). Константе стабилности металних јона са лигандима су узете из литературе. Концентрација итријума која је коришћена у овом моделу је износила  $1 \times 10^{-9} \text{ mol dm}^{-3}$  што одговара концентрацији која се користи у радионуклеидној терапији. Нађено је да је Y(III)-јон концентрације  $1 \times 10^{-9} \text{ mol dm}^{-3}$  у нормалном серуму доминантно везан за цитрате ( $\text{YCit} = 47,63 \%$  и  $\text{YCit}_2 = 2,98 \%$ ) и карбонате ( $\text{Y(CO}_3)_2 = 32,46 \%$  и  $\text{Y(CO}_3) = 10,60 \%$ ), док је врло мали део везан у облику оксалата ( $\text{YOx} = 1,57 \%$ ). Уколико се концентрација итријума повећава цитрати остају доминантна врста са непромењеним уделом при концентрацијама  $1 \times 10^{-8} \text{ mol dm}^{-3}$  и  $1 \times 10^{-7} \text{ mol dm}^{-3}$  (47,63 % и 47,62 %). При већим концентрација Y(III) јона  $1 \times 10^{-6} \text{ mol dm}^{-3}$ ,  $1 \times 10^{-5} \text{ mol dm}^{-3}$  и  $1 \times 10^{-3} \text{ mol dm}^{-3}$  као доминантни, јављају се нерастворна једињења итријума са карбонатима ( $\text{Y}_2(\text{CO}_3)_3(\text{s})$ ) са уделом између 85,64 % и 98,98 %. Када је у серуму присутан лиганд ДТРА, онда је комплекс Y(III)-јона са ДТРА доминантан, што овај лиганд чини ефикасним агенасом за излучивање итријума из организма.
- При добијању итријума мембранском екстракцијом нађено је да се најбољи однос расподеле Y(III)-јона између водене и органске фазе постиже са 15% ДЕНРА у додекану. Испитиван је утицај различитих брзина протока донора и акцептора на екстракцију Sr(II) и Y(III)-јона. Нађени су најоптималнији услови ( $Q_A = 0,8 \text{ cm}^3 \text{ min}^{-1}$  и  $Q_D = 4,7 \text{ cm}^3 \text{ min}^{-1}$ ) за екстракцију Y(III)-јона.
- Контрола квалитета  $^{90}\text{Y}$  из „home-made”  $^{90}\text{Sr}/^{90}\text{Y}$  генератора вршена је „BARC” техником, а након тога, добијени  $^{90}\text{YCl}_3$  је коришћен за обележавање DOTATATE. Контрола обележеног производа је вршена помоћу HPLC-а и SepPak C-18 колоне.

## SUMMARY

### (Abstract)

The subject of this dissertation was biospeciation of Y(III) ion in human blood plasma. To this end characterization of complexation equilibria of  $Y^{3+}$  with DTPA, DOTA and ciprofloxacin and production of yttrium-90 from Sr/Y generator was made. Hydrolysis and complexation of yttrium were investigated using potentiometric measurement with glass electrode in  $0.15 \text{ mol dm}^{-3}$  NaCl ionic medium, at  $310.0 \pm 0.5 \text{ K}$ . In addition, data of the hydrolysis of yttrium (III) ion and complexation of yttrium (III) ion with DTPA and DOTA were obtained by ESI MS technique. Morphologies of various kinds of yttrium-hydroxide precipitates were examined using a scanning electron microscopy. Precipitates were also analyzed by thermogravimetric analysis (TGA) and infrared spectroscopy using KBr pill technique. Computer modeling May model was used for the determination of yttrium species in human plasma and certain dominant yttrium complexes with small molecules. The second part of the Thesis relate to the separation of  $^{90}\text{Y}$  from  $^{90}\text{Sr}$  with high radiochemical yield and purity, that can be used for labelling organic molecules (DTPA and DOTA) which are used in nuclear medicine.

The obtained results can be summarized as follows:

- The stability constants of hydrolytic complexes ( $\log \beta_{i,q}$ ) were:  $Y(OH)^{2+}$  ( $\log \beta_{1,-1} = -7.71 \pm 0.05$ ),  $Y(OH)_2^+$  ( $\log \beta_{1,-2} = -16.42 \pm 0.03$ ),  $Y(OH)_3$  ( $\log \beta_{1,-3} = -26.01 \pm 0.03$ ),  $Y_2(OH)_2^{4+}$  ( $\log \beta_{2,-2} = -14.23 \pm 0.05$ ),  $Y_3(OH)_5^{4+}$  ( $\log \beta_{3,-5} = -34.20 \pm 0.07$ ) и  $Y_4(OH)_6^{6+}$  ( $\log \beta_{4,-6} = -37.10 \pm 0.08$ ).
- Hydrolytic species determined by potentiometric method were confirmed by ESI-MS method also. Hydrolytic species containing tetramer ions with high charges were:  $[Y_4(OH)_4(H_2O)_2]^{8+}$ ,  $[Y_4(OH)_2Cl_2]^{8+}$  и  $[Y_4(OH)_3ClH_2O]^{8+}$ .
- The hydrolytic precipitation reactions with NaOH or urea as precipitating agents were studied. The obtained precipitates were characterized by the X-ray diffraction, the SEM technique, thermal analysis (TG-DSC) and infrared spectroscopy. Powder X-ray diffraction (XRD) characterization indicated that the product, which was obtained by a hydrothermal method, could be indexed to a pure hexagonal phase of  $Y(OH)_3$ , [space group: P63/m], and no peak shifts and other impurity phases appear. Scanning electron microscopy (SEM) observations indicated that the product was composed of chaotic spread needle particles. These needles were relatively uniform in size length of  $8 \mu\text{m}$  and up to half a micron thick. The thermogravimetric and infrared analysis of the precipitate indicated a adsorbed and crystal water which were lost at higher temperatures. Transformation of the yttrium- hydroxide in yttrium-oxide was made at  $873 \text{ K}$ .
- Stability constants of protonated DTPA ( $\log \beta_{p,q}$ ) were determined by potentiometric method: HDTPA ( $\log \beta_{1,1} = 9.95 \pm 0.02$ ),  $H_2\text{DTPA}$  ( $\log \beta_{1,2} = 18.68 \pm 0.01$ ),  $H_3\text{DTPA}$  ( $\log \beta_{1,3} = 23.30 \pm 0.03$ ),  $H_4\text{DTPA}$  ( $\log \beta_{1,4} = 26.55 \pm 0.02$ ) и  $H_5\text{DTPA}$  ( $\log \beta_{1,5} = 29.51 \pm 0.03$ ).

- Investigation of complexation in the system Y(III)-DTPA indicated that protonated and non-protonated complexes exist in solution with stability constants ( $\log \beta_{p,q,r}$ ):  $[\text{YDTPA}]^{2-}$  ( $\log \beta_{1,1,0} = 22.51 \pm 0.03$ ) и  $[\text{YHDTPA}]^-$  ( $\log \beta_{1,1,1} = 24.41 \pm 0.05$ ).
- The speciation of Y(III)-ions in human plasma has been studied by computer simulation using the program HySS2006. May's model that included 43 ligands (26 amino acids, 7 inorganic ligands, 8 carboxylic acids, 2 protein) and 9 metal ions which are dominant in human blood plasma ( $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{Mg}^{2+}$ ,  $\text{Zn}^{2+}$ ,  $\text{Pb}^{2+}$ ,  $\text{Mn}^{2+}$ ,  $\text{Fe}^{2+}$ ,  $\text{Fe}^{3+}$ ,  $\text{Zn}^{2+}$  and  $\text{Cu}^{2+}$ ) was used. Stability constants of metal ions with ligands were taken from literature. Concentration of yttrium in the model was  $1 \times 10^{-9} \text{ mol dm}^{-3}$ , which corresponds to the concentration that is used in radionuclide therapy. In normal serum Y(III) ion is bound to citrates ( $\text{YCit}_1 = 47.63 \%$  and  $\text{YCit}_2 = 2.98 \%$ ) and carbonates ( $\text{Y}(\text{CO}_3)_2 = 32.46 \%$  and  $\text{Y}(\text{CO}_3) = 10.60 \%$ ). Amount of yttrium bound to oxalate is very small ( $\text{YOxa} = 1.57 \%$ ). Increasing the total concentrations of yttrium up to  $1 \times 10^{-8} \text{ mol dm}^{-3}$  and  $1 \times 10^{-7} \text{ mol dm}^{-3}$  complexes of yttrium with citrates are still dominant species with unchanged share of 85.64% and 98.98%. Further increasing concentrations of Y(III) ions from  $1 \times 10^{-6} \text{ mol dm}^{-3}$  up to  $1 \times 10^{-3} \text{ mol dm}^{-3}$ , leads to appearance of insoluble species of yttrium-carbonates  $\text{Y}_2(\text{CO}_3)_3(\text{s})$ .
- Separation of yttrium(III) from strontium(II) with 15 % (v/v) di(2-ethylhexyl) phosphoric acid (DEHPA) in dodecane was carried out in a hollow fiber supported liquid membrane (SLM) extraction system operated under closed-loop recirculation of the donor and acceptor phase. The effect of different flow rate of donor and acceptor in the extraction of Sr(II) and Y(III) ions were investigated. Optimal conditions were found ( $Q_A = 0.8 \text{ cm}^3 \text{ min}^{-1}$  and  $Q_D = 4.7 \text{ cm}^3 \text{ min}^{-1}$ ) when the yield of Y(III) in the acceptor phase reached 60 % after 360 min with a molar ratio of Y(III) to Sr(II) in the acceptor of 250:1, as compared to 1:25 in the donor phase.
- Preparation of  $^{90}\text{Y}$  in „home-made“  $^{90}\text{Sr}/^{90}\text{Y}$  generators with defined chemical and radiochemical purity was carried out electrochemically in two cycle electrolysis procedure. Quality control of the resulting yttrium is determined by „BARC“ technique and subsequently used for labelling DOTATATE. Control of the labeled product was performed by HPLC using SepPak C-18 columns.

## УВОД

Радиофармацеутици базирани на различитим молекулима обележеним итријумом-90, се користе при третману неоперативних врста тумора, као и у радијационој синовектомији. Велико интересовање за коришћење  $^{90}\text{Y}$  у терапеутске сврхе потиче због његових нуклеарних карактеристика ( $t_{1/2}=64,1$ ,  $E_{\beta,\text{max}}= 2,3$  MeV, без емисије  $\gamma$  зрачења). Доступност  $^{90}\text{Y}$  са врло ниском радиохемијском контаминацијом је од суштинске важности у терапеутској примени.

Постојање дугоживућег претка  $^{90}\text{Sr}$  са временом полуживота од 28,9 година и краткоживућег потомка  $^{90}\text{Y}$  нам омогућавају формирање генераторског система. Иако постоје неколико врста генератора, према литературним подацима, електрохемијски генератори и генератори засновани на течним мембранама имају највећу перспективу.

Мембранска екстракција се такође назива и пертракција и базирана је на трофазном систему са органском фазом (течна мембрана) која се налази између две водене фазе и представља алтернативну методу класичној течном-течној екстракцији. Према литературним подацима, користи се за раздвајање широког опсега растворених супстанци укључујући биолошке молекуле, металне јоне, органске загађиваче и радионуклиде.

Електрохемијска метода је предложена као решење при сепарацији  $^{86}\text{Y}$  од  $^{86}\text{Sr}$  и добијање  $^{86}\text{Y}$  који служи при позитронско емисионој томографији (ПЕТ). Литературни подаци показују да електрохемијска сепарација представља добро решење јер омогућава велику ефикасност уз минималну контаминацију околног простора.

Радиофармацеутици који се користе у терапији су у хемијском смислу комплексна једињења у којима се као централни јони јављају радиоактивни изотопи метала са  $\alpha$  или  $\beta$  распадом, док су лиганди органски молекули који су способни да стварају хелате. Ови молекули поред тога што су хелатори за радиометал имају и улогу да се вежу за биомолекул. Због тога се и називају бифункционални хелатори. Најпознатији и до сада највише коришћени бифункционални хелатори у радиохемији итријума су: 1,4,7,10-тетраазоциклододекан-1,4,7,10-тетраацетатна киселина (DOTA) и диетилентриамин-пентасирћетна киселина (DTPA).

Клиничка испитивања показују да је елиминација радиофармацеутика из организма углавном брза и потпуна. Сматра се и да је метаболичка трансформација радиофармацеутика углавном минимална. Међутим, у одређеним условима може доћи до испољавања токсичних ефеката итријума и то када је елиминација радиофармацеутика спречена или продужена и када долази до дисоцијације радиофармацеутика. Тада се итријум расподељује између различитих лиганата крвне плазме, првенствено, фосфата, карбоната и хидроксида. Биоспецијација зависи не само од природе радиофармацеутика већ и од присуства других потенцијалних лиганата у крвној плазми као и неорганских јона. Према литературним подацима специјација и биодистрибуција  $\text{Y(III)}$ -јона у хуманој плазми, су проучаване у присуству ограниченог броја лиганата, тако да постоји потреба да се прошири број лиганата који се користи приликом испитивања. Тако

је, поред већ наведених бифункционалних хелатора, у истраживање укључен и ципрофлоксацин, који представља четврту генерацију хинолона активних на Грам-позитивне бактерије и атипичне патогене који су узрочници инфекција респираторног тракта. Како се Y(III)-јон у организам уноси комплексирани лигандима DTPA и DOTA који се користе у нуклеарној медицини потребно је и њих укључити приликом прорачуна расподеле овог јона у хуманој плазми.

Сматра се да је Y(III)-јон у организму углавном присутан у облику својих хидролитичких комплекса. Одавде може да се закључи да интеракција Y(III)-јона и лиганда у биолошким условима представља интеракције са хидролитичким комплексима итријума.

У претходних тридесет година, хидролиза итријума је проучавана повремено помоћу различитих метода али никада није систематски истражено формирање хидролитичких комплекса итријума. У литератури могу да се нађу појединачна испитивања хидролизе итријума или термогравиметријска анализа талога итријум-хидроксида, али не и подаци о испитивању на масеном спектрометру. Потенциометријске методе дају најкорисније информације о врстама хидролитичких комплекса, као и о њиховим константама стабилности. Масена спектрометрија нам такође може дати доста података о врстама хидролитичких комплекса које могу да се јаве у растворима.

Стабилност комплекса итријума са DTPA, DOTA и ципрофлоксацином се може одређивати потенциометријски и масеноспектрометријским мерењима.

Циљ истраживања ове докторске тезе представља изналажење хидролитичких врста и одређивање њихових константи у системима који су компатибилни са хуманом крвном плазмом (водени раствор  $0,15 \text{ mol dm}^{-3} \text{ NaCl}$  на  $310,0 \text{ K}$ ). Такође одређивање константи стабилности итријума са DTPA и ципрофлоксацином омогућава добијање података који се користе при специјацији и одређивању биодистрибуције Y(III)-јона у хуманој плазми.

Добијени резултати могу бити корисни као основа за развој и разумевање нових антитуморски активних комплекса, као и за разумевање интеракција између комплекса прелазних метала и молекула од биолошког значаја.

## 1. Општи део

### 1.1. Итријум

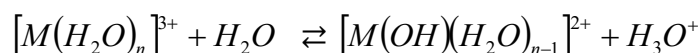
Итријум (Y, латински *ytrium*) је хемијски елемент са редним бројем 39, атомске масе 88,90585. То је сребрно-бели метал који се често класификује заједно са лантанидима или „ретким земљама” као „псеудолантанид” са којима се заједно и разматра, а у литератури се често користи скраћеница YREE (yttrium rare earth elements). Ово произилази из чињеница да има исто наелектрисање (+3), приближно исти јонски радијус, сличне хемијске особине са лантанидима, а такође и због тога што се у природи не налази као слободан елемент већ увек у комбинацији са минералима ретких земаља [1-3]. Име је добио према Итербију, месту у Шведској у чијој близини је пронађен минерал првобитно назван „итрија” одакле су поред итријума издвојени и други лантаниди [2, 4, 5].

#### 1.1.1. Физичке и хемијске особине итријума

**Физичке особине:** Густина итријума је  $4,47 \text{ g/cm}^3$  док су тачка топљења  $1795 \text{ K}$  и тачка кључања  $3611 \text{ K}$  [6]. При дужем чувању на ваздуху се превлачи сивкастим оксидом. На собној температури се налази у стабилној густо упакованој шестоугаоној сруктури која на  $1743 - 1763 \text{ K}$  прелази у модификацију са централносиметричном кубичном решетком са страницама од  $0,411 \text{ nm}$ . Чист итријум је мек (тврдоћа по Brinellу износи  $45-50 \text{ kg mm}^{-2}$ ) и лако се обрађује. При загревању на ваздуху у интервалу од  $643 - 698 \text{ K}$ , као и код лантанида, образује се црни густ филм оксида, док на температури већој од  $1033 \text{ K}$  почиње интезивна оксидација. Споро разлаже воду, и то тек при загревању, раствара се у минералним киселинима (споро у сирћетној). Постојан је према базама, док при загревању ступа у реакцију са халогеним елементима, сумпором, фосфором, азотом и угљеником. Са водоником, у интервалу од  $588 - 1813 \text{ K}$  образује стабилне металне хидриде различитог састава. образује легуре скоро са свим елементима [7]. Као тровалентни метал гради оксиде типа  $\text{M}_2\text{O}_3$  [8]. У природи се налази у минералима *гадолиниту* ( $2\text{BeO} \cdot \text{Y}_2\text{O}_3 \cdot \text{FeO} \cdot 2\text{SiO}_2$ ) и *ксенотину* ( $\text{YPO}_4$ ) [4].

**Хемијске особине:** Итријум се налази у III В (3.) групи периодног система и има електронску конфигурацију Y:  $1s^2 2s^2 2p^6 3s^2 3p^6 4s^2 3d^{10} 4p^6 5s^2 4d^1$  или краће [Kr]  $4d^1 5s^2$ . Заједно са скандијумом и лантаном формира само  $\text{M}^{3+}$  јоне.

Аква јони  $\text{M}^{3+}$  хидролизују у води на следећи начин:



Итријум даје претежно  $\text{M}(\text{OH})^{2+}$  јоне али такође и  $\text{M}_2(\text{OH})_2^{4+}$ . Метални итријум се добија редукциом трифлуорида зато што је хлорид итријума исувише волатилан [8].

Оксид итријума  $\text{Y}_2\text{O}_3$  је беле боје, дијамагнетичан, густине  $5,85 \text{ g cm}^{-3}$  ( $t_f = 2688 \text{ K}$ ,  $t_{kj} = 4573 \text{ K}$ ), кристализује у кубичној решетци. Има слабо базне особине, хидроскопан је и адсорбује  $\text{CO}_2$  из ваздуха. Практично се не раствара у води (растворљивост му је  $8 \cdot 10^{-6} \text{ mol dm}^{-3}$ ) али се раствара у минералним киселинама градећи соли. Хидрат итријум-оксида  $\text{Y}(\text{OH})_3$  пада у виду белог пихтијастог талога дејством база или амонијака на веома разблажене растворе соли.  $\text{Y}(\text{OH})_3$  има базни



карактер, мало се раствара у води (растворљивост  $0,5 \cdot 10^{-6} \text{ mol dm}^{-3}$ ), док се у хлороводоничној, азотној и сумпорној киселини добро раствара обаразујући одговарајуће соли. При стајању на ваздуху постепено се претвара у карбонат.

Карбонат итријума се таложи у виду кристалохидрата,  $Y_2(CO_3)_3 \cdot 2H_2O$  при реакцији карбоната амонијака, натријума или калијума са солима итријума. При загревању добијају се смесе нормалног и хидрокси карбоната  $Y(OH)CO_3$  [7]. Једна од карактеристика  $Y(III)$ -катјона у воденим растворима је његово лако таложење анјонима попут хидроксида, фосфата или карбоната. Високим афинитетом  $Y(III)$ -јона према фосфатном анјону може се објаснити његово везивање за кости [9].

Код лантанида и итријума унутрашњи 4f електрони су заклоњени од спољних утицаја преклапањем са  $5s^2$ ,  $5p^6$  и  $6s^2$  љускама и нису укључени у стварању везе, па су интеракције са "тврдом" донорским атомима, попут амина-N и карбоксилата-O претежно јонског карактера. Слободни  $Y(III)$ -јон је у воденом раствору координисан са великим бројем молекула воде. Формирање металног хелата подразумева замену молекула воде молекулима полидентатног хелатора. Због величине  $Y(III)$ -јона координациони број је између 7 и 10, што је типично и за остале лантаниде. Координациони број 6 за  $Y(III)$ -јон се појављује доста ретко док су координациони бројеви 8 и 9 доста чести са полидентатним хелаторима [10-12]

### 1.1.2. Изотопи итријума

Итријум има 32 изотопа чије се атомске масе налазе између 80-99 Da, при чему је постојан само један - изотоп 89, који представља 100 % природног састава овог елемента. Изотопи итријума са масама 86 и 90 Da се користе у нуклеарној медицини и то:  $^{86}Y$  у позитронској емисионој томографији (ПЕТ-дијагностика) и  $^{90}Y$  за радиотерапију. Поред ових од значаја су и изотопи  $^{87}Y$  ( $T_{1/2} = 79,8 \text{ h}$ ,  $E_\gamma = 388,5 \text{ keV}$ ,  $E_\gamma = 484,8 \text{ keV}$ ) и  $^{88}Y$  ( $T_{1/2} = 106,6 \text{ h}$ ,  $E_\gamma = 898,0 \text{ keV}$ ,  $E_\gamma = 1836,1 \text{ keV}$ ) али због својих неповољних физичких карактеристика (дуго време полураспада и високе енергетске вредности  $\gamma$  - фотона) не користе се у нуклеарној медицини већ само у раду са животињама код студија биодистрибуције [13-18].

Због својих физичких карактеристике изотоп  $^{86}Y$  ( $t_{1/2} = 14.7 \text{ h}$ , 66% EC, 34%  $\beta^+$ ,  $E_{\beta^+max} = 1,2 \text{ MeV}$ ) се користи у позитронско емисионој томографији за *in vivo* праћење биодистрибуције  $^{90}Y$  радиофармацеутика у току терапије. Овај радионуклид се најчешће добија у циклотрону преко реакције  $^{86}Sr(p,n)^{86}Y$  бомбардовањем обогаћеног стронцијума-86 протонима енергије 10-14 MeV [19, 20]. Други начин добијања изотопа  $^{86}Y$  је бомбардовање природног рубидијума честицама  $^3He$  енергије до 34,5 MeV по реакцији  $^{nat}Rb(^3He, 3n)^{86}Y$ ; мада се ова метода ређе употребљава због већег садржаја радионуклидних нечистоћа (поред изотопа  $^{86}Y$  добијају се и изотопи  $^{87,87m,86,86m,85,85m}Y$ ) као и због чињенице да већина ПЕТ центара поседује циклотроне ниске енергије ( $E_{p^+} = 11-18 \text{ MeV}$ ) [21-24].

Због својих повољних осбина:  $\beta^-$  зрачења без  $\gamma$  компоненте, полуживота од 64,1 h, и високе енергије од 2,3 MeV, изотоп итријума са масеним бројем 90 ( $^{90}Y$ ) се широко користи при третману чврстих и неоперативних тумора у циљаној радиотерапији [25-33]. У лечењу болесника са примарним и метастатичким карциномом јетре користе се  $Y-90$  микросфере које се администрирају преко хепатичке артерије. Оваква циљана терапија је показала да има неколико предности у односу на спољашњи снап зрачења, пре свега због могућности да селективно

испоручи веће дозе зрачења на циљане туморске ћелије, смањено штетно дејство на околне органе, као и могућност лечења мултиплицираних метастаза [34, 35].

$^{90}\text{Y}$  ниске специфичне активности, који се употребљава приликом третмана карцинома јетре и у радиосиновектомији, може се произвести неутронском активацијом  $^{89}\text{Y}$  у нуклеарном реактору:  $^{89}\text{Y}(n,\gamma)^{90}\text{Y}$ . Насупрот томе у циљаној терапији неоперативних и метастазираних карцинома користи се  $^{90}\text{Y}$  веће активности који се добија из радионуклидних генератора базираних на равнотежном стању претка  $^{90}\text{Sr}$  који се распада у потомак  $^{90}\text{Y}$  [36].

Радиофармацеутици<sup>1</sup> базирани на различитим молекулима обележеним итријумом-90, се доста користе при циљаном третману канцера, интраваскуларној радиотерапији, као и у радијационој синовектомији [37-44].

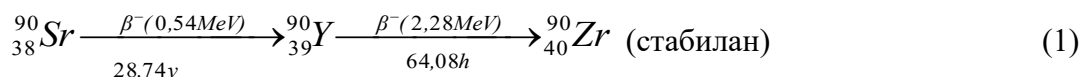
Микросфере (стакла) које садрже до 23 моларних процената итријум-оксида ( $\text{Y}_2\text{O}_3\text{-Al}_2\text{O}_3\text{-SiO}_2$  (YAS)), одликују се високом хемијском стабилношћу, имају скоро уједначени монодисперзни дијаметар, па се користе у радиотерапији као медијум који служи за испоручивање радиоактивности при третирању тумора на различитим органима у телу пацијента (брахитерапија). Ова терапија је посебно важна за канцере са неповољним прогнозама [45].

### 1.1.3 Добијање медицински важних изотопа итријума

Доступност  $^{90}\text{Y}$  са врло ниском контаминацијом  $^{90}\text{Sr}$  је од суштинске важности у терапеутској примени, имајући у виду да се  $^{90}\text{Sr}$  локализује у костима. Због свог дугог времена полуживота (28,9 година)  $^{90}\text{Sr}$  има врло ниску максималну дозвољену границу у телу човека од 74 kBq (2  $\mu\text{Ci}$ ) [46]. За сада најприхватљивији метод за производњу  $^{90}\text{Y}$  високе специфичне активности је путем радионуклидног генератора.

Концепт радионуклидног генератора се заснива на дугоживућем претку и краткоживућем потомку. Најпознатији радионуклидни генератор је  $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$  генератор који се користи као извор радиоактивног  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  у дијагностици. Поред овог конструисани су многи генератори који се користе у дијагностици и терапији попут:  $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ ,  $^{62}\text{Zn}/^{62}\text{Cu}$ ,  $^{188}\text{W}/^{188}\text{Re}$  и  $^{90}\text{Sr}/^{90}\text{Y}$ .

Стронцијум - итријум ( $^{90}\text{Sr}/^{90}\text{Y}$ ) генератор се састоји од стронцијума-90 који је дугоживући предак, а који бета распадом прелази у итријум-90 по схеми:



Стронцијум-90 је производ нуклеарне фисије. Присутан је у значајном износу у истрошеном нуклеарном гориву и као радиоактивни отпад у нуклеарним реакторима, а јавља се и при нуклеарним пробама. У случају фисије термалних неутрона принос из U-235 износи 5,5%, из U-233 износи 6,8% док је из Pu-239 само 2,1%. Како се у фисионим производима могу наћи скоро сви радиоактивни

<sup>1</sup> Радиофармацеутици су лекови који садрже радионуклиде и рутински се користе у нуклеарној медицини за дијагностику или терапију различитих болести [47-53]. Скоро сви радиофармацеутици се администрирају путем интравенске инјекције.

елементи то је веома важно итријум одвојити не само од од стронцијума већ и од осталих производа фисије.

У основи постоје четири врсте  $^{90}\text{Sr}/^{90}\text{Y}$  генератора а подела је извршена на основу начина одвајања итријума од стронцијума: хроматографски, екстракциони, генератори засновани на течним мембранама и електрохемијски генератори.

**Хроматографски генератори** се заснивају на употреби различитих стационарних фаза које задржавају  $^{90}\text{Sr}$ , док се  $^{90}\text{Y}$  елуира са мобилном фазом. Старији типови генератора су користили Dowex 50 као стационарну фазу док се елуирање вршило лактатом [54], метанолом и ацетатом [55], оксалатом [56], цитратом [57] и помоћу EDTA [58- 60]. Каснији генератори који су користили Dowex 50 су усавршавани подешавањем рН вредности и моларитета EDTA. Тако су Чинол и Хнатович (Chinol M, Hnatowich DJ) постигли да пробој  $^{90}\text{Sr}$  на колони буде мањи од 0,1 % коришћењем 0,003 М EDTA на рН 4,6 [61]. Таква колона је могла да раздвоји само 25 mCi  $^{90}\text{Sr}$ . Боље одвајање је постигнуто елуирањем са 0,03 М цитратом на рН 5,5 где је пробој био до  $10^{-6}$  %, а што је најверованије последица коришћења колоне дугачке 18 cm и широке 4 cm, а која захтева  $100\text{ cm}^3$  раствора за елуирање. Такође је коришћена и Aminex А-5 смола као стационарна фаза, док је елуирање вршено помоћу 0,7 М  $\alpha$ -хидроксипутирата ( $\alpha$ -HIB) при рН 5,4 [62].

Лоша особина органских смола да мењају особине под утицајем зрачења је избегнута употребом неорганских адсорбената. Једно од решења представља колону која је пуњена цирконијум-антимонатом који је претходно припремљен у 0,2 М азотној киселини. Елуирање  $^{90}\text{Y}$  се врши помоћу 4 М  $\text{HNO}_3$ , а после десет елуирања добија се 80 % итријума [63].

**Генератори засновани на екстракцији** обично се састоје из три компоненте: инертног носача, стационарне фазе и мобилне фазе. У литератури добро описан генератор користи хептахлоро-бис-1,2-дикарболикобалтат крунски екстракциони систем где је сеперациони фактор  $\alpha(\text{Y}/\text{Sr})=10^5$  за једну екстракцију [64]. Недостатак екстракционих метода се види у томе што се морају изводити две екстракције, где је прва прелазак итријума у органску фазу а затим реекстракција у водену фазу, а након тога би требало да се итријум преведе у жељени облик.

Још један од начина за раздвајање  $^{90}\text{Y}$  од  $^{90}\text{Sr}$  је помоћу *импрегнираних течних мембрана* (Supported Liquid Membrane, SLM) које по саставу представљају полимер попут политетрафлуороетилена (PTFE, тефлона) са субмикронским порама у којима се налази растварач. Ако растварач (у највећем броју су то органска једињења) садржи лиганд који може да комплексира одговарајућу јонску врсту, онда ће се извршити транспорт из смеше са једне стране мембране на другу страну која садржи одговарајући реципијент [65].

Микрофилтери (Nuclear track micro filters, NTMFs) су припремљени од полиамидних фолија које су хемијски и радиолошки стабилисане и могу се користити као SLM после импрегнирања са 1:1 мешавином бис-(2-етилхексил)-фосфатом (HDEHP) и трибутилфосфатом (TBP). Овакве мембране дају добре резултате али су доста нестабилне под утицајем зрачења па их је потребно деконтаминирати после употребе [66, 67].

За раздвајање се користи и тефлонска мембрана у коју је инкорпориран 2-етилхексил хидроген-2-етилхексилфосфонат (KSM-17) као хелатор, која раздваја донорску комору која садржи смешу  $^{90}\text{Sr}$  -  $^{90}\text{Y}$  на рН 2 где је медијум  $\text{HNO}_3$  и акцепторску комору где је средина смеша 1М  $\text{HCl}$  и 1 М  $\text{HNO}_3$  [68]. Под овим

условима, кроз мембрану се транспортује само 40 % итријума. Променом услова може да се добије и већи принос али онда је он контаминиран стронцијумом. Побољшање се постиже увођењем двостепеног генератора са две мембране које су имрегниране са KSM-17 и карбамоилметилфосфин оксидом (Carbamoyl methyl phosphine oxide, CMPO). Овакви генератори могу бити симултани и секвенцијални.

**Електрохемијски генератори:** Разарања органских смола и мембрана под утицајем  $\beta$  зрачења високе енергије као и велика запремина раствора који се добија могу се избећи употребом електрохемијског начина издвајања. Овакав начин издвајања су већ употребили Реишл (Reischl) [69] и Јоо [70] за одвајање  $^{86}\text{Y}$  из милиграмских количина (50-150 mg) обогаћеног  $^{86}\text{Sr}$  који се користи у PET испитивањима. Електролиза је вршена у два ступња тако да је прва електролиза вршена галваностатички на 2000 mA без мешања док је аргон пропуштан кроз раствор за све време трајања електролизе. Као средина је коришћена разблажена киселина, а pH од 2,5-3 је подешена уз помоћ 3 % амонијум-хидроксида. Катода из прве електролизе је коришћена као анода у другој електролизи која је вршена при сличним условима, с тим што је примењена струја од 230 mA. Спирање је вршено у  $2\text{ cm}^{-3}$  смеше 1:3 етанол/азотна киселина.

Лукић [71] је такође применио електролизу у два ступња, али у истој електрохемијској ћелији. Прва електролиза је вршена при струји од 2000 mA док је друга вршена на 600 mA. Утврђено је да се раствор греје уколико се примени јача струја. Мешање раствора током електролизе, као и пропуштање инертног гаса није неопходно јер долази до интезивног мешања раствора услед издвајања водоника.

Насупрот овим радовима Чакраварти (Chakravarty) и сарадници су запазили да је електролизу боље изводити на константном потенцијалу него при константној струји [72]. Могућност да се стронцијум депонује на катоде се повећава са повећањем потенцијала па је тако потенцијал лимитиран на -2,5V према засићеној каломеловој електроди (ZKE), док је pH подешена на 2,5-3. Извођене су две електролизе под истим условима с тим што је катода из прве електролизе коришћена као анода у другој електролизи. Принос је преко 90 %.

#### 1.1.4. Примена итријума у индустрији

Већ дуже време итријум се користи приликом израде керамике и ласера [73 - 79]. Итријумом стабилисани цирконијум (yttria stabilized zirconia - YSZ) се истражују као електролит за горивне ћелије који може да допринесе да се њихова ефикасност повећа на више од 70 % [80 - 84]. У овим материјалима допирани итријум-оксид служи за стабилизацију кубичне структуре цирконијума која је доминантна на високим температурама, као и за генерисање кисеоничних шупљина. Такође, итријум баријум бакар оксид (yttrium barium copper oxide - YBCO) је добро познато хемијско једињење које показује суперпроводљивост на високим температурама. Еуропијумом активирани итријум-ванадат се комерцијално користи у производњи телевизијских екрана, док се итријум-оксид користи за добијање итријум-гвожђе граната ( $\text{Y}_3\text{Fe}_5\text{O}_{12}$ ) и гадолинијум-итријум граната који су врло ефикасни микрофилтери [85]. Легуре магнезијума са итријумом, на собној температури, имају повећану растегљивост у односу на чист магнезијум и друге класичне магнезијумове легуре. Такође легуре под трговачким називима: Elektron® WE43 и Elektron® WE54, које садрже итријум су развијене за коришћење на температурама до 573 K [86].

### 1.1.5. Улога итријума организму

Итријум у људском организму вероватно нема никакву биолошку улогу и због тога није неопходан за људско здравље. У елементарном облику, као и у облику једињења, итријум је штетан и за време дуготрајног излагања може узроковати плућну емболију, може бити и претња за јетру а такође може да проузрокује и појаву канцера [87]. Нађено је да се слободан итријум депонује у костима [88, 89]. Студије биодистрибуције са радиоактивним итријумом ( $Y-90$ ) у Луисовим (Lewis) пацовима које су спровели Бримен (Breeman) и сарадници су показале да је највећа депозиција невезаног итриума у бутној кости (1,1%), бубрезима (0,63%), јетри (0,24%) и грудној кости (0,34%) од инјектиране дозе по граму ткива [90]. За разлику од чистог итријума, итријум-оксид ( $Y_2O_3$ ) нанокристали су нетоксични [91].

## 1.2. Комплексирање $Y(III)$ -јона

### 1.2.1. Утицај особине лиганда на стабилност комплекса

$Y(III)$ -јон може да гради комплексна једињења са координационим бројем између 7 и 10. Поред карактеристике метала на стабилност комплекса утиче и природа лиганата. Тако је базност донорских атома лиганата доведена у директну везу са стабилношћу лиганата. У овом случају се реакција грађења комплекса посматра као реакција неутрализације пошто су лиганди углавном органске киселине чији депротоновани јон представља Луисову (Lewis) базу. Реакција дисоцијације тече по следећој реакцији:



при чему је константа дисоцијације:

$$K_a = \frac{[H_3O^+][L^-]}{[HL]} \quad (3)$$

Констата  $K_a$  је мерило базности лиганата и што је већа  $pK_a$  вредност, већа је и базност лиганда. У воденим растворима су истовремено присутни протони и катјони метала, па постоји конкуренција приликом везивања за лиганд. Поред реакције (2) у воденим растворима у присуству јона метала,  $M$ , протиче и реакција:



Укупна реакција у воденом раствору би гласила:



Констата ове сложене реакције је следећа:

$$*K = \frac{[H_3O^+][ML]}{[M^+][HL][H_2O]} \quad (6)$$

при чему је  $\beta$  константа стабилности комплекса:  $\beta = \frac{[ML]}{[M][L]}$ .

Из претходне једначине се види да лиганди веће базности имају мању вредност  $*K$ , што значи да ће се у мањој мери везивати у комплекс због конкуренције са водоничним јоном. Постоји корелација између базности донора и стабилности комплекса која је дата једначином:

$$\log \beta = apK_a + b \quad (7)$$

У једначини (7) а и б представљају емпиријске константе које зависе од природе метала (а) и природе лиганда (б).

Претходна разматрања важе само за комплексе које граде метали са лигандима који садрже један донорски атом (монодентатни лиганди). Насупрот њима комплексна једињења која садрже лиганде са више донорских атома (полидентатни лиганди) имају већу стабилност због способности да образују хелате. Генерално се узима да лиганди који могу да граде комплексе са већим бројем хелатних прстенова дају стабилније комплексе. Такође, на стабилност комплекса утиче и геометрија лиганда и метала [92].

Растварачи имају значајну улогу у образовању комплекса: деловањем на јоне метала, деловањем на лиганде и деловањем на везе метални јон – лиганд.

Деловање растварача на металне јоне се одвија путем грађења солво комплекса тј. комплекса металног јона са молекулама растварача. Стабилност ових комплекса се одређује разликом стандардних Гибсових енергија јона у солватном комплексу ( $G_s^0$ ) и несолватисаног јона метала ( $G_j^0$ ):

$$\Delta G_{js}^0 = G_s^0 - G_j^0 \quad (8)$$

Како је вредност  $G_j^0$  константна то се са променом вредности  $G_s^0$  мења и  $\Delta G_{js}^0$  што доводи до промене константи стабилности солво комплекса. Грађење комплекса можемо посматрати као замену молекула растварача (S) везаних у солво комплекс са лигандима (L):



Одавде промена слободне енергије при грађењу комплекса представља разлику слободне енергије метала у комплексу ( $G_k$ ) и слободне енергије у солво комплексу ( $G_s$ ):

$$\Delta G_{ks}^0 = G_k - G_s \quad (10)$$

С обзиром да сваки растварач има различиту вредност солво комплекса за одређени метал, то ће и константе стабилности бити различите у различитим растварачима.

Међусобне реакције између растварача и лиганда могу да се заснивају на јон-дипол везама ако је лиганд јон или дипол-дипол интеракцијама уколико је лиганд молекул. На лиганде који подлежу киселинско-базној дисоцијацији јако утиче протофилност односно протогеничност растварача. Киселинска дисоцијација може бити сузбијена у јако протогеничним растварачима што може да доведе до изостанка грађења комплекса. Насупрот томе у протофилним растварачима је већа дисоцијација лиганда и самим тим је олакшано грађење комплекса.

Једначина која повезује константу стабилности комплекса са релативном пермитивношћу средине гласи:

$$\log K = \log A + \frac{e^2}{akT\epsilon_r} \quad (11)$$

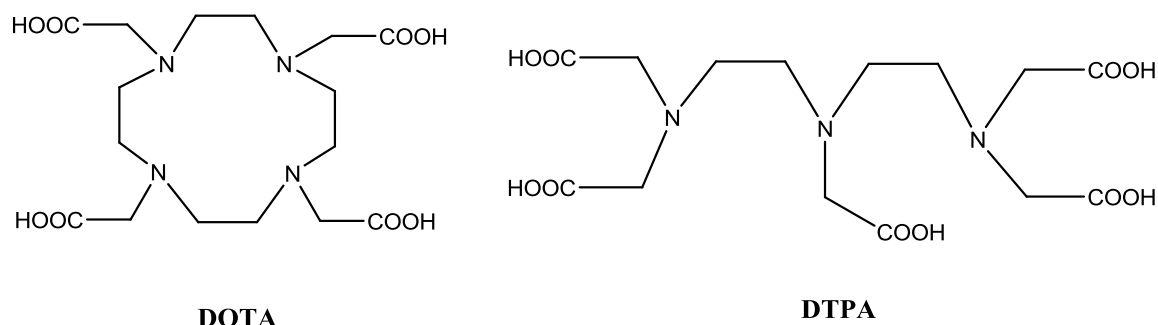
где је:  $e$ - елементарно наелектрисање,  $a$  – међујонско растојање у јонском пару,  $k$  – Болцманова константа,  $T$ -апсолутна температура,  $\epsilon_r$  – релативна пермитивност и  $A$  константа. Из једначине се види да смањивање релативне пермитивности доводи до повишене вредности константе стабилности, што има за последицу образовања комплекса са већим бројем лиганда који при вишим вредностима константе пермитивности растварача не би могли да постоје.

### 1.2.2. Лиганди EDTA типа

Код лиганада EDTA типа удео амино и карбоксилатних група у доприносу  $\Delta H$  и  $\Delta S$  код комплексирања је различит. На промену енталпије више утичу азотни донори из амино група, док са друге стране, на промену ентропије и то у позитивном смеру, више утичу координативно везани кисеоници из карбоксилних група. Са порастом донорских атома у молекулу лиганда расте ентропија, док енталпија постаје све негативнија са порастом броја азотних атома у молекулу што доводи до повећања стабилности комплекса. Промене енталпије са променом броја карбоксилних група код лиганада EDTA типа су мале и нерегуларне, тако да на стабилност комплекса највише утиче промена ентропије.

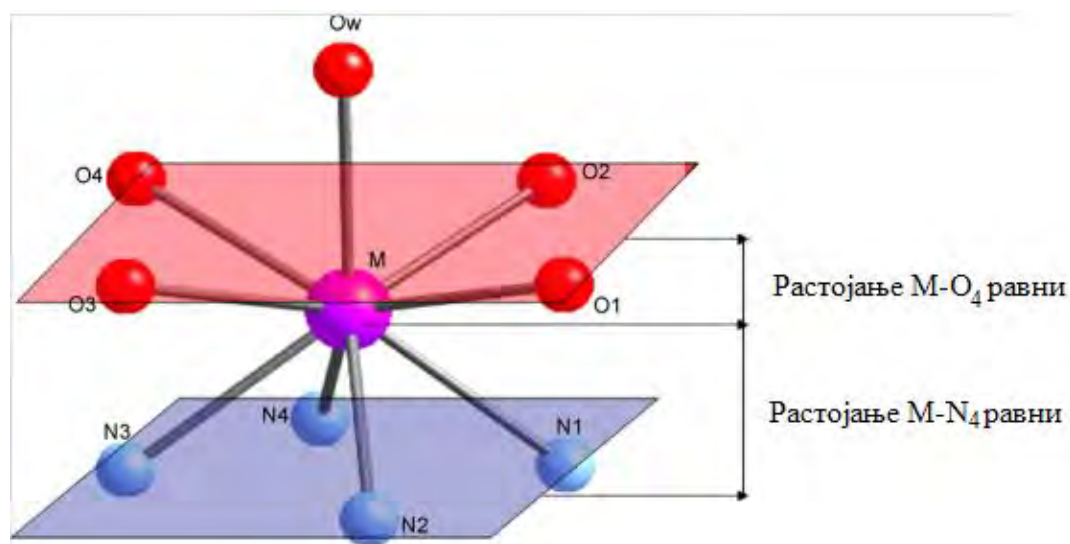
EDTA се доста користи у индустрији: за уклањање трагова метала који могу да буду нечистоће у многим производима, почев од текстилне индустрије где спречава губитак боје, смањује тврдоћу воде у детерџентима за прање веша, повећање отпорности козметичких производа према молекулима ваздуха и уклања метала у њима. Ово је веома користан полидентатни лиганд али уколико се нађе у животној средини, он се распада губећи једну киселинску групу при чему настаје етилендиаминтриацетатна киселина која даље може да формира дикетопиперизиде.

У медицини се користи као „хелатна терапија“ при уклањању олова из организма након тровања. Поред тога значајна употреба лиганада EDTA је у нуклеарној медицини. Лиганди EDTA типа попут DOTA (1,4,7,10-тетраазоциклододекан-1,4,7,10-тетраацетатна киселина) и DTPA (диетилентриамин-пентасирћетне киселине) се користе као бифункционални хелатори у циљаној терапији при лечењу карцинома.



**Слика 1.** Бифункционални хелатори који се најчешће користе у нуклеарној медицини

DOTA се у координационој хемији углавном означава као  $H_4DOTA$  док се потпуно депротонован облик означава као  $DOTA^{4-}$ . По структури је тетраазомакроциклични молекул са 12 чланова за које су везане четири карбоксилне групе што га чини полиидентатним лигандом. Комплекси метала са DOTA – ом су у зависности њиховог координационог броја подељени на класу А хекса и хепта координисани деривати метала и DOTA-е и класу Б у коју спадају кристални системи са координационим бројевима осам и девет [93]. Класи А припадају комплекси DOTA- е са следећим металима: Fe(III), Cu(II), Ga(III), Ni(II), Co(II) и Zn(II), док су у класи Б комплекси DOTA – е са следећим металима: Ca(II), Sr(II), Bi(III), Y(III) Sc(III), La(III), Ce(III), Pr(III), Nd(III), Dy(III) и Ho(III). У овој групи кисеоник и азот су распоређени у две паралелне равни (слика 2).



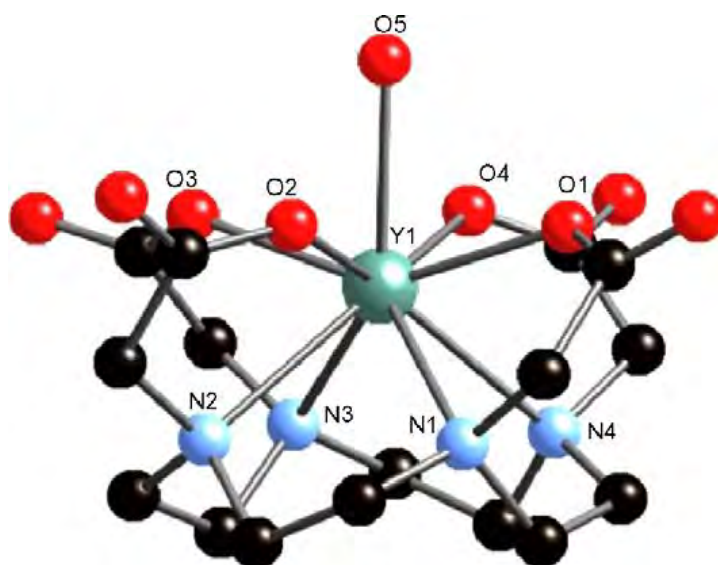
**Слика 2.** Распоред кисеоничних и азотних атома комплекса DOTA-е у равнима и њихова релативна удаљеност

Анјонски комплекс  $[Y(DOTA)(H_2O)]^-$  има кристалографску просторну групу  $P\bar{1}$ . Сва четири атома азота, заједно са кисеоницима из карбоксилних група координирају итријум који се налази у центру комплекса. Кисеоник (O5) потиче из



воде и има улогу да употпуни квадратну антипризматичну геометрију. Кисеонични атоми (О-донори) су смештени ближе итријуму од азотних (N - донори) атома. Удаљеност О-донора од итријума се креће између 2,316 и 2,327 Å док су N-донори удаљени између 2,633 и 2,666 Å од итријума. Изузетак од овога је кисеоник из воде који је удаљенији него остали О-донори дужина везе Y–O5 износи 2,435 Å. Углови међу суседним О–Y–О везама су у опсегу између 81,70 ° и 86,81 ° док су углови између N–Y–N између 67,7 ° и 68,8 °. N4 раван је двоструко више удаљена од равни O4 (N4 - 1,616Å и O4 - 0,718 Å). Просечан удаљеност азотових атома од итријума износи 2,65 Å док је просечна удаљеност кисеоникових донора од итријума 2,323 Å [94].

На слици 3 приказана је молекуларна структура Na[Y(H<sub>2</sub>O)(DOTA)]:



**Слика 3.** Молекуларна структура Na[Y(H<sub>2</sub>O)(DOTA)] показује квадратно антипризматичну геометрију гледано кроз кристалографску x-осу. Црне куглице представљају угљеник, док је водоник изостављен

За класу А термодинамичка стабилност између DOTA-е и метала се повећава у следећем редоследу: Fe(III) > Cu(II) > Ga(III) > Ni(II) > Co(II) > Zn(II). Са друге стране редослед повећања константи стабилности за класу Б је следећа: Bi(III) > Lu(III) > Dy(III) > Gd(III), Ho(III), Tm(III), Sc(III), Y(III) > Eu(III) > Ce(III) > Nd(III), Pr(III) > La(III) > Ca(II) > Sr(II). Присуство воде као деветог лиганда смањује стабилност комплекса. Дужина везе M–O<sub>w</sub> је обрнуто пропорционална са logK за поједине комплексе. Такође и дужина M–H везе игра улогу у стабилности комплекса јер уколико су те везе краће метални јон је боље затворен од стране макроцикла ограничавајући декомплексирање. Нормално, поред ових фактора, величина јона и електронегативност метала имају улогу у величини константи стабилности комплексних једињења.

Пентантинска киселина, познатија као ДТРА (диетилентриаминпентаацетатна киселина), је аминополикарбоксилна киселина која се састоји од диетилентриаминске основе са пет ацетатних група. То је бела кристална супстанца која се раствара у води и има велики афинитет према металима. ДТРА<sup>5-</sup> је потенцијално октадентатни лиганд уколико сваки азотни центар и свака COO<sup>-</sup> група представља центар за координацију. Константе формирања комплекса су око

100 пута веће од константи за EDTA [92, 95]. Прелазни метали обично формирају мање од осам веза тако да ДТРА и после комплексирања метала може да веже још један агенс.

Кумулативне константе ДТРА могу да се дефинишу:

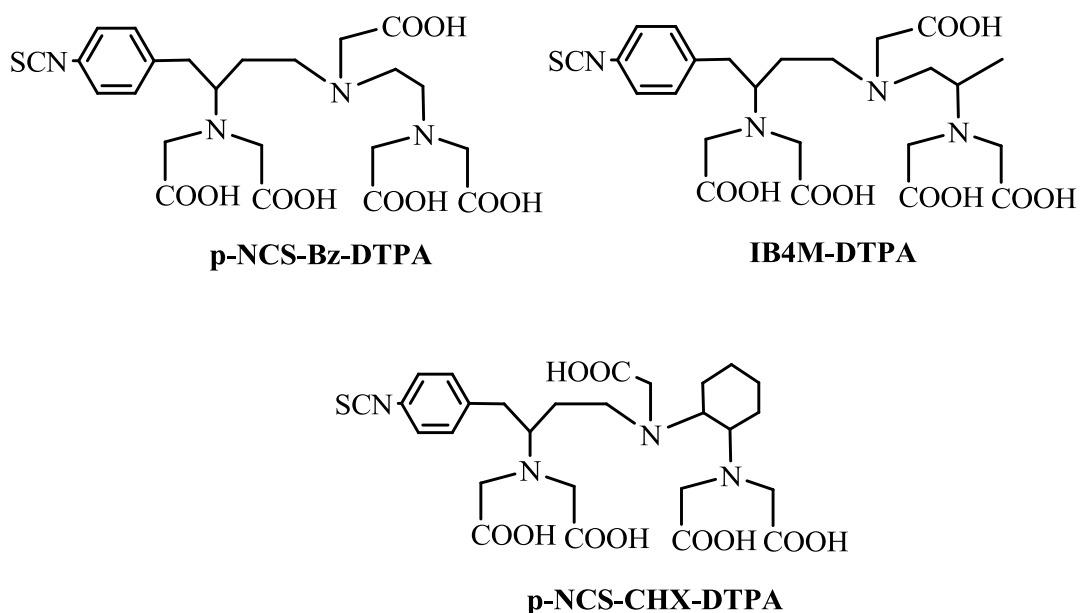


где је  $n = 1-8$ . ДТРА има пет киселих карбоксилних група и три аминске групе које могу да се протонују. У табели 1 су наведене константе протоновање ДТРА на  $398,0 \pm 0,1$  К,  $I = 1$  М ( $H^+$ , NaCl или  $H^+$ ,  $KNO_3$  средина) [96].

**Табела 1.** Кумулативне константе протоновање ДТРА на  $398,0 \pm 0,1$  К,  $I = 1$  М ( $H^+$ , NaCl или  $H^+$ ,  $KNO_3$  средина) [96]

Равнотежа	$\log \beta$
$H^+ + DTPA^{5-} \rightleftharpoons HDTPA^{4-}$	$9,50 \pm 0,01$ (1M Na <sup>+</sup> ); $9,92 \pm 0,01$ (1M K <sup>+</sup> )
$2H^+ + DTPA^{5-} \rightleftharpoons H_2DTPA^{3-}$	$17,65 \pm 0,01$ (1M Na <sup>+</sup> ); $18,16 \pm 0,02$ (1M K <sup>+</sup> )
$3H^+ + DTPA^{5-} \rightleftharpoons H_3DTPA^{2-}$	$21,76 \pm 0,02$ (1M Na <sup>+</sup> ); $22,29 \pm 0,02$ (1M K <sup>+</sup> )
$4H^+ + DTPA^{5-} \rightleftharpoons H_4DTPA^{-}$	$24,46 \pm 0,04$ (1M Na <sup>+</sup> ); $25,11 \pm 0,02$ (1M K <sup>+</sup> )
$5H^+ + DTPA^{5-} \rightleftharpoons H_5DTPA$	$26,65 \pm 0,06$ (1M Na <sup>+</sup> ); $26,66 \pm 0,08$ (1M K <sup>+</sup> )
$6H^+ + DTPA^{5-} \rightleftharpoons H_6DTPA^+$	$28,52 \pm 0,08$ (1M Na <sup>+</sup> ); $28,67 \pm 0,07$ (1M K <sup>+</sup> )
$7H^+ + DTPA^{5-} \rightleftharpoons H_7DTPA^{2+}$	29,3
$8H^+ + DTPA^{5-} \rightleftharpoons H_8DTPA^{3+}$	29,2

У нуклеарној медицини као бифункционални хелатори за радиообележавање биомолекула итријумом се користе и деривати ДТРА попут: p-NCS-Bz-DTPA, IB4M-DTPA и p-NCS-CHX-DTPA.



**Слика 4.** Бифункционални хелати за радиообележавање биомолекула са итријумом

Поред ових најзначајнијих хелатора користе се и: аминотрисметиленфосфонатна киселина (АТМР), нитрилометиленфосфитна киселина (NTMP), етилендиаминтетраметиленфосфонатна киселина (EDTMP), диетилентриаминтетраметиленфосфитна киселина (DTPMP) и 1,4,7,10-циклододецилтетрааминтетраметиленфосфонска киселина (DOTMP).

### 1.3. Биоспецијација итријума

Као што је већ наведено, итријум нема улогу у људском организму нити је потребан у било ком облику. Напротив, итријумов јон може са фосфатима, карбонатима или хидроксилним јонима да гради тешко растворне врсте које могу довести до емболије. Хемијска форма и његова концентрација могу одредити судбину итријума у организму. Директно мерење концентрације различитих врста итријума у организму и органима није могуће због његове ниске концентрације. Нема много података у литератури о понашању итријума у хуманој плазми. Де Вит (De Witt) и сарадници су вршили компјутерско моделирање итријум – EDTMP у хуманој плазми користећи програм ECCLES (Evaluation of Constituent Concentrations in Large Equilibrium Systems) [97], пошто се овај комплекс користи као терапеутски радиофармацеутик у лечењу метастаза костију. Концентрације које су узимане овом приликом умногоме премашују концентрације итријума које се користе у третману канцера костију. Такође, у симулацијама није узимано у обзир ни учешће лиганда и метала који могу да се нађу у хуманој плазми (само се напомиње да су јони калцијума главни конкуренти у везивању са лигандом).

#### 1.3.1. Математичке методе за израчунавање специјације

Постоје два приступа:

- а) израчунавање  $\Delta G$  и
- б) израчунавање концентрација на основу константи стабилности

#### 1.3.2. Равнотеже при формирању комплекса

Формирање металног комплекса може бити приказано општом реакцијом:



Термодинамичка константа равнотеже ове реакције је:

$$\beta_t = \frac{a_{M_mL_n}}{a_M^m a_L^n} \quad (p, T = const.) \quad (13)$$

где  $a$  представља активитет врста које су означене у индексу.

Изражавајући активитете као производе концентрације и коефицијента активитета добијамо:

$$\beta_t = \frac{[M_mL_n]}{[M]^m [L]^n} \cdot \frac{f_{M_mL_n}}{f_M^m \cdot f_L^n} \quad (14)$$

где угласте заграде означавају концентрацију у  $\text{mol dm}^{-3}$  а  $f$  коефицијент активности. Због једноставности наелектрисања су изостављена.

У даљем разматрању, због једноставности, узимаћемо само први члан из једначине (14) и тако добивена константа при одређеној јонској јачини  $I$  се зове равнотежна константа формирања комплекса или константа стабилности.

$$\beta_{M_m L_n} = \frac{[M_m L_n]}{[M]^m [L]^n} \quad (p, T, I = \text{const.}) \quad (15)$$

Константе стабилности које су дефинисане једначином (15) могу да се користе уместо једначине (14) захваљујући томе што се просечни коефицијенти активности не мењају много уколико је опсег јонске јачине између 0,1-0,5 и могу се посматрати као константе у највећем опсегу концентрација које се практично користе у аналитици. Литературни подаци за константе стабилности се највише односе за вредности  $I = 0,1$ .

### 1.3.3. Равнотеже формирања мононуклеарних комплекса

Иако се полинуклеарни комплекси често јављају у пракси, у већини израчунавања њихова концентрација је незнатна, поготову при ниским концентрацијама. Зато ћемо акценат ставити на формирање мононуклеарних комплекса.

Комплекси се обично граде постепено према следећим реакцијама подразумевајући да вода попуњава координационе сфере:



⋮

⋮



Сукцесивне константе стабилности карактеристичне су за формирање различитих врста:

$$K_1 = \frac{[ML]}{[M][L]}, \quad K_2 = \frac{[ML_2]}{[ML][L]}, \quad K_n = \frac{[ML_n]}{[ML_{n-1}][L]} \quad (19)$$

Заменом добијамо:

$$[ML] = K_1 [M][L] \quad (20)$$

$$[ML_2] = K_1 K_2 [M][L]^2 \quad (21)$$

⋮

$$[ML_n] = K_1 \dots [M][L]^n \quad (22)$$

Сукцесивне константе се могу заменити укупним константама:

$$\beta_1 = \frac{[ML]}{[M][L]} = K_1, \quad (23)$$

$$\beta_2 = \frac{[ML_2]}{[M][L]^2} = K_1 K_2, \quad (24)$$

⋮

$$\beta_n = \frac{[ML_n]}{[M][L]^n} = K_1 K_2 \dots K_n = \prod_1^n K_i, \quad (25)$$

$\beta_n$  представља укупну константу стабилности  $n$  – тог комплекса.

$$\log \beta_n = \log K_1 + \log K_2 + \dots + \log K_n = \sum_{i=1}^n \log K_i \quad (26)$$

Генерално, вредност прве константе стабилности је највећа док вредност осталих сукцесивних константи стабилности опада следећим редоследом  $K_1 > K_2 > K_3 > \dots$ . У неким случајевима може се догодити да је  $K_1 < K_2$  или да неке средишње врсте не постоје тј. да су им константе стабилности исувише мале да би се могле одредити.

У растворима у којима су различите врсте симултано присутне у количини која зависи од вредности  $K$ , количине појединих врсти могу бити израчунате уколико су познате све константе стабилности, као и укупна концентрација металног јона, лиганда и водониковог јона. И обрнуто, константе стабилности могу бити израчунате уколико се може одредити састав система.

Укупна концентрација метала у раствору, било да је комплексиран или не дата је изразом:

$$C_M = [M] + [ML] + [ML_2] + \dots = \sum_{i=0}^{i=N} [ML_i] \quad (27)$$

Користећи једначине (22) и (25), једначина (27) може бити трансформисана у:

$$C_M = [M] + \beta_1 [M] [L] + \beta_2 [M] [L]^2 + \dots \quad (28)$$

Увођењем константе стабилности  $\beta_0 = 1$  добијамо

$$[M] = \beta_0 [M] [L]^0 \quad (29)$$

Једначина (27) се може изразити у једноставнијем облику

$$C_M = [M] \sum_{i=0}^{i=N} \beta_i [L]^i \quad (30)$$

Укупна концентрација лиганда може бити изражена као:

$$C_L = [M] + [ML] + 2[ML_2] + \dots = [L] \sum_{i=0}^{i=N} i [ML_i] \quad (31)$$

Увођењем укупних константи стабилности добијамо:

$$C_M = [L] + \beta_1 [M][L] + 2\beta_2 [M][L]^2 + \dots = [L] + [M] \sum_{i=0}^{i=N} i \beta_i [L]^i \quad (32)$$

где N представља максималан број лиганда.

Да би изразио степен формирања комплекса Бјерум (Niels Bjerrum) је предложио средњи лигандни број ( $\bar{n}$ ) који је при датим концентрацијама и константама стабилности карактеристичан за меру комплексирања. Средњи лигандни број представља средњи број лиганда који су везани (у облику различитих комплекса) за метални јон.

$$\bar{n} = \frac{C_L - [L]}{C_M} \quad (33)$$

За монодентатне лиганде  $\bar{n}$  представља средњи коордионациони број.

$$\bar{n} = \frac{\beta_1 [M][L] + 2\beta_2 [M][L]^2 + \dots}{[M] + \beta_1 [M][L] + 2\beta_2 [M][L]^2 + \dots} \quad (34)$$

Скраћивањем [M], добијамо:

$$\bar{n} = \frac{\beta_1 [L] + 2\beta_2 [L]^2 + \dots}{1 + \beta_1 [L] + \beta_2 [L]^2 + \dots} = \frac{\sum_i^N i \beta_i [L]^i}{1 + \sum_i^N \beta_i [L]^i} \quad (35)$$

Једначина (35) је функција формирања комплекса. Она, при датим константама стабилности, представља везу између концентрације слободног лиганда и средњег лигандног броја. Као што се може видети, функција  $\bar{n}$  зависи само од концентрације слободног лиганда и независна је од концентрације метала. Ова чињеница, као и једначина (35) једино важи за формирање мононуклеарног комплекса.

Уколико су концентрације лиганда и укупне константе стабилности познате,  $\bar{n}$  може да се израчуна коришћењем функције формирања комплекса.

Када је укупна концентрација лиганда много већа од концентрације металног јона ( $C_L \geq C_M$ ), и лиганд не учествује у формирању другог комплекса, онда је  $[L] \cong C_L$ , тј. укупна концентрација лиганда може бити узета уместо слободне концентрације.

Ако су метал и лиганд присутни у сличним концентрацијама ( $C_L < 10 C_M$ ), онда концентрација комплекса не може бити занемарена у израчунавању слободне концентрације лиганда, која може бити добивена решавањем једначине (36), добијене комбинацијом једначина (33) и (35):

$$\frac{C_L - [L]}{C_M} = \frac{\sum_i^N i\beta_i [L]^i}{1 + \sum_i^N \beta_i [L]^i} \quad (36)$$

тј.

$$C_M (\beta_1 [L] + 2\beta_2 [L]^2 + \dots) = (C_L - [L]) (1 + \beta_1 [L] + 2\beta_2 [L]^2 + \dots) \quad (37)$$

Молска фракција  $i$  – тих врста комплекса, која даје фракције укупног јона метала у комплексу  $ML_i$  је дата:

$$\alpha_i = \frac{[ML_i]}{C_M} = \frac{\beta_i [M][L]^i}{[M] + \beta_1 [M][L] + \beta_2 [M][L]^2 + \dots} = \frac{\beta_i [L]^i}{1 + \beta_1 [L] + \beta_2 [L]^2 + \dots} = \frac{\beta_i [L]^i}{1 + \sum_i^N \beta_i [L]^i} \quad (38)$$

Молска фракција металног јона је дата

$$\alpha_0 = \frac{[M]}{C_M} = \frac{1}{1 + \beta_1 [L] + \beta_2 [L]^2 + \dots} \quad (39)$$

Из дефиниције молске фракције имамо

$$\alpha_0 + \alpha_1 + \alpha_2 + \dots = \sum_0^N \alpha_i = 1 \quad (40)$$

Комбинацијом једначина (35) и (38) добија се:

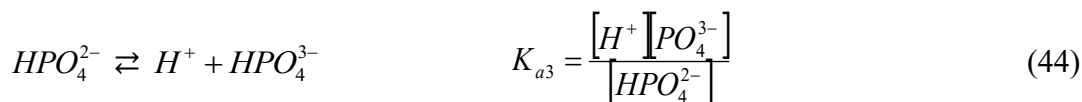
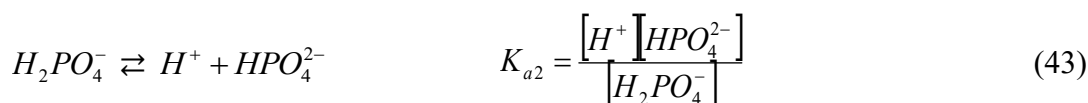
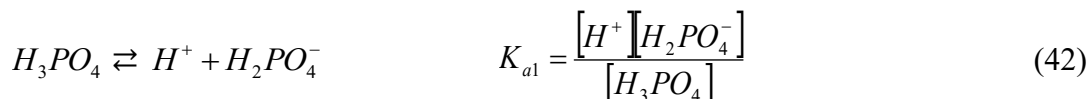
$$\bar{n} = \sum_0^N i\alpha_i \quad (41)$$

Из једначина (38) и (39) се види да молска фракција слободног металног јона зависи само од концентрације слободног лиганда за дату укупну константу стабилности. Ове једначине омогућавају израчунавање концентрације било ког слободног лиганда уколико је позната његова константа. Када се молска фракција помножи са 100 добија се количина одређене врсте у процентима.

#### 1.3.4. Алфа функције

Концентрације појединачних супстанци у растворима киселина, база комплексних једињења и тешко растворних соли могу се изразити преко  $\alpha$  - функција.

Многе киселине и базе су полифункционалне што значи да дају више од једног протона или хидроксилног јона. Ове супстанце јонизују постепено и за сваки корак се може написати по једна равнотежна константа. Као пример се може узети фосфорна киселина и њена јонизација [98]:



За укупну аналитичку концентрацију фосфорне киселине  $C_{H_3PO_4}$ , може се написати:

$$C_{H_3PO_4} = [H_3PO_4] + [H_2PO_4^-] + [HPO_4^{2-}] + [PO_4^{3-}] \quad (45)$$

По дефиницији је:

$$\alpha_0 = \frac{[H_3PO_4]}{C_{H_3PO_4}} \quad \alpha_1 = \frac{[H_2PO_4^-]}{C_{H_3PO_4}} \quad \alpha_2 = \frac{[HPO_4^{2-}]}{C_{H_3PO_4}}$$

$$\alpha_3 = \frac{[PO_4^{3-}]}{C_{H_3PO_4}} \quad \alpha_0 + \alpha_1 + \alpha_2 + \alpha_3 = 1$$

где  $\alpha$  представљају вредности фракција сваке врсте које су присутне у равнотежи. Одавде се може видети да индекс означава број дисосованих протона. Комбинацијом једначина (42 - 46) добија се:

$$\alpha_0 = \frac{[H^+]^3}{[H^+]^3 + K_{a1}[H^+]^2 + K_{a1}K_{a2}[H^+] + K_{a1}K_{a2}K_{a3}} \quad (46)$$

$$\alpha_1 = \frac{K_{a1}[H^+]^2}{[H^+]^3 + K_{a1}[H^+]^2 + K_{a1}K_{a2}[H^+] + K_{a1}K_{a2}K_{a3}} \quad (47)$$

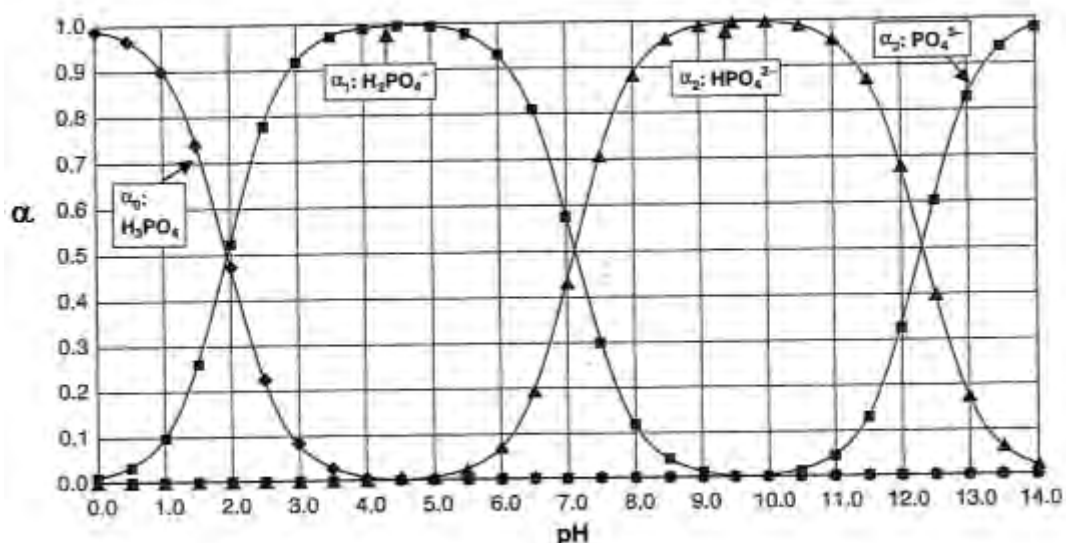
$$\alpha_2 = \frac{K_{a1}K_{a2}[H^+]}{[H^+]^3 + K_{a1}[H^+]^2 + K_{a1}K_{a2}[H^+] + K_{a1}K_{a2}K_{a3}} \quad (48)$$

$$\alpha_3 = \frac{K_{a1}K_{a2}K_{a3}}{[H^+]^3 + K_{a1}[H^+]^2 + K_{a1}K_{a2}[H^+] + K_{a1}K_{a2}K_{a3}} \quad (49)$$

Одавде се може видети да је у свим једначинама именилац исти, а такође да је и сума свих бројилаца једнака имениоцу.



На Слици 5 може се видети зависност алфа вредности од рН за фосфорну киселину.



Слика 5. Алфа вредности у зависности од рН за фосфорну киселине ( $H_3PO_4$ )

### 1.3.5. $\alpha$ функције комплексних једињења

EDTA као хелатни лиганд има четири  $K_a$  вредности које одговарају постепеној дисоцијацији четири протона са молекула  $H_4EDTA$ .

Формирање хелата EDTA са металом може се представити једначином:



Одавде је константа формирања

$$K_f = \frac{[ML^{2-}]}{[M^{2+}][L^{4-}]} \quad (51)$$

Ако  $C_{H_4L}$  представља укупну концентрацију свих врста EDTA која није комплексирана, онда је:

$$C_{H_4L} = [L^{4-}] + [HL^{3-}] + [H_2L^{2-}] + [H_3L^{-}] + [H_4L] \quad (52)$$

Изражавањем равнотежних концентрација  $[H_4L]$ ,  $[H_3L^{-}]$ ,  $[H_2L^{2-}]$  и  $[HL^{3-}]$  преко  $[L^{4-}]$  и  $[H^+]$  добија се:

$$\frac{C_{H_4L}}{[L^{4-}]} = \frac{1}{\alpha_4} = 1 + \frac{[H^+]}{K_{a4}} + \frac{[H^+]^2}{K_{a3}K_{a4}} + \frac{[H^+]^3}{K_{a2}K_{a3}K_{a4}} + \frac{[H^+]^4}{K_{a1}K_{a2}K_{a3}K_{a4}} \quad (53)$$

Једначина (53) се може узети да би се израчунала фракција EDTA која постоји као  $L^{4-}$  на датој рН вредности, и уколико се зна концентрација некомплексирание EDTA ( $C_{H_4L}$ ) може се израчунати концентрација слободног  $M^{2+}$  катјона користећи једначину (51).

### 1.3.6. Равнотеже комплексирања

Реакције комплексирања укључују метални јон  $M$  који реагује са лигандом  $L$  и формира комплекс  $ML$  као што је приказана у једначини (16) (У једначини су ради једноставности изостављена наелектрисања). Реакције комплексирања се јављају у степенастом моделу, тако да након реакције (15) често следе додатне реакције које су приказане једначинама (17) и (18).

У датом моделу монодентатни лиганд се додаје у сваком кораку. Са мултидентатним лигандима, максимални координациони број катјона може бити задовољен само једним лигандом или са неколико додатих лиганата. На пример  $Cu(II)$ , са максималним координатним бројем 4, може да формира комплекс са амонијаком који имају формуле:  $Cu(NH_3)^{2+}$ ,  $Cu(NH_3)_2^{2+}$ ,  $Cu(NH_3)_3^{2+}$  и  $Cu(NH_3)_4^{2+}$ . Са бидентатним лигандом глицином ( $Gly$ ), комплекси који се формирају су  $Cu(gly)^{2+}$  и  $Cu(gly)_2^{2+}$ .

Равнотежне константе за реакције (16) до (18) су повезане са поступним констанатама формирања  $K_1$  до  $K_4$ . На пример,  $K_1 = [ML]/[M][L]$ ,  $K_2 = [ML_2]/[ML][L]$ , итд. Могу се такође написати и равнотеже за збир равнотежних корака. Ове укупне константе формирања се означавају симболом  $\beta_n$  као у једначинама (23) до (25). Изузев првог корака, укупне константе формирања су производ константи постепеног формирања за сваки појединачни корак водећи до производа.

За дате врсте, као што је  $ML$ , може се израчунати алфа вредност, која представља фракцију укупне концентрације метала који постоји у одређеној форми. Одаве је  $\alpha_M$  фракција укупне концентрације метала која постоји у равнотежи са слободним металом.  $\alpha_{ML}$  је фракције које су присутне као  $ML$ ,  $ML_2$  итд. су дате у једначинама (54) до (57):

$$\alpha_M = \frac{1}{1 + \beta_1[L] + \beta_2[L]^2 + \beta_3[L]^3 + \dots + \beta_n[L]^n} \quad (54)$$

$$\alpha_{ML} = \frac{\beta_1[L]}{1 + \beta_1[L] + \beta_2[L]^2 + \beta_3[L]^3 + \dots + \beta_n[L]^n} \quad (55)$$

$$\alpha_{ML_2} = \frac{\beta_2[L]^2}{1 + \beta_1[L] + \beta_2[L]^2 + \beta_3[L]^3 + \dots + \beta_n[L]^n} \quad (56)$$

$$\alpha_{ML_n} = \frac{\beta_n[L]^n}{1 + \beta_1[L] + \beta_2[L]^2 + \beta_3[L]^3 + \dots + \beta_n[L]^n} \quad (57)$$

Одавде се може видети да су претходни изрази аналогни  $\alpha$  изразима за полифункционалне киселине и базе, само што су ове једначине писане у смислу равнотеже формирања, док су код киселина и база приказане у смислу равнотежа дисоцијација. Такође, главна променљива је концентрација лиганда  $[L]$  уместо концентрације водониковог јона. График  $\alpha$  вредности према  $p[L]$  је познат као *дистрибуциони дијаграм*.

### 1.3.7. Компјутерска симулација биоспецијације Y(III)-јона

Постоје два основна приступа израчунавања равнотежних концентрација у сложеним системима: минимизирање Гибсове (Gibbs) енергије и метода равнотежних константи. Метода равнотежних константи је распрострањенија и заснива се на решењу скупа равнотежних услова који испуњавају стехометријске односе. На том принципу је базиран и програм HySS 2009 који ради под Windows оперативним системом. Унос података је једноставан а као резултат се добија график и табела са концентрацијама. Математички алгоритам програма HySS 2009 се заснива на решењу стехиометријске једначине:

$$T_{R_i} = \sum_{j=1}^n v_{ji} \beta_j \prod_{i=1}^m [R_i]^{v_{ji}} + \sum_{k=1}^S v_{i,k} A_k \quad (58)$$

где је  $i = 1 + m$  број компоненти,  $j = 1 + n$  број реакција (производа),  $\beta_j = 1 + n$ , константа формирања за одређени производ,  $v_{ji}$  – стехиометријски коефицијенти,  $v_{ji} = 1$  за  $j = i$  и  $j \leq m$  и  $v_{ji} = 0$  за  $j \neq i$  и  $i \leq m$  (први  $m$  производи су идентични компонентама),  $A_k$  – релативна количина формираних нерастворних врста  $k$ ,  $[R_i]$  – концентрација слободних компоненти.

Да би се израчунало  $m$  слободних концентрација  $[R_i]$ ,  $i = 1 + m$ , потребно је решити једначину:

$$f_i = T_{R_i}^{calc} - T_{R_i} = 0 \quad (59)$$

где се  $T_{R_i}^{calc}$  израчунава из десне стране једначине (58).  $T_{R_i}$  из једначине (58) представља експерименталну укупну концентрацију реактаната.

Ако је  $F$  вектор колоне  $f_i$  онда се побољшане вредности  $[R_i](=X)$  рачунају Њутн-Рапсоновом (Newton-Raphson) методом:

$$F(X+\delta X) = F(X) + J*\delta X \quad (60)$$

$$J*\delta X = -F(X) \quad (61)$$

Ова метода захтева израчунавање Јакобијеве матрице (Jacobian matrix) што представља матрицу парцијалних деривација функције  $f$  у односу на непознату променљиву  $X$ . Прираштај вектора  $\delta X$  се добија решавањем једначине (60) примењујући Newton – Raphsonov метод. Решење има форму:

$$X^{(h+1)} = X^{(h)} + \delta X \quad (62)$$

где је  $h$  индикатор броја итерација. Итерације се понављају док се не постигне конвергенција функције  $F$  и променљиве  $X$ . Јакобијан  $J$  се рачуна алгебарски и нумерички помоћу одређених апроксимативних једначина. Ова метода није погодна за примену ако је  $J$  приближно јединични или ако је присутан високо нелинеарни систем са више од пет једначина. Ови проблеми се могу превазићи коришћењем других нумеричких процедура.

## 1.4. Експерименталне методе проучавања комплексирања итријума у раствору

Постоје неколико метода за проучавање комплексирање метала:

- Потенциометрија
- Спектрофотометрија
- Масена спектрометрија
- Поларографија (волтаметрија)
- Нуклеарна магнетна резонанца
- Електронска парамагнетна резонанца

### 1.4.1. Потенциометрија

Потенциометрија је метода којом се прати промена концентрације електроактивног јона. Тај јон може да буде водонични јон, катјон или анјон. Мерење се врши јонселективним електродама мада се у последње време користе гасне електроде за мерење концентрације кисеоника, угљен-диоксида, амонијака, сумпор – диоксида, азотових оксида итд. Поред тога се користе и ензимске електроде. Концентрација водоничних јона се мери стакленом електродом. Потенцијал редокс електрода се мења према Нернстовој формули:

$$E = E^0 + Q \ln \frac{a_{ox}^m}{a_{red}^n} \quad (63)$$

при чему  $E^0$  означава константу која у себи садржи стандардни потенцијал електроде,  $Q=RT/F$  је Нерстов фактор,  $a_{ox}$  је активитет оксидованог облика  $a_{red}$  је активитет редукованог облика. Уколико је електроактивни јон водонични јон, једначина (63) се може написати у следећем облику

$$E = E^0 + Q \log h + E_j \quad (64)$$

$E_j$  представља дифузиони потенцијал док је концентрација водоничних јона у раствору  $[H^+]$  означена са  $h$ .

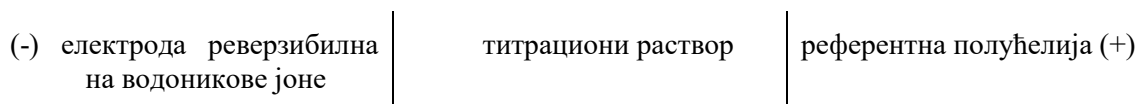
#### 1.4.1.1. Одређивање тачке еквиваленције помоћу Грановог (Gran) дијаграма

Раније се тачка еквиваленције код потенциометријских титрација одређивала налажењем тачке максималног нагиба титрационе криве. Не постоје потешкоће у налажењу тачке еквиваленције када титрационе криве имају оштре превоје. У случајевима када одређивање тачке еквиваленције није довољно поуздано, користе се диференцијалне криве ( $\Delta pH/\Delta V$  или  $\Delta E/\Delta V$  у функцији од запремине додаваног средства,  $V$ ). Ово је врло чест случај код титрација слабих киселина јаким базама. На овај начин диференцирана крива има пик који одговара тачки максималног нагиба нормалне титрационе криве. Проблем се јавља уколико титрациона крива није симетрична око тачке еквиваленције. Ово је честа појава код титрација раствора киселина које садрже и метал који може да хидролизује на одређеној рН

као и када је јака база контаминирана угљен диоксидом из ваздуха при чему се граде карбонати.

Ове потешкоће се могу избећи Грановом методом којом се тачка еквиваленције одређује пресецањем апсцисе са једном или две праве линије [99].

Принцип методе се може показати на примеру титрације јаке киселине почетне концентрације  $C_A$  (запремина  $V_0$  у  $\text{cm}^3$ ) јаком базом почетне концентрације  $C_B$  у галванској ћелији типа:



Електромоторна сила ћелије (ЕМС) је дата изразом:

$$E = E^0 - \frac{RT}{F} \ln[H^+] \cdot f_H + E_j \quad (65)$$

где  $E^0$  представља разлику стандардних потенцијала коришћених електрода ( $E^0 = E_{SE}^0 - E_{RE}^0$ ),  $E_j$  је дифузиони потенцијал, док је  $f_H$  коефицијент активности водоничног јона. Концентрација водоничних јона после додавања  $V_B$   $\text{cm}^3$  базе (пре тачке еквиваленције) се рачуна на следећи начин:

$$C_H = C_A \cdot \frac{V_0}{V_0 + V_B} - C_B \cdot \frac{V}{V_0 + V_B} \quad (66)$$

У тачки еквиваленције важи израз:

$$C_A \cdot V_0 = C_B V_e \quad (67)$$

$V_e$  представља запремину базе која је потребна за достизање тачке еквиваленције. Уколико се замени  $C_A$  у изразу (66) добија се:

$$C_H = C_B \cdot \frac{V_e - V_B}{V_0 + V_B} \quad (68)$$

Како је  $\text{antilog } x = 10^x$

$$\text{antilog}(-pH) = 10^{-pH} = a_H = f_H \cdot C_H \quad (69)$$

одавде се из израза (65) и (68) добија

$$10^{-pH} = f_H \cdot \frac{C_B}{V_0 + V_B} (V_e - V_B) \quad (70)$$

односно

$$(V_0 - V_B)10^{-pH} = f_H \cdot C_B(V_e - V_B) \quad (71)$$

Ако се уместо рН мери потенцијал  $E$  претходни израз (71) добија следећи облик

$$(V_0 - V_B)10^{-(E-E_0-E_j)F/2,3RT} = f_H \cdot C_B(V_e - V_B) \quad (72)$$

У већини случајева  $E^0$ ,  $E_j$ ,  $f_H$  и  $C_B$  су константне вредности током титрације, па се израз (71) може написати у општијем облику:

$$(V_0 - V_B)10^{k-EF/2,3RT} = k_1(V_e - V_B) \quad (73)$$

Заменом вредности 59,16 mV за  $2,3RT/F$  (на 25°C) и изостављањем константе  $k$ , јер она не утиче на пресек Гранове криве са апсцисом, израз (73) се може још више упростити

$$(V_0 - V_B)10^{-E/59,16} = k_1(V_e - V_B) \quad (74)$$

Након тачке еквиваленције у раствору ће бити у вишку  $\text{OH}^-$  јона, па је њихова концентрација дата изразом

$$C_{\text{OH}} = C_B \cdot \frac{V_B}{V_0 + V_B} - C_A \frac{V_0}{V_0 + V_B} \quad (75)$$

односно

$$C_{\text{OH}} = C_B \cdot \frac{V_B - V_e}{V_0 + V_B} \quad (76)$$

како је

$$C_H = \frac{K_W}{C_{\text{OH}}} \quad (77)$$

то се заменом  $C_H$  у изразу (69) и даљом трансформацијом израза (75) добијају изрази који служе за одређивање тачке еквиваленције из другог дела титрационе криве (по преласку тачке еквиваленције)

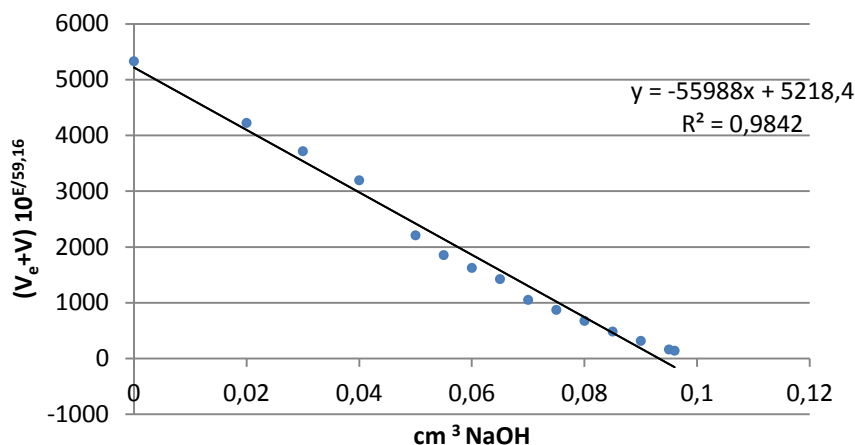
$$(V_0 - V_B)10^{pH} = \frac{1}{f_H K_W} \cdot C_B(V_B - V_e) \quad (78)$$

односно

$$(V_0 - V_B)10^{E/59,16} = \frac{1}{f_H K_W} \cdot C_B(V_B - V_e) \quad (79)$$

Ако су  $E^0$ ,  $E_j$ ,  $f_H$  и  $K_W$  у току титрације константне величине онда су изрази (71), (72), (78) и (79) линеарне функције запремине и при својој нултој вредности пресецају апсцису у тачки  $V_B=V_e$  дајући на тај начин тачку еквиваленције.

Из наведеног следи да су обе Гранове функције (пре и после завршне тачке титрације) линеарне у зависности од додате базе  $V$  и да обе секу апсцису у истој тачки  $(V_e, 0)$ . Зато је за одређивање тачке еквиваленције довољна једна права, шта више титрација не мора да иде ни до тачке еквиваленције већ је довољно неколико тачака. У пракси се обично узимају у обзир тачке око завршне тачке титрације.



Слика 6. Гранов дијаграм за потенциометријску титрацију  $4,26 \cdot 10^{-4} \text{ mol dm}^{-3} \text{ HCl}$  са  $0,0982 \text{ mol dm}^{-3} \text{ NaOH}$

Предност Гранове методе представља могућност да се одреде тачке еквиваленције и у таквим случајевима када нам на располагању стоји само део рН области кисело-базне титрације. Зато је ова метода посебно значајна при одређивању тачке еквиваленције при титрацијама киселина које садрже метал који хидролизује а где је неприменљиво коришћење уобичајних метода. У односу на диференцијалне дијаграме ова метода има предност пошто за њено коришћење није потребно узимати велики број тачака титрације, што значајно скраћује време њеног извођења.

#### 1.4.1.2 Одређивање $E^0$ и $E_j$

Да би се одредила концентрација слободних водоникових јона  $h$ , коришћењем Нерстове једначине (64) потребно је одредити вредност електромоторне силе електрохемијске ћелије  $E^0$  и дифузиони потенцијал  $E_j$  који су различити за сваки електрохемијски систем.

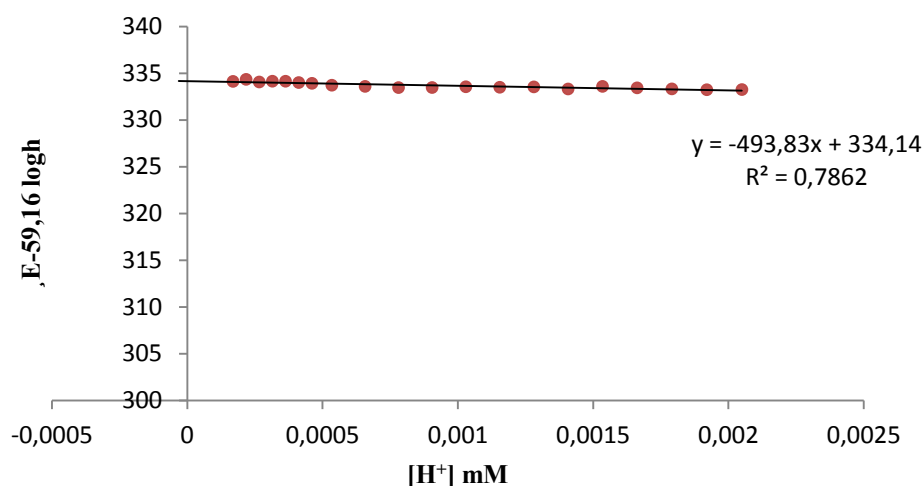
Ова такозвана  $E^0$  титрација се врши у посебном поступку титрацијом јаке киселине јаком базом. Током извођења титрације након сваког додатка аликвота базе, мери се  $E$  и рачуна  $E^0$  помоћу једначине

$$E = E^0 + 59,16 \log h + E_j \quad (80)$$

Како је дифузиони потенцијал директно пропорционалан концентрацији водоничних јона  $E_j = k_h \cdot h$ , комбинацијом са претходном формулом добијамо

$$E - 59,16 \log h = E^o + k_j h \quad (81)^2$$

Користећи приказану једначину може да се нацрта график тако што се на ординату наноси вредност  $E - 59,16 \log h$ , док се на апсцису наноси концентрација водоничних јона. При томе се добија права чија тачка пресецања са ординатом даје вредност  $E^o$  док је  $k$  одређено вредношћу нагиба као што је приказано на слици 7.



Слика 7. Одређивање  $E^o$  стаклене електроде

#### 1.4.2. Спектрофотометрија

Оптичке особине раствора који у себи садржи комплексна једињења обично су различите од особина јона или молекула који их чине. Промене у оптичким особинама комплекса су повезане са формирањем координационих веза. Аналитичке методе које се базирају на мерењу апсорпције светлости могу се користити за проучавање равнотеже комплексирања, јер су погодне за селективно одређивање врло малих концентрација одговарајуће врсте без мењања састава раствора. Одређивање може бити спроведено селективно тако што се бирају одговарајуће таласне дужине. Основни услов за примену ове методе је да се апсорпција покорава Ламбер-Беровом (Lambert-Beer) закону [100]. Мерећи апсорбанцу, односно интезитет пропуштене светлости, у функцији од концентрације једне компоненте комплекса могу се добити подаци из којих се могу одредити састав и константа стабилности комплекса.

*Метода континуалних варијација* или Жобова (Job) метода се заснива на варирању молског односа металног јона и лиганда између 0 и 1 при константној укупној концентрацији ( $C = C_L + C_M$ ) и мерењу апсорбанце раствора при различитим односима. Након мерења се црта график зависности апсорбанце од

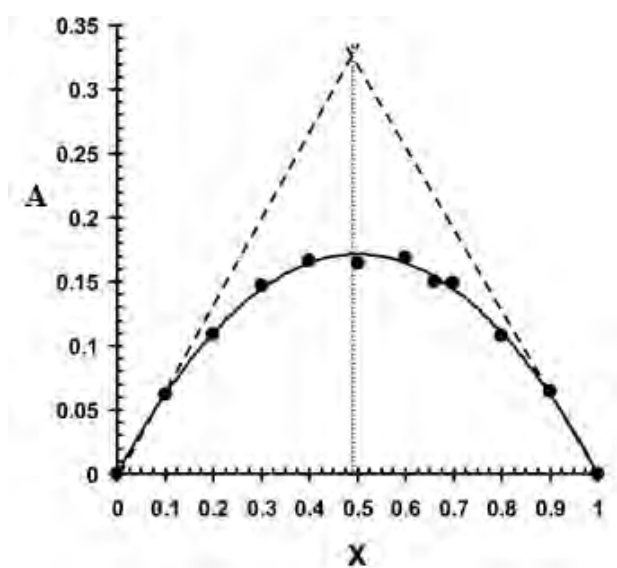
<sup>2</sup> У новијој литератури се ова једначина чешће користи у следећем облику  
 $E - 59,16 \log [H^+] = E^o + k \cdot [H^+]$



молске фракције лиганда  $x_L$ . Ако се формира само једна врста комплекса састава  $ML_n$  и апсорбанца мерени на таласној дужини на којој ни метални јон ни лиганд не апсорбују већ само комплекс апсорбује онда се  $n$  (лигандни број) израчунава са апсцисе којој одговара максимум криве ( $x_{max}$ )

$$n = \frac{x_{max}}{1 - x_{max}} \quad (82)$$

Константа стабилности такође може бити израчуната са криве, цртањем тангенти на страницама параболе и читавањем вредности са координата без познавања моларне апсорптивности формираног комплекса. Тачке на тангентама које се добијају одговарају апсорбанци која би била измерена када је сав метал присутан у облику комплекса.



Слика 8. Пример Жобове методе

Тачке на тангенти која је повучене на другом делу криве дају апсорбанце које би могле бити измерене уколико је сав метал везан у комплексу. Пре пресецања двеју правих, формирање комплекса је ограничено концентрацијом лиганда и апсорбанце у тачкама на почетном делу узлазне линије су пропорционалне концентрацији комплекса са укупном концентрацијом лиганда. Однос оређене апсорбанце који је означен тангентама, за исте вредности  $x$ , је једнак молском уделу металног јона у комплексу, када је  $x > x_{max}$

$$\frac{E}{E_x} = \frac{[ML_n]}{C_M} = \alpha_n \quad (83)$$

ако је молска фракција лиганда  $x < x_{max}$  може да се напише

$$\frac{E}{E_x} = \frac{n[ML_n]}{C_L} \quad (84)$$

Одавде могу бити изражене концентрације појединих врста у комплексу

$$[ML_n] = \frac{E}{E_{ex}} C_M \quad (85)$$

$$[ML_n] = \frac{E}{E_{ex}} \cdot \frac{C_L}{n} \quad (86)$$

Однос апсорбанце може да се искаже као  $C_x$

ако је  $x > x_{max}$  онда је  $C_x = C_M$

ако је  $x < x_{max}$  онда је  $C_x = C_L / n$

ако је  $x = x_{max}$  онда је  $C_x = C_M = C_L / n$

Одавде добијамо да је концентрација слободног металног јона и слободног лиганда:

$$[M] = C_M - \frac{E}{E_x} C_x, \quad [L] = C_L - n \frac{E}{E_x} C_x$$

Укупна константа стабилности може да се напише

$$\beta_n = \frac{[ML_n]}{[M][L]^n} = \frac{\frac{E}{E_x} C_x}{\left[ C_x - \frac{E}{E_x} C_x \right] \left[ C_L - n \frac{E}{E_x} C_x \right]^n} \quad (87)$$

Одавде лако може да се израчуна константа стабилности са исечака на ординати и апсциси. Уколико је константа стабилности велика онда је пик оштар и лако се читава са графика. Са друге стране уколико је константа стабилности мала крива постаје равна и повлачење тангенти узрокује несигурност при израчунавању.

Уколико метал или лиганд апсорбују на истој таласној дужини као и комплекс онда његове вредности треба одузети од вредности појединачних компоненти и ту вредност унети на график.

Метода континуалних варијација се често користи код фотометријских метода због једноставне употребе. Ипак је примена ове методе ограничена и не може се применити уколико је константа стабилности мала или уколико је  $n$  веће од три. Такође, ова метода не може да се примени уколико се симултано ствара више од једног комплекса, јер се по једначини (82) добија вредност само средњег лигандног броја. Један од услова за примену ове методе је да ни метал ни лиганд не реагују са другим супстанцама које су присутне у раствору. Како су лиганди углавном слабе базе, најчешћа споредна реакција је протоновање лиганда. Уколико се протонована форма лиганда користи при израчунавању константе стабилности, рН вредност мора да се одржава константном током експеримента, а концентрација слободног лиганда у једначини (87) и константа стабилности постају условне. Константа стабилности се може добити из једначине:

$$\beta_n = \beta_n^i \alpha_{L(H)}^n \quad (88)$$

$\alpha_{L(H)}$  се израчуна из рН који се мери у експериментима и константе протоновања.

Такође и могуће споредне реакције метала као што је формирање хидроксо комплекса морају бити узете у обзир уколико се нису мењале у току експеримента.

### 1.4.3. Термална анализа

Техника термалне анализе (Thermogravimetric Analysis - TGA) се заснива на промени масе супстанце у функцији од температуре. Промена у маси се дешава захваљујући бројним феноменима као што су деградација, испаравање, оксидација, апсорпција или десорпција [101]. У квалитативној TGA анализи модерне електроваге су осетљиве на промену масе од 100 ng.

За највећи број TGA експеримента припрема узорак је веома проста, и једино је потребно издвојити репрезентативни узорак материјала који се анализира масе од неколико десетина милиграма. Узорак се ставља у центар таса који је направљен од алуминијума или платине и који виси са микроваге.

Величина честица утиче на термогравиметријско мерење на два начина: први начин је што се мање честице загревају много брже од већих, што може узроковати бележење промене на нижој температури, и други је што се са смањењем величине честице брзина реакције повећава. Зато величина честица мора да буде мања од 100  $\mu\text{m}$ .

Такође је важна и брзина загревања, јер већа брзина загревања може узроковати смањење резолуције, поготову уколико се две реакције јављају у сличним температурним опсезима.

Изглед таса у који се ставља узорак игра важну улогу у TGA мерењима јер дубље посуде смањују брзину дифузије гаса и обезбеђују да реакција протиче у већем температурском опсегу.

Атмосфера у којој се врши експеримент утиче на два начина: присуство гасова који се издвајају могу да потисну реверзибилне реакције и да помере температуру разлагања ка вишим температурама. Други утицај је интеракција гаса са узорком што може да промени смер реакције.

Поред наведених утицаја јављају се и други утицаји који су у много мањој мери везани за разлику у терманој провољивости гаса. Шематски прикази термоваге и апаратуре за дифракциону термалну анализу (DTA) су дати на сликама 9 и 10.

У току извођења TGA експеримента могу да се изаберу фактори попут опсега температуре у коме се изводи експеримент, као и брзина промене температуре. Том приликом треба водити рачуна да линеарна промена температуре треба да буде довољно мала како би се тачно повезали температура или температурни опсег са феноменом који се испитује. Генерално, уколико је узорак фино спрашен користи се већа брзина промене температуре, а уколико узорак има низак однос површине према запремини (или ако је један већи комад) брзину промене температуре би требало смањити како би се успешно карактерисали укупни феномени који се одигравају. Код непознатог узорка обично се изводе два експеримента: у првом се користи већа брзина, како би се одредиле температуре на којима долази до промене

месе, а затим се у другом екперименту врши полагањено скенирање у областима које су значајне.

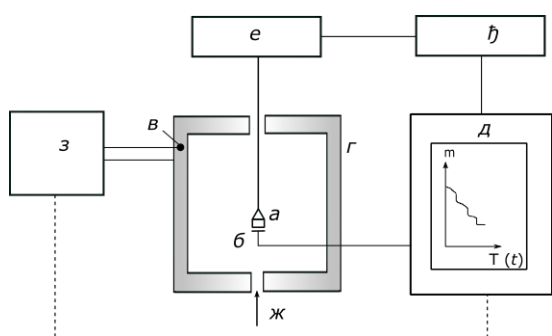
Комбинацијом TGA са другим аналитичким методама обезбеђују се додатне информације о узорку. Тако се додатком термопарова добија апаратура за диференцијалну термалну анализу са којом могу лакше да се карактеришу различите врсте губитка маса. То може да се илуструје примером када испаравање и деградација резултују губитном масе, само што је испаравање ендотермални процес, док је деградација егзотермни процес. Ове разлике могу да се виде у DTA. У табели 2 су дати врсте процеса који се могу проучавати DTA техником [102].

Процеси који могу да се изучавају помоћу TGA методе могу да се поделе у две групе: прву групу чине процеси у којима долази до смањена масе (десорпција, дехидратација или десолватација, испаравање, сублимације, декомпозиције, редуције и реакције чврсто-чврсто), док другу групу чине процеси у којима долази до повећања масе (сорпција). Код процеса оксидације и реакције чврсто-гас маса се може повећавати и смањивати.

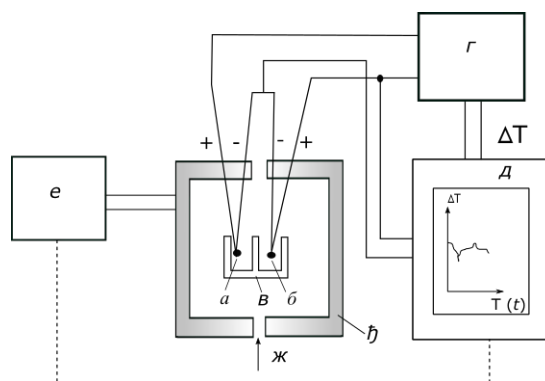
**Табела 2.** Процеси који се могу испитивати помоћу DTA/DSC

Процеси	Ендотермни	Егзотермни
Промене чврсто – чврсто	*	*
Промене чврсто – течено	*	*
Испаравање		*
Сублимација		*
Адсорпција	*	
Десорпција		*
Десолватација		*
Декомпозиција	*	*
Реакције чврсто - чврсто	*	*
Реакције чврсто - течено	*	*
Реакције чврсто - гас	*	*
Очвршћавање	*	
Полимеризација	*	
Каталитичке реакције	*	*

Термогравиметрија се веома често примењује при проучавању талоба у гравиметрији. Из одговарајућих термогравиметријских кривих се могу добити информације као што су: степен хидратације, одоварајући услови за сушење талоба, области стабилности код интермедијалних производа и рекациони механизми.



**Слика 9.** Схематски приказ термоваге; а) узорак, б) температурни сензор узорка, в) температурни сензор пећи, г) пећ, д) компјутер до кога долазе подаци о температури, маси узорка и времену, ђ) контролер ваге, е) микровага, ж) гас, з) програматор температуре пећи



**Слика 10.** Схема класичне DTA апаратуре: а) референтни термопар, б) термопар код узорка в) део за загревање г)  $\Delta T$  појачивач, д) писач или рачунар који бележи  $T_s$ ,  $\Delta T$  и време, ђ) пећ, е) температурни програмер који може бити повезан са рачунаром, ж) увођење гаса ( $T_s$  – температура узорка,  $T_r$  – референтна температура,  $\Delta T = T_s - T_r$ )

#### 1.4.4. Електронска микроскопија

Површина чврсте супстанце која је у контакту са течном или гасовитом фазом се често знатно разликује од унутрашњости, како по својим физичким особинама тако и по хемијском саставу. Због тога, када се користи појам чврста површина, онда се не подразумева само горњи слој атома или молекула већ се обично мисли на дубину од неколико или неколико десетина атомских слојева.

Класичне методе за карактеризацију површина супстанци су још увек важне, иако дају више корисних информација о физичкој природи супстанце а мање о хемијској. Ове методе подразумевају добијање оптичке или електронске слике површине као и мерење адсорпционих изотерми, површине одређених области, површинске храпавости, величина пора и рефлексије.

Електронским микроскопом (Scanning electron Microscope - SEM) површина чврсте супстанце се скенира растерски помоћу електронског зрака високе енергије и том приликом се добија неколико врста сигнала: повратно расејање са Аугеровим електронима, флуоросценција X-зрака и друге које потичу од фотона различитих енергија. Сви ови сигнали се користе приликом проучавања површина али су највише у употреби: повратно расејање и секундарни електрони који служе као базе у електроској микроскопији као и емисија X-зрака који се користи у анализи микро узорака.

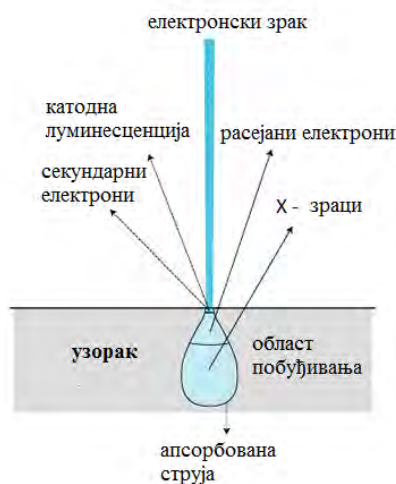
Комора у коју се ставља узорак је дизајнирана за брзу промену узорака. Вакум пумпа која се користи може брзо да промени притисак од амбијенталног до 1,3 kPa

или чак и мањег. Држач узорка, или постоље, у већини инструмената може да носи узорке величине неколико центиметара на једној ивици. Ово постоље може да се помера у правцу  $x$ ,  $y$  и  $z$  осе а такође може и да се ротира око сваке осе, што нам даје могућност посматрања узорка из било ког угла.

Узорци који проводе електрицитет су лакши за проучавање зато што неометани проток електрона ка уземљењу минимизира појаве које су везане за нагомилавање наелектрисања на површини. Такође, узорци који су добри проводници електрицитета су обично и добри проводници тополоте што смањује вероватноћу њихове термичке деградације. Нажалост, већина билошких узорака, као и већина минералних узорака нису добри проводници електрицитета и топлоте. Због тога су развијене различите технике за добијање SEM слике непроводних материјала уз различите приступе који укључују пресвлачење узорака танким металним филмовима који се наноси распршивањем или управањем у вакууму. Додавање проводног филма (дебљине  $\sim 10$  nm) је осетљива метода јер може довести до нејасних детаља на површини [103].

Разноврсност испитивања чврстих узорака помоћу SEM-а зависи од врсте сигнала који се генерише при интеракцији електронског зрака са узорком. Интеракција електронског снопа са узорком може се поделити у две категорије: *еластичне интеракције* које узрокују промену путање електрона без значајне промене енергије и *нееластичне интеракције* у којима електрони предају део или целокупну енергију узорку. Побуђени чврсти узорак тада емитује секундарне електроне тзв. Аугерове електроне, X-зраке и понекад фотоне дугих таласних дужина.

Када се електрони сударе са атомом правац електрона се мења али се брзина не мења тако да кинетичка енергија остаје непромењена и они представљају *расејане електроне*. Угао скретања електрона након сваког судара је случајан и може да варира од  $0$  до  $180^\circ$ . Електронски зрак који се расејава уназад има већи пречник од упадног зрака тако да ако упадни зрак има пречник од неколико нанометара расејани зрак може имати пречник од неколико микрометара. Пречник расејаног зрака је један од узрока који ограничава резолуцију електронског микроскопа. Такође расејани електрони имају различите енергије почев од  $50$  eV па до енергије упадног зрака. *Секундарни електрони* настају као резултат интеракције између електронског зрака са слабо везаним проводним електронима на површини узорка што за последицу има избацавање електрона са енергијама од неколико електрон волти из проводне зоне. Они настају на дубини од  $50$  до  $500$  Å док је излазни зрак мало шири од упадног зрака. Број секундарних електрона који настају се креће од  $1/2$  до  $1/5$  од броја упадних електрона. Применом негативног напона на кућиште претварача може се постићи да секундарни електрони не дођу до детектора. Појава *X-зрака* представља трећу врсту производа који настају бомбардовањем површине електронима; при чему се добијају линијски и континуални спектар. Генерисање различитих врста сигнала је приказано на слици 11.



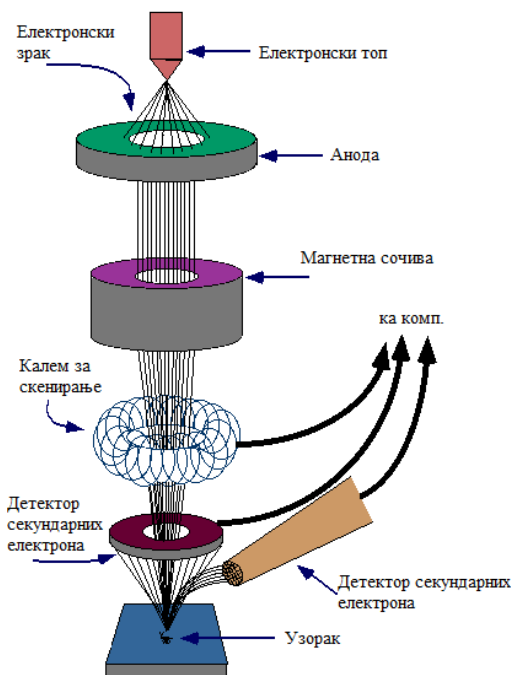
Слика 11. Генерисање сигнала код SEM-а

#### 1.4.4.1. Принцип рада SEM - а

Електронски извор је у највећем броју случајева волфрамово влакно које се загрева и производи електроне. Овако добијени електрони се убрзавају од 1 до 30 keV- а. Магнетна сочива смањују зрак до пречника од 1-10 nm када дође до узорка. Кондезаторски систем сочива (који се састоји од једног или више сочива) има улогу да усмери електронски зрак на објектив који одређује колики ће зрак доспети на узорак. Два пара електромагнетних калемова, смештених у сочивима објектива имају задатак да скрећу зрак у  $x$  и у правцу омогућавајући тако скенирање узорка по целој површини.

Скенирање површине се остварује прелажењем уског снопа (примарних) електрона преко површине узорка. У свакој тачци узорка при интеракцији електрона примарног снопа и молекула (атома) узорка долази до стварања “сигнала” који се детектује. Сигнал се мапира на видео екрану – свака тачка интеракције одговара посебној слици на екрану. Оштрина слике зависи од јачине сигнала са узорка (енергија секундарних електрона).

SEM пружа морфолошке и тополошке информације о широком спектру чврстих површина. Скенирање оксида итријума помоћу SEM-а је од велике користи код производње наноцеви [104].



Слика 12. Схема електронског микроскопа

#### 1.4.5. Масена спектрометрија

Масена спектрометрија је можда највише применљива метода која даје информације о елементарном саствау узорака, структури неорганских, органских и биолошких молекула, квалитативном и кванитативном саставу сложених смеша, структури и саставу чврстих површина и изотопском односу у узорцима.

Масени спектар се добија тако што се молекули анализата, који су у гасовитом стању, бомбардују струјом електрона. Том приликом анализат губи један електрон и формира се *молекулски јон*  $M^{\bullet+}$ . Молекулски јон је радикал који има исту молекулску тежину као и молекул. Сударом између електрона и молекула, обично електрон предаје молекулу довољно енергије да пређе у побуђено стање. Након тога долази до релаксације праћене фрагментацијом молекулског јона, при чему настају јони мањих маса – потомци.

Позитивни јони који се добијају електронским ударом пролазе кроз слит у масени спектрометар где се раздвајају по односу маса/наелектрисање и јављају се у масеном спектру.

У сваком спектру, највећи пик се означава као *основни пик* и прозвољно му се додељује вредност 100 док се остали пикови рачунају у процентима у односу на њега.

Почетна тачка у добијању масеног спектра је формирање гасовитих јона анализата и сам спектар (молекулске врсте) зависи од методе којом се формирају јони. Постоје више јонских извора за молекулску масену спектрометрију који су грубо подељени у две врсте по начину стварања јона. Прву групу чине јонски извори код којих се анализат прво упарава па онда јонизује и њу чине: електронски удар, хемијска јонизација и јонизација поља, а називају се *извори гасне фазе*. У другу групу спадају јонски извори при којима се анализат који је у чврстом или



течном стању директно преводи у гасовите јоне у које спадају: десорпција у пољу, електроспреј јонизација, MALDI (Matrix-assisted desorption/ionization), плазма десорпција, бомбардовање брзим атомима, масена спектрометрија секундарних јона и термоспреј јонизација, а називају се *десорпциони извори*. Предност десорпционих извора је у томе што могу да се примене на неиспарљиве и термички нестабилне узорке. Насупрот њима извори гасне фазе су углавном ограничени на стабилне супстанце које имају тачку кључања мању од 873 K (супстанце које имају молекулску тежину мању од 1000 Da).

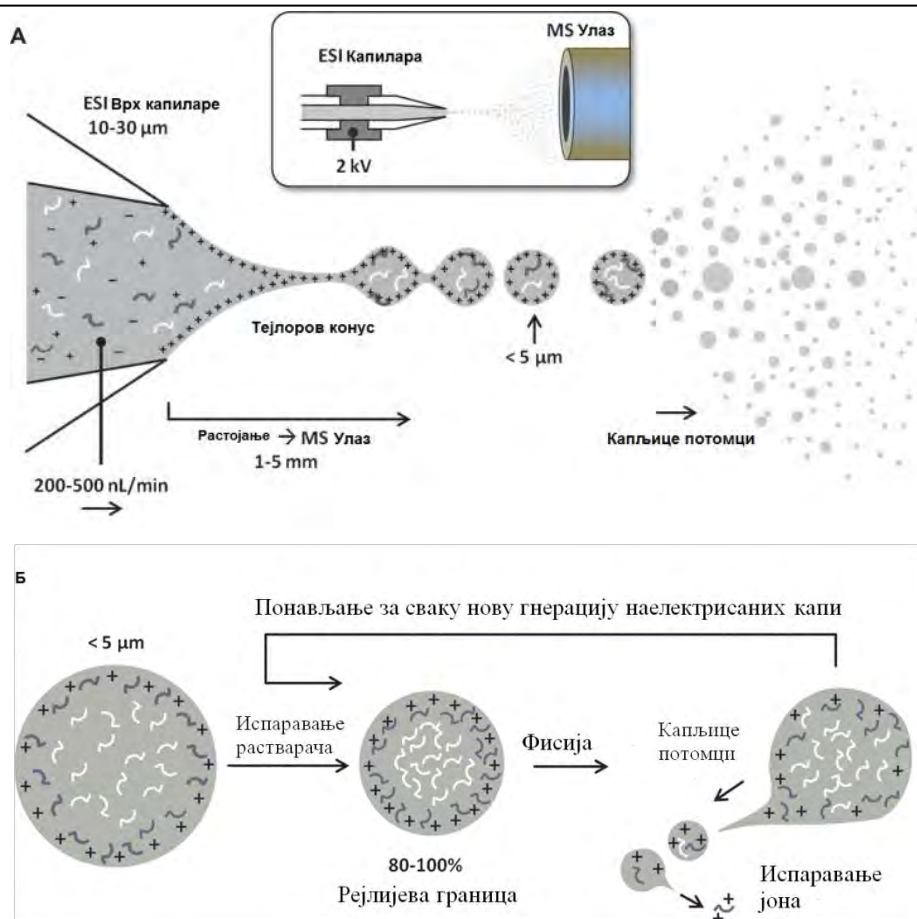
Јонски извори могу да се класификују и као *јаки* и *благи*. Јаки извори дају вишак енергије молекулу тако да он остане у побуђеном стању. Релаксација онда укључује раскид веза чиме се производе фрагменти јона који имају однос маса/наелетрисање мањи од молекулског јона. Спектри који су добивени овим изворима дају корисне информације о врстама функционалних група помоћу којих може да се дешифрира структура анализата.

Благи извори производе мању фрагментацију и масени спектар се углавном састоји од пика молекулског јона и неколико других пикова, па према томе дају тачне информације о молекулским тежинама молекула.

*Електроспреј јонизациона масена спектрометрија* (ESI/MS) је постала једна од најважнијих техника у анализи биомолекула као што су полипептиди, протеини и олигонуклеотиди који имају масу до 100.000 Da. Такође се ова метода користи при карактеризацији неорганских једињења и синтетичких полимера. Принцип рада се заснива на томе што се раствор узорка упумпава кроз капилару (која је од нерђајућег челика) брзином од неколико микролитара у минути. Око капиларе се налази цилиндрична електрода и разлика у потенцијалу између њих износи неколико киловолти. Оваква разлика у потенцијалу производи фино распршене наелектрисане капљице које пролазе кроз капилару где растварач испарава (процес десолватације), а молекул анализата се наелектрише. Како се испаравањем растварача капљица смањује њена густина наелектрисања постаје све већа и јони се десорбују у околину.

Електроспреј процес карактерише могућност фрагментације термички нестабилних биомолекула. Јони који су формиран на овај начин су вишеструо наелектрисани тако да су њихове  $m/z$  вредности довољно мале да се могу детектовати квадруполним инструментом (са масом 1500 и мањим масама). Извор електроспреј јонизације се може лако повезати са HPLC – ом и колоном за капиларну електрофорезу.

*Капилара* код електроспреја служи за уношење течног узорка у систем где се помоћу великог притиска распршује узорак. Направљена је од нерђајућег челика а око ње се налази цилиндрична електрода која има стабилни напон од око 4000 волти у односу на капилару. Примењени напон ће узроковати наелектрисање капљице тако да ће магла (спреј) која буде избачена из капиларе бити састављена од наелектрисаних молекуларних јона.



**Слика 13.** *Принцип рада ESI MS: а) Изглед јонског извора, б) принцип електроспреј јонизације*

Процес десолватације почиње у капилари за десолватацију, уз употребу гаса за сушење или помоћу топлоте, а наставља се у различитим пумпним нивоима који се налазе на његовом путу ка анализатору. Обично се користи суви азот који служи за десловатацију. Како се капљице смањују, електрично поље капљице се повећава, што урокује одбијање капљица са истим наелектрисањем, што даље резултује повећаним површинским напоном. Тачка у којој капљица не може више да подржи повећање површинског напона познато је под називом Рејлијева граница (Rayleigh limit). У овом тренутку капљица се дели на мање капљице позитивно или негативно наелектрисане.

Масени анализатори се користе за утврђивање односа масе и наелектрисања ( $m/z$ ), што се даље користи за раздвајање молекулских јона формираних у капилари за десолватацију. Способност анализатора да разложи масене пикове може бити дефинисана следећом једначином:

$$R = \frac{m}{\Delta m}$$

Ова једначина представља количник масе првог пика ( $m$ ) и разлике маса суседних пикова ( $\Delta m$ ). Што је већа резолуција подаци су кориснији. Масени анализатор мора имати способност да мери јонску струју која настаје од

вишеструко наелектрисаних честица које се стварају у претходно описаним процесима. Масени анализатор користи електростатичка сочива да усмери снап молекулских јона према анализатору. Вакуум систем обезбеђује низак притисак како би предупредио нежељене интеракције између молекулских јона и било које друге компоненте која би могла бити присутна у атмосфери, а која би утицала на одређивање односа маса/наелектрисање. Најчешћи масени анализатор у електроспреј јонизацији је квадруполни спектрометар који се састоји од четири наелектрисане шипке од којих су две позитивно наелектрисане, а две негативно помоћу једносмерене и наизменичне струје. Резонантни јони пролазе кроз квадрупол и иду даље у детектор, док нерезонантни падају на шипке где се неутралишу.

Високо енергетска динода, као детектор у масеној спектроскопији, се углавном користи у комбинацији са квадруполом. Овај детектор је у принципу електронски мултипликатор са том разликом што ради на високом напону и што се електрони мере на крају левкастог уређаја који представља аноду. Ова врста детектора (a high energy dynode - HED) је много осетљивија метода за узорке великих маса од електронског мултипликатора.

Такође постоје и други типови анализатора попут TOF анализатора (engl. Time of flight – време прелета) који ради на принципу убрзавања јона из јонизатора у хомогеном електричном пољу. Ако све честице имају исто наелектрисање имаће исте и кинетичке енергије а њихова брзина зависиће само од њихве масе. Лакши јони се јаче убрзавају и први долазе до детектора док тежи долазе касније. TOF анализатор је брз али се карактерише слабијим разлагањем.

Ради побољшања односа сигнал – шум, као и повећања брзине рада, повећања осетљивости и резолуције користи се масени спектар са Фуријеовом трансформацијом. Главни део овог инструмента чини јонски трап (јонска замка) у коме јони могу да циркулишу по одређеним путањама у дужем периоду.

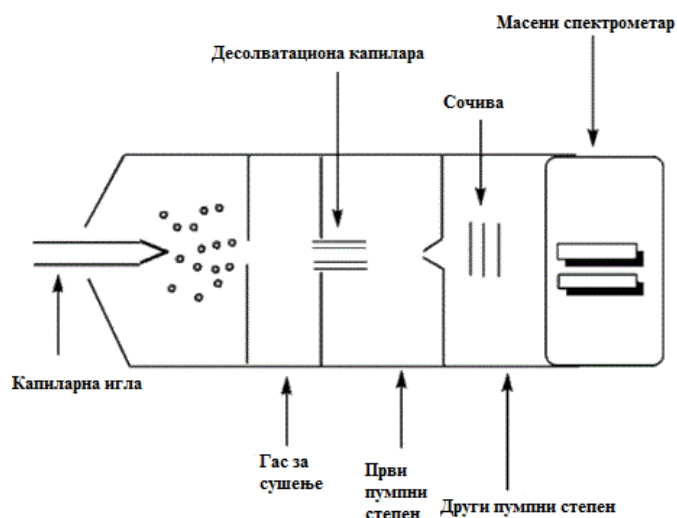
*MALDI* (engl. Matrix-Assisted Laser Desorption/Ionization – матрицом потпомогнута ласерска десорпција/јонизација) је јонизациона метода која се може искористити за добијање тачних молекуларних маса код биополимера чије су молекулске масе од неколико хиљада до неколико стотина хиљада Da. Најчешћа врста масеног анализатора који се користи са MALDI – јем је TOF анализатор. Цео уређај се зове MALDI-TOF масени спектрометар. У овој техници, ниска концентрација анализата је униформно диспергована у чврстој или течной матрици и нанета је на металну плочу која може бити од нерђајућег челика или злата. Плоча се затим поставља у вакуум комору и ласерски зрак се усмерава на узорак када се матрикс и анализат десорбују и јонизују стварајући јонски облак.

Матрица која се користи мора јако да апсорбује ласерско зрачење што за последицу има одсуство шума у спектру и одсуство фрагментације код великих јона анализата. У спектру су поред пикова вишеструко наелектрисаних јона такође присутни и пикови димера и тримера испитиваних врста. Иако механизам формирања јонског облака није у потпуности објашњен, сматра се да матрица апсорбује ласерско зрачење, а да се њеним испаравањем и јонизацијом део наелектрисања преноси на анализат који се и сам наелектрише. Најчешће матрице које се користе у анализи биомолекула су: деривати нитропиридина, никотинска киселина, деривати бензоинске киселине, деривати циметне киселине хидроксиловане бензоове киселине. Ласери који се користе у овој техници су

обично: азотни ласер (337 nm), Nd-YAG (266 i 355 nm), Er- YAG (2.9  $\mu\text{m}$ ) и CO<sub>2</sub> ласер (10.6  $\mu\text{m}$ ). Најћешћи начин припреме узорка је техника сушења матрикса који садржи аналит на металној плочи. Типичан однос анализата према матриксу је од 1:10<sup>3</sup> до 1:10<sup>5</sup>. Концентрација анализата је при томе реда милимола [103].

Последњих година доста се користе повезане технике за анализу смеша, као што су хроматографија и масена спектрометрија (гасно-масена GC/MS и течно-масена LC/MS) која служи за одређивање сложених смеша органских и биолошких једињења, као и капиларна електрофореза са масеном спектроскопијом, која служи та анализу великих биополимера, као што су протеини и делови ДНК.

Још једна важна техника је *тандем масена спектроскопија* која се добија спајањем два масена спектрометра у један. У овом систему, први масени спектрометар служи да изолује молекулске јоне из различитих компоненти мешавина а затим се преводе у други масени спектрометар, где се фрагментују и дају серију масених спектара; по једну за сваки молкулски јон који је произведен у првом уређају. Ова техника се често скраћено пише као MS/MS. Тандем масена спектроскопија има исте предности попут GC/MS и LC/MS, али је уз то и доста бржа и осетљивија техника захваљући томе што је хемијски шум који се јавља код претходне две технике доста мањи. Тандем масена спектрометрија се све више користи иако је скупља у односу на GC/MS и LC/MS.



Слика 14. *Схема масеног спектроскопа*

### 1.5. Циљ и задатак рада

Први део истраживања која су предмет ове дисертације се односе на проучавање хидролизе итријума у воденим растворима. Испитивања су вршена: потенциометријском титрацијом раствора у којима је јонска јачина подешена да одговара оној која се налази у хуманој плазми ( $0,15 \text{ mol dm}^{-3} \text{ NaCl}$ ), као и ESI MS (електроспреј масеном спектрометријом).

Други део истраживања се односи на добијање чврстог хидроксида итријума таложењем помоћу натријум-хидроксида и урее. Испитивање добијеног талога је вршено термогравиметријским мерењима, рентгенском дифракционом анализом, као и проучавањем морфологије помоћу електронског микроскопа.

Трећи део дисертације се односи на испитивање комплексирања итријума у воденим растворима. Комплексирање итријума са DTPA, DOTA и ципрофлоксацином је испитивано потенциометријском методом, као и ESI MS и ESI MS/MS техником.

Четврти део дисертације се односи на проучавање специјације итријума у крвној плазми коришћењем програма NuSS2009.

Пети део дисертације се односи на добијање радиоактивног итријума  $^{90}\text{Y}$  који се користи у радиоактивној терапији.  $^{90}\text{Y}$  је добијен на два начина: електрохемијским путем уз стални потенцијал катоде који је држан  $-2,5\text{V}$  према ZKE, и други коришћењем мембранске екстракције. Након тога вршено је обележавање DOTATATE добивеним  $^{90}\text{Y}$ , а степен комплексирања је провераван помоћу SepPak кертрица и HPLC – ом.

Очекивани резултати ове дисертације су:

- Добијање података о хидролитичким врстама које се налазе у раствору при различитим рН вредностима потенциометријском титрацијом.
- Добијање података о хидролизи итријума у воденим растворима помоћу ESI MS мерења.
- Добијање података о саставу итријумових хидролитичких преципитата термогравиметријском анализом и помоћу XRD-а.
- Испитивање морфологије итријумових хидролитичких талога помоћу SEM – а.
- Добијање података о комплексирању итријума са DTPA, DOTA и ципрофлоксацином потенциометријском титрацијом и ESI MS техником.
- Добијање података о расподели итријума у хуманој плазми и одређивање доминантних комплекса итријума са молекулима мале молекулске масе.
- Добијање  $^{90}\text{Y}$  из „home-made”  $^{90}\text{Sr}/^{90}\text{Y}$  генератора одређене хемијске и радиохемијске чистоће.
- Облежавање DOTATATE добијеним  $^{90}\text{Y}$ .
- Квалитативна контрола обележеног  $^{90}\text{Y}$  DOTATATE помоћу SepPak кертрица и HPLC – ом.

## 2. Експериментални део

### 2.1. Реагенси и раствори

#### 2.1.1. Реагенси

- Итријум - хлорид,  $YCl_3$ , 99,99 % (Sigma Aldrich)
- $^{90}Sr(NO_3)_2$ , Радионуклеидне чистоте  $> 99,5$  % (Institute of Atomic Energy, Radioisotope Centre, Polatom, Poland),
- Натријум- хидроксид, NaOH, р.а. у гранулама (Merck),
- Хлороводонична киселина, HCl, 0,1M стандард, (Merck),
- Азот ( $N_2$ ) чистоте 99,99 %, (Messer),
- Хелијум (He), чистоте 99,999 % (Messer)
- Уреа, р.а.  $CO(NH_2)_2$ , (Merck),
- Диетилентриаминпентаацетатна киселина, (ДТРА),  $[(HOOCCH_2)_2NCH_2CH_2]_2NCH_2COOH$ , р.а. (Fluka),
- Метанол,  $CH_3OH$ , HPLC grade, (J. C. Baker, Deventer, Netherlands),
- Ацетонитрил,  $CH_3CN$ , HPLC grade, (J.C.Baker, Deventer, Netherlands),
- Натријум-ацетат,  $CH_3COONa$ ,  $\geq 99$  % (Sigma Aldrich),
- Трифлуороацетатна киселина (TFA) ( $CF_3COOH$ ), for HPLC,  $\geq 99.0$  % CHROMASOLV (Sigma Aldrich),
- DOTA-TATE (DOTA-(Tyr3)-octreotate),  $([N-[[4,7,10-tris[(carboxy-к O)methyl]-1,4,7,10-tetraazacyclododec-1-yl-к N1,к N4,к N7,к N10]acetyl-к O]-D-phenylalanyl-L-cysteinyl-L-tyrosyl-D-tryptophyl-L-lysyl-L-threonyl-L-cysteinyl-L-threonine cyclic (2\rightarrow7)-disulfidato(4-)]-)$   $> 95$  % Pi Chem (Graz, Austria),
- Етанол ( $C_2H_5OH$ ), 95 % (Zorka Šabac),
- SepPak C-18 колоне (Waters, Milford, Mass, USA),
- Аргон, (Ar) чистоте 99,99 % (Messer),
- Амонијак,  $NH_4OH$ , 28,0-30,0 %  $NH_3$  (Fluka),
- $SrCl_2 \cdot 6H_2O$ , Sigma-Aldrich (St. Louis, MO, USA),
- $YCl_3 \cdot 6H_2O$ , Sigma-Aldrich (St. Louis, MO, USA),
- Ди-(2-етилхексил)фосфорна киселина,  $(C_8H_{17}O)_2PO_2H$  DEHPA Sigma-Aldrich (St. Louis, MO, USA),
- Хлороводонична киселина, HCl, Lach Ner (Brno, Czech Republic),
- Хексан,  $CH_3(CH_2)_4CH_3$ , Lach Ner (Brno, Czech Republic)
- Додекан  $C_{12}H_{26}$  ( $CH_3(CH_2)_{10}CH_3$ ), Sigma-Aldrich (St. Louis, MO, USA)
- Физиолошки раствор (0,9 % NaCl), (Hemofarm)
- Дејонизована вода, Milli-Q систем за пречишћавање воде (Millipore, Bedford, MA, USA).
- Ципрофлоксацин (1-циклопропил-6-флуоро-4-оксо-7-(пиперазин-1-ил)-хинолин-3-карбоксилна киселина), Sigma-Aldrich (St. Louis, MO, USA).

### 2.1.2. Основни раствори

Основни раствори су припремани у калибрисаном волуметријском посуђу класе А, где је релативна грешка при волуметријским мерењима износила мање од 1%. Мерења масе су вршена на аналитичкој ваги METTLER AT200 (прецизност  $\pm 0,01\text{mg}$ ). Приликом припремања водених раствора коришћена је бидестилована вода која је претходно прокувана и охлађена уз пропуштање азота.

$^{90}\text{Sr}(\text{NO}_3)_2$  – основни раствор, специфичне активности  $9,250\text{ GBq cm}^{-3}$ , је купљен од „Institute of Atomic Energy, Radioisotope Centre, Polatom”. Радни раствори су направљени разблаживањем основног раствора.

*Итријум(III)-хлорид* - основни раствор је припремљен растварањем одмерене количине  $\text{YCl}_3$ , у нормалном суду од  $100\text{ cm}^3$ , уз додавање одговарајуће количине  $\text{HCl}$ , како би се избегла почетна хидролиза. Концентрација итријума је одређена комплексометријском титрацијом помоћу  $\text{EDTA}$  и помоћу оптичког емисионог спектрометра са индуковано куплованом плазмом (ICP-OES). Вишак  $\text{HCl}$ -а у раствору је одређен Грановом методом. Концентрација основног раствора итријум(III)-хлорида је износила  $0,1008\text{ mol dm}^{-3}$ .

*Натријум-хидроксид* – основни раствор је направљен растварањем одмерене количине  $\text{NaOH}$  у двоструко дестилованој води. Стандардизација раствора је вршена титрацијом раствора калијум хидроген фталатом ( $\text{KHC}_8\text{H}_4\text{O}_4$ ), (претходно сушеним на  $120\text{ }^\circ\text{C}$ ) као примарним раствором уз фенолфталеин као индикатор (0,1% раствор у 60 % алкохолу). Концентрација основног раствора натријум-хидоксида је износила  $0,9986\text{ mol dm}^{-3}$ .

*Хлороводонична киселина* – основни раствор хлороводоничне киселине је припремљен разблаживањем стандарда  $0,1\text{ M HCl}$  и стандардизован помоћу трис(хидроксиметил)аминометана уз метил црвено као индикатор. Радни раствори су припремани разблаживањем основног раствора. Концентрација основног раствора хлороводоничне киселине је износила  $0,1023\text{ mol dm}^{-3}$ .

*Натријум-хлорид* - стандардни раствор нартријум-хлорида припремљен је растварањем прекристалисане соли  $\text{NaCl}$  у двоструко дестилованој води. Концентрација раствора је одређена упаравањем запремине до сува на  $573\text{ K}$  и мерењем остатка. Концентрација основног раствора натријум-хлорида је износила  $1,0008\text{ mol dm}^{-3}$ .

*Азот*, који је коришћен за обезбеђивање инертне атмосфере у раствору и спречавање настанка карбоната за време титрација је прочишћаван провођењем кроз 10 %  $\text{NaOH}$  а затим кроз 10 %  $\text{H}_2\text{SO}_4$ , алкални раствор пирогалола,  $0,1\text{ mol dm}^{-3}$  раствор  $\text{KCl}$  и на крају кроз дестиловану воду.

### 2.1.3. Радни раствори

Радни раствор *итријум(III)-хлорид*-а за потцијометријску титрацију је припремљен разблаживањем основног раствора.

Радни раствор *донора* код мембранске екстракције је припремљен пре експеримента одговарајућим разблаживањем основног раствора.

- Основни раствор донора садржи  $1000\text{ mg dm}^{-3}$  ( $11\text{ mmol dm}^{-3}$ )  $\text{Sr}(\text{II})$  и  $100\text{ mg dm}^{-3}$  ( $1,1\text{ mmol dm}^{-3}$ )  $\text{Y}(\text{III})$ . Раствор је припремљен тако што је за сваки метал растворена адекватна количина соли у  $0,25\text{ dm}^3$   $0,1\text{ mol dm}^{-3}\text{ HCl}$ .

- Органска фаза је припремљена растварањем ДЕНРА (ди-(2-етилхексил) фосфорна киселина) у хексану или додекану (волуметријски проценат), док је акцептор припреман разблаживањем HCl у води.

Остали раствори (попут 3% амонијака) су припремани разблаживањем концентрованих фабричких раствора или разблаживањем фабрички направљених раствора.

За квалитативну контролу добивеног  $^{90}\text{Y}$  коришћен је фабрички раствор (Хемофарм) - 0,9 % NaCl (физиолошки раствор).

## 2.2. Инструменти

- **Потенциостат**, Potentiostat/Galvanostat/ZRA, Series G 750, FC 350 (Gamry Instruments Inc., Warminster, Penn., USA),
- **Калибратор доза**, Capintec CRC-15 Beta, (Ramsey, N. J., USA),
- HPLC, Hewlett Packard 1050 S/N (Palo Alto, Cal., USA), са UV и гама детектором (Raytest Austria GmbH, Langenzersdorf, Austria), колона: RP C18 column (250 mm x 4.6 mm),
- **Потенциометар**: ION 85 ION ANALYZER, (Radiometer, Copenhagen),
- **Аутоматска бирета**: ABU 80 AUTOBURETTE, (Radiometer, Copenhagen),
- **Титратор**: TTT 80 титратор, (Radiometer, Copenhagen),
- **Масени спектрометар**: Acquity Tandem Quadrupole Detector (TQD) (Waters, USA) са мултимодним извором јонизације укључујући: електрон спреј јонизацију (electron spray ionisation - ESI), хемијску јонизацију на атмосферском притиску (pressure chemical ionization - APCI) и сонду за анализу чврсте материје на атмосферском притиску (atmospheric solids analysis probe - ASAP),
- **Термогравиметријска вага**: SDT Q600 (TA Instruments),
- **Инфрацрвени спектрометар**: Nicolet IS 50 FT-IR Spectrometer, (Thermo Fisher Scientific Inc),
- **NaI(Tl) сцинтилациони гама бројач**: Gamma 3.33 (ICN Pharmaceutical),
- **Оптички емисиони спектрометар са индукованом куплованом плазмом**: (Inductively Coupled Plasma Optical Emission Spectrometry ICP-OES)- Spectroflame model B (Spectro Inc., MA, USA),
- **Електронски микроскоп**: BEGA TS 5130MM (Tescan),
- **Рентген**: Siemens D5000. Бакарни извор који генерише X-зраке таласне дужине 0,154 nm. Графитни монохроматор се налази на путањи одбијеног зрака испред детектора (сцинтилациони детектор), како би се филтрирала K $\beta$  линија од бакарног извора и флуоросценције која потиче од узорка,
- **Перисталтичка пумпа**: (Perkin-Elmer, Waltham, Mass., USA),
- **Мембране за екстракцију**: Accurel PP 50/280, Membrana GmbH (Wuppertal, Germany). Дебљина зидова: 50  $\mu\text{m}$ , унутрашњи пречник ( $d_i$ ): 280  $\mu\text{m}$ , средња величина пора: 0,1  $\text{mm}^{-3}$  са порозношћу ( $\varepsilon$ ) од 60 %. Ефективна дужина ( $L_{ef}$ ) сваке мембране у контактору је 17 cm.



Органска фаза у порама мембрана је  $0,48 \text{ mol dm}^{-3}$  (15 %) ДЕНРА у додекану. Запремина органске фазе је износила  $\sim 37 \text{ mm}^{-3}$ .

## 2.3. Процедура

### 2.3.1. Потенциометријска титрација

Потенциометријска титрација је извођена у посуди са двоструким дном која је термостатирана на 310 К (слика 15). Јонска сила свих узорака који су третирани је подешена  $0,15 \text{ mol dm}^{-3}$  натријум-хлоридом. Сва мерења су извођена у атмосфери азота који је претходно пречишћен проласком кроз раствор пирогалола, 20 % NaOH и 20% H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Мерење рН вредности (или електромоторне силе) је вршено помоћу потенциометра ION 85 ION ANALYZER са прецизношћу од  $\pm 0,002$  рН јединице ( $\pm 0,1 \text{ mV}$ ), а као електрода је коришћена комбинована стаклена електрода (PHC 2401 - 7, Red Rod, Radiometer). Титрант је додаван аутоматском биретом ABU 80 AUTOBURETTE, која је пре почетка титрације калибрисана, док је раствор у електрохемијској ћелији мешан помоћу електромагнетне мешалице.

Раствори Y(III)-јона и ДТРА су титровани раствором натријум-хидроксида, који је припремљен по претходно описаном поступку. Све титрације су извођене у рН опсегу од 2 до 9 са константном јонском силом ( $0,15 \text{ mol dm}^{-3}$  NaCl) и у атмосфери азота на температури 310 К. Концентрација металног јона се кретала између  $0,5$  и  $10 \text{ mmol dm}^{-3}$ . На исти начин је вршена титрација Y(III)-јона и ципрофлорксацина.

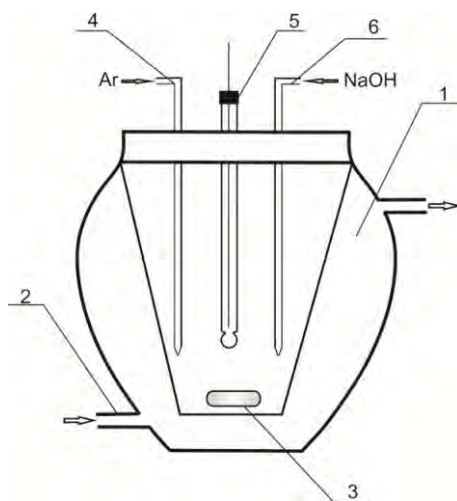
#### 2.3.1.1. Поступак рада на рН-метру

Пре почетка рада са рН – метром вршена је калибрација уређаја помоћу два пуфера који имају тачно познату вредност рН ( $4,005 \pm 0,010$  и  $7,000 \pm 0,010$ ). Титрације су вршене додавањем малих аликуота титранта ( $0,005\text{-}0,01 \text{ cm}^3$ ) помоћу аутоматске бирете. Након сваког додавања, рН вредност се читавала након њене стабилизације ( $\pm 0,001$ ). Време потребно да се прочита рН вредност је варијало између 5 и 50 минута у зависности од врсте титрације и тога да ли се титрација одвијала на почетку или близу завршне тачке титрације. Како је потенцијал електроде:

$$E = E_0 + Q \times \log h + E_j \quad (89)$$

где је  $E_0$  -константа која укључује стандардни потенцијал стаклене електроде,  $Q$  -Nernstov фактор стаклене електроде,  $h$  -концентрација водоничног јона, и  $E_j$  - дифузиони потенцијал. Константе  $E^0$ ,  $Q$  и  $E_j$  су одређене за сваки систем који се титрује.  $E_0$  се одређује након титрације из дела криве на почетку титрације када се титрује јака киселина и где не долази до хидролизе или комплексирања. Практично се изводи тако што се узимају вредности потенцијала и конструише права: на апсцису се наноси вредност  $h$  а на ординату  $E - Q \times \log h$ .  $E^0$  се одређује екстраполацијом, док  $E_j$  представља нагиб праве. Данас се помоћу појединих програма, (Excel, Origin) који дају једначину праве, могу веома брзо добити

вредности за  $E^0$  и  $E_j$ . Све титрације су изведене у дупликату и слагање међу њима је било боље од 1 %.



**Слика 15.** Електролитичка ћелија за потенциометријску титрацију. 1- спољни суд, 2- улаз термостатиране воде, 3 – електромагнетни мешач, 4 - капилара за увођење гаса ( $N_2$ ), 5 – комбинована електрода, 6 – капилара за увођење титранта ( $NaOH$ )

### 2.3.2. Таложење итријум-хидроксида

Ради проучавања талог итријум-хидроксида, коришћени су различити начини таложења. Детаљне процедуре таложења су дате у наредним поглављима и сумарно у табели 3. Талози су затим испитивани електронским микроскопом, снимљени су инфрацрвени спектри и подвргнути термогравиметријској анализи.

#### 2.3.2.1. Таложење помоћу $NaOH$

Одмерено је 0,5 g  $YCl_3$  и растворено у 10 cm<sup>3</sup> бидестиловане воде. За припремање раствора коришћена је бидестилована вода кроз коју је пропуштан азот како би се истиснуо растворени угљен-доксида из ваздуха који може да доведе до таложење карбоната. Затим је додаван раствор 10 %  $NaOH$  уз константно мешање електромагнетном мешалицом док рН није достигао вредност 12,5. Овако исталожен хидроксид итријума је даље загреван на 353 K, у трајању од 48 сати. Након тога талог је процеђен кроз филтер папир и испран водом до негативне реакције на хлориде, а затим сушен 6 h на 333 K.

Други начин таложења итријум-хидроксида помоћу натријум-хидроксида се састоји у истој процедури добијања талог, додавањем базе док рН раствора не достигне вредност 12,5. Након тога пихтијаст талог је унешен у аутоклав и аутоклавиран 20 сати на  $T = 393$  K,  $P \approx 3$  bar. Тако добијен талог је процеђен кроз филтер папир и испран водом до негативне реакције на хлориде. Талог је након третирања у аутоклаву сушен 6 h на 333 K.

### 2. 3. 2. 2. Хомогено таложење помоћу урее

Одмерено је 0,5 g  $YCl_3$  и растворено у  $10\text{ cm}^3$  бидестиловане воде, након чега је додато 10 g урее  $((NH_2)_2CO)$ . Раствор је куван 60 минута уз мешање електромагнетном мешалицом. За припремање раствора такође је коришћена бидестилована вода кроз коју је пропуштен азот као би се избегло таложење карбоната. Након кувања раствора, талог је процеђен кроз филтер папир и испран водом до негативне реакције на хлориде. Сушење талога је трајало 6 сати на 333 К.

**Табела 3:** Преглед услова за таложење итријум-хидроксида

Концентрација основног раствора $YCl_3$	Концентрација раствора за таложење	Начин додавања реагенса (дисперзовање)	Време калцинације и температура	pH финалног раствора	Време старења и температура
$0,25\text{ mol dm}^{-3}$	10% NaOH	Кап по кап уз мешање	Собна температура	12,5	Загревање на 353 К, 48 h
$0,25\text{ mol dm}^{-3}$	10% NaOH	Кап по кап уз мешање	Собна температура	12,5	20 h. 393 К P = 3 bar
$0,25\text{ mol dm}^{-3}$	10 g урее	Чврста супстанца додата одједном	Кување на ~ 373 К	10,5	/

### 2.3.3. Састав итријумових хидроксида термогравиметријском анализом

Симултана термогравиметријска анализа и диференцијална скенирајућа калориметрија је вршена на инструменту SDT Q600 (TA Instruments). Брзина загревања је била  $10\text{ K min}^{-1}$  у атмосфери ваздуха ( $50\text{ cm}^3\text{ min}^{-1}$ ). Инструмент поседује два таса при чему се на један ставља узорак (~ 9 mg) док други (празан) представља референтни тас. Температурни опсег у коме се вршила анализа се кретао од собне температуре до 1123 К.

### 2.3.4. Испитивање морфологије итријумових хидроксида помоћу SEM – а

За испитивање морфологије исталоженог итријум-хидроксида коришћен је скенирајући електронски микроскоп марке VEGA TS 5130MM, Tescan SEM који као извор електрона користи загрејано волфрамово влакно. Детектори су од синтетичког кристала. За припрему узорка није било потребно напаривање. Примењени напон на аноди износио је 20,0 kV, док је примењени вакуум  $1 \cdot 10^{-3}$  Pa.

### 2.3.5. Карактеризација праха итријум-хидроксида рентгенском дифракционом анализом

Карактеризација праха итријум-хидроксида је урађена на уређају Siemens D5000 са филтрирањем Cu Ka зрачења ( $k = 1,5406\text{ \AA}$ ). Радни услови снимања су били:  $2\theta = 4 - 80^\circ$  и брзина снимања  $0,02^\circ\text{ min}^{-1}$ . Бакарни извор генерише X-зраке таласне дужине 0,154 nm. Графитни монохроматор се налази на путањи одбијеног

зрака испред детектора (сцинтилациони детектор), како би се филтрирала К $\beta$  линија од бакарног извора и флуоросценције које потичу од узорка.

### 2.3.6. Испитивање хидролизе итријума у воденим растворима помоћу ESI MS

Испитивање хидролизе итријума у воденим растворима је рађено на масеном спектрометру Waters Acquity Tandem са квадруполом као детектором марке Quadrupole Mass Spectrometer Detector (TQD). Узорци раствора су уношени у уређај помоћу шприца са протоком од 10 – 25 cm<sup>3</sup> min<sup>-1</sup>. Температура извора је износила 393 и 423 K, док се температура десолвационог гаса кретала између 393 – 523 K. Проток десолвационог гаса (N<sub>2</sub>) је износио између 550 - 700 dm<sup>3</sup> h<sup>-1</sup>. Напон који је примењиван на капилари се кретао од 3,0 до 4,5 kV, док је напон на конусу варирао од 24 до 60 V. Однос масе и наелектрисања (*m/z*) инструмента је 10 - 2048 Da са масеном резолуцијом од 0,5 Da. Сви ESI масени спектри, било да су у позитивном или негативном моду, су обрађивани Masslynx NT софтвером (верзија 4.1).

Раствори итријум-хлорида концентрације 0,05 mM су испитивани при различитим рН вредностима. рН раствора је подешавани помоћу 0,1 M HCl и помоћу 0,1 M тетраметиламонијум хидроксида (ТМА). ТМА је као база, много кориснији за подешавање рН вредности од NaOH зато што за време снимања спектра натријум може да формира неколико интезивних агрегата NaCl који ометају интерпретацију спектра [104]. Концентрације и рН вредности раствора који су снимани су дате у табели 4. Спектри су снимани у позитивном и негативном моду.

**Табела 4.** Услови под којима су снимана ESI-MS мерења Y(III)-јона у воденом раствору

Бр.	C <sub>Y</sub> (mM)	рН
1	1	5,48
2	0,005	2,63
3	0,005	4,84
4	0,005	6,21

### 2.3.7. Снимање инфрацрвених спектра талог итријума

Инфрацрвени (infrared - IR) спектри су снимани на Perkin Elmer Spectrum One FT-IR спектрометру помоћу технике KBr пилуле. Опсег снимања је износио од 450 до 4000 cm<sup>-1</sup>.

### 2.3.8. Комплексирање итријума са DTPA, DOTA и ципрофлоксацином ESI MS техником

Сви спектри су добивени помоћу Waters Acquity Tandem Quadrupole Mass Spectrometer Detector (TQD) са Z сперјем високих перформанси са двојним

ортогоналним API мултимодалним извором јонизације који укључује ESI/APCI/ESCI као стандард.

Најпре су снимани спектри чистих једињења DTPA, DOTA и ципрофлоксацина концентрација  $1 \text{ mmol dm}^{-3}$ . Након тога су снимани спектри смеша  $\text{YCl}_3$  са DTPA, DOTA и ципрофлоксацином. Концентрациони однос Y(III)-јона и лиганата се мењао од 1 : 1 до 1 : 3. Да би се олакшало формирање мањих капљица у распршивачу и олакшало испаравања јона, у сваки раствор је додаван раствор 10% (v/v) метанола.

Узорци раствора су уношени у уређај помоћу инјекционе пумпе при протоку од  $10\text{-}25 \text{ cm}^3 \text{ min}^{-1}$ . Температура извора је држана у опсегу од 393 до 423 K, док је температура десолватационог гаса држана у опсегу 523 – 623 K. Брзина протока десолватационог гаса ( $\text{N}_2$ ) се кретала у опсегу од  $550\text{ - }700 \text{ dm}^3 \text{ h}^{-1}$ . Примењени напон на капилари је варирао од 3,0 до 4,5 kV, док је примењени напона на конусу варирао од 24 до 60 V. Однос маса/наелктетрисања ( $m/z$ ) инструмента је 10 - 2048 са резолуцијом од 0,5 Da. Сви подаци са ESI масеног спектра у позитивном или негативном моду су добијени помоћу софтвера Masslynx NT software (верзија 4.1)

### 2.3.9. Добијање итријума мембранском екстракцијом

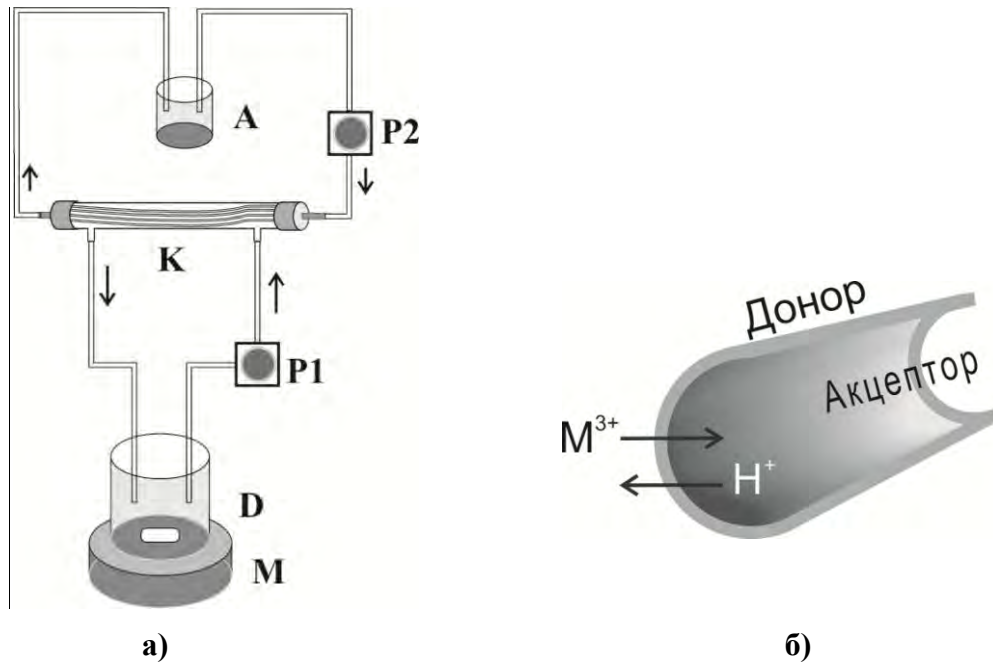
Пре мембранске екстракције урађена је серија експеримената како би се дефинисали услови при којима се добија највећи сепарациони фактор за Sr(II) и Y(III): рН донора, садржај органске фазе, концентрације донора и акцептора. Донорски раствор је представљао смешу некативних Sr(II) концентрација  $500 \text{ mg dm}^{-3}$  ( $5,5 \text{ mmol dm}^{-3}$ ) и Y(III)  $20 \text{ mg dm}^{-3}$  ( $0,22 \text{ mmol dm}^{-3}$ ) у воденој фази различитог ацидитета ( $0,1\text{ - }2 \text{ mol dm}^{-3} \text{ HCl}$ ). Концентрација Sr(II) је значајно већа од концентрације Y(III) како би се симулирао најнеповољнији однос елемената у  $^{90}\text{Sr} - ^{90}\text{Y}$  генераторском систему. Садржај ДЕНРА у органској фази је варирао од 0,16 до  $1,28 \text{ mol dm}^{-3}$  (5 до 40 % (v/v)).

Експерименти су извођени у стакленим епруветама са полиетиленским чепом мешањем једнаких запремина ( $4 \text{ cm}^3$ ) донора и органске фазе на собној температури ( $297 \pm 1 \text{ K}$ ) у току од 60 минута, пошто су перелиминарни експерименти показали да је ово време довољно за постизање равнотеже. Затим су фазе раздвојене и концентрације стронцијума и итријума су одређиване из водене фазе на оптичком емисионом спектрометру са индукованом куплованом плазмом (ICP-OES). Концентрације у органској фази су добијене из разлике полазних концентрација и концентрација добијених у воденој фази.

Мембранска екстракција (Supported liquid membrane extraction - SLM) је извођена на капиларном микропорозном контактору који је дизајниран и конструисан у Институту за нуклеарне науке „Винча” и састоји се од седам микропорозних шупљих мембрана са унутрашњим дијаметром од 0,7 cm. Ове мембране су смештене у затопљену стаклену цев – „контактор“, са више излаза кроз које се пропуштају донор и акцептор.

Екстракциони систем се састоји од два резервоара: за донор и акцептор који се помоћу перисталтичких пумпи доводе до контактора. Донорски раствор долази са спољне стране мембране, док се акцепторски раствор пропушта кроз саму мембрану. Изглед екстракционог система је дат на слици 16.

Сви експерименти су извођени на собној температури. Узорак је периодично узиман из донорског и акцепторског резервоара како би се утврдиле концентрације стронцијума и итријума. Запремина која је узета из сваке фазе је била довољно мала, тако да није утицала на укупну запремину раствора.



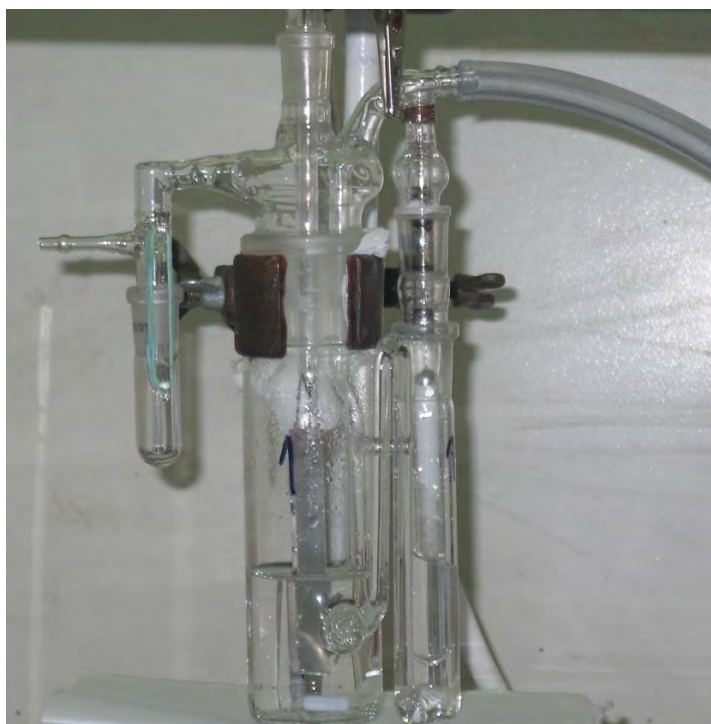
Слика 16. а) Схематски приказ експерименталног дела SLM екстракције Sr(II) и Y(III): К – контактор, D – донор, А – акцептор, P1, P2 – перисталтичке пумпе, М – магнетна мешалица б) Шематски приказ рада контактора.

### 2.3.10. Електрохемијско добијање итријума - 90

Електрохемијско добијање  $^{90}\text{Y}$  је вршено у два ступња у две одвојене кварчне ћелије запремина  $100\text{ cm}^3$ . У оба степена коришћење су електрохемијске ћелије које су исте конструкције и имају одвојену цев у коју се ураћа стандардна електрода која је са катодом повезана помоћу Лугинове капиларе. Пошто се ради са радиоактивним растворима направљене је одушак са малим резервоаром који има улогу да сакупи евентуалне ситне капљице ратвора или мале количине радиоактивних испарења која могу да се појаве услед загревања. Изглед електрохемијске ћелије је дат на слици 17.

Код прве електролизе ћелија је формирана са  $50\text{ cm}^3$   $0,003\text{ M HNO}_3$  у коју је додато  $0,2\text{ cm}^3$   $^{90}\text{Sr}(\text{NO}_3)_2$ , активности  $\sim 1,85\text{ GBq}$ . Коначна рН вредност од 2,7 је подешена помоћу 3 % амонијака. Пре електролизе, пропуштан је аргон у трајању од 15 минута, док су платинске електроде, димензија  $1 \times 10\text{ cm}$ , активирани ураћањем у  $3\text{ mol dm}^{-3}\text{ HNO}_3$ . Примењени потенцијал за одвајање  $^{90}\text{Y}$  од  $^{90}\text{Sr}$  је износио  $-2,5\text{ V}$  према ZKE електроди. Аргон, високе чистоће, је пропуштан за сво време електролизе, док је мешање вршено електомагнетном мешалицом. Време електролизе је износило 90 минута, а на крају електролизе електроде су извађене без прекидања струје. Катода је опрана у  $10\text{ cm}^3$  ацетона како би се скинуо евентуално адсорбовани  $^{90}\text{Sr}$ .

Други корак у добијању  $^{90}\text{Y}$  представља пречишћавање новом електролизом. Том приликом се катода из прве електролизе пренесе у другу електрохемијску ћелију и везује као анода, док катоду представља нова платинска жица. Услови за извођење електролизе (потенцијал, мешање, пропуштање аргона) су исти као и у претходној електролизи, са том разликом што је друга електролиза трајала 45 минута. На крају електролизе катода се вади без искључивања струје.  $^{90}\text{Y}$ , наталожен на платинској жици се спире 0,5 М  $\text{HCl}$  – ом при чему се добија  $\text{YCl}_3$  који се даље користи за обележавање.



Слика 17. Електрохемијска ћелија за добијање  $^{90}\text{Y}$

#### 2.3.10.1. Квалитативна контрола добивеног $^{90}\text{Y}$

Радионуклидна чистоћа раствора  $^{90}\text{Y}$  се анализира помоћу папирне и танкослојне хроматографије (Instant Thin Layer Chromatography – ITLC).

За папирну хроматографију је коришћен хроматографски папир Wathman N° 1 (18 cm x 2 cm), док су за инстант танкослојну хроматографију коришћене ITLC-SG траке (14 cm x 1 cm). У оба случаја је као растварач коришћен раствор 0,9 %  $\text{NaCl}$ .

Други начина провере радионуклидне чистоће раствора  $^{90}\text{Y}$  је „BARC техника” (Bhabha Atomic Research Centre) која се састоји у комбинацији течне екстракције и папирне хроматографије [72]. Траке хроматографског папира Wathman N° 1 (18 cm x 2 cm) су импрегниране са 2 – етилхексилфосфонском киселином (KSM - 17) у тачки где се узорак наноси. За време развијања,  $^{90}\text{Sr}$  се креће са фронтом растварача док  $^{90}\text{Y}$ , који је комплетно хелатиран, остаје у полазној тачки. Трака се затим сече на делиће дужине од по 1 cm, папирнићи се стављају у пеницилинске бочице и активност се мери на  $\text{NaI(Tl)}$  сцинтилационом бројачу. Радионуклидна чистоћа се израчунава као проценат од укупне активности која је нанета на траку.

### 2.3.11. Припремање и квалитативна контрола $^{90}\text{Y}$ -DOTATATE

Раствор DOTATATE се припрема тако што се раствори 2,5 g L-аскорбинске киселине у  $50 \text{ cm}^3$  воде. Затим се дода  $1 \text{ cm}^3$  концентрованог раствора NaOH (30 %). рН раствора треба да буде 4,5.  $2,5 \text{ cm}^3$  претходно припремљеног раствора L - аскорбинске киселине се дода у пластични виал у коме се налази  $250 \mu\text{g}$  DOTATATE и меша док се DOTATATE не раствори. Овако припремљен раствор може се поделити на више порција. Такође, уколико се овај раствор лиофилизује, може да се чува до годину дана, а реконструкција се врши додавањем  $0,5 \text{ cm}^3$  физиолошког раствора.

Обележавање се врши тако што се у пластичном виалу (који садржи  $25 \mu\text{g}$  DOTATATE) дода  $15 \mu\text{l}$  (еквивалент  $25 \text{ mCi}$ ) раствора  $^{90}\text{Y}$ . Активност се проверава на CAPINTEC -у мерењем  $\beta$  зрачења. Након обележавања узорак се ставља на водено купатило на  $368 \text{ K}$  у трајању од 30 минута уз стално мешање. Уколико се обележавање врши за пацијента, раствор се додатно филтрира кроз филтер који има величину пора  $0,22 \mu\text{m}$  (Millipore).

Радиохемијска чистоћа DOTATATE која је обележена итријумом-90 се одређује течном хроматографијом под високим притиском (HPLC) и одвајањем на чврстој фази (SepPak C-18 мини колоном).

#### HPLC

Узорак  $^{90}\text{Y}$ -DOTATATE који је добијен по претходној процедури се раствара у смеши  $500 \text{ mm}^{-3}$   $0,4 \text{ M}$  натријум-ацетата (рН = 4,5) и  $1 \text{ mg cm}^{-3}$  диетилентриаминопентаацетатне киселине (ДТРА). Анализа у HPLC-у се изводи уз коришћење 1% воденог раствора трифлуороацетатне киселине (ТФА), која представља растварач А и ацетонитрила као растварача В. Градијент: 0 - 5 минута 95 % В; 5 - 10 минута: од 95 % - 0% В; 10 - 15 минута 0% В; 15 - 20 минута: 0% - 95% В; 20 - 25 минута: 85 % В. Проток је био  $0,7 \text{ cm}^3 \text{ min}^{-1}$ . Детекција је вршена помоћу UV лампе на  $254 \text{ nm}$  и радиометарском детекцијом.

#### Одвајање на чврстој фази - SepPак одвајање

SepPак C-18 мини колона се активира помоћу  $5 \text{ cm}^3$  95 % етанола а затим испере са  $10 - 15 \text{ cm}^3$  раствора 0,9 % NaCl.  $10 - 20 \text{ mm}^{-3}$  узорка  $^{90}\text{Y}$ -DOTATATE се раствори у  $500 \text{ mm}^{-3}$  физиолошког раствора и шприцем убади у колону а затим испере са  $5 \text{ cm}^3$  0,9 % NaCl. Испод колоне се у стакленом виалу хвата фракција која се означава са А, а која представља раствор  $^{90}\text{Y}^{3+}$ . Затим се врши испирање са  $5 \text{ cm}^3$  95 % етанола и та се фракција, која представља комплекс  $^{90}\text{Y}$ -DOTATATE, хвата и означава као фракција В. Радиохемијска чистоћа се израчунава као проценат коју има фракција В у односу на укупну активност:

$$B[\%] = \frac{B}{B + A} \cdot 100 \quad (90)$$





### 3. Експериментални резултати

#### 3.1. Потенциометријска титрација раствора $YCl_3$

##### 3.1.1. Хидролиза $Y(III)$ -јона

Средњи хидроксидни број итријума представља број  $OH^-$  група везаних за итријум. Резултати хидролизе се приказују графички, као зависност средњег хидроксидног броја итријума,  $Z_Y$ , од концентрације слободних водоничних јона (pH). Израчунавање средњег хидроксидног броја итријума се врши према једначинама (91) или (92) :

$$Z_Y = \frac{C_{OH} - [OH^-]}{C_Y} \quad (91)$$

при чему је:  $C_{OH}$  – укупна стехиометријска концентрација хидроксилних јона,  $OH^-$  – концентрација слободних хидроксилних јона, а  $C_Y$  – укупна концентрација итријумових јона. Уместо концентрације хидроксилних јона, у претходни израз могу да се уврсте концентрације водоничних јона са негативним предзнаком:

$$Z_Y = \frac{[H] - C_H}{C_Y} = \frac{h - H}{C_Y} \quad (92)$$

где је:  $h$  ( $[H]$ ) – концентрација слободних водоникових јона (аналитичког вишка) а  $H$  ( $C_H$ ) стехиометријска концентрација водоничног јона. Вредности за  $h$  су одређиване мерењем електродног потенцијала  $E$ .

Да би се израчунао електродни потенцијал потребно је претходно одредити  $E^\circ$  и  $E_j$  и њихове вредности уврстити у Нернстову једначину (64):  $E = E^\circ + Q \log h + E_j$ . Вредности за  $E^\circ$  и  $E_j$  се одређују на основу Грановог дијаграма (поглавље 1.4.1.1). Концентрација слободних водоникових јона се налази по формули која је изведена из Нернстове једначине:

$$\log h = \frac{E - E^\circ}{Q} \quad (93)$$

под претпоставком да је  $k_H = 0$  ( $E_j = k_H h$ ).

Аналитичка концентрација водониковог јона  $H$ , се одређује по формули (68):  $C_H = C_B \frac{V_e - V_B}{V_o + V_B}$ . Укупна концентрација итријума у раствору се мења због разблажења, тј. због додатка титрационог средства (NaOH), па се његова концентрација израчунава по формули:

$$C_Y = C_Y^o \frac{V_o}{V_o + V_B} \quad (94)$$

где је  $C_Y^o$  концентрација итријумовог јона на почетку титрације.

### 3.1.1.1. Хидролиза Y(III)-јона у хлоридној средини

Хидролиза Y(III)-јона у 0,15 М натријум-хлориду је проучавана потенциометријском титрацијом раствора који су саржавали: 0,5; 1; 3; 5 и 10 mM Y(III)-јона на температури 310 К. Раствори су припремљени разблаживањем полазног раствора итријум-хлорида у хлороводоничној киселини. Титрације су извођене стандардним раствором натријум-хидроксида концентрације  $0,10 \text{ mol dm}^{-3}$  чија је концентрација одређена посебном титрацијом, као што је наведено у поглављу 2.1.2.

Мала запремина титранта је додавана аутоматском биретом (поглавље 2.2) и бележена промена рН вредности. Запремине титранта су тако подешаване да промена потенцијала електроде између два додавања не буде већа од 5 mV. На почетку титрације запремине су биле веће ( $0,1 \text{ cm}^3$ ), док су при крају титрације аликвоти били знатно мањи (око  $0,005 \text{ cm}^3$ ). Временског ограничења за додавање титранта није било, већ се чекало да се потенцијал електроде стабилизује, тј. да промена потенцијала буде мања од 1mV. За време извођења титрације кроз раствор се пропуштао претходно пречишћен азот, како би се избегао утицај кисеоника и угљен-диоксида из ваздуха. Азот је пропуштан десет минута пре почетка титрације и током титрације, а титрациони суд је затворен парафилмом. Раствор је мешан електромагнетном мешалицом, како би се избегло таложење итријума услед локалног вишка хидроксилних јона. Титрација је вршена до појаве замућења односно до појаве талоба итријум-хидроксида.

На слици 18 су приказане титрационе криве промене рН вредности у зависности од запремине додатог титранта, за различите концентрације итријума.

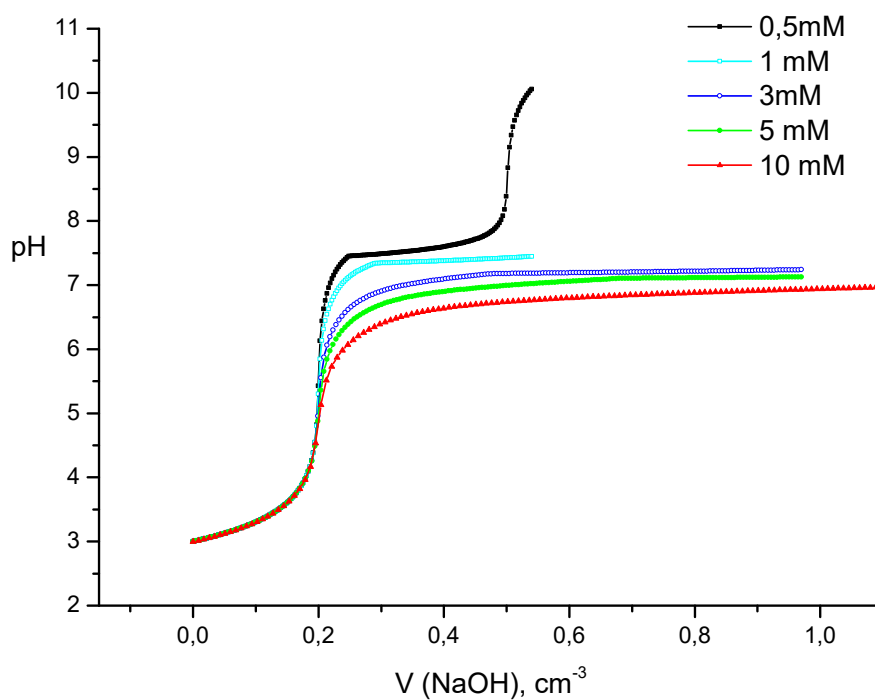
Завршна тачка титрације је одређивана помоћу Грановог дијаграма како би се избегле грешке које се јављају због хидролизе металног јона. На следећем примеру је приказано одређивање завршне тачке титрације  $1 \text{ mmol dm}^{-3}$  Y(III) у 0,15 М NaCl. Раствор итријума је титрован са  $0,1000 \text{ mol dm}^{-3}$  NaOH. За сваку титрацију је одређивано  $E^\circ$  коришћењем података из првог дела титрационе криве, где није дошло до хидролизе.

На слици 19 је поред Грановог графика дат и график који се користи за одређивање  $E^\circ$ . На апсциси је нанета концентрација водоничног јона, а на ординати вредност потенцијала  $E$  ( $E - 59,16 \log h$ ) који је добивен из једначине (64). Вредност  $E^\circ$  се читава са графика или се узима из једначине праве<sup>1</sup>. Све вредности титрације су дате у табели 5, а за израчунавање се користие само првих десет вредности. Концентрација киселине је рачуната по једначини:

$$C_h = \frac{V_o(kis)C_o(kis) - V_B C_B}{V_o + V_B} \quad (95)$$

где су  $V_o(kis)$  и  $C_o(kis)$  запремина и концентрација киселине које се титрују, док  $V_o + V_B$  представља укупну запремину раствора.

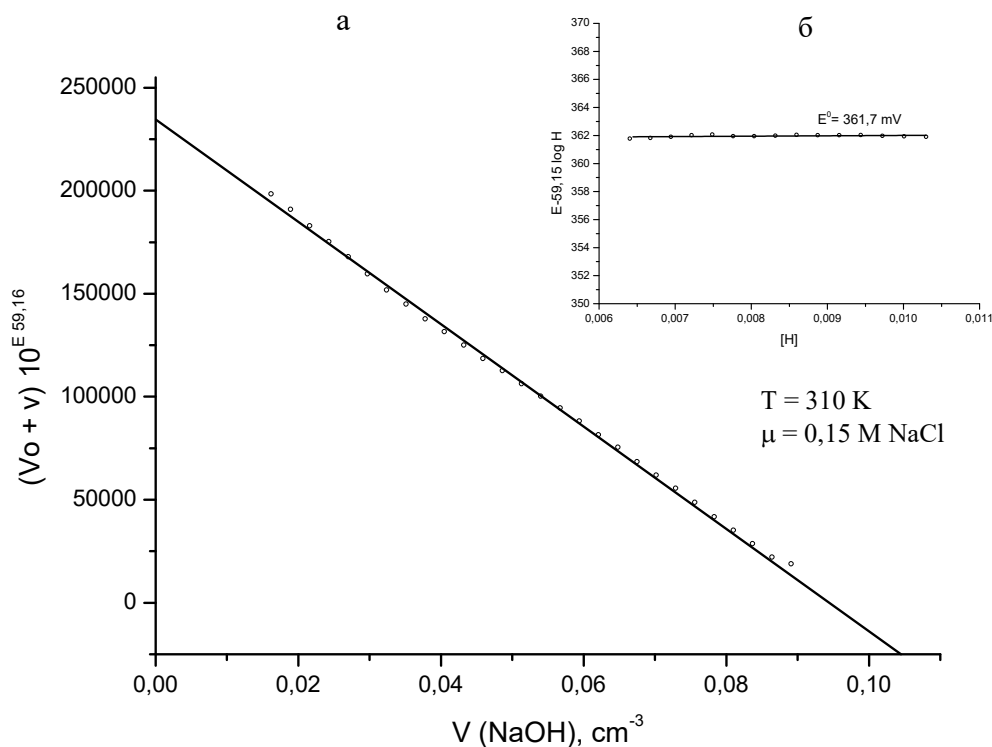
<sup>1</sup>Компјутерски програми (Excel, Origin...) у којима се обично цртају графици могу аутоматски да дају једначину праве



**Слика 18.** Титрационе криве  $0,5 \text{ mmol dm}^{-3}$ ,  $1 \text{ mmol dm}^{-3}$ ,  $3 \text{ mmol dm}^{-3}$ ,  $5 \text{ mmol dm}^{-3}$  и  $10 \text{ mmol dm}^{-3}$   $YCl_3$  са  $0,1 \text{ mmol dm}^{-3}$   $NaOH$  на температури  $310 \pm 0,5 \text{ K}$  у присуству  $0,15 \text{ mol dm}^{-3}$   $NaCl$ .

**Табела 5.** Вредности стандардног електродног потенцијала ( $E^\circ$ ) при титрацији  $1 \text{ mmol dm}^{-3}$   $Y(III)$  у  $0,15 \text{ M NaCl}$

Конц. укупне киселине ( $\text{mol dm}^{-3}$ )	$E^\circ$ $E^\circ = EMS - 0,05916 \log(h)$	Конц. укупне киселине ( $\text{mol dm}^{-3}$ )	$E^\circ$ $E^\circ = EMS - 0,05916 \log(h)$
0,0103	361,9	0,0080	361,9
0,0100	361,9	0,0078	361,9
0,0097	362,0	0,0075	362,1
0,0094	362,0	0,0072	362,0
0,0092	362,0	0,0069	361,9
0,0089	362,0	0,0067	361,8
0,0086	362,0	0,0064	361,8
0,0083	362,0		

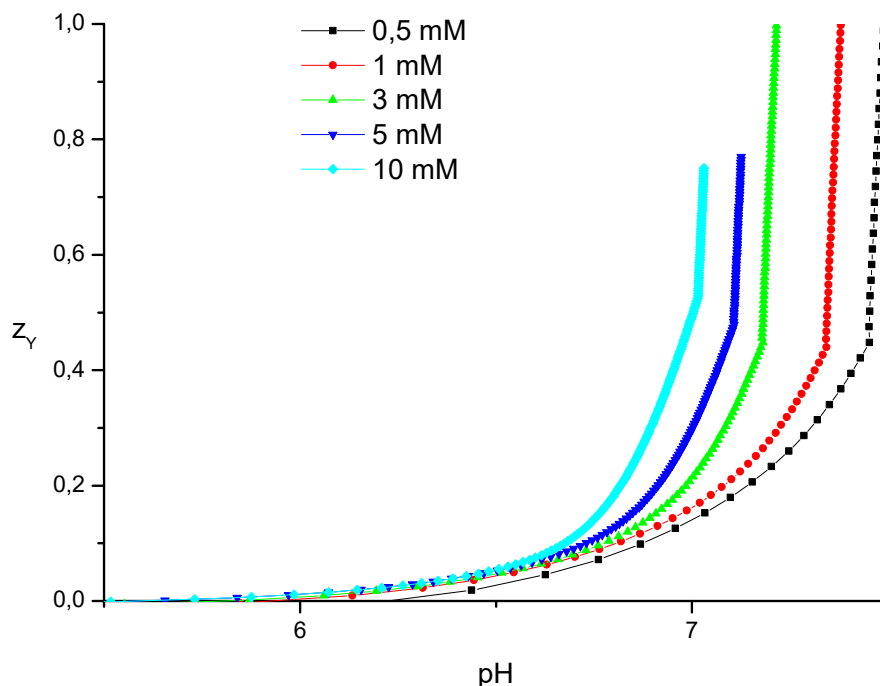


**Слика 19.** Гранов дијаграм за титрацију  $1 \text{ mM Y(III)}$  у  $0,15 \text{ M NaCl}$  са  $0,1000 \text{ M NaOH}$  (а) заједно са графичким приказом одређивања  $E^\circ$  и  $k_H$  (б).

Резултати хидролизе  $\text{Y(III)}$ -јона при концентрацијама: 0,5; 1; 3; 5 и 10  $\text{mM Y(III)}$ -јона на температури 310 K су дати на слици 20 у облику графика као зависност средњег хидроксидног броја,  $Z_Y$ , од рН вредности раствора. Вредност  $Z_Y$  је рачуната помоћу једначине (92). Појединачни графици зависности средњег хидроксидног броја,  $Z_Y$ , од рН вредности раствора су дати у прилогу. У табели 6 је дат збирни преглед потенциометријских титрација  $\text{Y(III)}$ -јона са резултатима.

**Табела 6.** Преглед потенциометријских титрација  $\text{Y(III)}$ -јона у  $0,15 \text{ mol dm}^{-3} \text{ NaCl}$  средини на 310 K.  $M_0$  представља почетну концентрацију  $\text{Y(III)}$  јона,  $H_0$  почетну концентрацију  $\text{HCl}$  и  $Z_Y$  преставаља максимални хидроксидни број  $\text{Y(III)}$ -јона

Бр. титрације	$M_0$ (mM)	$H_0$ (mM)	рН опсег	$Z_Y$
1	0,5	0,99	3,00-10,06	0,5
2	1	0,98	3,00-7,45	0,5
3	3	0,94	3,00-7,24	0,5
4	5	0,9	3,00-7,13	0,5
5	10	0,98	3,00-7,03	0,5

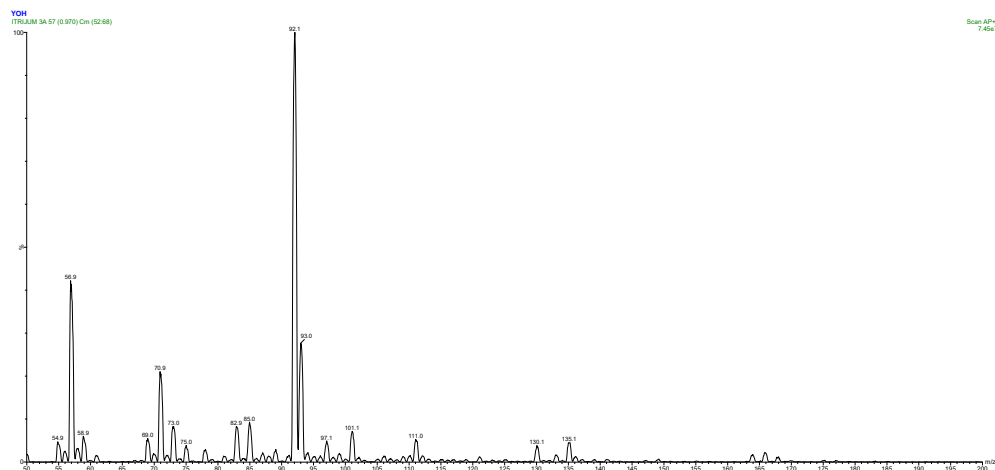


**Слика 20.** Зависност хидроксидног броја  $Z_Y$  од  $pH$  при хидролизаци  $Y(III)$ -јона у  $0,15 \text{ mol dm}^{-3} \text{ NaCl}$ ,  $T= 310 \text{ K}$

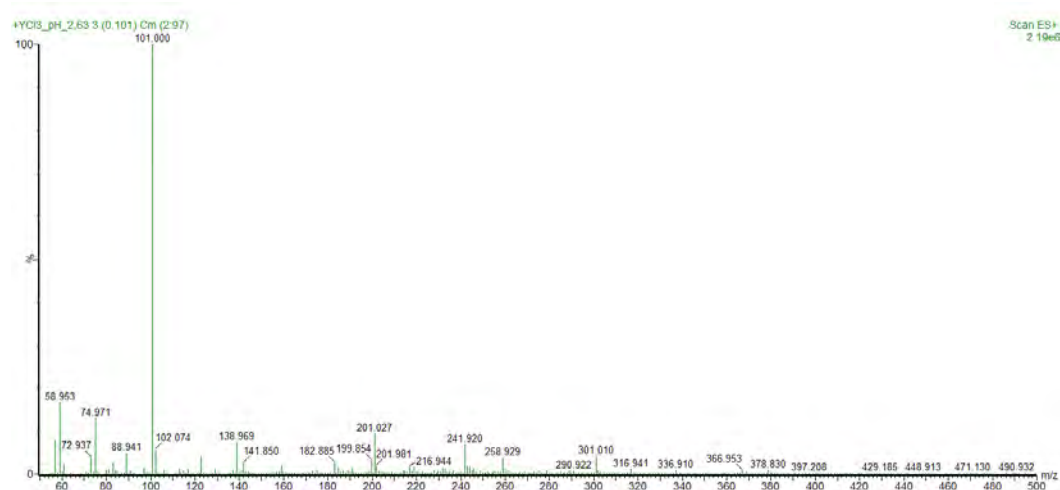
Са слике се може видети да  $Y(III)$ -јон хидролизује на  $pH$  вредности између 5,5 и 6,2 са максималном вредношћу хидроксидног броја од 0,5 према концентрацији итријума која је достигнута пре него што се појавио талог.

### 3.2. ESI MS проучавање хидролизе $Y(III)$ -јона

Поред потенциометријских титрација хидролиза  $Y(III)$ -јона је испитивана и помоћу електроспреј масене спектрометрије. Концентрација  $YCl_3$  у воденом раствору је била иста као и код потенциометријске титрације, 1 mM. Добијени спектар је приказан на слици 21. Поред тога, снимани су и спектри воденог раствора  $YCl_3$  при различитим  $pH$  вредностима. Концентрације и  $pH$  вредности раствора који су снимани су дати у табели 4. Параметри инструмента приликом снимања раствора на масеном спектрометру дати су у поглављу 2.3.5. На сликама (22-27) су дати спектри хидролизе  $Y(III)$ -јона при различитим  $pH$  вредностима (2,63, 4,84 и 6,21) уз вредности напона на конусу од 70 V снимљеним у позитивном и негативном моду. Остали спектри који су снимљени при истим условима (мисли се на  $pH$  вредност) са напонем на конусу од 100 V и 150 V су дати у прилогу.



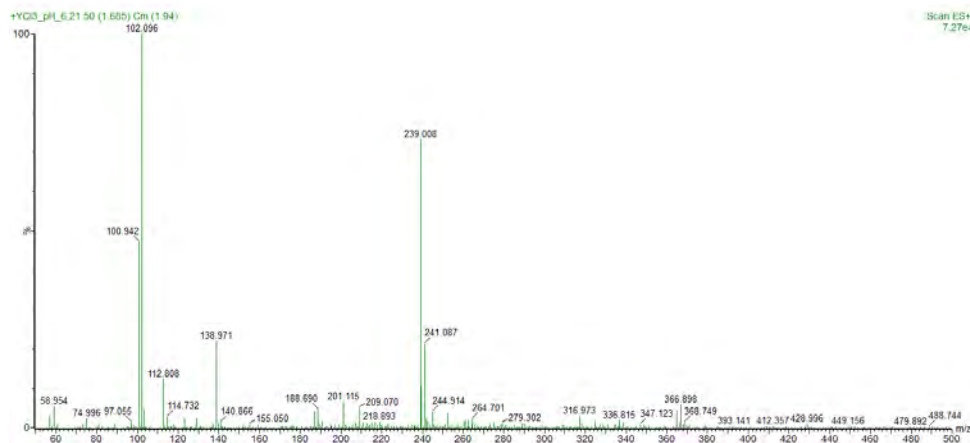
Слика 21. ESI MS спектар хидролизе Y(III)-јона концентрације  $1 \text{ mmol dm}^{-3}$  на pH 5,48 снимљен у позитивном моду



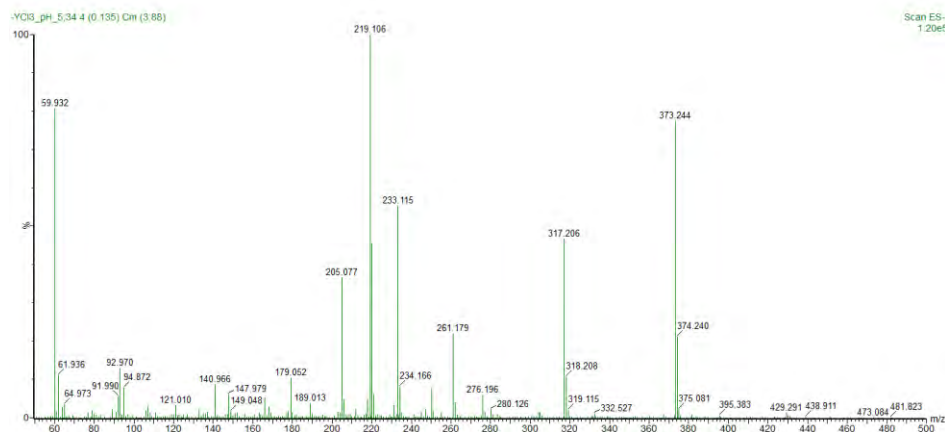
Слика 22. ESI MS спектар хидролизе Y(III)-јона концентрације  $5 \text{ } \mu\text{mol dm}^{-3}$  на pH 2,63 снимљен у позитивном моду



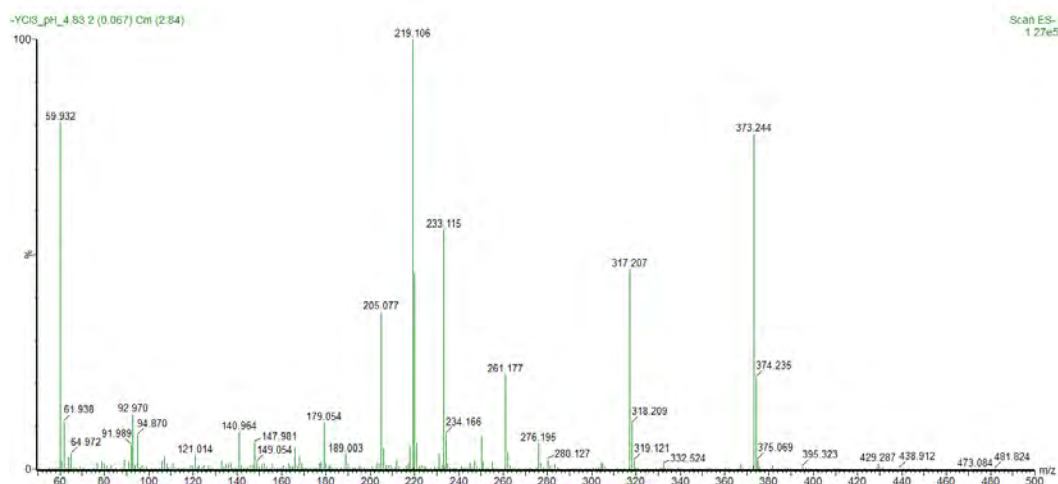
Слика 23. ESI MS спектар хидролизе Y(III)-јона концентрације  $0,05 \text{ mmol dm}^{-3}$  на pH 4,84 снимљен у позитивном моду



Слика 24. ESI MS спектар хидролизе Y(III)-јона концентрације  $0,05 \text{ mmol dm}^{-3}$  на pH 6,21 снимљен у позитивном моду

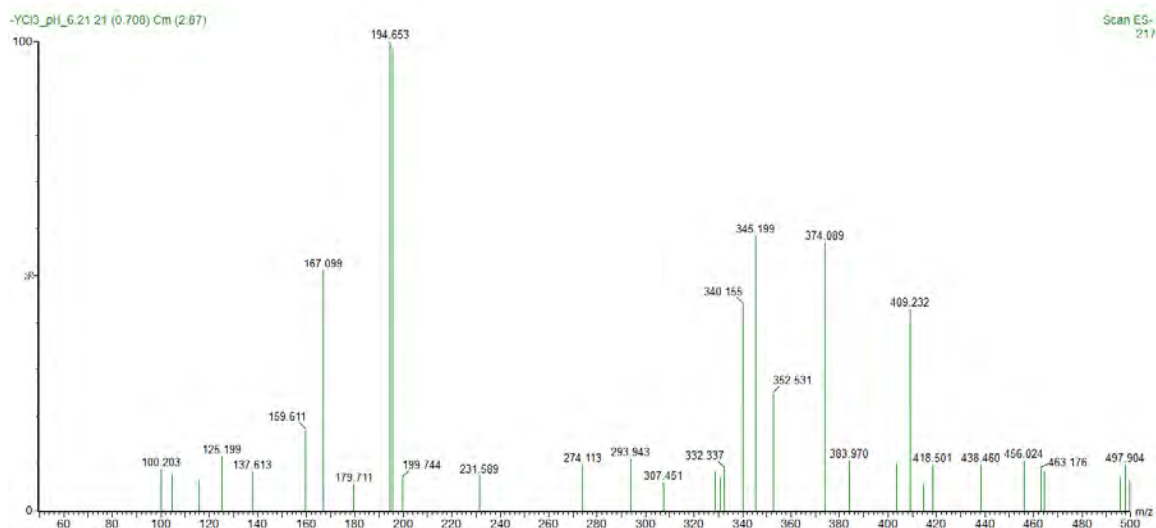


Слика 25. ESI MS спектар хидролизе Y(III)-јона концентрације  $0,05 \text{ mmol dm}^{-3}$  на pH 2,63 снимљен у негативном моду са конусом од 70 V



Слика 26. ESI MS спектар хидролизе Y(III)-јона концентрације  $0,05 \text{ mmol dm}^{-3}$  на pH 5,34 снимљен у негативном моду





Слика 27. ESI MS спектар хидролизе Y(III)-јона концентрације  $0,05 \text{ mol dm}^{-3}$  на pH 6,21 снимљен у негативном моду

### 3.3. Елементарна анализа талога итријум-хидроксида

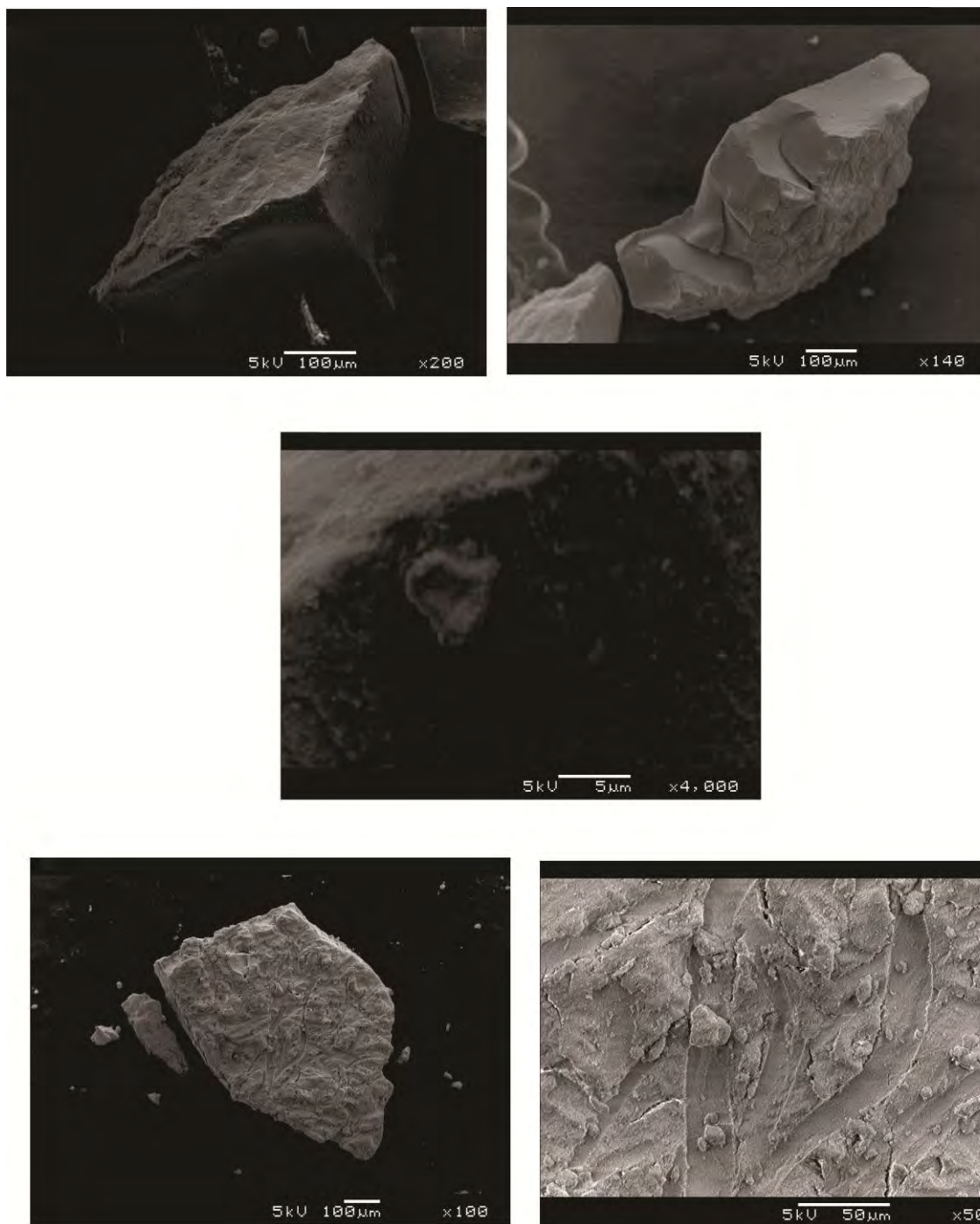
У табели 7 је дат удео водоника, угљеника и азота који су експериментално одређени у талозима итријум-хидроксида. Процент итријума је одређен на ICP-у. На основу њиховог процентуалног састава дате су и њихове формуле.

Табела 7. Процентуални удео појединих елемената у итријум-хидроксиду - експериментално одређен (exp) и израчунат (calc)

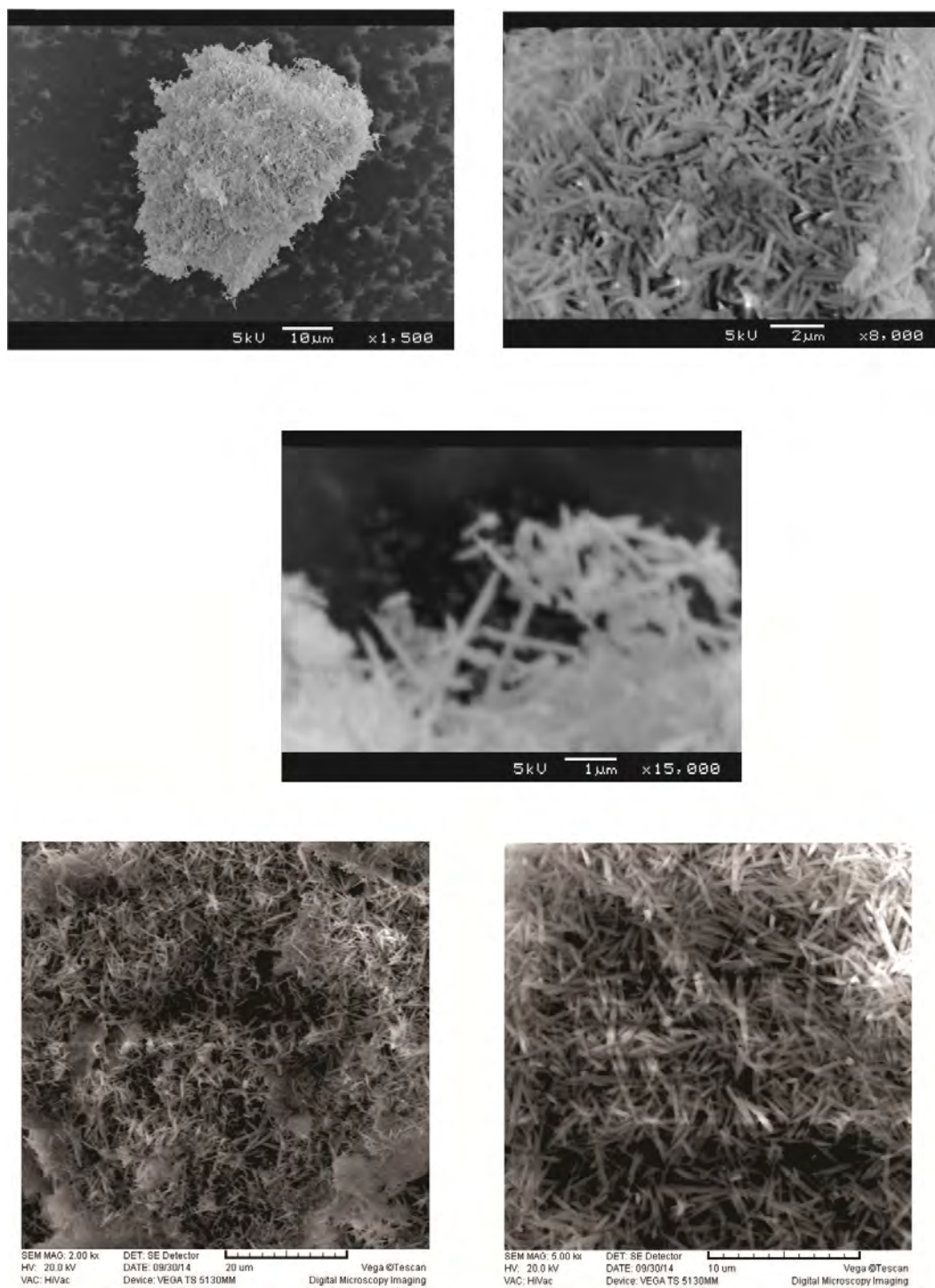
Претпостављено једињење	Y (%)		H (%)		C (%)		N (%)	
	exp	calc	exp	calc	exp	calc	exp	calc
$Y(OH)_3 \cdot H_2O$	50,38	50,53	4,19	4,01	0,01	0,00	0,05	0,00
$Y_2(OH)_2(CO_3)_2 \cdot 3H_2O$	46,16	46,08	2,17	2,09	6,36	6,22	0,25	0,00

### 3.4. Анализа морфолошких карактеристика талога SEM методом

Талог итријум-хидроксида ( $Y(OH)_3$ ) је анализиран помоћу скенирајућег електронског микроскопа – SEM-а без напаравања. Фотографије талога су дате на сликама 28 и 29.



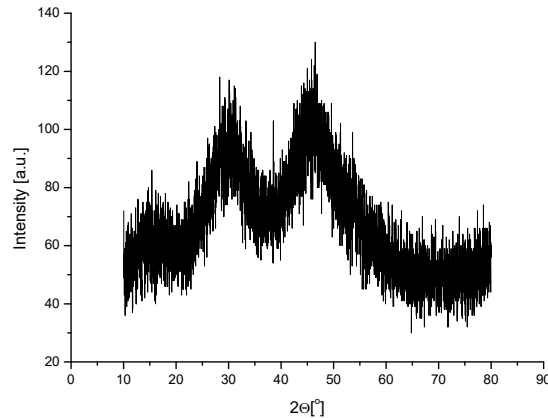
Слика 28. SEM – микрографија талога Y(III)-хидроксида добивених таложењем помоћу NaOH



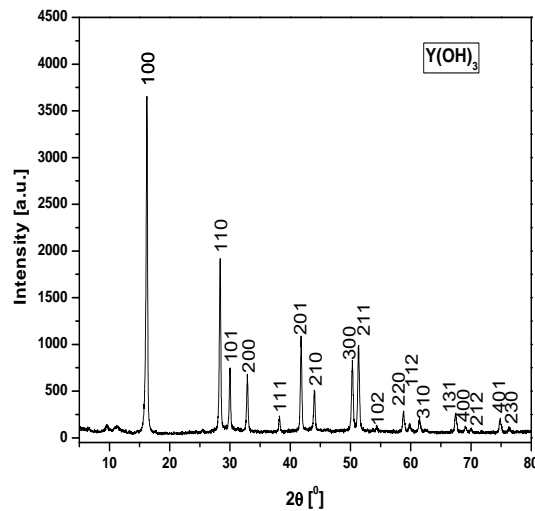
Слика 29. SEM – микрографија талога  $Y(III)$ -хидроксида добивених таложењем помоћу  $NaOH$  у аутоклаву

### 3.5. Дебај - Шерерова (Debye – Scherrer) рентгенска дифракциона анализа

Две врсте узорака су биле анализирани помоћу X-зрака: узорци талога итријум-хидроксида који су добијени таложењем помоћу натријум-хидроксида у аутоклаву и узорци талога итријум-хидроксида који су добијени помоћу урее. Њихови дифрактограми су дати на сликама 30 и 31. Након тога су оба талога жарена на 1073 К.

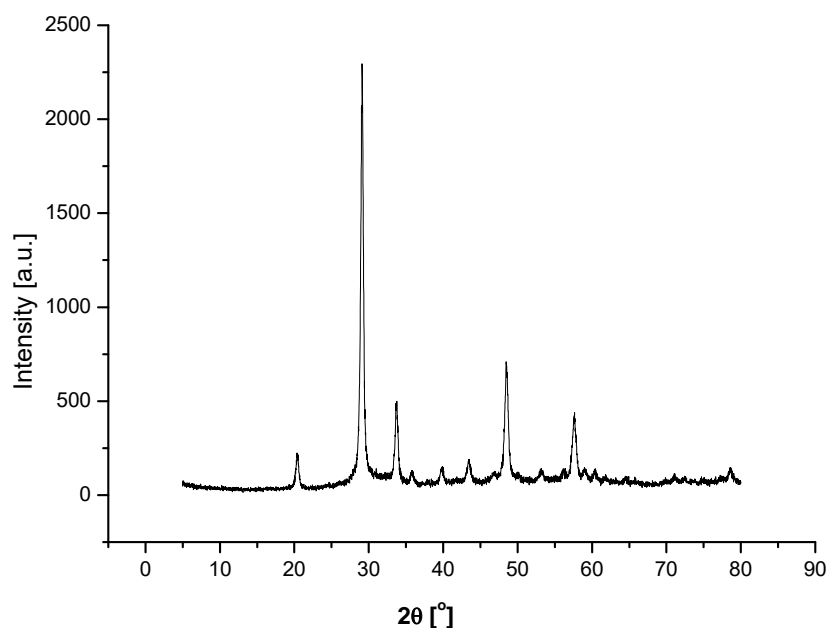


Слика 30. Дифрактограм праха талога итријум-хидроксида добиеног таложењем помоћу урее



Слика 31. Дифрактограм праха талога итријум-хидроксида добиеног таложењем помоћу натријум-хидроксида у аутоклаву

Са слике 30 се може видети да не постоје дефинисани пикови већ да се виде само два максимума. Са друге стране, на слици 31 се јасно виде дефинисани пикови. Дифрактограми који су добијени анализирањем узорака који су жарени на 1073 К су идентични. На слици 32 је приказан дифрактограм праха талога итријум-хидроксида добиеног таложењем помоћу натријум-хидроксида и жареног на 1073 К.



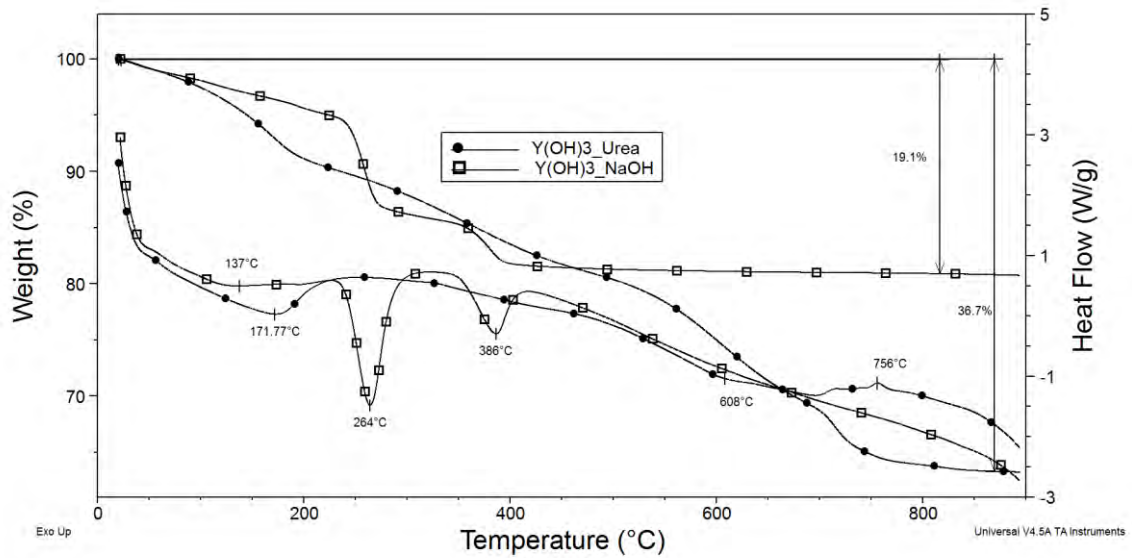
**Слика 32.** Дифрактограм праха талоба итријум-хидроксида добивеног таложењем помоћу натријум-хидроксида у аутокаву и жареног на 1073 К

### 3.6. Термогравиметријска анализа итријум-хидроксида (TGA)

Због ниске растворљивости  $Y(OH)_3$ , његова припрема је могућа не само таложењем хидроксидом, већ базном хидролизом подесних органских једињења у води. Чистоћа талоба се најлакше може проценити термогравиметријском анализом. На слици 33 су приказане TG/DSC криве итријум-хидроксида добијених таложењем помоћу NaOH и урее.

На дифрактограму итријум-хидроксида који је добијен таложењем помоћу натријум-хидроксида се види да постоји губитак масе од 19,1 %. На температури која је нешто изнад 473 К се види смањење масе као егзотерман процес.

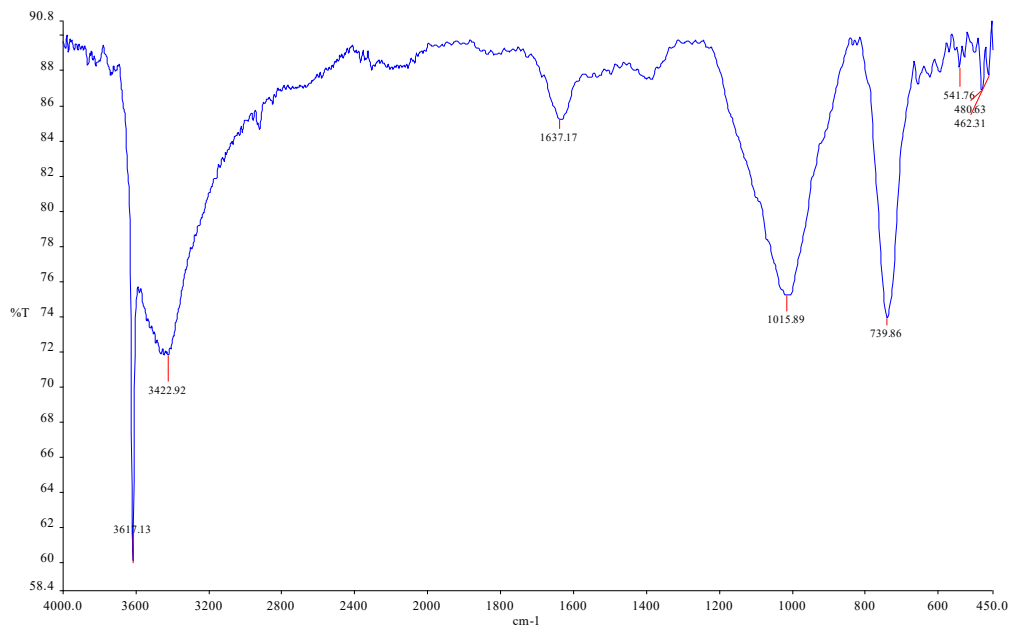
Са друге стране губитак масе узорка који је добивен таложењем помоћу урее износи 36,7 %.



Слика 33. TG и DSC криве за  $Y(OH)_3$  који је добијен таложењем помоћу NaOH и уреје

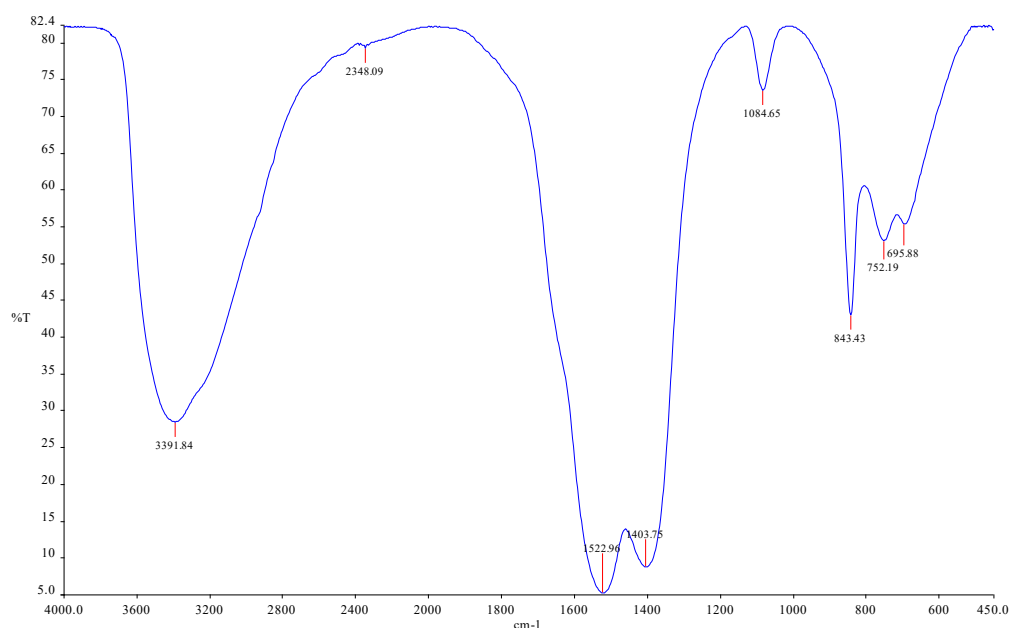
### 3.7. Инфрацрвена спектроскопија

Талози итријум-хидроксида су добијени на два начина: таложењем у аутоклаву и таложењем помоћу уреје. Услови снимања су дати у поглављу 2.3.6. Добијени спектри су дати на сликама 34 и 35.

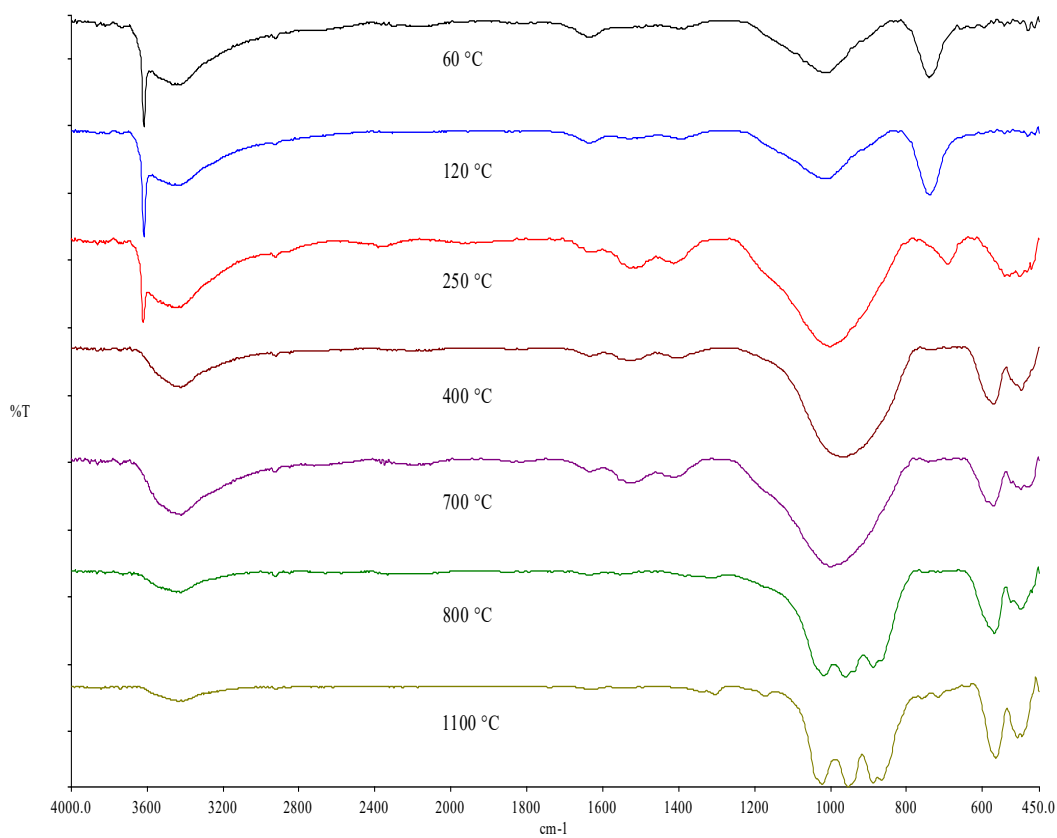


Слика 34. Инфрацрвени спектар талоба добијеног хидротермалним таложењем са NaOH на собној температури.

Талог који је добијен таложењем са NaOH и одлежавањем 20 сати у атуоклаву је жарен на различитим температурама (333, 393, 523, 673, 973 и 1073 K). После сваког жарења је сниман IR спектар. Сви IR спектри су спојени у једну слику (36). Појединачни IR графици су дати у прилогу.



Слика 35. Инфрацрвени спектар талога добијеног таложењем са уреом



Слика 36. IR спектар талога  $Y(OH)_3$  након жарења



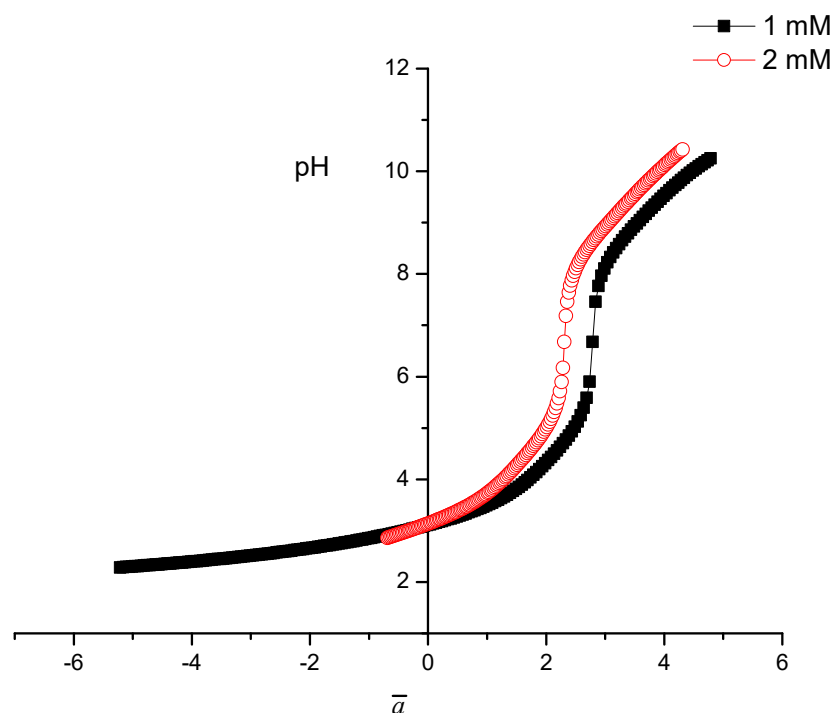
Са графика се види да се пик на  $3600\text{ cm}^{-1}$  који је постојао на  $333\text{ K}$  постепено губи током жарења тако да у узорку који је третиран на  $1073\text{ K}$  ова трака практично не постоји. На температурам вишим од  $1073\text{ K}$ , широка трака између  $900$  и  $1000\text{ cm}^{-1}$  се цепа на три посебне траке.

### 3.8. Комплексирање Y(III)-јона

#### 3.8.1. Протолитичке особине ДТРА

Константе дисоцијације диетилентриаминопентаацетатне киселине су одређиване титрацијом стандардним раствором натријум-хидроксида у  $0,15\text{ mol dm}^{-3}$  натријум-хлориду на температури  $310\text{ K}$ . Титроване су киселине концентрација  $1\text{ mmol dm}^{-3}$  и  $2\text{ mmol dm}^{-3}$ . Пре почетка титрације у раствор се додаје одређена количина јаке киселине како би се обезбедило да испитивана киселина била у протонаном облику. У овом случају се стандардни потенцијал стаклене електроде  $E^\circ$  одређује у посебној титрацији раствора  $10\text{ mmol dm}^{-3}\text{ HCl}$  у  $0,15\text{ mol dm}^{-3}\text{ NaCl}$ . На слици 37 су приказани вредности титрационионих параметара,  $\bar{a}$ , у зависности од рН раствора. Титрациони параметар је рачунат по формули:

$$\bar{a} = \frac{C_K - C_B}{V_{uk}} \quad (96)$$



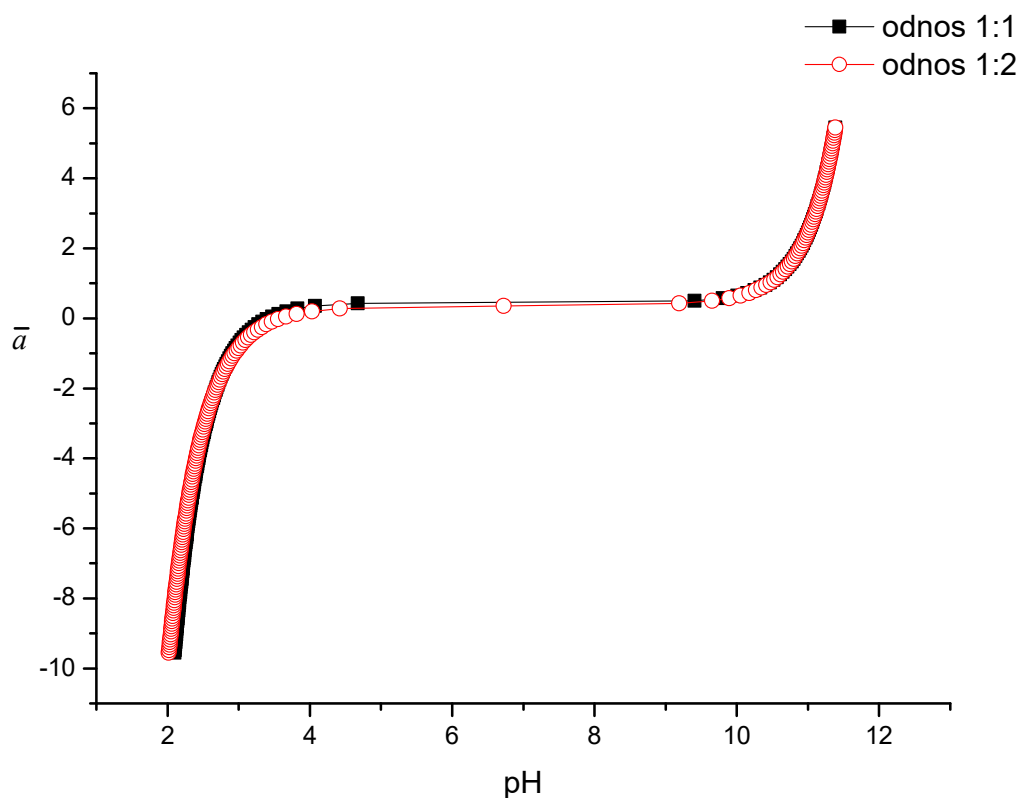
Слика 37. Потенциометријска титрација ДТРА раствором  $\text{NaOH}$  у  $0,15\text{ mol dm}^{-3}$   $\text{NaCl}$  на  $310\text{ K}$



### 3.8.2. Комплексирање Y(III)–ДТРА система у 0,15 М NaCl средини

Комплексирање Y(III) – ДТРА у  $0,15 \text{ mol dm}^{-3}$  NaCl средини на  $(310,0 \pm 0,5)$  К, проучавано је потенциометријским титрацијама два раствора у којима је однос концентрација Y(III)-јона и ДТРА износио 1:1 и 1:2. Испитивани раствори су титровани стандардним раствором натријум-хидроксида концентрације  $0,1000 \text{ mol dm}^{-3}$ . На почетку сваке титрације је додавана тачно одређена количина хлороводоничне киселине како би се избегла хидролиза Y(III)-јона или комплексирање између Y(III) и ДТРА.

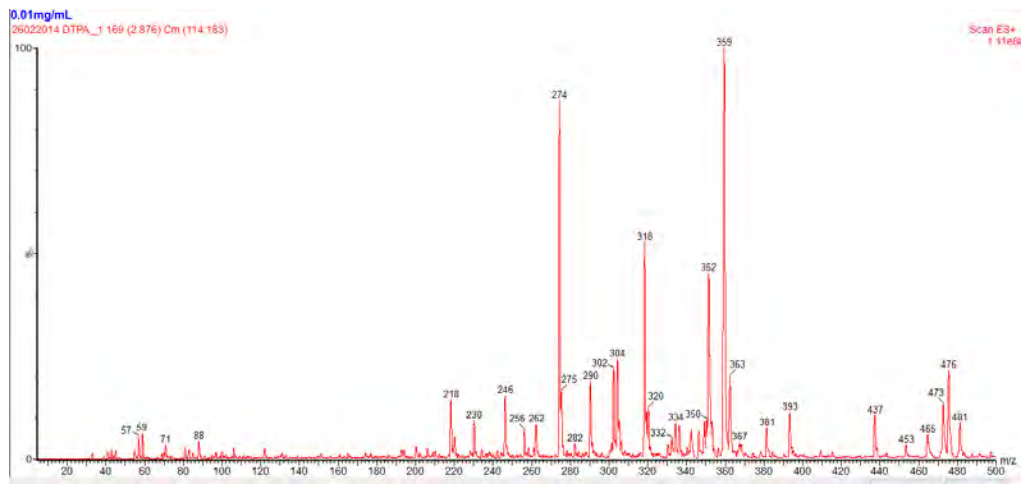
Добијени резултати представљени су на слици 38 као зависност рН вредности од титрационог параметра (Прилог 5 П).



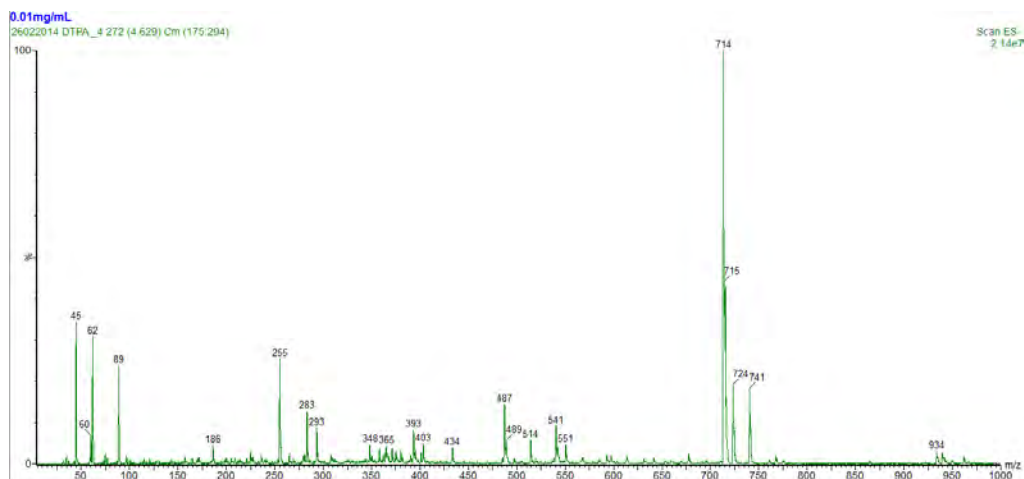
**Слика 38.** Зависност титрационог параметра,  $\bar{a}$ , од рН током комплексирања Y(III) - ДТРА система у  $0,15 \text{ mol dm}^{-3}$  NaCl средини на  $(310,0 \pm 0,5 \text{ K})$  за концентрационе односе  $[Y^{3+}] : [ДТРА] = 1:1$  и  $1:2$

### 3.8.3. Резултати комплексирања итријума са ДТРА и DOTA ESI MS техником

Проучавање комплексирања итријума са ДТРА је вршено на апарату ACQUITY TQD под условима који су дати у поглављу 2.3.6. Прво су снимљени спектри саме ДТРА а затим и меша Y(III) и ДТРА. На слици 39 снимљеном у ESI+ моду се могу видети најинтезивнији пикови који имају  $m/z$  вредности 274 и 359, као и пик са вредношћу од 393 који је мањег интензитета. На слици 40 која је снимљена у ESI- моду се види пик са вредношћу  $m/z$  од 45.



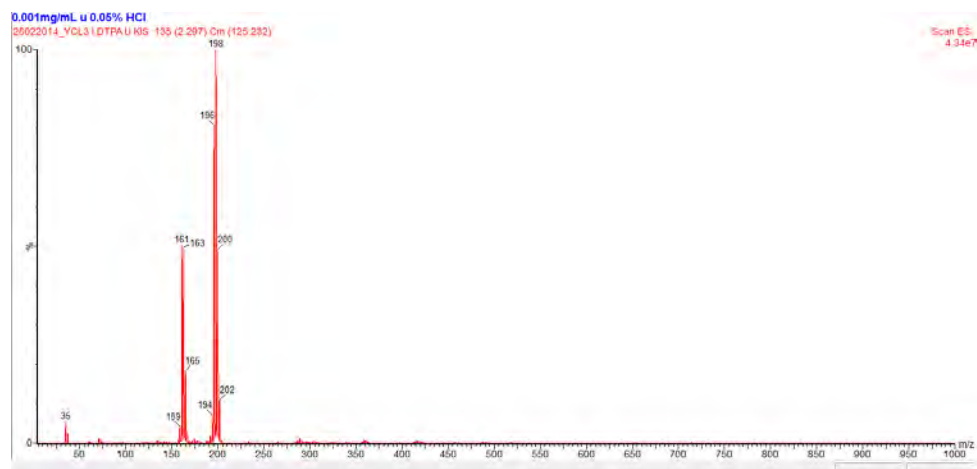
Слика 39. Спектар ДТРА у ESI+, у опсегу од 10 до 500 Da



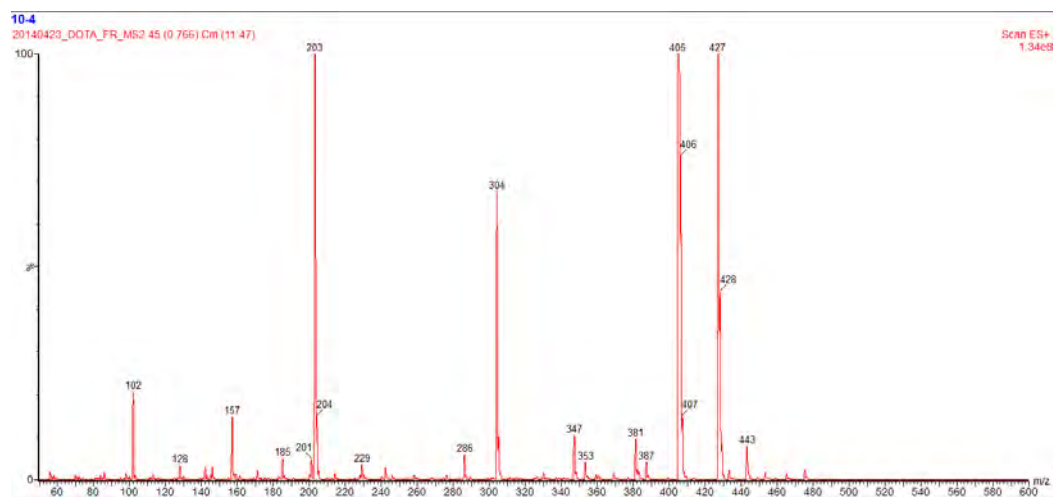
Слика 40. ДТРА у ESI- моду, у опсегу од 10 до 1000 Da

На слици 41 је приказан снимак спектра меше  $YCl_3$  и ДТРА у ESI- моду. На спектру се виде интезивни пикови на вредностима  $m/z$  од 198, 161 и 159. Исти спектар је добивен и снимањем меше  $YCl_3$  и соли Na-Ca-DTPA у ESI- моду (слика спектра је дата у прилогу 6 П). На слици 42 је приказан спектар MS/MS DOTA у ESI+ моду. Доминантни пикови се налазе на вредностима  $m/z$  од 405, 304 и 203 Da.

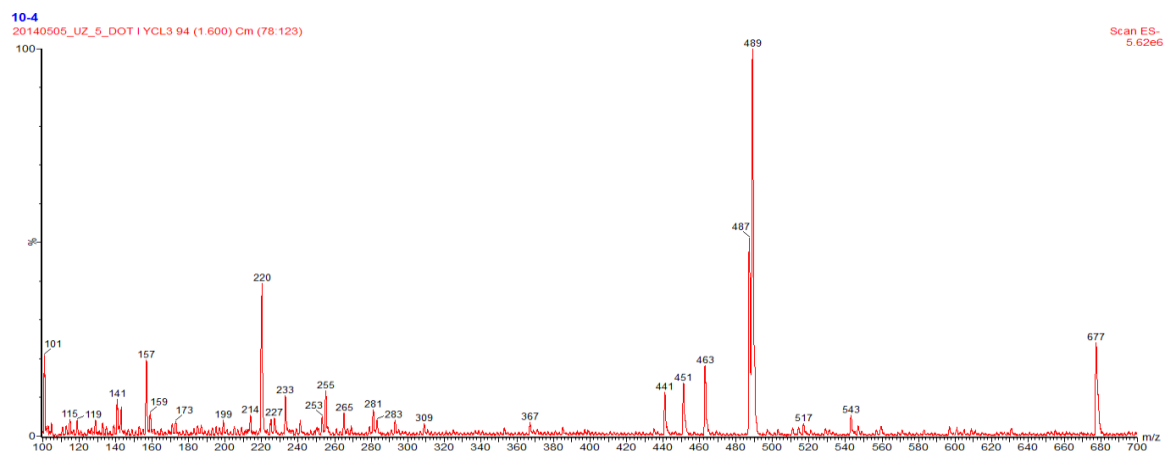
На слици 43 је дат спектар смеше  $YCl_3$  и DOTA у ESI<sup>+</sup> моду где се може уочити доминантан пик са вредношћу  $m/z$  489.



Слика 41. Спектар  $YCl_3$  и DTPA у 0,05 % HCl, ESI- моду



Слика 42. Спектар MS/MS DOTA у ESI+ моду



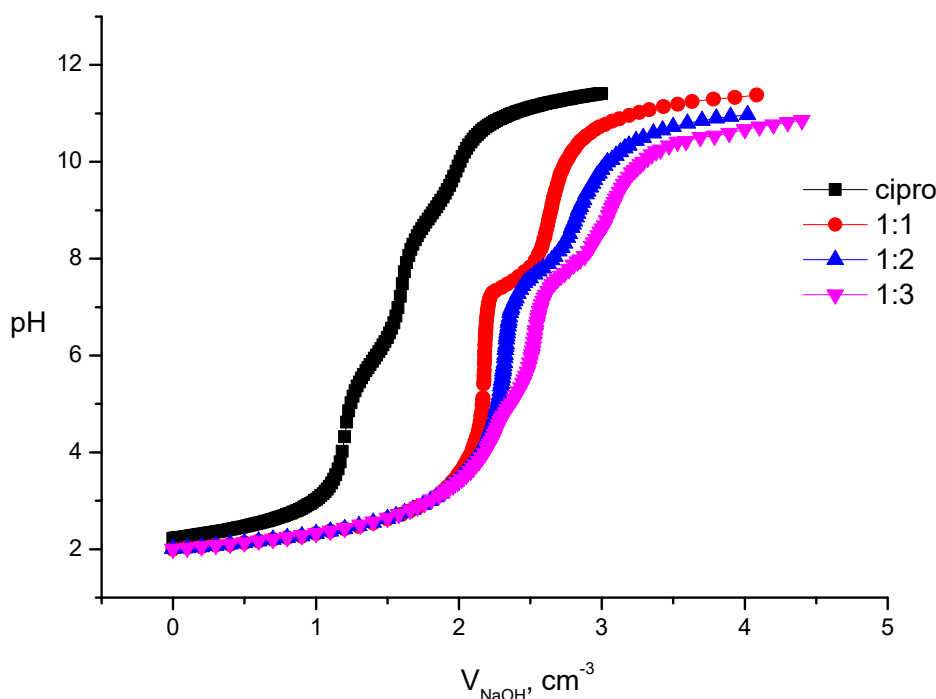
Слика 43. Спектар смеше  $YCl_3$  и DOTA у ESI- моду

### 3.8.4. Комплексирање Y(III)–CPFX

Констате дисоцијације ципрофлоксацина (CPFX) одређиване су титрацијом  $2 \text{ mmol dm}^{-3}$  раствора стандардним раствором  $0,1 \text{ mol dm}^{-3}$  натријум-хидроксида у  $0,15 \text{ mol dm}^{-3}$  натријум-хлориду на температури  $310 \text{ K}$ . Процес титрације је спровођен на исти начин као и код ДТРА описаног у поглављу 3.8.1.

Комплексирање Y(III)–CPFX у  $0,15 \text{ mol dm}^{-3}$  NaCl средини на  $(310,0 \pm 0.5) \text{ K}$ , проучавано је потенциометријским титрацијама два раствора у којима је однос концентрација Y(III)-јона и ДТРА износио 1:1, 1:2 и 1:3.

Резултати титрација самог ципрофлоксацина и смеше Y(III)–CPFX су представљени на слици 44 као зависност рН вредности од запремине додатог NaOH.

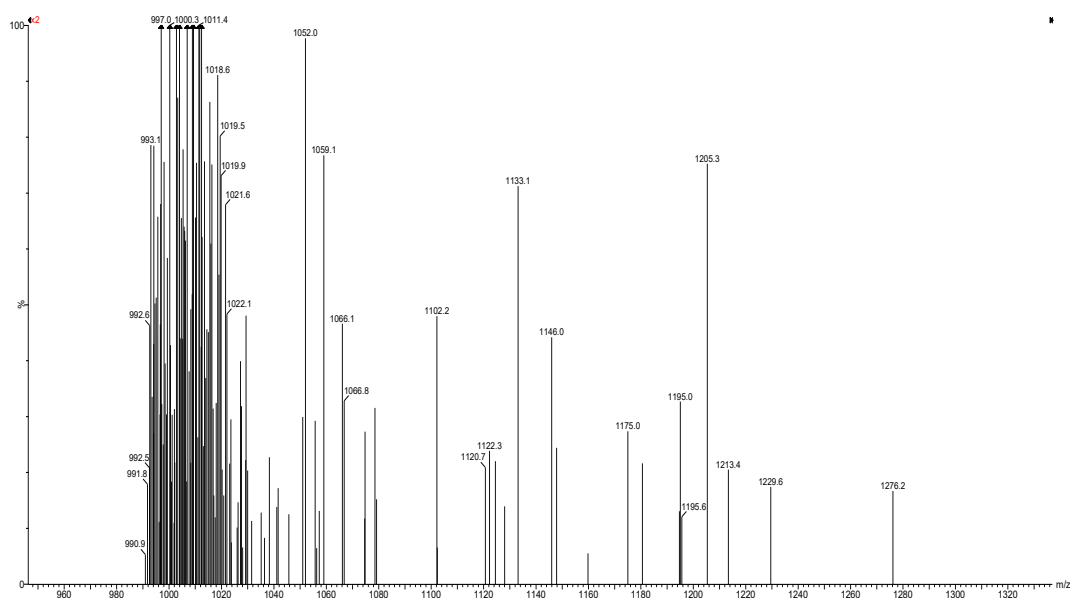


**Слика 44.** Потенциометријска титрација смеше Y(III)-јона и ципрофлоксацина раствором NaOH у  $0,15 \text{ mol dm}^{-3}$  NaCl на  $310 \text{ K}$

Са слике се може видети да су у присуству метала титрационе криве померене у десно у односу на титрациону криву самог ципрофлоксацина. Такође се примећује и релативно мало померање између титрационих кривих које потичу од смеше итријума и ципрофлоксацина и разликује се у зависности од њиховог концентрацијског односа. На нижим рН вредностима, титрационе криве система метал - лиганд су исте и приближавају се вредностима које има титрациона крива чистог ципрофлоксацина. При вишим вредностима рН на титрационим кривим итријум-ципрофлоксацин се уочавају три пуферска региона и две инфлексije.

### 3.8.5. Резултати комплексирања итријума са ципрофлоксацином ESI MS техником

Комплексирање итријума са ципрофлоксацином је вршено на апарату ACQUITY TQD. Услови снимања су дати у поглављу 2.3.6. На слици 45 је приказан ESI-MS спектар раствора итријума и ципрофлоксацина односа 1:3 снимљеног у ESI+ моду.



Слика 45. ESI-MS спектар раствора Y-CPFX ( $pH = 5,5$ ,  $[Y^{3+}] = 0,01 \text{ mmol dm}^{-3}$ ,  $[CPFX] = 0,03 \text{ mmol dm}^{-3}$ )

## 3.9. Добијање итријума мембранском екстракцијом

### 3.9.1. Претходна испитивања

Како би се нашли оптимални услови за SLM екстракциони систем, испитивано је понашање Sr(II) и Y(III)-јона у течно-течном екстракционом систему. Ефекат концентрације HCl у воденом раствору и садржај ДЕНРА у органској фази на расподелу Sr(II) и Y(III) је испитиван при константним почетним концентрацијама у воденој фази. ДЕНРА је добро познато екстракционо средство и често се користи за течно-течну екстракцију метала због своје хемијске стабилности, добре екстракционе кинетике, добре карактеристике везивања и отпуштања метала, ниске растворљивости у воденој фази, као и доступности у комерцијалним количинама.

Концентрација итријума и стронцијума у воденој фази (раствору HCl) је била константна:  $500 \text{ mg dm}^{-3}$  итријума и  $20 \text{ mg dm}^{-3}$  стронцијума. Испитивани су различити односи концентрација донорске и органске фазе. Концентрације

хлороводоничне киселине у донорској фази су износиле: 0,1; 1,0 и 2,0 mol dm<sup>-3</sup>, док је концентрација ДЕНРА у хексану износила: 5, 15 и 40 запреминских процената. Изузетак је концентрација означена „\*” у којој је ДЕНРА растворена у додекану. Однос фаза је увек био 1:1 и време контакта је остало непромењено и износило је 60 минута. Концентрација метала је одређивана из водене фазе помоћу ИСП-а, док су концентрације у органској фази рачунате из разлике између почетне концентрације и концентрације пронађене у воденој фази. Вредности концентрација добивених овим експериментом су приказане у Прилогу (табеле 9 П-1 до 9 П-3).

Коефицијенти расподеле метала у органској и донорској (воденој) фази,  $D_M$ , се рачунају по једначини:

$$D_M = \frac{C_{M,org}}{C_{M,aq}} \quad (97)$$

где  $c_M$  представља концентрацију метала (стронцијума или итријума) у органској и воденој фази. Сепарациони фактор,  $\omega$ , је дефинисан као однос коефицијената расподеле итријума и стронцијума:

$$\omega = \frac{D_Y}{D_{Sr}} \quad (98)$$

Како је експеримент рађен у дубликату из добивених вредности су нађене средње вредности и на основу њих рачунти коефицијенти расподеле. Добијене вредности  $D_Y$ ,  $D_{Sr}$  и  $\omega$  су дате у табели 8.

**Табела 8.** Однос расподеле Sr(II) и Y(III) при различитим концентрацијама HCl у воденој (донорској фази) и различитим концентрацијама ДЕНРА у органској фази

$C_{HCl} (aq)$ mol dm <sup>-3</sup>	$C_{DENRA} (org)$ (v/v) %	$D_Y$	$D_{Sr}$	$\omega$
0,1	5	283	0,03	$9,4 \cdot 10^3$
0,1	15	420	0,02	$2,1 \cdot 10^4$
0,1	40	2	0,02	$1,0 \cdot 10^2$
0,1	15*	821,8	< 0,01	$8,3 \cdot 10^4$
1,0	5	2	0,02	$1,0 \cdot 10^2$
1,0	15	21	0,02	$1,1 \cdot 10^3$
1,0	40	255	0,02	$1,3 \cdot 10^4$
2,0	5	0,1	0,02	5
2,0	15	1,8	0,02	90
2,0	40	12	0,01	$1,2 \cdot 10^3$

Из резултата датих у претходној табели се види да се при концентрацији хлороводоничне киселине 0,1 mol dm<sup>-3</sup> у донору коефицијенти расподеле итријума крећу у опсегу вредности између 2 и 283. Највећу вредност  $D_Y$  има при концентрацији од 5 % (v/v) ДЕНРА у органској фази. При концентрацији HCl од 1,0 mol dm<sup>-3</sup> вредности  $D_Y$  се крећу од 2 до 255, а највећу вредност достиже при

концентрацији ДЕНРА у донору од 40 % (v/v). Вредности  $D_Y$  при концентрацијама HCl од  $2,0 \text{ mol dm}^{-3}$  су значајно мање и крећу се у опсегу од 0,1 до 12.

Коефицијент расподеле за стронцијум је значајно мањи у односу на коефицијент расподеле итријума и исти је за све концентрације HCl у донору и ДЕНРА у органској фази. Сепарациони фактори се крећу у опсегу од 5 до 21000.

У оквиру овог експеримента урађена је и екстракција са концентрацијом HCl у донору од  $0,1 \text{ mol dm}^{-3}$  и концентрацијом ДЕНРА 15% (v/v) у додекану. При томе је коефицијент расподеле итријума, као и сепарациони фактор највећи.

### 3.9.2. Испитивање екстракције итријума при различитим брзинама протока донора

Испитивање утицаја различитих брзина протока донора је вршено са циљем да се нађу оптимални услови за извођење екстракције.

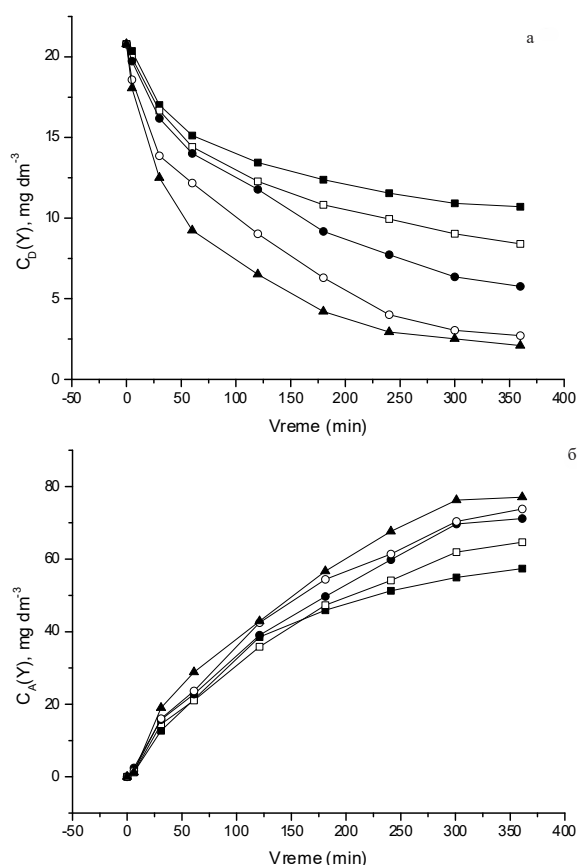
Експерименти су извођени тако што су концентрације Sr(II) и Y(III) у донору биле непроменљиве ( $5,5 \text{ mmol dm}^{-3}$  Sr(II) и  $0,22 \text{ mmol dm}^{-3}$  Y(III) у  $0,1 \text{ mol dm}^{-3}$  HCl). Запермина донора је такође била непроменљива и износила је  $25 \text{ cm}^3$ . Акцептор је представљала  $4 \text{ cm}^3$ ,  $3 \text{ mol dm}^{-3}$  HCl, док органска фаза представља раствор  $0,48 \text{ mol dm}^{-3}$  ДЕНРА у додекану. Испитивана је пертракција при различитим брзинама протока донора:  $0,8 \text{ cm}^3 \text{ min}^{-1}$ ,  $1,6 \text{ cm}^3 \text{ min}^{-1}$ ,  $2,4 \text{ cm}^3 \text{ min}^{-1}$ ;  $3,2 \text{ cm}^3 \text{ min}^{-1}$  и  $4,7 \text{ cm}^3 \text{ min}^{-1}$ . Брзина поротока акцептора је била константна и износила је  $0,8 \text{ cm}^3 \text{ min}^{-1}$ .

Из донора је узимано по  $100 \text{ mm}^3$  раствора у одређеним временским интервалима (5min, 30 min, 60 min, 120 min, 180 min, 240 min, 300 min и 360min) који је разблаживан у  $10 \text{ cm}^3$ , а затим је концентрација стронцијума и итријума одређивана на ИСП – у. Из акцептора је узимано по  $20 \text{ mm}^3$  раствора у одређеним временским интервалима (6 min, 16 min, 31 min, 45min, 60min, 90 min, 120 min, 180 min, 240 min, 300 min. и 360 min.) и разблаживано са по  $2 \text{ cm}^3$   $0,1 \text{ mol dm}^{-3}$  HCl. Из разблажених раствора је мерена концентрација итријума и стронцијума на ИСП.

На слици 46 су дате промене концентрације итријума у донору (а) и акцептору (б), одакле се види да Y(III)-јон у донорској фази нагло опада у прва четири сата када достиже плато, док концентрација Y(III)-јона у акцептору расте на исти начин. Концентрација итријума у донору најспорије опада при брзинама протока донора од  $0,8 \text{ cm}^3 \text{ min}^{-1}$  када достиже плато  $10,71 \text{ mg dm}^{-3}$  (51%). Са повећањем брзине протока донора повећава се и брзина опадања концентрације, тако да се при брзини протка од  $4,7 \text{ cm}^3 \text{ min}^{-1}$  јавља највеће опадање када се достиже концентрација од  $2,71 \text{ mg dm}^{-3}$  (13 %).

Слично понашање се види и код повећања концентрације итријума у акцептору. Најспорије повећање и најмања концентрација реестрахованог итријума се опажа при брзини протока од  $0,8 \text{ cm}^3 \text{ min}^{-1}$  када се достиже плато и максимум екстракције од скоро 60 %. Са повећањем брзине протока донора повећава се и брзина реекстракције итријума у акцепторској фази. При протоку донора од  $4,7 \text{ cm}^3 \text{ min}^{-1}$  јавља се највећи пораст брзине реекстракције итријума у акцептору, када након 6 сати достиже максимум од скоро 80 %.

Концентрација стронцијума у акцептору је била незнатна  $1,23 \text{ mg dm}^{-3}$  (< 0,03 % од почетне концентрације).



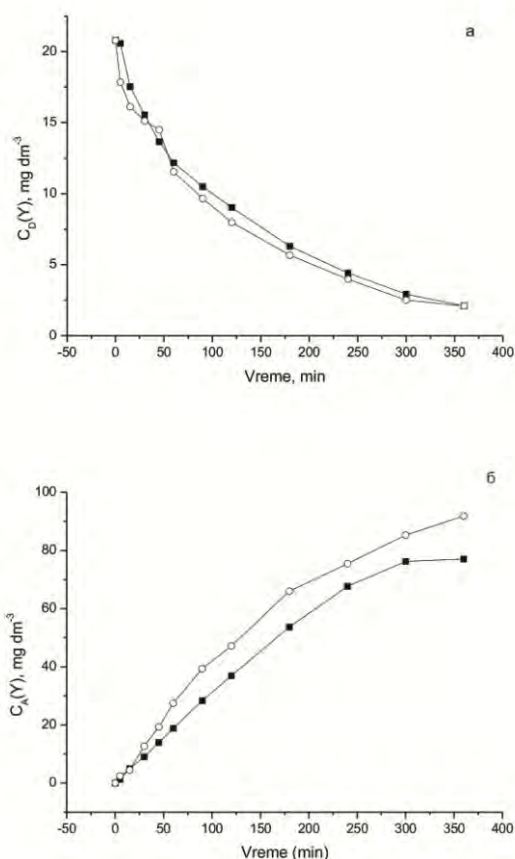
Слика 46. Зависност концентрације  $Y(III)$  од времена у донорској (а) и акцепторској фази (б) при различитим брзинама протока. Легенда: (■)  $0,8 \text{ cm}^3 \text{ min}^{-1}$ ; (□)  $1,6 \text{ cm}^3 \text{ min}^{-1}$ ; (●)  $2,4 \text{ cm}^3 \text{ min}^{-1}$ ; (○)  $3,2 \text{ cm}^3 \text{ min}^{-1}$ ; (▲)  $4,7 \text{ cm}^3 \text{ min}^{-1}$ ; брзина протока акцептора:  $0,8 \text{ cm}^3 \text{ min}^{-1}$ .

### 3.9.3. Испитивање екстракције итријума при различитим брзинама протока акцептора

Како би се побољшала ефикасност екстракције  $Y(III)$  из донора у акцептроску фазу, испитиван је утицај брзине протока акцептора на особине процеса. Брзина протока донорске фазе је држана константном на  $4,7 \text{ cm}^3 \text{ min}^{-1}$ , док је брзина протока акцептора (у унутрашњој страни шупље мембране) износила  $1,9 \text{ cm}^3 \text{ min}^{-1}$ . Добијени резултати су упоређени са оним који су добијени када су донор и акцептор имали протоке од  $4,7 \text{ cm}^3 \text{ min}^{-1}$  и  $0,8 \text{ cm}^3 \text{ min}^{-1}$ . Резултати зависности концентрације  $Y(III)$  од различитих брзина протока донора и акцептора су представљени на слици 47.

Са слике се види да је при већој брзини протока акцептора ( $1,9 \text{ cm}^3 \text{ min}^{-1}$ ) нешто брже опадање итријума у донорској фази, а такође и бржи раст концентрације у акцептору.





**Слика 47.** Зависност концентрације  $Y(III)$  од времена у донорској (а) и акцепторској (б) фази при различитим брзинама протока акцептора. Легенда: (■)  $0,8 \text{ cm}^3 \text{ min}^{-1}$  и (○)  $1,9 \text{ cm}^3 \text{ min}^{-1}$

### 3.10. Добијање $^{90}\text{Y}$ одређене хемијске и радиохемијске чистоће из „home-made“ $^{90}\text{Sr}/^{90}\text{Y}$ генератора

Добијање  $^{90}\text{Y}$  из „home-made“  $^{90}\text{Sr}/^{90}\text{Y}$  генератора би представљало олакшан приступ овом радиофармацеутику који се користи у лечењу пацијената.

Од свих поменутих начина за добијање  $^{90}\text{Y}$  (поглавље 1.3) овде је коришћено електрохемијско одвајање због претпоставке да је овим поступком контаминација радиоактивним стронцијумом-90 најмања и да је при томе стварање радиоактивног отпада сведено на минимум. Код самог електрохемијског одвајања постоје два приступа. Први је галваностатичко одвајање (при константној струји) коју су примењивали Reischl [69] и Yoo [70] за добијање  $^{86}\text{Y}$  који се користи у ПЕТ-у. Са друге стране, сепарацију итријума из смеше стронцијума и итријума при константном потенцијалу су изводили Chakravarty и сарадници [72]. Потенцијал на катоди је лимитиран на  $-2,5 \text{ V}$  према Z.K.E, што би представљало добар компромис с обзиром да стандардни потенцијал издвајања итријума на платинској катоди износи  $-2,372 \text{ V}$  [105]:



док потенцијал издвајања стронцијума на платинској електроди износи -2,899 V:



Насупрот томе реакције на аноди зависе од средине у којима се реакција одвија. Уколико се реакција одвија у раствору хлороводоничне киселине, анјони не учествују ни у каквој катодној реакцији, а хидроксилни јон се генерише електрохемијском редукцијом кисеоника и воде [106]:



У случају да се електролиза врши у азотној киселини, редукција нитратних јона може да доприносе генерисању базе.



За то време се симултано врши оксидација воде на аноди:



Хидроксилни јон који се производи на површини катоде води ка локалном повећању рН вредности и до таложења  $Y^{3+}$  јона као доминантној врсти која се налази у киселој и неутралној средини.



Из једначине (106) се може израчунати да ће се итријум-хидроксид у воденим срединама таложити при рН вредностима блиским 7,3.

Електролиза је спровођена у кварцној електрохемијској ћелији тако што је потенцијал држан на константној вредности, док се јачина струје мењала. На почетку електролизе струја је износила 730 mA и у току електролизе се повећавала тако да је достигла вредност од 745 mA на крају процеса. Потенцијал катоде је такође варирао и највећа вредност му је била -2,39 V према Z.K.E. рН вредност након прве електролизе се није значајно мењала тако да је остала у границама између 2,5 и 3.

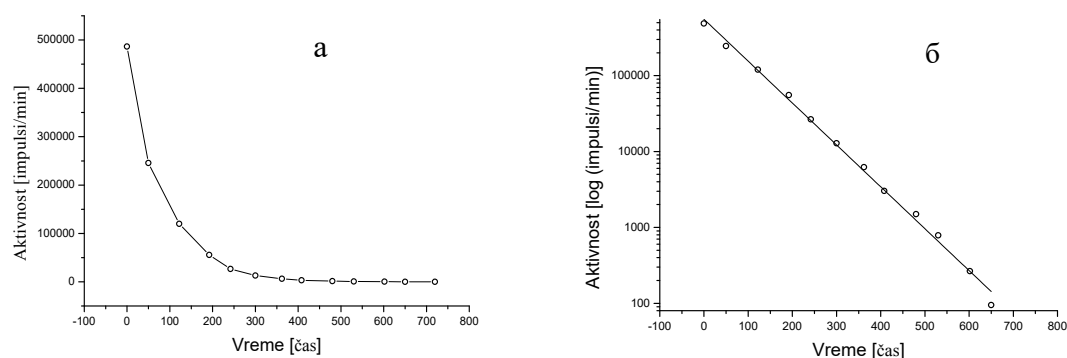
И друга електролиза је вршена при константном потенцијалу. Задати потенцијал није мењан и остао је -2,50 V према Z.K.E. Јачина струје која је при томе протицала између електрода је износила 100 mA.

Активност итријума која је добијена након електролизе је дата у табели 9.

**Табела 9.** Активност  $^{90}\text{Y}$  током електролиза

Бр. електролизе	Почетна активност (MBq)	Активност након прве електролизе (MBq)	Активност након друге електролизе (MBq)
1	542	521	504
2	988	905	894
3	1802	1645	1632

Након таложења, итријум – 90 потребно је превести у форму која је применљива у нуклеарној медицини. Радиоактивни  $^{90}\text{Sr}$  у облику  $^{90}\text{Sr}(\text{NO}_3)_2$  који се налази у равнотежи са  $^{90}\text{Y}$  у  $1\text{ mol dm}^{-3} \text{ HNO}_3$  добијен је из „Полатома” као производ са високом радиохемијском чистоћом ( $> 99,5\%$ ). Одавде произилази да је „пробој”  $^{90}\text{Sr}$  главни проблем поготову зато што стронцијум показује афинитет према костима. Због тога горња граница  $^{90}\text{Sr}$  у радиофармацеутицима који се користе у нуклеарној медицини износи само  $74\text{ kBq}$  ( $2\text{ mCi}$ ) [72]. Како би се избегла контаминација  $^{90}\text{Sr}$ -ом развијене су методе за одређивање хемијских и радионуклидних нечистоћа. Квалитет сепарације је испитиван мерењем радиоактивности током времена. Будући да је време полуживота  $^{90}\text{Y}$   $64,1$  сати опадање активности је праћено у току 31 дана што је износило  $\sim 11,6$  времена полураспада. На слици 48 дата је промена активности у импулсима са временом (а) и промена вредности импулса по минути приказана на логаритамској скали (б). Активност је мерена на  $\beta$  бројачу апарата Capintec CRC-15.  $\beta$  бројач је претходно калибрисан раствором стандардног стронцијума – 90 специфичне активности  $368,3 \pm 9,6\text{ kBq g}^{-1}$ .



**Слика 48.** Радиоактивни распад  $^{90}\text{Y}$  добијеног електрохемијском сепарацијом у трајању од 700 часова; а) линеарна и б) логаритамска зависност

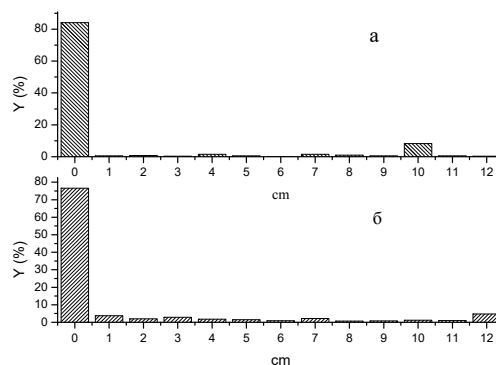
Радионуклидна чистоћа раствора  $^{90}\text{Y}$  може се и знатно брже одредити коришћењем „BARC” технике која представља комбинацију екстракције и папирне или танкослојне хроматографије. За развијање хроматограма су коришћени хроматографски папир Whatman N<sup>o</sup>1 (13 cm x 2 cm) и ITLC SG траке (13 cm x 1cm); као развијач је коришћен раствор 0,9 % NaCl.

На слици 48 су дати изгледи хроматограма стронцијума-90 развијеним на хроматографском папиру и на танком слоју. На ординати су наношени центиметри а на апсиси активност као проценат од укупне активности постигунте за верме мерења. Активност је мерена на NaI(Tl) сцинтилационом бројачу. Хроматорами добијени папирном и танкослојном хроматографијом су слични. Највећи део активности (око 80%) је остао у полазној тачки док је само мали део активности померао са фронтом. Такође се види и повећање активности на крају хроматограма код папирне хроматографије (8,3% на десетом центиметру), док је код танкослојне хроматографије „максимум“ који се јавља на крају хроматограма мало развучен тако да на десетом и једанаестом центиметру имамо активност која је око 1% од укупне, док је на дванаестом центиметру око 5%. Упоредјујући ова два хроматограма видимо да се мањи „пик“ код танкослојне хроматографије креће заједно са фронтом растварача што код папирне хроматографије то није случај.

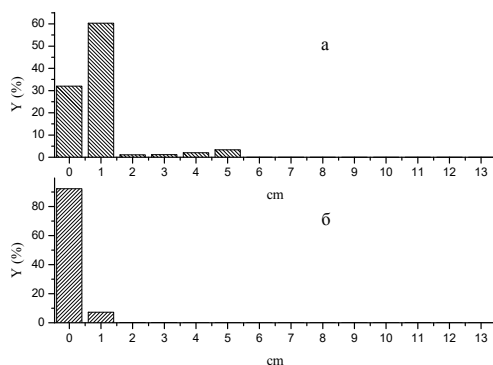
Слика 50 приказује хроматограме на папирне и танкослојне хроматографије електрохемисјки издвојеног  $^{90}\text{Y}$ . Оба ова хроматограма имају максимуме на почетку док се касније активност губи (активност је на нивоу фона) с тим да су им ти максимуми развучени од почетног положаја до првог центиметра. Код танкослојне хроматографије развученост је већа јер је на почетном положају остало нешто више 30 % од укупне активности док је на првом центиметру прешло око 60 %.

За време хроматографског развијања,  $^{90}\text{Sr}$  се креће са фронтом растварача док  $^{90}\text{Y}$  остаје на стартној линији. Како је смеша изотопа  $^{90}\text{Sr}$  и  $^{90}\text{Y}$  ниске активности, реда мегабекерела, активност раствора је одређивана на дозе калибратору (Саринтеc CRC 15R, USA) који садржи калибрациони фактор упоређен са укупном тачкастом активношћу. Компаративни резултати добивени папирном хроматографијом су дати на слици 50 (а и б). На слици 49  $^{90}\text{Sr}$  и  $^{90}\text{Y}$  су у равнотежи и на њима се виде два пика док се на слици 50 види одуство пика на 10 цм што доводи до закључка да је одвајање итријума - 90 од стронцијума - 90 било успешно.

Како би се одредила радионуклидна чистоћа раствора  $^{90}\text{Y}$  коришћена је комбинација течне екстракције и папирне хроматографије („BARC” технике). Ова метода је осетљива и тачна за одређивање чистоће  $^{90}\text{Y}$ . Радионуклидна чистоћа је рачуната као проценат од укупне активности мереној на дозе калибратору.



Слика 49. Стронцијум – итријум у равнотежи: а) инстант танкослојна хроматографија и б) папирна хроматографија

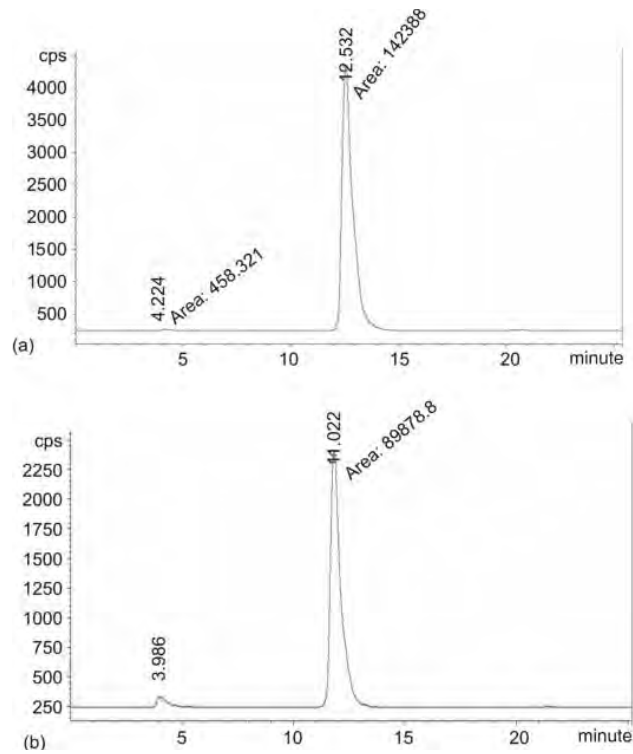


Слика 50. Контрола квалитета тријума добивеног електролизом: а) инстант танкослојна хроматографија и б) природна хроматографија

### 3.11. Резултати обележавања и квалитативне контроле $^{90}\text{Y}$ -DOTATATE

Обележавање DOTATATE са  $^{90}\text{Y}$  се доста користи у нуклеарној медицини. Процедуре обележавања и провере квалитета су дате у поглављу 2.3.10. Квалитет обележеног производа (комплекса  $^{90}\text{Y}$ -DOTATATE) је контролисан помоћу HPLC-а према описаној процедури одмах након обележавања (практично после 15 минута колико је трајала припрема). Да би се тестирала и стабилност обележеног комплекса исто мерење је поновљено након 24 сата. Резултати су приказани на радиодијаграмима који су дати на слици 51 као зависност откуцаја у минути (*cps*) од ретенционог времена ( $t_R$ ). На добијеном радиограму се виде два пика од којих је пик на  $t_R = 12,532 - 12,822$  минута знатно већи од пика на  $t_R = 4,224$  минута. Површина пика на  $t_R = 4,224$  износи 458,3 док је на већем времену 142338 (релативних вредности). На радиограму који је добивен након 24 сата такође уочавамо два пика који су распоређени на 3,98 и 11,02 минута. Такође се и на овом радиограму види да је однос пикова несразмеран.

Поред хроматографског испитивања, коришћена је и брза метода одређивања стабилности награђеног комплекса помоћу SepPak C-18 колоне по процедури описаној у поглављу 2.3.10. На SepPak C-18 колону која је пуњена силика гелом директно се наноси комплекс  $^{90}\text{Y}$ -DOTATATE. Пропуштањем 0,9 % NaCl врши се елуирање поларних једињења. После тога етанолом (95 %) се врши елуирање мање поларних једињења. Активност из сваке фракције је мерена CAPINTEC CRC-15 Beta на  $\beta$  бројачу. Пре почетка мерења је мерен „background“, чије су вредности одузимане од вредности које су добијене елуирањем појединих фракција. Анализирана су три узорка а резултати су дати у табели 10.



Слика 51. HPLC радиохромотограм за  $^{90}\text{Y}$ -DOTATATE: а) након 15 миута од обележавања и б) 24 сата након обележавања

Табела 10. Резултати након елуирања SerPak C-18 колоне

Фракција	Фаза	Број импулса		
		Узорак 1	Узорак 2	Узорак 3
А	0,9% NaCl	132	134	138
В	95 % етанол	24999	27844	24533
Y-DOTATATE (%)		99,47	99,52	99,44



## 4. Обрада експерименталних резултата

### 4.1. Хидролитички комплекси Y(III)-јона

Претпоставка је да Y(III)-јон са водом гради комплексе општег састава  $[Y_p(OH)_q]^{3p-q}$ . Према томе, интеракција Y(III)-јона са водом се може представити реакцијом:



У овој реакцији су из координационе сфере изостављени хлоридни јони и молекули воде јер су њихове концентрације много веће од концентрације Y(III)-јона, зато што се њихове концентрације тешко прате. Утицај ових јона је избегнут тако што им је концентрација одржавана константном.

Из једначине (107) за сваки  $(p, q)$  комплекс може да се одреди константа стабилности комплекса:

$$\beta_{p,q} = C_{p,q} h^q m^{-p} \quad (108)$$

$C_{p,q}$  представља равнотежну концентрацију комплекса,  $h$  концентрацију слободног водоничног јона  $H^+$ , а  $m$  концентрацију слободног Y(III)-јона, у  $mmol\ dm^{-3}$ .

Средњи хидроксидни број итријума,  $Z_Y$ , је дефинисан у поглављу 3.1.1. Да би се одредила зависност средњег хидроксидног броја итријума,  $Z_Y$ , од равнотежних концентрација јона итријума и водоничног јона потребно је изразити њихов баланс маса у раствору:

$$C_Y = [Y] + \sum p [Y_p(OH)_q] \quad (109)$$

$$H = h + \sum p [Y_p(OH)_q] \quad (110)$$

Увођењем константе  $\beta_{p,q}$  у једначине (109) и (110), добија се:

$$C_Y = [Y] + \sum p \beta_{p,q} [Y]^p h^q \quad (111)$$

$$H = h + \sum q \beta_{p,q} [Y]^p h^q \quad (112)$$

Одавде се може извести једначина за средњи хидроксидни број итријума,  $Z_Y$ :

$$Z_Y = \frac{\sum q \beta_{p,q} [Y]^p h^q}{[Y] + \sum p \beta_{p,q} [Y]^p h^q} \quad (113)$$

Потенциометријске методе за одређивање константи хидролитичких комплекса су погодне јер је образовање хидролитичких комплекса праћено издвајањем водоничних јона. Зависност средњег хидроксидног броја од рН се експериментално одређује мерењем рН раствора, односно концентрације водоничног јона. Овако добијене вредности представљају експериментално добијен хидроксидни број  $Z_Y^e = f(-\log h)$ .



Вредности средњег хидроксидног броја које су добијене рачунским путем  $Z_Y^c$  су рачунате по једначини (92);  $h$  се добија мерењем вредности рН или електродног потенцијала, док се вредност Н рачуна по једначини:

$$H = \frac{C_{HX} - C_B V_B}{V_{uk}} \quad (114)$$

где је  $C_{HX}$  - почетна концентрација јаке киселине која је додата да се спречи хидролиза метала на почетку титрације,  $C_B$  - концентрација додате базе,  $V_B$  - запремина додате базе и  $V_{uk}$  укупна запремина раствора која представља збир почетне запремине,  $V_o$  и запремине додате базе  $V_B$  ( $V_{uk} = V_o + V_B$ ). У нашем случају јака киселина која је додавана да се спречи хидролиза је HCl, а титрација је вршена са  $\sim 0,1M$  NaOH.

Концентрација слободних металних јона се рачуна по једначини (111) која је нелинеарна по променљивој  $[Y]$  и за њено решавање се најчешће користи Њутн-Рапсонова – ова метода.

За одређивање константи стабилности хидролитичких комплекса  $\beta_{p,q}$ , потребно је функцију  $Z_Y^c = f(\beta_{p,q}[Y]h)$  прилагодити да минимално одступа од експериментално одређеног средњег хидроксидног броја  $Z_Y^e = f(-\log h)$ . Прилагођавање се врши подешавањем састава комплекса (p, q) и њихових константи стабилности, тако што се претпостави одређен скуп хидролитичких комплекса на основу графичке зависности  $Z_Y^e = f(-\log h)$  литературних података и приближне вредности константи стабилности  $\beta_{p,q}^o$ . Ове вредности, као и вредности  $[Y]$  из једначине (111) се уврсте у једначину (113) при чему се добија  $Z_Y^c$  који се упоређује са  $Z_Y^e$ . Овај поступак се понавља све док се не добије добро слагање између ове две вредности. Посупак прилагођавања се врши тако што се на почетне апроксимативне вредности константи стабилности израчунавају поправке  $\Delta\beta_{p,q}^1$  тако да се нова побољшана вредност константи може написати као:

$$\beta_{p,q}^1 = \beta_{p,q}^o + \Delta\beta_{p,q}^1 \quad (115)$$

Подаци добијени потенциометријском титрацијом 0,5 , 1, 3, 5 и 10 mmol dm<sup>-3</sup> раствора Y(III)-јона су приказани на слици 20, као зависност средњег хидроксидног броја од рН. Са слике се види да формирање хидролитичких комплекса почиње при рН 6. Такође се види да се са повећањем концентрација итријумовог јона почетак хидролизе помера ка нижим рН вредностима.

За математичку анализу посматрана је област рН између 5,5 и 7,5. Састав и стабилност хидролитичких комплекса су одређени применом програма Nupergquad 2006.

Константе стабилности хидролитичких комплекса и њихови састави су одређени минимизирањем суме квадрата ( $S_I$ ) која представља разлику експериментално одређеног средњег хидроксидног броја,  $Z_Y^e$ , и теоријски израчунатог,  $Z_Y^c$ :

$$S_I = \sum (Z_Y^e - Z_Y^c)^2 \quad (116)$$

Минимизирање суме  $S_I$  се врши помоћу програма Nuserquad-2006.

Формирање нерастворног итријум-хидроксида је процењено на основу титрационих кривих датих у поглављу 3.1.1.1. Када је рН достигла вредност 7 до 7,5 заустављен је даљи додатак натријум-хидроксида због тога што вишак додатог хидроксида није био повезан са хидролизом итријума. За сваку посебну концентрацију  $Y^{3+}$  - јона одређен је почетак таложења ( $-\log h_p$ ). Претпостављајући да се формира само  $Y(OH)_{3(s)}$ , производ растворљивости ( $K_{sp} = [Y^{3+}] \cdot [H^+]^3$ ) је израчуан из познате концентрације слободног јона. Резултати су приказани у табели 13, одакле је израчуната средња вредност производа растворљивости  $Y(OH)_{3(s)}$  која износи  $\log K_{sp} = -22,85 \pm 0,04$ .

**Табела 11.** Израчунате вредности производа растволљивости  $Y(OH)_{3(s)}$

$C_Y$ (mM)	$-\log h_p$	$p[Y^{3+}]$	$p[OH]$	$-\log K_{sp}$	$-\log K_{sp}$ ( $Y(OH)_{3(s)}$ )
0,5	7,28	3,45	6,49	22,92	
1	7,20	3,14	6,57	22,85	
3	7,04	2,64	6,73	22,83	22,85±0.04
5	6,96	2,41	6,81	22,84	
10	6,88	2,12	6,89	22,79	

Да би се пронашао модел који даје најбоље слагање са експерименталним подацима различити хидролитички комплекси и њихове комбинације су укључене у израчунавања. Током прорачуна, аналитички параметри (укупне концентрације метала и протона) су држане константим. Прорачун указује на формирање мононуклеарних и полинуклеарних комплекса где вредности за  $p, q$  износе (1, -1), (1, -2), (1, -3), (2, -2), (3, -5) и (4, -6). Израчунате вредности хидролитичких комплекса у  $0,15 \text{ mol dm}^{-3} \text{ NaCl}$ ,  $T = 310 \text{ K}$  су дате у табели 12. Ови резултати показују добро слагање са литературним подацима који су дати у табели 13.

**Табела 12.** Израчунате вредности константи стабилности хидролитичких комплекса

(p, q)	$\log (\beta_{p,q} \pm SD)$
(1, -1)	-7,71 ± 0,05
(1, -2)	-16,42 ± 0,03
(1, -3)	-26,01 ± 0,03
(2, -2)	-14,23 ± 0,05
(3, -5)	-34,20 ± 0,07
(4, -6)	-37,10 ± 0,08
статистика	$s=1,54$ $\chi^2=12,46$

**Табела 13.** Преглед литературних података хидролитичких врста Y(III)-јона и њихових константи стабилности у воденим растворима

$\log \beta_{(1,-1)}$	$\log \beta_{(1,-2)}$	$\log \beta_{(2,-2)}$	$\log \beta_{(3,-5)}$	Услови	Реф.
-7,7	/	/	/	T=25° C; I=0	[107]
-7,7	/	/	/	T=25° C; I=непозната	[108]
-8,11	/	/	/	T= 25° C; I=0.7 M NaClO <sub>4</sub>	[109]
-6,2	/	/	/	T= 25° C; I=0	[110]
-7,8	/	/	/	T= 25° C; I=0	[111]
/	-17,0	-14,04	/	T= 25° C; I=3M NaClO <sub>4</sub>	[111]
/	-17,0	-14,75	/	T= 25° C; I=3M NaClO <sub>4</sub>	[112]
/	-16,04	-14,08	/	T= 25° C; I=3M LiClO <sub>4</sub>	[113]
-8,34	/	/	/	T=25° C; I=0.3M NaClO <sub>4</sub>	[114]
-9,1	/	-14,30	-33,8	T=25° C; I=3M NaClO <sub>4</sub>	[115]

#### 4.2. ESI MS спектри раствора YCl<sub>3</sub>

Анализом спектра раствора Y(III)-јона концентрације 1 mM на рН 5,48 (слика 21) идентификовани су врсте које су приказане у табели 14. Међу њима су идентификоване врсте које су нађене у раствору потенциометријском методом.

**Табела 14.** Табеларни приказ масеног спектра хидролизе Y(III)-јона ( $c = 1 \text{ mmol dm}^{-3}$ , pH 5,84)

Врсте нађене помоћу ESI MS	$(m/z)_{\text{експ.}}$	$(m/z)_{\text{израчунато}}$	Одговарајуће врсте у раствору
$[Y_4(OH)_2Cl_2]^{8+}$	57	57,12	
$[Y(OH) \cdot (H_2O)_2]^{2+}$	71	70,97	Y(OH)
$[Y_3O_2(OH) \cdot H_2O]^{4+}$	83	83,44	
$[Y_3O(OH)_3]^{4+}$	83	83,44	
$[Y_3O_2Cl]^{4+}$	83	83,54	
$[Y_3(OH)_5 \cdot H_2O]^{4+}$	92	92,44	Y <sub>3</sub> (OH) <sub>5</sub>
$[Y_3O(OH)_3 \cdot (H_2O)_2]^{4+}$	92	92,44	
$[Y_3(OH)_4Cl]^{4+}$	92	92,55	
$[Y_3O(OH)_2Cl \cdot H_2O]^{4+}$	92	92,55	
$[Y_3(OH)_2Cl \cdot H_2O]^{4+}$	97	97,06	
$[Y_3O(OH)_2Cl \cdot (H_2O)_2]^{4+}$	97	97,06	
$[Y_3O(OH)Cl_2 \cdot H_2O]^{4+}$	97	97,16	
$[Y_3(OH)_4Cl \cdot (H_2O)_2]^{4+}$	101	101,56	
$[Y_3O(OH)Cl_2 \cdot (H_2O)_2]^{4+}$	101	101,66	
$[Y_3(OH)_3Cl_2 \cdot H_2O]^{4+}$	101	101,66	
$[Y_3(OH)_2Cl_3]^{4+}$	101	101,77	
$[Y_3O_2(OH)_2]^{3+}$	111	110,91	
$[Y_3(OH)_5Cl]^{3+}$	130	129,07	
$[Y_3O(OH)_3Cl \cdot H_2O]^{3+}$	130	129,07	
$[Y_3(OH)_4Cl \cdot H_2O]^{3+}$	130	129,41	
$[Y_3(OH)_5Cl \cdot H_2O]^{3+}$	135	135,07	Y <sub>3</sub> (OH) <sub>5</sub>
$[Y_3(OH)_4Cl_2]^{3+}$	135	135,22	
$[Y_3O(OH)_2Cl_2 \cdot H_2O]^{3+}$	135	129,55	

Другу групу хидролитичких врста које су пронађене масеном спектроскопијом хидролизе Y(III)-јона спадају врсте које су снимане при концентрацији од 0,05 mM YCl<sub>3</sub> при чему су подешаване рН вредности (2,63; 4,84 и 6,21) и мењан напон на конусу. Спектри су снимани у позитивном и негативном моду, а нађене врсте су дате у табелама 15 и 16. У табелама су дате само

хидролитичке врсте које се поклапају са врстама нађеним потенциометријском методом, док су све пронађене врсте дате у прилогу 13 П.

**Табела 15.** Утицај рН и напона на конусу на појављивању хидролитичких врста у ESI MS уређају, негативни мод

m/z	Комплекс	Врста јона	рН 2,63			рН 4,48			рН 6,21		
			70 V	100 V	150 V	70 V	100 V	150 V	70 V	100 V	150 V
148	$[Y_2O_3(OH)_2 \cdot 2H_2O]^{2-}$	2, -2		*							
194	$[Y(OH)_2Cl_2]^-$	1, -2							*		
200	$[Y_3O_3(OH)_5]^{2-}$	3, -5		*							
212,5	$[Y(OH)Cl_3]^-$	1, -1						*			
212,5	$[Y_2(OH)_2Cl_6]^{2-}$	2, -2						*			
220	$[Y_2O_3(OH)_2 \cdot 10H_2O]^{2-}$	2, -2								*	*
229	$[YO(OH)_2 \cdot 5H_2O]^-$	1, -2					*	*			
229,5	$[YO(OH)Cl \cdot 4H_2O]^-$	1, -1					*				
301	$[YO(OH)_2 \cdot 9H_2O]^-$	1, -2					*				
301,5	$[YO(OH)Cl \cdot 8H_2O]^-$	1, -1					*				
302	$[Y(OH)_2Cl_2 \cdot 6H_2O]^-$	1, -2		*							
302,5	$[Y_2(OH)_2Cl_6 \cdot 10H_2O]^{2-}$	2, -2		*							
302,5	$[Y(OH)Cl_3 \cdot 5H_2O]^-$	1, -1		*							
317,5	$[Y_3O_2(OH)_5Cl_2 \cdot 10H_2O]^{2-}$	3, -5	*		*	*				*	*
334	$[Y_3(OH)_5Cl_2]^-$	3, -5								*	
334,5	$[Y_2O(OH)_2Cl_3]^-$	2, -2								*	
345	$[Y_3O(OH)_5Cl_6 \cdot 10H_2O]^{2-}$	3, -5							*		
336,25	$[Y_3(OH)_5Cl_6 \cdot 6H_2O]^{2-}$	3, -5								*	
373,5	$[Y(OH)_3Cl \cdot 11H_2O]^-$	1, -3		*	*				*	*	*
374	$[Y(OH)_2Cl_2 \cdot 10H_2O]^-$	1, -2							*	*	
374	$[Y(OH)Cl_3 \cdot 9H_2O]^-$	1, -1							*	*	

**Табела 16.** Утицај рН и напона на конусу на појављивању хидролитичких врста у ESI MS уређају, позитиван мод

m/z	Комплекс	Врста јона	pH 2,63			pH 4,48			pH 6,21		
			70 V	100 V	150 V	70 V	100 V	150 V	70 V	100 V	150 V
57,5	$[\text{Y}_2(\text{OH})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}]^{4+}$	(2, -2)			*						
71	$[\text{Y}(\text{OH}) \cdot 2\text{H}_2\text{O}]^{2+}$	(1, -1)	*								
71	$[\text{Y}_2(\text{OH})_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}]^{4+}$	(2, -2)	*								
101,5	$[\text{Y}_3(\text{OH})_5 \cdot 3\text{H}_2\text{O}]^{4+}$	(3, -5)	*							*	
101,5	$[\text{Y}_3(\text{OH})_5 \cdot 3\text{H}_2\text{O}]^{4+}$	(3, -5)							*		
102,5	$[\text{Y}_2(\text{OH})_2 \cdot 11\text{H}_2\text{O}]^{4+}$	(2, -2)							*		
112,5	$[\text{Y}_2(\text{OH})_2\text{Cl} \cdot 5\text{H}_2\text{O}]^{3+}$	(2, -2)							*	*	
115	$[\text{Y}_3(\text{OH})_5 \cdot 6\text{H}_2\text{O}]^{4+}$	(3, -5)			*						
123	$[\text{Y}_2\text{O}(\text{OH})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}]^{2+}$	(2, -2)			*						
124,5	$[\text{Y}_2(\text{OH})_2\text{Cl} \cdot 7\text{H}_2\text{O}]^{3+}$	(2, -2)			*						
177	$[\text{Y}(\text{OH})_2 \cdot 3\text{H}_2\text{O}]^+$	(1, -2)									*
213	$[\text{Y}_2\text{O}(\text{OH})_2 \cdot 11\text{H}_2\text{O}]^{2+}$	(2, -2)									*
242,17	$[\text{Y}_4(\text{OH})_6\text{Cl}_3 \cdot 9\text{H}_2\text{O}]^{3+}$	(4, -6)							*		

#### 4.3. Елементарна анализа талоба итријум-хидроксида

На основу резултата добијених елементарном анализом могуће је претпоставити да постоје две врсте хидроксида који су добијени различитим начинима талочења. Претпостављена формула хидроксида који је добијен талочењем помоћу натријум-хидроксида у аутоклаву је  $\text{Y}(\text{OH})_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ , док је претпостављена формула хидроксида који је добијен помоћу уре  $\text{Y}_2(\text{OH})_2(\text{CO}_3)_2 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ .

#### 4.4. Анализа морфолошких карактеристика талоба SEM методом

Слике 28 и 29 које су добијене скенирајућим електронским микроскопом (SEM) нам показују да се талози знатно разликују. Талог који је добијен талочењем помоћу NaOH је монолитан и без посебних детаља. Честице су величине неколико стотина  $\mu\text{m}$ . Насупрот њему талог који је добијен талочењем хидротермалном методом (талочењем помоћу натријум-хидроксида у аутоклаву) се састоји од хаотично распоређених иглица које су униформне у дужини од 3-8  $\mu\text{m}$  и до пола микрона широке.

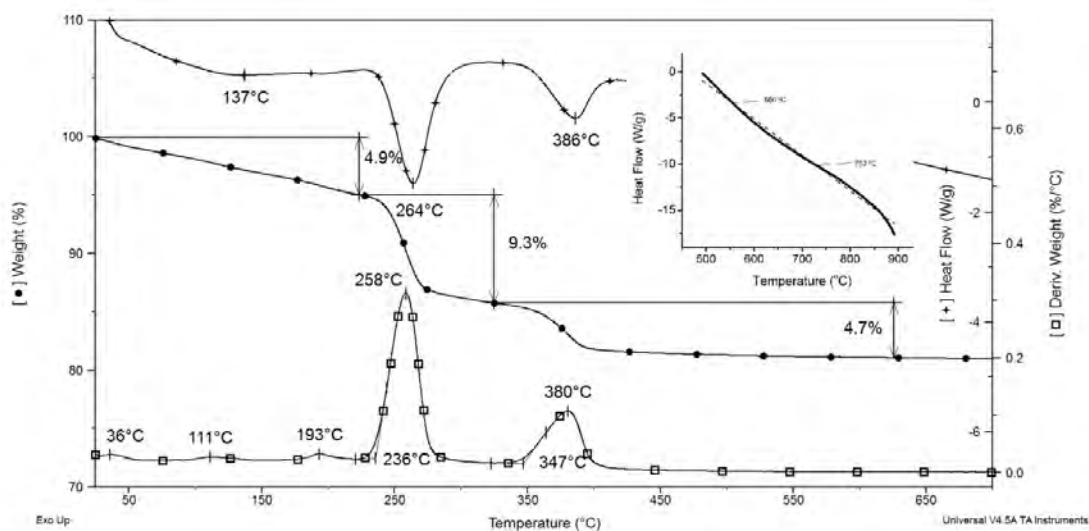
#### 4.5. Дебај - Шерерова рентгенска дифракциона анализа

Дифракциона анализа праха (XRD) талога итријум-хидроксида који се види на слици 30 показује да постоји јединствена кристална структура већ да се највероватније ради о смеши. Дифрактограм који је приказан на слици 31 индицира да производ може да буде индексан као чиста хексагонална фаза  $Y(OH)_3$ , (просторна група:  $R\bar{6}3/m$ ) према подацима у стандарду JCPDS 83-2042. Не постоји померање пикова и не појављују се друге примесе што потврђује високу чистоћу талога  $Y(OH)_3$  [116].

Дифрактограми који су добијени жарењем двеју врста талога су потпуно исти те је само један приказан на слици 32. Одавде се може претпоставити да су оба хидроксида жарењем претворена у оксид итријума ( $Y_2O_3$ ).

#### 4.6. Термогравиметријска анализа итријум-хидроксида

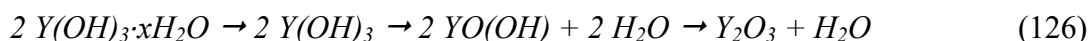
Као што се са слике 33 види, разлагање два талога се значајно разликује. Код оба узорка испаравање адсорбоване воде почиње на собној температури. Код талога који је добивен таложењем помоћу  $NaOH$  изнад 473 K ендотермно разлагање  $Y(OH)_3$  почиње испаравањем молекула  $H_2O$ . Формирани прелазни облик  $YO(OH)$ , је практично стабилан до температуре око 593 K (DTG вредност:  $< 0,02 \% K^{-1}$ ) и он се на температурама изнад 723 K комплетно трансформише у  $Y_2O_3$  отпуштајући један молекул  $H_2O$  из два  $YO(OH)$  молекула. Насупрот томе, разлагање талога који је добијен помоћу уреје је много спорије, дешава се континуално у целом температурном опсегу и наставља се и на температурама изнад 1173 K. Већи губитак масе и егзотермни пик на 1029 K одговара неком органском остатку (једињењу за које можемо претпоставити да има везе са уреом).



Слика 52. TG-DTG-DSC криве разлагања  $Y(OH)_3$  који је таложен помоћу  $NaOH$

На слици 52 је поред TG и DTG укључен и резултат из диференцијалне скенирајуће калориметрије (DSC). Однос губитка масе у температурном опсегу од 503 – 553 К и 613 – 693 К указује да највероватније потиче од талога  $Y(OH)_3$  високе чистоће који је добијен таложењем помоћу натријум-хидроксида. На основу добијених података, уз претпоставку да је крајњи производ TG распада  $Y_2O_3$  садржај адсорбоване воде у  $Y(OH)_3$  је мањи од једног мола.

На основу резултата можемо дати шему термичког разлагања  $Y(OH)_3$ :



која је у складу са подацима из литературе [117]. Како је дехидратација итријумових једињења на температурама изнад 723 К завршена, продужени, ендотермални процес малог интензитета у температурском опсегу од 823 К до 1003К може бити повезан са фазном променом аморфног  $Y_2O_3$  до  $\alpha$ - $Y_2O_3$ .

#### 4.7. IR спектри талога итријум-хидроксида

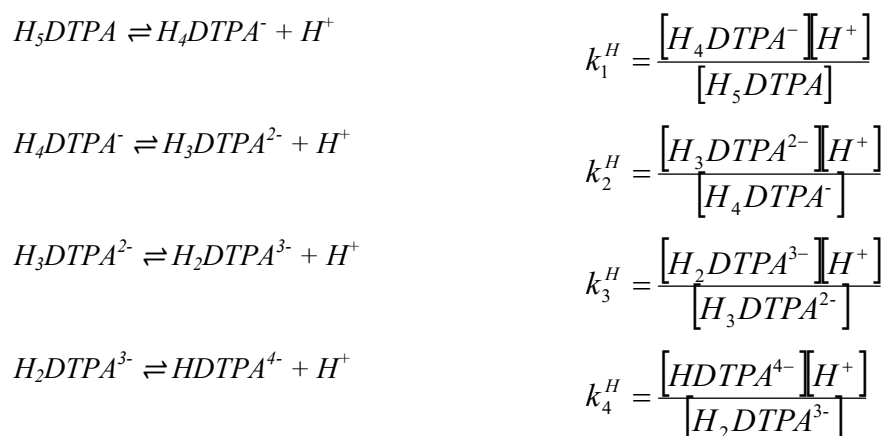
На спектрима талога итријум-хидроксида који је добијен таложењем помоћу натријум-хидроксида, виде се траке које указују на присуство јаким водоничних веза и хидроксилних група (трака на 3435, 1522 и 1422  $cm^{-1}$ ). Жарењем, као што је приказано на слици 36 се види постепено нестајање хидроксилних трака што указује на губитак воде и прелазак хидроксида у оксид.

#### 4.8. Комплексирање $Y(III)$ -јона

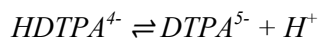
##### 4.8.1. Константе дисоцијације ДТРА

Константе дисоцијације диетилентриаминопентаацетатне киселине су одређиване за четрири различите концентрације на температури од 298 К. Како има пет ацетатних група и три аминок групе то је теоретски могуће да има осам константи стабилности од којих само пет имају практични значај за одређивање. У слабо киселом раствору прво ће дисосовати протони са карбоксилних група, док ће протони са аминок група дисосовати тек у јако алкалној средини.

Дисоцијација ДТРА може да се напише у облику:







$$k_5^H = \frac{[DTPA^{5-}][H^+]}{[HDTPA^4]}$$

Или кумулативна константа стабилности:



$$k_{(5)}^H = k_1^H k_2^H k_3^H k_4^H k_5^H$$

Уместо дисоцијације могу се написати и константе протоновања:



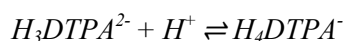
$$K_1^H = \frac{[HDTPA^4]}{[DTPA^{5-}][H^+]}$$



$$K_2^H = \frac{[H_2DTPA^{3-}]}{[HDTPA^4][H^+]}$$



$$K_3^H = \frac{[H_3DTPA^{2-}]}{[H_2DTPA^{3-}][H^+]}$$



$$K_4^H = \frac{[H_4DTPA^-]}{[H_3DTPA^{2-}][H^+]}$$



$$K_5^H = \frac{[H_5DTPA]}{[H_4DTPA^-][H^+]}$$

Укупна константа протоновања гласи:

$$K_{(5)}^H = K_1^H K_2^H K_3^H K_4^H K_5^H$$

Између константи протоновања и константи дисоцијације важе односи:

$$K_1^H = \frac{1}{k_5^H}, \quad K_2^H = \frac{1}{k_4^H}, \quad K_3^H = \frac{1}{k_3^H}, \quad K_4^H = \frac{1}{k_2^H}, \quad K_5^H = \frac{1}{k_1^H}$$

или

$$pk_5^H = \log K_1^H, \quad pk_4^H = \log K_2^H, \quad pk_3^H = \log K_3^H, \quad pk_2^H = \log K_4^H, \quad pk_1^H = \log K_5^H$$

Вега између сукцесивних и кумулативних константи протоновања је:

$$\beta_5^H = K_1^H K_2^H K_3^H K_4^H K_5^H$$

Логаритмовањем ове једначине се добија:

$$\log \beta_5^H = \log K_1^H + \log K_2^H + \log K_3^H + \log K_4^H + \log K_5^H$$

Код киселина се за израчунавање константи протоновања користи *средњи протонски број*  $\bar{n}_H$ , који се дефинише као однос концентрације протона који су везани за лиганд и укупне концентрације лиганда [10]:

$$\bar{n}_H = \frac{C_H - [H]}{C_A} = \frac{C_H - h}{C_A} \quad (117)$$

где је:  $C_A$  - концентрација лиганда,  $C_H$  - укупна (стехиометријска) концентрација водоничног јона које је везан за лиганд и  $[H]$  или  $h$  - равнотежна концентрација водоничног јона који није везан за лиганд.

Без обзира да ли се лиганд у раствор додаје у облику киселине или соли, у раствору ће постојати различите врсте протонисаног лиганда које зависе од рН раствора.

Средњи протонски број може да се другачије напише као:

$$\bar{n}_H = \frac{C_H - [H] + [OH]}{C_A} = \frac{\sum_{n=1}^N n[H_n A]}{\sum_n [H_n A]} \quad (118)$$

Када се уведу кумулативне константе протонисања за лиганде добија се:

$$\bar{n}_H = \frac{\sum_{n=1}^N n\beta_n^H h^n}{1 + \sum_{n=1}^N n\beta_n^H h^n} \quad (119)$$

при чему је  $[H]=h$ .

Може да се нацрта график зависности молског процента  $\alpha_i$   $\alpha_i = \frac{[HA]}{C_A}$ , од рН,

при чему се добија расподела појединих протонисаних врста која зависи од рН вредности. Вредност  $\alpha_i$  се даје у процентима и израчунава се по формули:

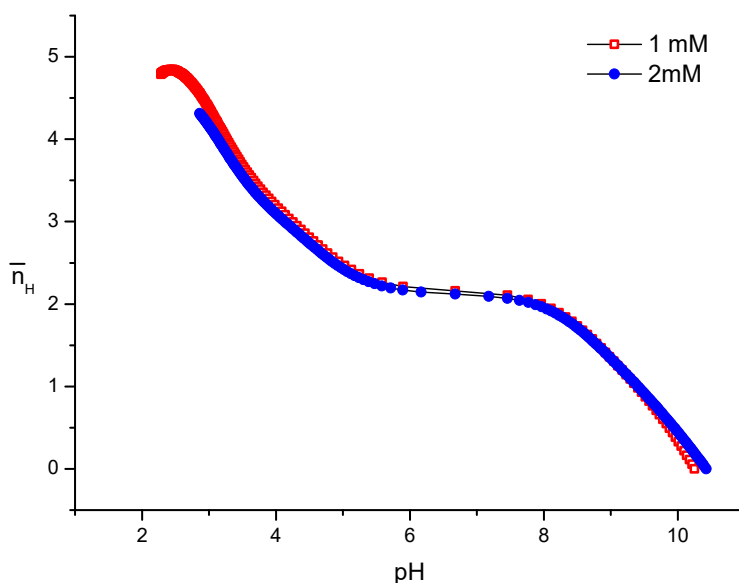
$$\alpha_i = \frac{\beta_i^H h^i}{1 + \sum_{n=1}^N n\beta_n^H h^n} \cdot 100 \quad (120)$$

Константе протонисања ДТРА ајона одређиване су методом нелинеарне регресије, минимизирањем суме:

$$\sum_i (Z_{H(i)}^e - Z_{H(i)}^c)^2 = U(\beta_n) \quad (121)$$

где први члан једначине представља експерименталну вредност средњег протонског броја, док је други члан израчуната вредност на основу прве апроксимације вредности константе протонисања. Минимизирање функције  $U$ , вршено је рачунарским програмом HYPERQUAD 2006.

У оквиру ове дисертације вршено је одређивање константи протонисања ДТРА у  $0,15 \text{ mol dm}^{-3}$  NaCl средини на  $310,0 \pm 0,5 \text{ K}$ . Експериментални резултати потенциометријских титрација приказани су у поглављу „Експериментални резултати“ на слици 37. као зависност рН раствора од титрационог параметра  $a$ . На основу њих је израчунат средњи протонски број а његова зависност од рН је дата на слици 53.



**Слика 53.** Зависност средњег протонског броја  $\bar{n}_H$  од pH за концентрације  $1 \text{ mol dm}^{-3}$  и  $2 \text{ mol dm}^{-3}$  DTPA ( $\mu = 0,15 \text{ M NaCl}$ ,  $T = 310,3 \text{ K}$ )

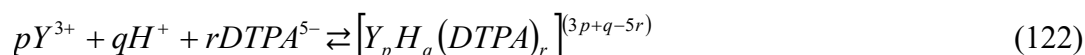
За израчунавање константи протоновања DTPA су коришћене две титрације, где је концентрација DTPA износила  $1,0$  и  $2,0 \text{ mol dm}^{-3}$ . Титрације су извођене у pH опсегу од 2,861-10,425. Почетне вредности константи протоновања су узете из литературе. Концентрација протона је мењана током обрачуна тако да се израчуната вредност слагала са експерименталном у оквиру 0,2 %. Прихваћени су резултати са најбољим вредностима статистичких параметара  $\chi^2$  и  $s$  који су добивени рачунарским програмом HYPERQUAD 2006 (табела 17).

**Табела 17.** Равнотежне константе протоновања DTPA у  $0,15 \text{ mol/dm}^3 \text{ NaCl}$  средини на  $310,0 \pm 0,5 \text{ K}$

p,q	Log $\beta \pm SD$
1,1	$9,95 \pm 0,02$
1,2	$18,68 \pm 0,01$
1,3	$23,30 \pm 0,03$
1,4	$26,55 \pm 0,02$
1,5	$29,51 \pm 0,03$
статистика	$\chi^2=11,21$ $s=1,23$

#### 4.8.2. Константе стабилности комплекса Y(III)–ДТРА

Комплексирање Y(III)-јона са лигандом ДТРА је доста сложено јер се поред јона метала и лиганда у раствору налазе и хидроксилни и водонични јони. Тако је могуће да се образују мешовити хидролитички комплекси по реакцији:



Константа равнотеже за ову реакцију може да се прикаже једначином:

$$\beta_{p,q,r} = \frac{[Y_p H_q (DTPA)_r]^{(3p+q-5r)}}{[Y^{3+}]^p [H^+]^q [DTPA^{5-}]^r}, \quad (123)$$

Константа равнотеже  $\beta_{p,q,r}$  из једначине (122) такође представља и константу стабилности комплекса  $[Y_p H_q (DTPA)_r]$ . Уколико је  $q = 0$  образују се чисто ДТРА комплекси, а за  $q < 0$  образују се хидоксо комплекси. Уколико у једначину (122) укључимо воду, добијемо следећи однос:



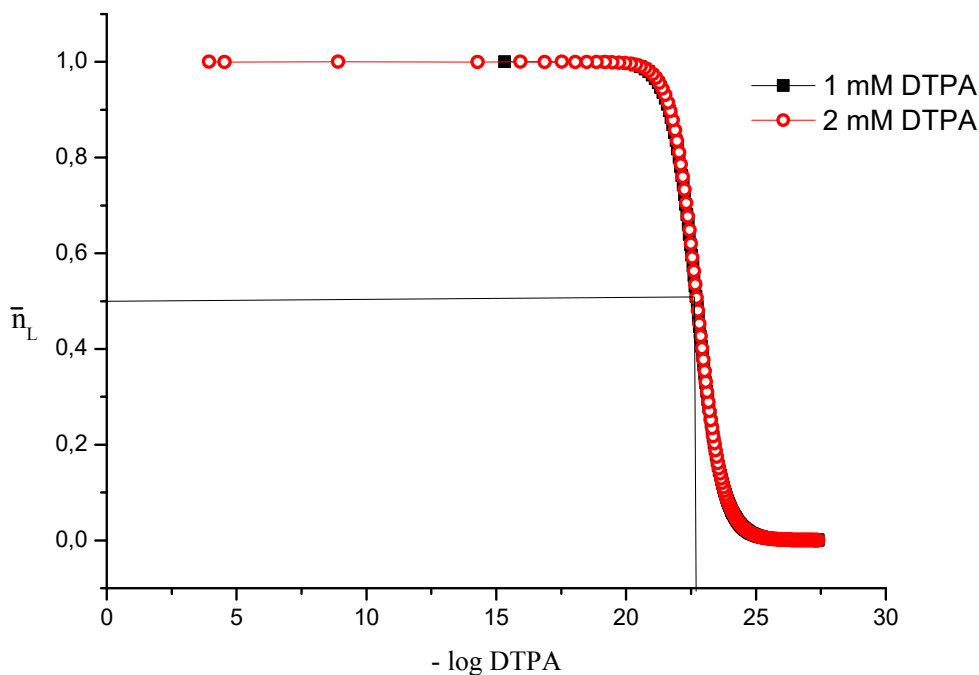
За израчунавање вредности константи комплексирања Y(III)-јона са ДТРА потребно је познавати вредности средњег лигандног броја  $\bar{n}$ , као и концентрације слободног лиганда. Средњи лигандни број се рачуна према једначини:

$$\bar{n} = \frac{C_L - a \left(1 + \sum \beta_n^H h^n\right)}{C_M} \quad (125)$$

при чему је  $C_L$  укупна концентрација лиганда, док је  $a$  – концентрација слободног лиганда:  $a = \frac{C_H - h}{\sum n \beta_n^H h^n}$ .

Математичка анализа експерименталних података за ДТРА је рађена методом најмањих квадрата, помоћу програма HYPERQUAD 2006.

Како би се добили подаци о саставу комплекса и константама стабилности  $1 \text{ mmol dm}^{-3}$  итријума је титровано са 1 и 2  $\text{mmol dm}^{-3}$  ДТРА ( $\mu = 0,15 \text{ M NaCl}$ ,  $T = 310 \text{ K}$ ). Зависност средњег лигандног броја од негативног логаритма концентрације ( $-\log \text{ ДТРА}$ ) дата је на слици 54.



**Слика 54.** Зависност средњег лигандног броја броја  $\bar{n}_L$  од  $p[DTPA]$ ,  $\mu = 0,15 \text{ M NaCl}$ ,  $T = 310 \text{ K}$

Као што се са слике 54 види, за обе концентрације лиганда постоји исти облик криве зависности средњег лигандног броја од негативног логаритма концентрације лиганда. Такође је максимална вредност средњег лигандног броја иста за обе концентрације и достиже вредност један.

Константе стабилности су израчунаване испитивањем различитих модела мононуклеарних и полинуклеарних комплекса помоћу програма HYPERQUAD 2006. Изабране су следеће претпостављене врсте како би се пронашао модел који највише одговара експерименталним резултатима  $(p, q, r)$ : (1, 0, 1), (1, 0, 2), (1, 1, 1), (1, 2, 1), (1, 1, 2), (1, -1, 1), (1, -2, 1), (1, -3, 1), (1, -1, 2), (1, -2, 2) и (1, -2, 3). Такође су испитиване и полимерне врсте  $(p, q, r)$ : (2, 1, 1), (2, 2, 1), (2, 1, 2), (2, -1, 1), (2, -2, 1), (2, -2, 2), (2, -3, 1), (2, -3, 2), (3, -1, 1), (3, -2, 1), (3, -1, 2) и (3, -2, 2). Током израчунавања, почетне концентрације  $Y(III)$  и DTPA су држане непромењеним. Познати хидролитички комплекси који имају најбоље статистичке параметре у  $0,15 \text{ mol dm}^{-3} \text{ NaCl}$  средини на  $310 \pm 0,5 \text{ K}$  узети су као полазни модел за обраду титрационих кривих. Константе протоновања DTPA ањона, одређене су у посебним титрацијама и коришћене су као константне вредности, тј. нису оптимизоване током рачунања. Као почетни модели узети су мононуклеарни комплекси типа (1, 0, 1), (1, -1, 1) и полинуклеарни комплекс типа (2, -2, 2). Титрационе криве су обрађиване посебно, а затим су све тачке титрационих криви укључене у прорачун.

pH вредности које су израчунате разликовале су се од pH вредности које су експериментално добијене за мање од 0,003 јединице. Резултати добијени рачунарским програмом HYPERQUAD 2006, које имају најбоље вредности статистичких параметара  $\chi^2$  и  $s$  приказани су у табели 18.

**Табела 18.** Израчунате константе стабилности награђених комплекса у раствору  $Y(III)$ -DTPA система у  $0,15 \text{ mol dm}^{-3}$  NaCl средини на  $310 \pm 0,5 \text{ K}$

p,q,r	$\log\beta \pm SD$
1,1,0	$22,51 \pm 0,03$
1,1,1	$24,41 \pm 0,05$
статистика	$\chi^2=11,21$ $s= 1,23$

#### 4.8.3. ESI MS спектри комплексирања итријума са DTPA и DOTA

На основу ESI MS спектра датих на сликама 39 - 43 одређени су положаји пикова и извршена је идентификација врста. Резултати су дати у табелама 19 - 22.

Фрагментација DTPA се одвија уз отпуштање воде из два молекула DTPA након чега се добија најинтезивнији пик на  $m/z$  714 у негативном моду. У позитивном моду најинтезивнији пик се добија отпуштањем воде и амонијака ( $m/z$  359). Поред ових фрагментација јављају се и доста јаки пикови на  $m/z$  214 и 318 у позитивном моду као последица отпуштања  $CH_4$  и  $CO_2$  молекула.

Комплексирање  $Y^{3+}$  јона са DTPA се одвија уз отпуштање  $CO_2$ ,  $CH_4$  и  $NH_3$  молекула при чему се добијају пикови са  $m/z$  161 и 200.

**Табела 19.** Табеларни приказ идентификованих врста у ESI-MS спектрима снимљеним у позитивном и негативном моду за DTPA

m/z експ.	m/z теор.	Идентификовани јони	Врста од које потиче ESI-MS јон
DTPA			
393	393	$[DTPA-e]^+$	DTPA
359	359	$[DTPA + H^+ -NH_3-H_2O]^+$	DTPA
352	352	$[DTPA + H^+ -C_2H_2 -CH_4]^+$	DTPA
318	318	$[DTPA + H^+ -2CH_4 -CO_2]^+$	DTPA
274	274	$[DTPA + H^+ -2CH_4 - 2CO_2]^+$	DTPA
714	714	$[2DTPA + e^- -4H_2O]^-$	DTPA
741	741	$[2DTPA + e^- -NH_3 -C_2H_4]^-$	DTPA

**Табела 20.** Табеларни приказ идентификованих врста у ESI-MS спектрима снимљеним у позитивном и негативном моду при комплексирању  $Y^{3+}$  јона са DTPA

m/z експ.	m/z теор.	Идентификовани јони	Врста од које потиче ESI-MS јон
YCl <sub>3</sub> и DTPA			
200	200	[DTPA + Y <sup>3+</sup> - 5H <sup>+</sup> - CO <sub>2</sub> - CH <sub>4</sub> - NH <sub>3</sub> ] <sup>2-</sup>	Y DTPA <sup>2-</sup>
161	161	[DTPA + Y <sup>3+</sup> - 5H <sup>+</sup> - CO <sub>2</sub> - CH <sub>4</sub> - NH <sub>3</sub> - H <sub>2</sub> O] <sup>2-</sup>	Y DTPA <sup>2-</sup>

Спектри DOTA снимљени у позитивном моду имају интензивне пикове који су добијени примањем једног или два јона водоника (m/z 405 и 203). Приликом комплексирања  $Y^{3+}$  јона са DOTA отпуштају се четири водонична јона (m/z 489) или четири водонична јона са молекулом C<sub>2</sub>H<sub>2</sub> (m/z 463)

**Табела 21.** Табеларни приказ идентификованих врста у ESI-MS спектрима снимљеним у позитивном моду за DOTA

m/z експ.	m/z теор.	Идентификовани јони	Врста од које потиче ESI-MS јон
DOTA			
405	405	[DOTA + H <sup>+</sup> ] <sup>+</sup>	DOTA
203	203	[DOTA + 2H <sup>+</sup> ] <sup>2+</sup>	DOTA
427	427	[DOTA + Na <sup>+</sup> ] <sup>+</sup>	DOTA

**Табела 22.** Табеларни приказ идентификованих врста у ESI-MS спектрима снимљеним у позитивном и негативном моду при комплексирању  $Y^{3+}$  јона са DOTA

m/z експ.	m/z теор.	Идентификовани јони	Врста од које потиче ESI-MS јон
YCl <sub>3</sub> и DOTA			
489	489	[DOTA + Y <sup>3+</sup> - 4H <sup>+</sup> ] <sup>-</sup>	YDOTA <sup>-</sup>
463	463	[DOTA + Y <sup>3+</sup> - 4H <sup>+</sup> - C <sub>2</sub> H <sub>2</sub> ] <sup>-</sup>	YDOTA <sup>-</sup>

#### 4.8.4. Комплексирање Y(III)-јона са ципрофлоксацином

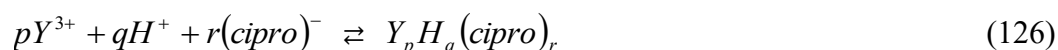
Одређивање константе протоновања ципрофлоксацина је вршено у  $0,15 \text{ mol dm}^{-3}$  NaCl средини на  $(310,0 \pm 0,5 \text{ K})$ . Подаци потенциометријских титрација су представљени у поглављу 3.8.4 на слици 44 (страна 74) као зависност рН раствора од запремине додате базе  $V_{\text{NaOH}}$ . Ради лакшег поређења на истој слици су дате и криве титрације смеша Y(III)-јона са ципрофлоксацином у односима 1 : 1, 1 : 2 и 1:3. Из добијених података су израчунате констате протоновања које су приказане у табели 23. Поред израчунатих података у табелу су унете и вредности литературних података ради лакшег поређења.

**Табела 23.** *Израчунате вредности константи протоновања ( $\log\beta$ ) за ципрофлоксацин у поређењу са литературним подацима добивеним различитим методама (POT- потенциометрија, UV – ултраљубичаста спектроскопија)*

Метод	$\log\beta_1^H$	$\log\beta_2^H$	Јонска средина	T (K)	Референце
POT	8,81	14,71	0,15M NaCl	310	Наш рад
POT	8,95	15,10	0,1M NaCl	298	[118]
UV	8,89	14,79	0,05M NaAc	298	[119]
UV	8,73	14,91	0,2 M NaCl	298	[120]
UV	8,84	15,17	/	/	[121]
POT	7,41	13,55	0,1M NaNO <sub>3</sub>	/	[122]
POT	8,62	14,71	0	298	[123]

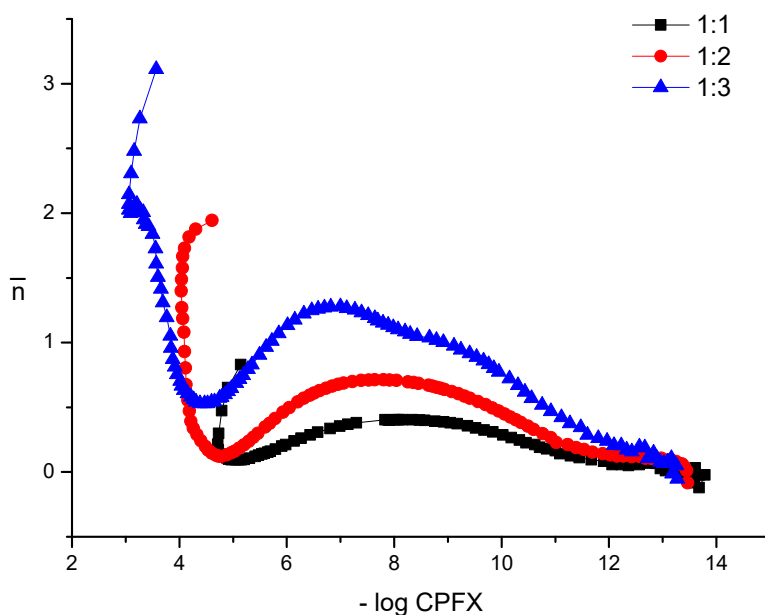
Из табеле се види добро слагање наших резултата са литературним подацима. Највеће одступање се јавља при поређењу са резултатима добијеним у различитим срединама (потенциометријска метода у  $0,1 \text{M NaNO}_3$ ).

Равнотежа система  $Y^{3+}$ -ципрофлоксацин се може представити у општој форми:



Подаци о саставу комплекса и констатама стабилности добијене су титровањем  $1 \text{ mmol dm}^{-3}$  Y(III)-јона са 1, 2 и  $3 \text{ mmol dm}^{-3}$  CPFX ( $\mu = 0,15 \text{ M NaCl}$ ,  $T = 310 \text{ K}$ ). Зависност средњег лигандног броја од негативног логаритма концентрације ( $-\log [\text{CPFX}]$ ) дата је на слици 55.





Слика 55. Крива формирања за систем  $Y(III)$ -CPFX.  $C_Y = 1 \text{ mmol dm}^{-3}$ ,  $C_{CPFX} = 1, 2$  и  $3 \text{ mmol dm}^{-3}$  ( $\mu = 0,15 \text{ M NaCl}$ ,  $T = 310 \text{ K}$ )

Са слике се може видети да се криве размимоилазе на самом почетку. Просечан лигандни број је већи од један што значи да се формирају протоновани комплекси и да су комплекси типа  $ML$  и  $ML_2H$  преобладајући или да се комплекси типа  $ML_2H$  формирају паралелно са протонованим врстама. Када је средњи лигандни број код криве формирања између 1,5 и 2 могу да се формирају врсте типа  $ML_2H$  и  $ML_2$ . Вредности за  $\bar{n} \geq 2$  указују на формирање врсте  $ML_3$  паралелно са мешовитим хидролитичким комплексима.

Константе стабилности су израчунате помоћу програма HYPERQUAD 2006. Да би се пронашао модел који најбоље одговара експерименталним подацима, у прорачун су укључени разни комплекси и њихове комбинације. Током прорачуна, аналитички параметри (укупна концентрација метала, лиганда и концентрација протона) су држане константним. Прелиминарно израчунавање је рађено тако што су титрационе криве третиране појединачно. Резултати прорачуна се могу сажети на следећи начин: а) ни у каквој комбинацији полинуклеарни комплекси нису били прихваћени, б) константе стабилности за  $MLH_2$ ,  $MLH$ ,  $ML$  и  $ML_2$  су увек израчунаване за равнотежне моделе који су испитивани при свим концентрационим односима, в) врсте  $ML_3$ ,  $ML_3H$ ,  $ML_3H_2$  и  $ML_3H_3$  су прихваћене само при односу концентрација  $C_L/C_M = 3$ , г) врсте  $MLH_{-1}$  и  $ML_2H_{-1}$  су прихваћене при концентрационом односу  $C_L/C_M = 2$  и 3 са релативно високом стандардном девијацијом (SD), док су у другим случајевима одбачене. Када је ограничен рН интервал између 2 и 5, врсте  $ML_2H_2$  и  $ML_2H$  су прихваћене у свим моделима. Закључено је да се врсте:  $MLH_2$ ,  $MLH$ ,  $ML$ ,  $ML_2H_2$ ,  $ML_2H$  и  $ML_2$  у знатним количинама у свим испитиваним системима. У узастопним израчунавањима укључене су тачке из свих титрационих кривих. Симултано поправљање вредности  $\beta_{pqr}$  за све врсте које су пронађене у прелиминарним израчунавањима је покренуто како би се испитали различити модели и одабран „најбољи“. „Најбољи“ модел

представља подскуп „основног“ скупа. У првом циклусу израчунавања, израчунати скуп статистичких података није био на задовољавајћем нивоу и укључен је аутоматски селектор. Константе које су биле негативне или су имале велику стандардну девијацију су биле одбачене. Наредни циклуси прорачуна су произвели прихватљиве вредности за  $\log\beta_{101}$ ,  $\log\beta_{111}$  и  $\log\beta_{121}$  па су ове константе обележене као „фиксне“ и израчунате остале константе узимајући у обзир „основни“ скуп константи. Прихваћене су и додатне констате за протоноване врсте. Прорачун са претходним скупом константи на рН вредностима већим од 4 је открила да се као доминантне врсте јављају  $MHL$ ,  $ML$  и  $MH_2L$ . Зато су из прорачуна искључене тачке које су се налазиле на нижим рН вредностима од 4 и вишим рН од 9,5. На основу резултата, закључено је да константе стабилности за  $MLH_2$ ,  $MLH$ ,  $ML$ ,  $MLH_{-1}$ ,  $ML_2H_2$ ,  $ML_2H$ ,  $ML_2$ ,  $ML_3H_3$ ,  $ML_3H_2$ ,  $ML_3H$  и  $ML_3$  су увек израчунаване са прихватљивом стандардном девијацијом. Врсте  $ML_2H_2$  и  $M_2LH$ , као и други полинуклеарни комплекси су одбачени у свим равнотежним моделима и нису надале разматрани. Крајња одлука о прихватању појединог модела је направљена узимајући у обзир апсолутне грешке приликом читавања потенцијала и запремине. Иако је прецизност потенциометра 0,1 mV, укупна грешка је процењена на основу референце [124] и узета је да износи 0,5 mV. На основу калибрације аутобирете, грешка при читавању запремине је износила  $0,005 \text{ cm}^3$ . Ове вредности су коришћене при процењивању стандардне грешке мерења. На основу статистичких података одабраних врста ( $\chi^2$  – Пирсонове статистике и стандардне девијације) изабран је „најбољи“ модел између неколико могућих. Укупне константе стабилности комплекса су дате у табели 24.

**Табела 24.** *Израчунате укупне константе стабилности ( $\log\beta_{p,q,r} \pm SD$ ) награђених комплекса  $Y(III)$ -CPFX система у  $0,15 \text{ mol dm}^{-3} \text{ NaCl}$  средини на  $310 \pm 0,5 \text{ K}$*

<b>p q r</b>	<b><math>\log\beta_{p,q,r} \pm SD</math></b>
1 1 1	$13,98 \pm 0,01$
1 2 2	$27,35 \pm 0,01$
1 1 2	$16,50 \pm 0,02$
1 0 2	$10,80 \pm 0,02$
1-1 2	$0,78 \pm 0,03$
1 0 3	$14,87 \pm 0,01$
1 1 3	$24,05 \pm 0,02$
1 2 3	$31,45 \pm 0,03$
1 3 3	$39,47 \pm 0,01$
<b>Статистика</b>	$s = 1,54$
	$\chi^2 = 8,21$

Из табеле 24 се може видети да се као доминантни комплекси у сисетему  $Y(III)$ -CPFX на физиолошкој рН јављају врсте:  $Y(HCPFX)_2$ ,  $(YH_2CPFX)_2$  и  $Y(CPFX)_3$ .

#### 4.8.5. ESI MS спектри комплексирања итријума ципрофлоксацином

На основу ESI MS спектра комплексирања Y(III)-јона са ципрофлоксацином датог на слици 45 одређени су положаји пикова и извршена је идентификација врста. Идентификован је молекулски пик Y(III)-јона са три молекула ципрофлоксацина ( $m/z = 1079,9$ ). Фрагментација комплекса при коме се губе поједине молекулске групе (HF-, C<sub>2</sub>H<sub>2</sub>-, -NH<sub>3</sub>, -C<sub>2</sub>H<sub>4</sub> и -CO<sub>2</sub>) је доста изражена и даје интезивне пикове. У појединим идентификованим врстама се налази и јон натријума који потиче из раствора.

**Табела 25.** Табеларни приказ идентификованих врста у ESI MS спектрима снимљеним у позитивно моду при комплексирању Y(III)-јона са ципрофлоксацином

Експерименталне вредности $m/z$	Идентификоване врсте/јони	Одговарајуће врсте у раствору
996,9	[Y(CPF <sub>X</sub> ) <sub>3</sub> -2HF-C <sub>2</sub> H <sub>2</sub> -NH <sub>3</sub> ] <sup>+</sup>	
1011,9	[Y(CPF <sub>X</sub> ) <sub>3</sub> -2HF-C <sub>2</sub> H <sub>4</sub> ] <sup>+</sup>	
1018,9	[Y(CPF <sub>X</sub> ) <sub>3</sub> -CO <sub>2</sub> -NH <sub>3</sub> ] <sup>+</sup>	
1051,9	[Y(CPF <sub>X</sub> ) <sub>3</sub> Na-3NH <sub>3</sub> ] <sup>+</sup>	
1059,9	[Y(CPF <sub>X</sub> ) <sub>3</sub> Na-CO <sub>2</sub> ] <sup>+</sup>	[Y(CPF <sub>X</sub> ) <sub>3</sub> ]
1065,9	[Y(CPF <sub>X</sub> ) <sub>3</sub> Na-HF-NH <sub>3</sub> ] <sup>+</sup>	
1079,9	[Y(CPF <sub>X</sub> ) <sub>3</sub> ] <sup>+</sup>	
1102,9	[Y(CPF <sub>X</sub> ) <sub>3</sub> Na] <sup>+</sup>	

#### 4.9. Обрада резултата након мембранске екстракције итријума

##### 4.9.1. Прорачуни ефикасности екстракције

Како би се одредили услови који су најподеснији за издвајање итријума мембранском екстракцијом морају се дефинисати величине као што су: ефикасност екстракције ( $E$ ), ефикасност уклањања ( $E_R$ ) и меморијски ефекат ( $M$ ). Ефикасност екстракције се рачуна као количина металних јона Sr(II) и Y(III) који су измерени у акцептору подељени са почетном концентрацијом металних јона у донорској фази и обично се изражава у процентима:

$$E = \frac{n_A}{n_D^{pol}} \cdot 100 = \frac{C_A V_A}{C_D^{pol} V_D} \cdot 100 \quad (127)$$

где  $n_D^{pol}$  представља почетни број молова одређеног металног јона у донорској фази, док је  $n_A$  број молова који се сакупљају у акцептору за одређено време  $t$ ,  $C_A$  и  $C_D^{pol}$  су моларне концентрације у акцепторској и донорској фази.  $E$  зависи од коефицијента расподеле металног јона између водене фазе донора и органске фазе као и од брзине протока обе водене фазе, брзине дифузије у донорској фази, дифузије кроз мембрану и ефикасности уклањања из донорске фазе [125].

Ефикасност уклањања представља фракцију одређеног металног јона који је уклоњен из донорске фазе у односу на почетну концентрацију у донору:

$$E_R = \frac{n_D^{pol} - n_D}{n_D^{pol}} = \frac{C_D^{pol} - C_D}{C_D^{in}} \quad (128)$$

где  $n_D$  и  $C_D$  представљају број молова и моларну концентрацију у донору за време  $t$ . Меморијски ефекат представља фракцију металног јона који је заробљен у органској фази и може бити израчунат као разлика између ефикасности уклањања и ефикасности екстракције ( $M = E_R - E$ ).

#### 4.9.2. Претоходна испитивања

Како би се нашли оптимални услови за SLM екстракциони систем, испитивано је понашање Sr(II) и Y(III) јона у течно-течном екстракционом систему. Резултати су дати у табели 8.

Као што се види у табели 8, екстракција Sr(II) је незнатна како у целом опсегу концентрације киселине тако и целом опсегу концентрације ДЕНРА. Насупрот томе, екстракција Y(III)-јона зависи од концентрације HCl и садржаја ДЕНРА у органској фази. При константној концентрацији ДЕНРА у хексану, пратициони коефицијент Y(III) опада са повећањем концентрације HCl. Ово се објашњава чињеницом да се са повећањем киселости донора смањује досоцијација ДЕНРА, па зато, при већој киселости, екстракција Y(III) опада. До сличних резултата су дошли Кандвал (Kandwal) са сарадницима [126], као и Наик (Naik) са сарадницима [127], при екстракцији Sr(II) и Y(III) из раствора азотне киселине уз коришћење ДЕНРА или бис(2-етилхексил) фосфонске киселине (PC88A) као носача у органској фази. Највећа вредност сепарационог фактора за пар Sr(II)/Y(III) је између  $9,4 \times 10^3$  до  $2,4 \times 10^4$  и добијена је за течно – течну екстракцију из  $0,1 \text{ mol dm}^{-3}$  HCl. Како је разлика  $D_Y$  и  $\omega$  вредности за екстракцију из  $0,1 \text{ mol dm}^{-3}$  HCl благо повећана коришћењем било 15 или 40 % ДЕНРА у хексану, нађено је да је нижа концентрација носача (15 %) погоднија за коришћење у SLM екстракционим системима.

Партициони коефицијенти Y(III), при истим концентрацијама киселина, се повећавају са повећањем садржаја носача у органској фази.

Утицај органског растварача, под горе наведеним условима у смислу киселости донорског раствора и концентрације ДЕНРА у органском растварачу ( $0,1 \text{ mol dm}^{-3}$  HCl и 15 % ДЕНРА), на екстракцију Sr(II) и Y(III) је такође испитиван. Коришћење додекана, уместо хексана, као органског растварача за ДЕНРА показује веће вредности  $D_Y$  и  $\omega$  за факторе  $\sim 2$  и  $\sim 4$ . Одавде је одлучено да се 15 % ДЕНРА у додекану користи као органска фаза у наредним SLM експериментима.

#### 4.9.3. Испитивање екстракције итријума при различитим брзинама протока донора и акцептора

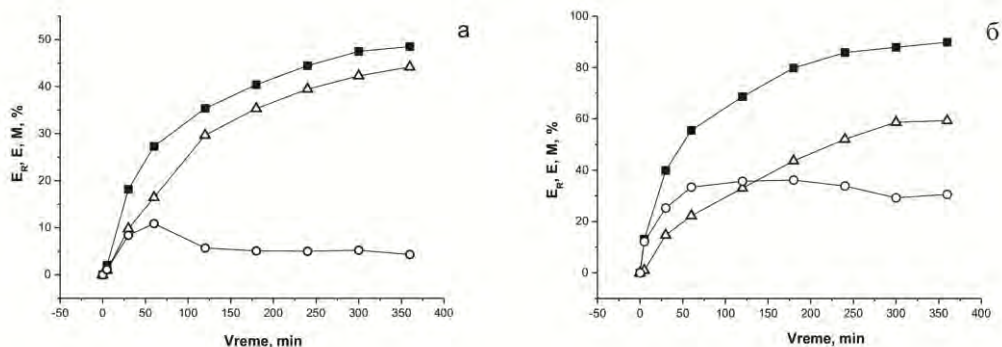
После оптимизације концентрације хлороводоничне киселине у донору и концентрације ДЕНРА у органској фази у класичној екстракцији, могућност одвајања Y(III) од Sr(II) је испитивана коришћењем мембрански асистираних течних екстракција у контактору са шупљим мембранама при константним протоцима донора и акцептора. Одвајање Y(III) од Sr(II) у примењеном SLM

екстракционом систему укључује два сепарациона процеса: екстракцију Y(III) из водене фазе донора у органску фазу која садржи молекуле носача (комплексирањем Y(III) са ДЕНРА молекулима у мембрани) и реекстракцији Y(III) из органске фазе у водену акцепторску фазу (отпуштањем Y(III) из мембране у акцепторски раствор). При ниским концентрацијама итријума ( $13 - 70 \text{ mg dm}^{-3}$ ) екстракција са ДЕНРА може да се објсни формирањем двеју органо металних врста:  $\text{YA}_3 \cdot 2\text{HA}$  и  $\text{YA}_3 \cdot \text{HA}$ , при чему HA и A представљају ДЕНРА и њену депротонovanу врсту [128]. Донорска фаза је изабрана да буде на спољној страни зато што таква конфигурација нуди већу површину за трансфер масе при уклањању Y(III) из донорске фазе него што је то случај уколико је донор са унутрашње стране.

Прво су испитиване промене у концентрацијама Y(III) јона у донору и акцептору са временом при пет различитих брзина протока донора док је брзина протока акцептора држана константном и износила је  $0,8 \text{ cm}^3 \text{ min}^{-1}$ . Резултати испитивања су дати у графичком облику (слика 46). Криве опадања итријума у донору и пораста у акцептору нам показују да се стационарно стање успоставља након 5 сати, што значи да је тада флуks преноса масе Y(III) из донорске у акцепторску фазу и обратно у равнотежи. Концентрација Y(III) у донору и акцептору зависи од брзине протока у донорској фази. Најнижа концентрација Y(III) у донорској фази и највећа концентрација Y(III) у акцептору је постигнута при брзини протока од  $4,7 \text{ cm}^3 \text{ min}^{-1}$ . У исто време, са повећањем протока донора од  $0,8$  до  $4,7 \text{ cm}^3 \text{ min}^{-1}$ , концентрација Sr(II) у донорској фази се смањује за 4 до 8 % у поређењу са почетном концентрацијом Sr(II). Упркос томе, реекстракција Sr(II) на другој страни мембране је практично незнатна ( $< 0,03 \%$  од почетне концентрације) и независна је од брзине протока донора. Треба напоменути да процес траје релативно дуго због ограничавајуће површине (контакне лабораторијске мембране са шупљим влакном) која је  $\sim 1,6 \times 10^3$  мања у поређењу са контактном површином комерцијаног LiquiCel® X50 мембранског контактора који се користи за серапацију  $^{90}\text{Sr}$ - $^{90}\text{Y}$  [129]. Побољшање транспорта Y(III) кроз мембрану која садржи моно-2-етилхексилестар-2-етилхексилфосфонске киселине са повећањем површине мембране је забележен у литратури [126].

Утицај времена екстракције на ефикасност ( $E$ ), уклањање ( $E_r$ ) и меморијски ефекат ( $M$ ) при најмањем ( $0,8 \text{ cm}^3 \text{ min}^{-1}$ ) и највећем ( $4,7 \text{ cm}^3 \text{ min}^{-1}$ ) протоку донора је приказан на слици 56. Као што се са слике види, уклањање и ефикасност екстракције Y(III) расте са временом све док се не достигне вредност од 48 и 44 % за најнижу и 90 и 59 % за највећу  $Q_D$  (брзина протока донора) после пет сати. При  $Q_D$  од  $0,8 \text{ cm}^3 \text{ min}^{-1}$  скоро сав Y(III) је екстрахован из донора и реекстрахован кроз мембрану до акцепторске фазе. Међутим, при  $Q_D$  од  $4,7 \text{ cm}^3 \text{ min}^{-1}$  уочава се повећан меморијски ефекат. Иако је ефикасност уклањања Y(III) на  $Q_D$  од  $4,7 \text{ cm}^3 \text{ min}^{-1}$  значајно већа од ефикасности уклањања на нижим  $Q_D$ , разлике у ефикасности екстракције нису велике због велике количине Y(III) уклоњене из донора која је заробљена у органској фази у порам мембране. Узимајући у обзир чињеницу да је реакција декомплексирања на површини мембрана/акцептор брза, може се претпоставити да при већим протоцима донора постоји значајан отпор трансферу масе било у органској фази (захваљујући високој концентрацији комплекса између ДЕНРА и Y(III) као и ДЕНРА са Sr(II) које ометају дифузију Y(III)-ДЕНРА кроз мембрану) или у акцепторској фази (захваљујући недовољној контактном површини која обезбеђује реекстракцију из органске фазе у акцептор). Слични резултати акумулација јона метала (Y, Zn, Cd, Cu и Ni) у шупљинама мембрана које садрже

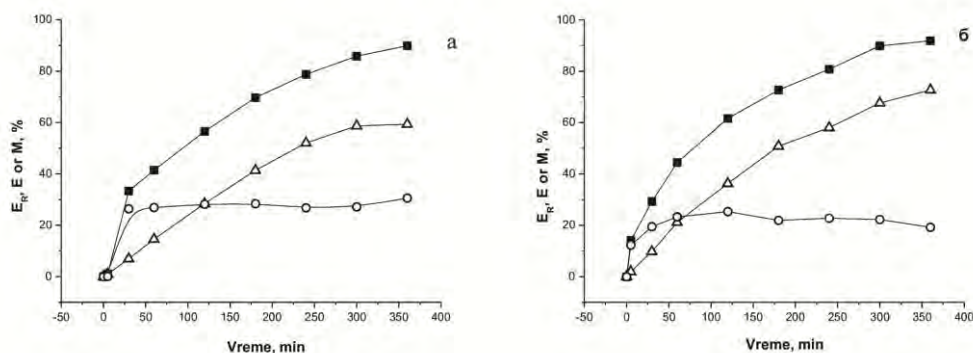
различите ораганофосфорне носаче (ди-(2-етилхексил)дитиофосфорна киселина или ди-(2-етилхексил)фосфорна киселина) се могу наћи у литератури [126, 127].



**Слика 56.** Временска зависност параметара ефикасности  $E$  ( $\Delta$ ),  $E_R$  ( $\blacksquare$ ) и  $M$  ( $\circ$ ) у SLM екстракционој систему са рециркулационом воденом фазом. Донорска фаза:  $25 \text{ cm}^3$ ,  $5.5 \text{ mmol dm}^{-3} \text{ Sr(II)}$  и  $0.22 \text{ mmol dm}^{-3} \text{ Y(III)}$ / $0.1 \text{ mol dm}^{-3} \text{ HCl}$ ,  $\text{pH } 1$ ; Акцепторска фаза:  $4 \text{ cm}^3$ ,  $3 \text{ mol dm}^{-3} \text{ HCl}$ ; Органска фаза:  $0.48 \text{ mol dm}^{-3} \text{ DEHPA}$  у додекану; Брзина протока донора: (а)  $0,8 \text{ cm}^3 \text{ min}^{-1}$  и (б)  $4,7 \text{ cm}^3 \text{ min}^{-1}$ ; Брзина протока акцептора:  $0,8 \text{ cm}^3 \text{ min}^{-1}$

#### 4.9.4. Утицај брзине протока акцептора на екстракцију итријума

Утицај брзине протока акцептора на екстракцију  $\text{Y(III)}$  је приказана у поглављу 3.11.3. Из добивених података израчунате су вредности ефикасност екстракције ( $E$ ), ефикасност уклањања ( $E_R$ ) и меморијски ефекат ( $M$ ). Добивене вредности су приказане графички на слици 57.



**Слика 57.** Зависност параметара ефикасности  $E$  ( $\Delta$ ),  $E_R$  ( $\blacksquare$ ) и  $M$  ( $\circ$ ) у SLM екстракционој систему са рециркулационим воденим фазама. Донор:  $25 \text{ cm}^3$ ,  $5,5 \text{ mmol dm}^{-3} \text{ Sr(II)}$  и  $0,22 \text{ mmol dm}^{-3} \text{ Y(III)}$ / $0,1 \text{ mol dm}^{-3} \text{ HCl}$ ,  $\text{pH } 1$ ; Акцептор:  $4 \text{ cm}^3$ ,  $3 \text{ mol dm}^{-3} \text{ HCl}$ ; Органска фаза:  $0,48 \text{ mol dm}^{-3} \text{ DEHPA}$  у додекану; Брзина протока донора:  $4,7 \text{ cm}^3 \text{ min}^{-1}$ , Брзина протока акцептора: (а)  $0,8 \text{ cm}^3 \text{ min}^{-1}$ , (б)  $1,9 \text{ cm}^3 \text{ min}^{-1}$

#### 4.10. Резултати који су добијени након електрохемијског добијања $^{90}\text{Y}$ из „home-made“ $^{90}\text{Sr}/^{90}\text{Y}$ генератора

Потребан потенцијал за квалитетно одвајање итријума од стронцијума је износио  $-2,39\text{ V}$  према Z.K.E., јер са смањењем потенцијала опада принос електролизе док се квалитет не мења. Разлог томе је вредност потенцијала издвајања стронцијума који је знатно нижи у односу на потенцијал издвајања итријума. Потенцијал који је био примењен ( $-2,39\text{ V}$  према Z.K.E.) био је довољан да омогући издвајање итријума без опсности да се започне издвајање стронцијума али је зато принос нешто нижи (90 % у односу на 97 % колико су добили Чакраварти са сарадницима [72]). Струја која је протицала између две електроде зависи од дизајна електрохемијске ћелије, површина електрода и њихове међусобне удаљености, тако да је струја у односу на податке које су дали Chakravarty са сарадницима неколико пута већа. Такође се опажа и опадање струје у току електролизе што је последица смањена јона који преносе наелектрисање услед издвајања на катоде.

Друга електролиза је такође извођена при истом потенцијалу ( $-2,39\text{ V}$  према Z.K.E.) док је струја износила  $100\text{ mA}$ . Овако мала струја је и била очекивана с обзиром да се у другој електролизи налази много мање јона – преносиоца наелектрисања.

Приликом извођења електролиза због интезивног издвајања гасова и великог отпора који су ови процеси изазивали долазило је до загревања електрохемијских ћелија па је било потребно вршити хлађење. Хлађење није било толико непходно због саме електролизе колико због могућности контаминације околног простора радиоактивним садржајем.

Очекивало се да стронцијум – 90 добивен у реактору у процесу нуклеарне фисије буде онечишћен али како се у сертификату „Полатома“ наводи, не постоје значајна онечишћења, тј. да  $^{90}\text{Sr}(\text{NO}_3)_2$  има радиохемијску чистоћу 99,5 %. Одавде се може закључити да је једини контаминант који може доћи у производ управо родитељ  $^{90}\text{Sr}$ .

Најједноставнији начин контроле присутности  $^{90}\text{Sr}$  је праћење смањена активности радиоактивних елемената са временом. Овде се користи чињеница да постоји велика разлика у времену полураспада родитеља и потомка ( $^{90}\text{Sr}$ :  $T_{1/2} = 28,74$  година и за  $^{90}\text{Y}$ :  $T_{1/2} = 64,08$  сати). Уколико је издвојени итријум имао примесе стронцијума на слици 46 б би постојало закривљење праве линије. Ово се дешава зато што заостао стронцијум и даље продукује итријум (енергија  $^{90}\text{Sr}$  је исувише мала да би се мерила већ се његов садржај мери према садржају  $^{90}\text{Y}$ ). Уколико нема девијација у доњем делу криве (близу 30. дана) може се сматрати да је издвојен чист итријум – 90 без примеса стронцијума.

Код BARC технике на почетни положај код танкослојене и папирне хроматографије се прво наноси 2 – етилхексил фосфонска киселина (KSM - 17) а затим узорак. Механизам раздвајања се заснива на хелатизирању Y(III) и његовом фиксирању за полазну позицију. Насупрот томе, Sr(II)-јон као слободан се креће са фронтом растварача. Како се наносе по једна кап хелатора и узорка потребно је доста искуства са овом техником како те капи не би биле велике па би се активни садржај „прелио“ на следећи центиматар траке, док би мање капи доводиле до тога

да нема довољно садржаја да дође до краја траке. Ова појава се види на на слици 50 а где се виде „развучени“ хроматограми.

Ипак и поред свега се уочава разлика између хроматограма на слици 49 и 50. На слици 49 је приказан хроматограм стронцијума – 90. Како је овај изотоп у равнотежи са итријумом – 90 то се на хроматограму очекују максимуми на старту који потичу од хелатизованог итријума и на крају хроматограма који потичу од слободног стронцијума. Може се очекивати да ће пикови који потичу од итријума и стронцијума бити исте висине пошто је систем у равнотежи – што значи да је иста концентрација итријума и стронцијума. Насупрот томе на хроматограму (слика 49) видимо да је пик који потиче од стронцијума знатно мањи у односу на онај који потиче од итријума. Ова појава се тумачи тиме што је енергије коју ослобађа итријум-90 (2,28 MeV скоро 100 %) својим  $\beta^-$  распадом вишестуко већа од енергије коју ослобађа стронцијум-90 (0,546 MeV ) својим  $\beta^-$  распадом.

Уколико се упореде хроматограми са слика 49 и 50 види се значајна разлика. На слици 49 имамо два максимума док је на слици 50 присутан само један максимум што указује на одсуство стронцијума – 90 па је одвајање итријум-90 електрохемијском методом успешно извршено.

#### 4.11. Резултати обележавања и квалитативна контрола $^{90}\text{Y}$ -DOTATATE

Анализирајући радиограме на слици 51, који су добијени помпоћу HPLC-а, могу се уочити два пика. На почетку радиограма пикови који имају  $t_R$  вредност 3 - 4 одговарају слободном, невезаном итријуму. На  $t_R$  вредностима између 12 минута и 14 минута појављују се пикови који потичу од итријума који је везан за DOTATATE. На основу поређења површине пикова на радиограму (слика 49 а) види се да пик на  $t_R = 12,5$  минута заузима више од 99 %. Код радиограма (слика 49 б) површина пика на  $t_R = 3,9$  минута је нешто већа у односу на претходни који има сличну  $t_R$  вредност. Поређењем површине овог пика са површином пика на  $t_R = 14$  минута се види да је пик на  $t_R = 14$  минута заступљен више од 96 %.

Анализа на HPLC-у нам даје податке о стабилности комплекса  $^{90}\text{Y}$ -DOTATATE са временом. Са слике се види да је итријум-90 након реакције обележавања у потпуности хелатизован. Током времена овај комплекс се мало распада тако да после 24 сата имамо нешто више од 96 % итријума везаног у комплекс.

Анализа узорака на SepPak C-18 колони преставља брзу методу за контролу радиохемијске чистоће и стабилности комплекса  $\text{Y(III)}$ -DOTATATE. Резултати добивеним овом методом показују да је  $\text{Y(III)}$ -јон скоро у потпуности везан у комплекс (преко 99 %). Постоји добро слагање у резултатима добијених помоћу HPLC-а и SepPak C-18 колоне.





## 5. Дискусија резултата

У овој дисертацији се испитивани су услови за грађење комплекса Y(III)-јона са DTPA, DOTA и ципрофлоксацином, као и хидролиза Y(III)-јона. На основу добијених резултата одређена је биоспецијација Y(III)-јона у хуманој плазми, као и РМ1 капацитет поменутих лиганда према Y(III)-јону.

Такође је испитивана могућност добијања итријума из генераторског система, стронцијум-итријум, као и обележавање одговарајућег лиганда (DOTATATE) итријумом добијеним из генератора, како би се добио комплекс који може да се користи у лечењу канцера.

### 5.1. Хидролиза Y(III)-јона

Водени раствори електролита су јон – молекулски системи су доста компликовани за теоријска разматрања зато што вода овде игра двостуку улогу. Може се разматрати као растварач који има велику диелектричну констату која фаворизује дисоцијацију јонских врста. Са друге стране, вода је  $\sigma$  донорски молекул који реагује са јонима као нуклеофилни лиганд. Оваква јон – вода хемијска реакција је позната као хидролиза и мења јоне у нове јонске врсте [130]. Међу њима су и нове врсте полинуклеарних јона који се формирају због парцијалне хидролизе водених раствора поливалентних металних катјона што је карактеристично за d и f елементе [131].

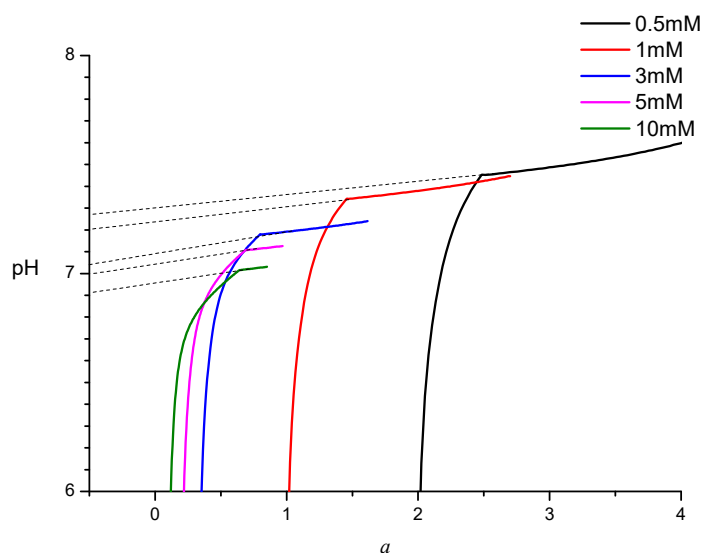
Итријум садржи три електрона више у односу на конфигурацију племенитог гаса криптона и само је тровалентно стање стабилно у води. Тровалентни јон итријума као и остали тровалентни елементи лантанида и актинида (лантан и актинијум) гради нерастворне флуориде, оксалате, базне халогениде, базне карбонате и хидроксиде. У раствору формира слабе комплексе са халогенидима и стабилније комплексе са лигандима који имају кисеоник као донор, а посебно са хелатним лигандима. Због тога што су јони веома велики ( $> 0,084$  nm) хидролиза у раствору не постаје приметна док се не постигне доста висока вредност рН.

Постојећи литературни подаци о хидролизи Y(III)-јона углавном су добијени потенциометријским и спектрометријским проучавањем итријума заједно са ретким земљама [132 - 140]. Поред тога, у новије време, постепена хидролиза металних јона, може се предвидети квантно – хемијским прорачунима [141].

У овој тези је изучавана хидролиза итријума у хлоридној средини, потенциометријском титрацијом, која омогућава поуздано праћење хидролитичких процеса, изналагање награђених комплекса и одређивање њихових констати стабилности. Током извођења титрација, како би се постигла максимална тачност експерименталних података, посебна пажња је поклањана пречишћавању реагенса. Раствори су припремани тако да не садрже угљен-диоксид а електрохемијска ћелија и стаклена електрода су третиране са посебном пажњом. Поред тога хидролиза је проучавана и ESI MS методом, док су талози Y(III)-хидроксида проучавани дифракцијом x-зрака и помоћу SEM – а. Ради одређивања саства талога урађена је елементарна анализа на угљеник, водоник и азот, док је концентрација итријума одређена на ICP-у.

Константе хидролитичких комплекса Y(III)-јона одређене су потенциометријским титрацијама у  $0,15 \text{ mol dm}^{-3}$  NaCl средини, на температури

$310,0 \pm 0,5$  К. На основу титрационе криве (слика 18.) одређене су рН вредности на којима је отпочело таложење. Како би се што прецизније одредиле ове вредности рН често се користи вредност титрационог параметра уместо запремине, и крива  $a/pH$  крива уместо  $V/pH$  криве (слика 58). На основу тих података су одређене вредности производа растворљивости за сваку посебну концентрацију метала који су дати у табели 11.



**Слика 58.** Одређивање рН вредности на којима отпочиње таложење екстраполацијом платоа на кривој  $a - pH$

Експериментални подаци, који су представљени као зависност хидроксидног броја,  $Z_Y$ , у зависности од рН (слика 20) показују да итријум не подлеже лако хидролитичким реакцијама у поређењу са елементима попут алуминијума или калаја [142]. рН вредности при којима почиње хидролиза зависи од концентрације итријума: са порастом концентрације почетак хидролизе се помера ка нижим вредностима рН. Хидролиза 0,5 mM итријума почиње при рН 6,28, док хидролиза 10 mM итријума наступа већ код рН 5,5.

Ако би се претпоставило да се при хидролизи  $Y(III)$ -јона граде само мононуклеарни комплекси онда  $Z_Y$  треба да зависи само од концентрације водоничних јона али не и од концентрација итријума и све тачке приказане на слици 20 би требало да леже на једној кривој [143]. Како то није случај, може се закључити да  $Y(III)$ -јон гради полинуклеарне комплексе, док се мононуклеарни комплекси појављују углавном у области ниских концентрација и ниских вредности  $Z_Y$ .

Често се дешава да су мононуклеарни комплекси доминантни само на нижим вредностима  $C_M$  и  $Z_Y$ . У таквим случајевима, појединачне криве  $Z_Y = f(pH)$  на различитим  $C_M$  вредностима конвергирају док се не добије „мононуклеарни зид“ [144].

Ограничавајуће концентрација испод које могу да постоје само мононуклеарни комплекси зависе од укупне константе дисоцијације полинуклеарног комплекса који се први формира, тј. бинуклеарног комплекса.

Претпоставља се да мононуклеарни комплекс који се формира има исти број лиганада као и бинуклеарна врста.

Да би мононуклеарна врста  $M(OH)_n$ , имала већу концентрацију него бинуклеарна, мора бити испуњен следећи услов:

$$2[M_2(OH)_n] < [M(OH)_n] \quad (129)$$

Заменом одговарајућих укупних константи стабилности у једначину (129) добијамо:

$$2[M]^2 [OH]^n \beta_{2,n} < [M] [OH]^n \beta_n \quad (130)$$

Одавде се скраћивањем добија:

$$[M] < \frac{\beta_n}{2\beta_{2,n}} \quad (131)$$

Када једначину (131) логаритмујемо, добијамо:

$$\log[M] < \log \beta_n - \log \beta_{2,n} - 0,3 \quad (132)$$

У нашем случају из табеле 12 се може видети да постоје два комплекса, мононуклеарни и бинуклеарни, који имају исти број лиганада. То су  $Y(OH)_2$  са константом стабилности  $\log \beta_{1,2} = -16,42$  и  $Y_2(OH)_2$  са константом стабилности  $\log \beta_{2,2} = -14,23$ . Заменом ових вредности у једначини (132) добијамо:

$$\log [Y] < -16,42 - (-14,23) - 0,3 = -2,49$$

или  $[Y] < 3,24 \cdot 10^{-3} \text{ mol dm}^{-3}$ . Одавде можемо закључити да се у растворима чија је концентрација  $Y[III]$ -јона мања од  $3,24 \cdot 10^{-3} \text{ mol dm}^{-3}$  могу наћи само мононуклеарне врсте.

**Мононуклеарне врсте:** Уколико  $Z_M$  не зависи од концентрације метала  $C_M$ , већ само од  $[H^+]$ , може се закључити да су само мононуклеарне врсте присутне у раствору. Ово може да се види из следећих једначина:

$$Z_M = \frac{\sum q\beta_{1,q} [M^{z+}] [H^+]^q}{C_M} \quad (133)$$

$$C_M = \sum \beta_{1,q} [M^{z+}] [H^+]^q \quad (134)$$

Комбинацијом једначина (133) и (134) добијамо:

$$Z_M = \frac{\sum q\beta_{1,q} [H^+]^q}{\sum \beta_{1,q} [H^+]^q} \quad (135)$$

где је  $[H^+]$  једина независна променљива од које зависи  $Z_M$ .

Када је присутна само једна врста, очитана промена  $Z_M / (pH)$  требало би да буде представљена кривом која је конструисана из једначине (135),

$$\frac{\beta_{1,q}}{[H^+]^q} = \frac{Z_M}{q - Z_M} \quad (136)$$

уколико је изабрана исправна вредност за  $q$ . Вредност  $\beta_{1,q}$  се лако процењује из рН на  $Z_M = q/2$ :

$$\log \beta_{1,q} = q(\log[H^+])_{Z_M=q/2} \quad (137)$$

Уколико су две мононуклеарне врсте присутне, вредност  $q$  за почетне врсте може бити одређена из графика  $\log Z_M$  према  $\log[H^+]$ . На ниским вредностима  $Z_M$ , где допринос друге врсте треба да буде мали, нагиб криве треба да буде први извод једначине (136):

$$\frac{d \log Z_M}{d \log[H^+]} = -q + Z_M \quad (138)$$

Уколико се почетни део криве  $Z_M$  - рН поклапа са кривом која је израчуната према једначини (136) за почетне врсте, при повећању рН, јавиће се позитивна девијација ( $\Delta Z_M$ ) посматране  $Z_M$  вредности, која представља допринос друге хидролитичке врсте. За случај само две мононуклеарне врсте,  $\Delta Z_M$  је повезан са  $\beta_{1,q}$  и  $q$  за другу врсту преко

$$\Delta Z_M = \frac{\beta_{1,q}(q - Z_M)}{[H^+]^q} \quad (139)$$

Овај израз може да се користи за одређивање вредности  $\beta_{1,q}$  и  $q$  за другу врсту, из разлике двеју кривих.

**Полинуклеарне врсте:** Ако  $Z_M$  поред тога што зависи од рН зависи и од концентрације метала  $C_M$ , може се претпоставити да су у раствору поред мононуклеарних присутне и полинуклеарне врсте опште формуле  $M_p(OH)_q$ . Уколико се криве померају према нижим вредностима рН када концентрација метала расте и не показују тенденцију да конвергирају према једној криви на нижим вредностима  $C_M$  и  $Z_M$ , онда су полинуклеарне врсте доминантне. Често се догађа да су криве формирања скоро истог облика и распоређене у таквом облику да могу да буду суперпониране у једну криву која се добија наношењем  $Z_M / \log(C_M/[H]^t)$ . Експонент  $t$  је константа која се добија са графика. Овакав случај указује да или једна полинуклеарна врста доминира, са  $t = q/(p-1)$ , или да постоје две или више важних врста које имају исте вредности  $p/q$  тако да све могу бити представљене формулом  $M_p(OH)_{(p-1)t}$ .  $Z_M$  и однос  $C_M/[H]^t$  постају функције једне променљиве,  $u = [M^{z+}] / [H]^t$ :

$$Z_M = \frac{\sum q\beta_{p,q}u^{p-1}}{\sum p\beta_{p,q}u^{p-1}} \quad (140)$$

$$\frac{C_M}{[H^+]^t} = \sum p\beta_{p,q} u^{p-1} \quad (141)$$

Одавде следи да је  $Z_M$  функција само  $\frac{C_M}{[H^+]^t}$ .

У најпростијем случају, уколико је вредност за  $t$  добро изабрана, само један производ хидролизе треба да се поклопи са кривом  $Z_M - C_M/[H^+]^t$ . Формула за  $t$  може бити изведена из следећих карактеристика:

(1) Вредност  $t$  износи  $q/(p-1)$ .

(2) Максимална вредност  $Z_M$  као  $C_M/[H^+]^t$ , расте уколико расте  $q/p$ .

(3) Зависност  $Z_M$  од  $[H^+]$  када је  $C_M$  константна, или од  $C_M/[H^+]^t$ , је добијена из следећих једначина:

$$\left( \frac{\partial \log Z_M}{\partial \log [H^+]} \right)_{C_M} = - \frac{q - pZ_M}{1 + pZ_M/t} \quad (142)$$

$$\frac{\partial \log Z_M}{\partial \log (C_M/[H^+]^t)} = \frac{q - pZ_M}{t + pZ_M} \quad (143)$$

Када се нацрта график  $Z_M/\log(C_M/[H^+]^t)$ , нагиб при ниским вредностима  $Z_M$  треба да буде  $q/p (= p - 1)$ .

(4) Нагиб криве на половини граничне вредности  $Z_M$ , треба да износи  $(p-1)/(p+1)$ .

Када је формула ових врста одређена, однос  $p$  и  $q$  може бити процењен из односа  $C_M/[H^+]^t$ , када је  $Z_M$  једнака половини своје максималне вредности ( $q/2p$ ):

$$\log \beta_{p,q} = 0,3(p-1) - \log p - (p-1) \log (C_M/[H^+]^t)_{Z_M=q/2p} \quad (144)$$

Уколико су у раствору присутне две или више полинуклеарне врсте, онда криве  $Z_M/pH$  за различите вредности  $C_M$  не морају да се преклопе, или ако су преклопљене, облик кривих који се добије не мора да одговара облику које би имала свака појединачна врста. У том случају:

а) Вредност за  $t$  која даје најбоље преклапање кривих треба да буде приближна просечној вредности  $q/(p-1)$  за врсте које су присутне у раствору.

б) Вредност за  $t$  које показује најбоље преклапање кривих при ниским вредностима  $Z_M$  треба да одговара односу  $q/(p-1)$  за производ на почетку хидролизе.

г) Вредност извода  $(\partial \log Z_M / \partial pH)_{C_M}$  на ниским вредностима  $Z_M$  требала би да буде већа или једнака  $q$  за производе на почетку хидролизе.

д) Извод из једначине (142) која важи само за један производ хидролизе може

бити искоришћен за процену вредности  $p$  и  $q$  при средњој вредности  $Z_M$ . Уколико је  $Z_M = q/2p$ , једначина (142) се своди на:

$$\left( \frac{\partial \log Z_M}{\partial \log pH} \right)_{C_M, Z_M=q/2p} = \frac{q}{p+1} \quad (145)$$

ђ) И на крају, максимална вредност  $Z_M$  не може да прекорачи највећу вредност  $q/p$  врста које су присутне у раствору. Ови услови би требало да буду довољни како би се одредили приближни састави доминантних полинуклеарних производа хидролизе.

Анализом кривих формирања ( $Z_Y / pH$ ) које су дате на слици 20, а на основу претходно наведених услова, претпостављено је постојање полинуклеарних комплекса. Са криве је одређен максимални хидроксилни број ( $Z_M = 0,5$ ). Такође, из овог графика може да се одреди и константа стабилности комплекса  $Y(OH)^{2+}$ . Ово се врши тако што се у графику криве формирања изврши екстраполација на апсцису са половине масималне вредности  $Z_Y$  сагласно једначини (137). Тако је за врсту,  $Y(OH)^{2+}$ , екстраполацијом на ординату одређена вредност  $\log \beta_{1,-1} = 7,48$ . Екстраполација је рађена на кривој која је добијена титрацијом најниже концентрације итријума (0,5 mM).

Како се са порастом концентрације итријума у раствору, хидролитичке криве померају ка нижим вредностима рН, то се из разлике њихових вредности могу израчунати константе стабилности за хидролитичке комплексе које садрже још једну ОН - групу. Допринос  $\Delta Z_M$  за врсту  $\log \beta_{1,-2}$  износи 0,055, како је приказано на слици 59. Заменом у једначини (136) добијамо:  $0,055 = \frac{\beta_{1,q}(q - Z_M)}{[H^+]^q}$ . Одавде је израчуната вредност константе стабилности хидролитичког комплекса  $Y(OH)_2^+$  ( $\log \beta_{1,-2} = -15,90$ ).

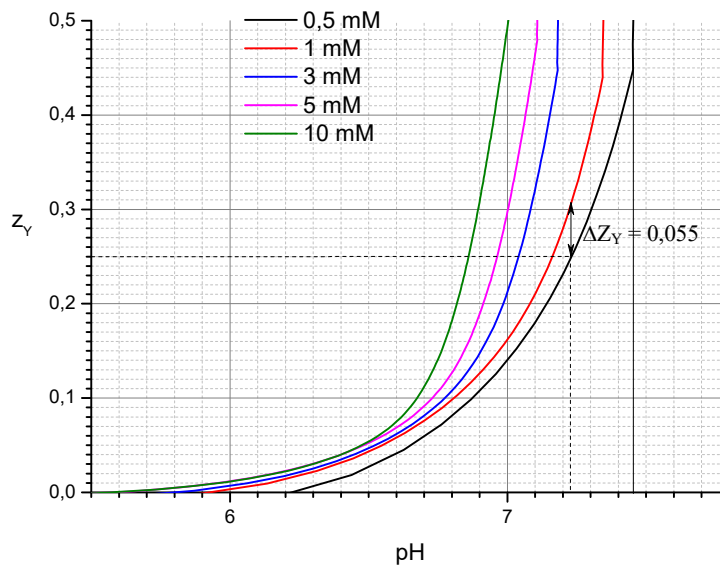
Ова израчунавања су узета условно и као полазна основа за даља израчунавања, пошто је закључено да се из скоро паралелног распореда кривих са дијаграма формирања у раствору не налазе само момонуклеарне врсте. Такође, може да се претпостави да у раствору имамо и више од две просте врсте.

У нашем случају криве не могу да се суперпонирају ни за једну вредност  $q/(p-1)$ . Такође из нагиба кривих се може видети да са порастом концентрација расте и количина полинуклеарних врста које се налазе у раствору.

На нижим вредностима  $Z_M$  нема стварања полинуклеарних комплекса пошто је нагиб кривих испод један (0,3 до 0,6).

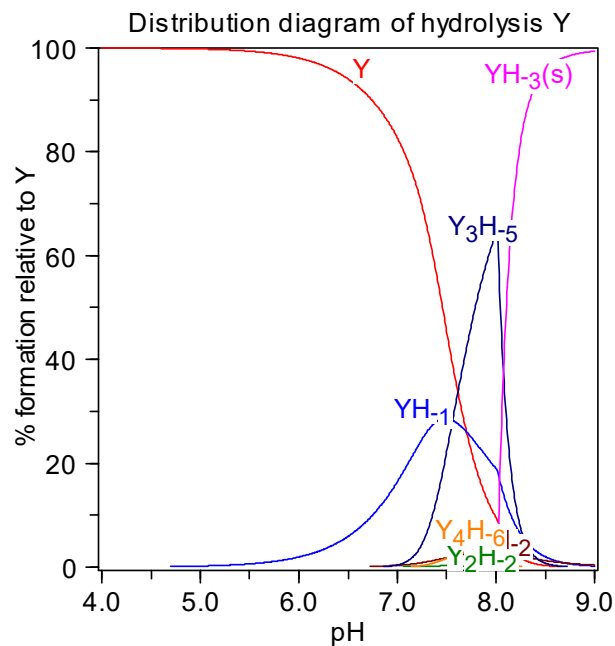
Нагиби на половини вредности  $Z_M = q/2p$  треба да буду 0,5, 0,67, 0,75 итд. Али како се то не добија, значи да не постоје врсте  $Y_2(OH)_2$ ,  $Y_3(OH)_3$  итд.

$Z_Y$  вредност итријум-хидроксида не може да прекорачи  $q/p = 0,5$ , што значи да не могу постојати врсте попут  $Y_2(OH)_5$ , или врсте са више од пет хидроксилних група у бинуклеарном молекулу или  $Y_3(OH)_7$  и више хидроксилних група у тринуклеарном молекулу,  $Y_4(OH)_9$  и више од девет хидроксилних група у тетрануклеарном молекулу...



Слика 59. Допринос  $\Delta Z_M$  за врсту  $Y(OH)_2$

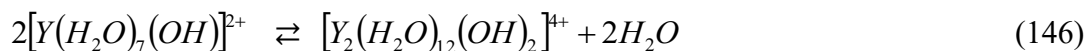
Састав хидролитичких комплекса и њихове констате стабилности су израчунате на начин који је описан у поглављу 4.1. Ове вредности су дате у табели 12, а на основу њих је конструисан дијаграм дистрибуције приказан на слици 60. Са дијаграма се може видети да хидролиза итријума почиње на  $pH \sim 5$ , када се гради комплекс који има састав  $Y(OH)^{2+}$ , а који достиже максимум од 30 % на  $pH 7,5$ .  $Y_3(OH)_5^{4+}$  је доминантни комплекс који почиње да се формира на  $pH 7$  и достиже максимум од 60 % на  $pH 8$ . Поред ових комплекса формирају се и комплекси:  $Y_2(OH)_2^{4+}$ , и  $Y_4(OH)_6^{6+}$  и  $Y(OH)_3$  али је њихова заступљеност у раствору мала. Појава талога  $Y(OH)_3$  почиње на  $pH 8$  што је у складу са резултатима које су добили Бидерман и Либерато (Biedermann, Liberato) [145].



Слика 60. Дистрибуциони дијаграм хидролитичких комплекса  $Y(III)$ -јона у  $0,15 \text{ mol dm}^{-3} \text{ NaCl}$  на  $310,0 \pm 0,5 \text{ K}$



Формирање бинуклеарног комплекса  $[Y_2(OH)_2]^{4+}$  почиње на рН око 7 са достизањем максималне концентрације на рН  $\sim 8$ . Како се формирање овог комплекса врши у истој рН области као и  $[Y(OH)]^{2+}$ , може се претпоставити да димер настаје полимеризацијом мономера према реакцији:



Константа димеризације из претходне реакције се може израчунати по формули:

$$\log K_d = \log \beta_{2,-2} - 2 \log \beta_{1,-1} \quad (147)$$

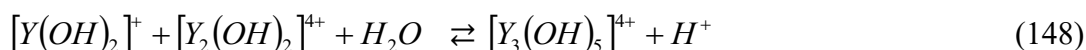
Када заменимо вредности у једначину (147) добијамо:

$$\log K_d = -14,23 - 2 \cdot (-7,7) = 1,17$$

Концентрација димера у односу на мономер на истој рН је знатно мања, па се може закључити да је димеризација спор процес. Веза између два Y(III)-јона у комплексу је остварена преко две мостне ОН групе као што је случај код алуминијума [146, 147].

У воденом раствору Y(III)-јон је октахидрат са асиметрично распоређеним Y-O везама чије су средње вредности растојања 0,2366 nm [148]. Такође и у другим радовима се Y(III)-јон помиње као октахидрат  $[M(H_2O)_8]^{3+}$  [149 - 151]. У поређењу са другим јонима лантанида, итријум(III)-јон је већи и има малу киселост. У раствору је хидратисан са осам молекула воде који заузимају искривљену тригонално призматичну геометрију.

Комплекс  $[Y_3(OH)_5]^{4+}$  је доминантан у области рН  $\sim 8$  и гради се истовремено када и комплекс  $[Y_2(OH)_2]^{4+}$ , што указује да највероватније настаје реакцијом диола  $[Y(OH)_2]^+$  и димера  $[Y_2(OH)_2]^{4+}$ :



или реакцијом триола  $[Y(OH)_3]$  и димера  $[Y_2(OH)_2]^{4+}$ :



Даља полимеризација иде споро при чему се формира  $[Y_4(OH)_6]^{6+}$  који може да настане реакцијом тримера  $[Y_3(OH)_5]^{4+}$  са  $[Y(OH)]^{2+}$ :

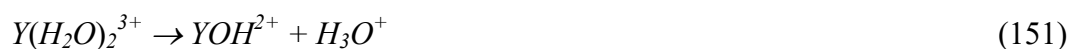


Из изложеног се види да је мономер  $[Y(OH)]^{2+}$  доминантан при нижим областима рН (4,5 – 7,5) јер слабо ступа у реакције са другим јонима. Насупрот њему диол  $[Y(OH)_2]^+$  и димер  $[Y_2(OH)_2]^{4+}$  ступају у реакције градећи тример који је доминантан у рН области око 8, при чему се њихове концентрације брзо смањују чиме се може објаснити њихов мали молски удео у раствору.

### 5.1.1. Проучавање хидролизе Y(III)-јона ESI MS техником

Водени раствори Y(III)-јона (итријум-хлорида) су снимани у позитивном и негативном моду при разчитим напонима на конусу (70, 100 и 150 V). Спектар узорка од  $1 \text{ mmol dm}^{-3}$  Y(III)-јона је приказан на слици 21. У табели 14 су дате врсте које су нађене у спектру одакле се види да се њихово наелектрисање кретало од +2 до +4. Ради поређења, у табелу су унете и одговарајуће хидролитичке врсте које су пронађене у раствору потенциометријском титрацијом. Најинтезивнији пик који се опажа у спектру има вредност  $m/z$  92,1 који потиче од тримера са формулама:  $[\text{Y}_3\text{O}(\text{OH})_3 \cdot (\text{H}_2\text{O})_2]^{4+}$ ,  $[\text{Y}_3\text{O}(\text{OH})_3 \cdot (\text{H}_2\text{O})_2]^{4+}$ ,  $[\text{Y}_3(\text{OH})_4\text{Cl}]^{4+}$  и  $[\text{Y}_3\text{O}(\text{OH})_2\text{Cl} \cdot \text{H}_2\text{O}]^{4+}$ . Следећи по интезитету представља пик са вредношћу  $m/z$  56,9. Овај пик потиче од тетрамерних јона са високим наелектрисањем:  $[\text{Y}_4(\text{OH})_4(\text{H}_2\text{O})_2]^{8+}$ ,  $[\text{Y}_4(\text{OH})_2\text{Cl}_2]^{8+}$  и  $[\text{Y}_4(\text{OH})_3\text{ClH}_2\text{O}]^{8+}$ . Детектовање јона са високим наелектрисањем није немогуће узимајући у обзир да су добијени снимањем спектра из водених раствора, јер вода због своје високе полатности (дијелектрична константа 78,54) стабилише високо наелектрисање [152].

Јони који се налазе у спектру добијеном ESI MS техником могу се знатно разликовати од оних који се детектују у раствору због различитих хемијских реакција десолватисаног јона и неутралних атома на путу до анализатора маса. Ови ефекти су углавном јон-молекул, пренос наелектрисања и фрагментација јона. [153]. За разлику од малих јона алкалних метала који су стабилни и прелазе у гасну фазу без промена, вишеструко нелектрисани јони метала јаче солватизују и уклањање свих молекула растварача узрокује сепарацију наелектрисања:



На изглед спектра могу да утичу и различите врсте пертурбација које се могу јавити приликом снимања спектра. У раствору се могу јавити пертурбације које су повезане са формирањем хидролитичких агрегата у капљици, ефикасношћу преноса капљице у гасну фазу (која зависи од односа радијуса капљице и њене површинске ефикасности) и термалним разлагањем полимера [154]. Такође, испаравањем капљице, мења се њена концентрација у зависности од рН, температуре и јонске јачине [155].

#### *Идентификација катјонских врста*

Експериментални услови (дати у поглављу 2.3.5) за ESI-MS снимање су оптимизовани у односу на капиларни и екстракциони напон. Масени спектри раствора који су снимани у рН опсегу од 3,80 до 7,11 изгледају слично. Најинтезивнији сигнал на свим спектрима (који су снимани на различитим рН вредностима) има вредност  $m/z$  92. Кластер сигнала се јавља на  $m/z$  92-93,4 а број пикова овог кластера варира са променом рН. Сигнали из овог кластера се могу приписати низу комплекса који садрже  $\text{Y}_3\text{O}$  и  $\text{Y}_4\text{O}$  језгра. Број хлоро лигананда у овим језгрима се смањује са повећањем рН. Интензивни сигнал на  $m/z$  57 се не може једнозначно одредити због чињенице да  $(\text{OH})_2^{2-}$  и  $\text{O}(\text{H}_2\text{O})_2^{2-}$  одговарају идентичним  $m/z$  вредностима и показују идентичну изотопску дистрибуцију. Највероватнија формула комплекса која се може повезати са овим сигналом је  $[\text{Y}_4(\text{OH})_2\text{Cl}_2]^{8+}$ , али овај сигнал такође одговара и комплексу који може бити формулисан као  $[\text{Y}_4\text{O}(\text{H}_2\text{O})\text{Cl}_2]^{8+}$ . Језгра комплекса на вишим вредностима рН

садрже хлоридне јоне што се види преко изотопског раздвајања сигнала. Остали сигнали који су пронађени у позитивном моду не прелазе 20% интензитета најинтезивнијег пика. Идентификоване катјонске врсте итријумових комплекса су наведене у табели 14. Опште формуле за све идентификоване комплексе могу бити представљене као  $Y_xO_y(OH)_zCl_u \cdot nH_2O$ , где су:  $x=3,4$ ;  $y=1$ ;  $z=1-5$ ;  $u=1,2$  и  $n=1-2$ . Ови комплекси су многоструко позитивно наелектрисани и њихово наелектрисање се креће до +4. Количина воде у комплексима варира од 1 до 3 молекула што може бити представљено формулама  $[Y_3O(OH)_2Cl(H_2O)]^{4+}$  и  $[Y_3O(OH)_2Cl(H_2O)_2]^{4+}$ .

#### *Идентификација анјонских врста*

Генерално, катјонски и анјонски спектри не показују било какве сличности у испитиваним  $m/z$  интервалима. За разлику од катјонских, анјонски спектри показују бројне линије у оквиру целог интервала  $m/z$  50 - 500 Da. Напон на конусу значајно утиче на изглед спектра на свим испитиваним рН вредностима. Овај утицај је нарочито изражен при ниским рН вредностима ( $pH = 2,63$ ), док је на вишим рН вредностима ( $pH = 4,83$  и  $6,11$ ) утицај релативно слабији. Чиста основна линија са добро раздвојеним линијама и са највећим бројем сигнала који су већи од 20 % добијена је при напону на конусу од 150 V. У табели 15 су дате хидролитичке врсте које се појављују у спектрима у зависности од рН раствора и напона на конусу. У зависности од рН вредности раствора изглед спектра је веома различит. За разлику од катјонских спектра, у анјонским спектрима преовлађују моно и двоструко наелектрисани јони. Као и код катјонских спектра и код анјонских YO комплекса има највише, а такође се језгро  $Y(OH)_z$  јавља као доминантно. Одавде се може закључити да катјонски и анјонски ESI масени спектри  $Y(III)$ -јона садрже различите моно и полинуклеарне комплексе који имају  $Y1 - Y4$  језгра са различитим бројем хлоро и хидроксо лиганда. Катјонски лиганди се јављају као вишеструко наелектрисани са преовлађујућим +4 наелектрисањем, док су анјонски углавном моно и двоструко наелектрисани.

### **5.1.2. Дискусија резултата анализе талога итријум-хидроксида**

#### *Елементарна анализа чврстих узорка*

На основу података добијених елементарном анализом и помоћу ICP-а (приказаних у табели 7) израчунати су молски удели анализираних супстанци тако што су процентни састави појединих елемената подељени са њиховим атомским масама. Код узорка добијеног таложењем у аутоклаву молски однос елемената је износио: 1: 4,016 : 5,039 за итријум, кисеоник и водоник. Пошто кисеоник и водоник, у овом талогу, могу да буду само у облику воде или хидроксилног јона то је водећи рачуна о неутралности комплекса нађена формула талога као  $Y(OH)_3 \cdot H_2O$ . На исти начин је одређена и формула једњења које је таложено помоћу урее. Дењељем процентног састава елемената дошло се до односа: 1 : 5,454 : 4,146 : 1,019 за итријум, кисеоник, водоник и угљеник. Угљеник је у овом случају могао бити везан само у облику карбоната (или евентуално бикарбоната), кисеоник у облику хидроксида, воде и карбоната а водоник у облику хидроксида и воде. Како однос елемената у талогу нису цели бројеви они су помножени са два и добијен је следећи однос: 2 : 10,908 : 8,292 : 2,039 за итријум, кисеоник, водоник, и угљеник. На основу ових односа претпостављена је формула  $Y_2(OH)_2(CO_3)_2 \cdot 3H_2O$ . Обе формуле су накнадно проверене и њихов изос је дат у табели 7 у колонама које поред

назива елемената носе ознаку „calc“. Процент азота који се јавља у вредостима које су добијени елементарном анализом је врло мали и вероватно потиче од онечишћења у раствору.

#### *Рентгенска анализа праха*

Подаци о дифракцији  $x$ -зрака на исталоженем  $Y(III)$ -хидроксиду (слике 31 и 32), који су добијени таложењем хидротермалном методом указују да производ може бити индексан као чиста хексагонална фаза  $Y(OH)_3$ , (просторна група:  $R\bar{6}3/m$ ) према станарду JCPDS 83-2042. Не постоји померање пикова нити се појављује друга фаза што указује на високу чистоћу  $Y(OH)_3$  производа [116].

#### *Електронска микроскопија*

Слике SEM –а (слике 28 и 29 ) показују да начин таложења и врста таложног средства утичу на изглед талога, као и на врсту и величину честица које се добијају. Таложењем помоћу натријум-хидроксида добија се талог који има агломерате величине од неколико десетина до неколико стотина микрометара. Насупрот томе, хидротермалним таложењем помоћу истог таложног средства добијају се униформне честице игличастог облика дужина 3-8  $\mu m$  и дијаметра до пола микрона, које су релативно хаотично распоређене. На појединим деловима слике се виде одређена подручја која немају јасно дефинисан облик што се може тумачити заосталим делом таложног средства као последица недовољног испирања талога.

#### *Инфрацрвена спектроскопија*

Инфрацрвени спектар талога итријума-хидроксида који је добијен хидротермалним таложењем приказан је на слици 34. Спектар показује оштар апсорпциони пик на  $3600\text{ cm}^{-1}$  и широку траку на  $3300\text{ cm}^{-1}$  због ОН истежућих вибрација, слабе траке због савијајућих ОН вибрација на  $1630$ ,  $1530$  и  $1390\text{ cm}^{-1}$ . Широка трака због  $Y-OH$  савијајућих вибрација на  $1000$  и  $740\text{ cm}^{-1}$  и  $Y-O$  истежуће апсорпције има вредности на око  $550$  и  $480\text{ cm}^{-1}$ . Ови подаци су у складу са литературним подацима за итријум-хидроксид [156]. Промена инфрацрвеног спектра талога са повећањем температуре у опсегу од  $333\text{ K} - 1373\text{ K}$  је приказана на слици 36. Повећање температуре до  $523\text{ K}$  не утиче значајно на изглед спектра. На овој температури траке на  $1000\text{ cm}^{-1}$  и  $700\text{ cm}^{-1}$  постају интнезивније. Изнад те температуре трака на  $3600\text{ cm}^{-1}$  нестаје. У исто време се јављају две траке између  $450\text{ cm}^{-1}$  и  $650\text{ cm}^{-1}$ . Са даљим повећањем температуре, трака која се налази око  $1000\text{ cm}^{-1}$  се дели на три траке, док траке које потичу од  $Y-O$  апсорпције на  $500$  и  $570\text{ cm}^{-1}$  постају оштрије.

На слици 35 је приказан инфрацрвени спектар талога добијеног таложењем са уреом. Апсорпционе траке које су поцепане на  $1520$  и  $1400\text{ cm}^{-1}$  и вишеструке траке које се налазе између  $1090$  и  $690\text{ cm}^{-1}$  нам указују на формирање базног карбоната [157]. Траке на  $1085\text{ cm}^{-1}$  и  $3390\text{ cm}^{-1}$  се могу приписати истежућим и савијајућим осцилацијама хидроксилне групе.

#### *Термогравиметријска анализа итријум-хидроксида (TGA)*

Састав талога се може одредити на основу података добијених помоћу ICP-а или на основу губитка масе и састава остатка итријум-хидроксида. Састав полазног једињења, који је израчунат на основу података са ICP-а је  $Y(OH)_3 \cdot 1,7H_2O$ . Међутим, када се израчуна састав полазног једињења на основу TG података

претпостављајући да је  $Y_2O_3$  крајњи производ, садржај адсорбоване воде у  $Y(OH)_3$  је мањи од једног мола.

За разлику од дехидратације  $Y(OH)_3$  који је добијен таложењем помоћу  $NaOH$ , дехидратација хидратисаних итријумових једињења која се помиње у литератури је углавном континуална, без могућности да се изолује  $YO(OH)$  као међупроизвод [158 - 160]. У оваквим случајевима на основу само термоаналитичких података није могуће одредити све фазне прелазе који би требали да се одвијају истовремено са разградњом једињења [161].

На основу елементарне анализе  $Y(III)$ -хидроксида, као и на основу резултата који су добијени помоћу ИСП-а одређен је процентуални састав елемената ( $Y$ ,  $H$ ,  $C$  и  $N$ ). Рачунским путем се дошло до најприближнијих формула. Овим поступком је нађено да се хидротермалним поступком добија талог који има формулу  $Y(OH)_3 \cdot H_2O$ . Добијена формула се доста слаже са ТГ анализом, у којој је добијен сличан резултат са том разликом што она даје састав талоба који садржи мање од једног мола воде. Претпостављена формула хидроксида који је добијен помоћу урее је  $Y_2(OH)_2(CO_3)_2 \cdot 3H_2O$  што се слаже са термогравиметријском анализом која предвиђа смешу два једињења. Рентгенска анализа овај талог види као аморфни, док се помоћу електронског микроскопа виде само монолитни делови без посебне структуре.

На основу добијених података рентгенске анализе, ТГА и електронског микроскопа може се закључити да таложење итријум-хидроксида хидротермалном методом даје кристални талог игличастиг облика дужине 3-8  $\mu m$  и пречника око 0,5  $\mu m$ . Насупрот овом поступку, таложење помоћу урее доводи до стварања мешовитог талоба итријум-хидроксида и итријум-карбоната који се на рентгену види као аморфни талог.

## 5.2. Комплексирање $Y(III)$ -јона

Испитивано је комплексирање  $Y(III)$ -јона са ДТРА потенциометријском титрацијом у хлоридној средини. На исти начин су одређене и констате дисоцијације саме ДТРА. За испитивање су изабрани услови који одговарају физиолошким условима ( $\mu = 0,1 mol dm^{-3} NaCl$ ,  $T = 310,0 \pm 0,5 K$ ). Ради потпунијег увида у систем комплексирања проучавани су и ESI MS спектри комплексирања итријума са ДТРА.

Комплексирање  $Y(III)$ -јона ципрофлоксацином је испитивано потенциометријским титрацијама при изабраним условима ( $\mu = 0,1 mol dm^{-3} NaCl$ ,  $T = 310,0 \pm 0,5 K$ ).

Помоћу одговарајућих математичких метода и компјутерских програма одређени су састав и констате стабилности комплекса који су награђени у раствору.

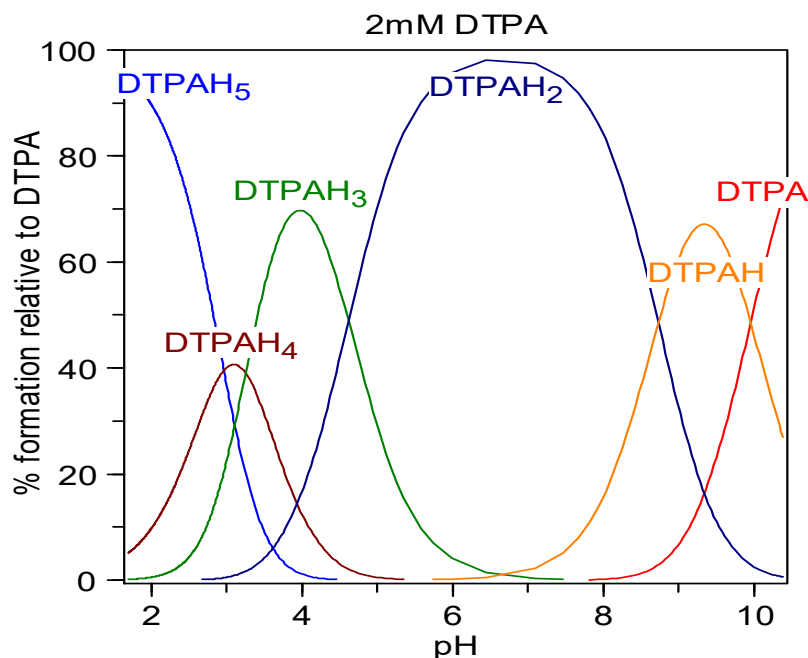
### 5.1.4. Протоновање ДТРА анјона

Константе протоновања ДТРА анјона су одређене потенциометријским титрацијама у  $0,15 mol dm^{-3} NaCl$  средини на температури  $310,0 \pm 0,5 K$ . Концентрације ДТРА су износиле 1 и 2  $mmol dm^{-3}$ . Резултати потенциометријских титрација су приказани на слици 37 као зависност титрационог параметара од рН раствора. Иако се очекује степенаста крива са пет прелаза, на кривој се види један прелаз.

На слици 53 је приказана зависност средњег протонског броја  $\bar{n}_H$  ДТРА од рН за претходно наведене концентрације. Са слике се може видети да се криве протоновања за различите концентрације ДТРА поклапају, као и да постоји плато на вредности од  $\bar{n}_H=2$  између рН 6 и 8. Максимална вредност протонског броја је 5.

Помоћу рачунарског програма HYPERQUAD 2006 израчунате су константе протоновања и њихове вредности су дате у табели 17. Дистрибуциони дијаграм ДТРА концентрације  $2,0 \text{ mmol dm}^{-3}$  у области рН вредности од 1,5-11 приказан је на слици 61.

На слици 61 се може видети свих пет протонисаних и један депротонисани облик ДТРА. На нижим рН вредностима, до рН 3 као доминантан облик јавља се молекулски облик,  $H_5DTPA$ . Између рН 3 и 4 доминантан је облик  $H_3DTPA$ .  $H_2DTPA$  се налази у шороком интервалу рН од 3 до 11 и доминантан је у области рН од 5,5 до 8,5.  $HDTPA$  је доминантан на рН 9, док се потпуно депротонисани облик ДТРА јавља после рН 8 и доминантан је на рН већим од 10,5. Са слике 61. се види да са порастом рН вредности долази до постепене депротнизације  $H_5DTPA$ .



Слика 61. Дистрибуциони дијаграм ДТРА у  $0,15 \text{ mol dm}^{-3} \text{ NaCl}$  на  $310,0 \pm 0,5 \text{ K}$

### 5.2.2. Комплексирање Y(III)-јона са ДТРА

Константе стабилности комплекса Y(III)-ДТРА система одређене су у  $0,15 \text{ mol dm}^{-3} \text{ NaCl}$  средини на  $310,0 \pm 0,5 \text{ K}$ . Концентрацијски однос Y(III):ДТРА је износио 1 : 1 и 1 : 2. Резултати су приказани у облику титрационих кривих на слици 38. Са слике се види да обе криве имају исти облик. Плато се јавља на вредности титрационог параметра  $\bar{a} = 0$  при рН вредности између 4 и 10. На слици 54 је дата зависност средњег лигандног броја  $\bar{n}$  од логаритма негативне концентрације ДТРА у раствору. И овде се криве поклапају тако да имамо само један плато када је вредности средњег лигандног броја један.

Бјерумовом методом се са графика може одредити вредност константе стабилности комплекса YDTPA тако што се са половине максималне вредности графика  $\bar{n}_L / \log[DTPA]$  изврши интерполација на апсцису [162]. Ова метода се заснива на следћим односима:

$$\bar{n} = \frac{[ML]}{C_M} \quad \text{и} \quad 1 - \bar{n} = \frac{[M]}{C_M} \quad (152)$$

Одакле се добија:

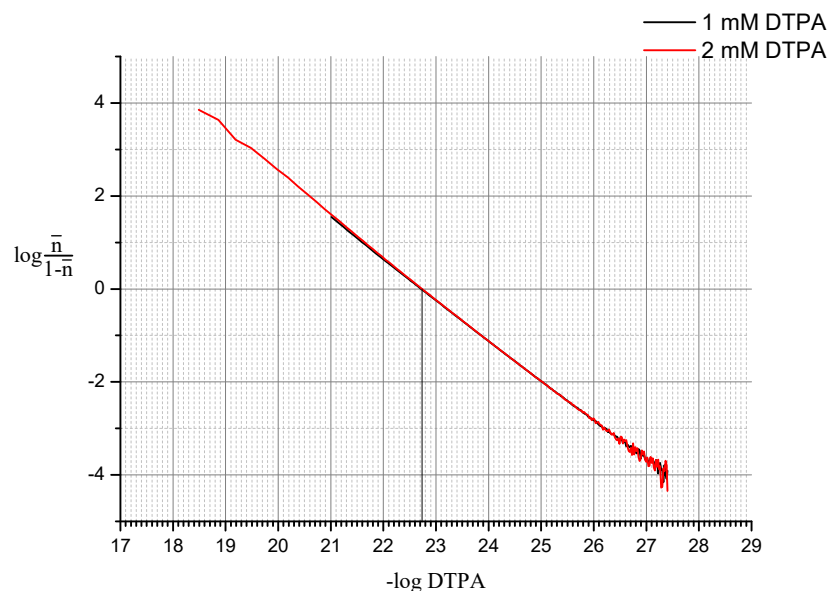
$$\log \frac{[ML]}{C_M} = \log \frac{\bar{n}}{1 - \bar{n}} = \log K + \log[L] \quad (153)$$

За вредност  $\bar{n} = 1/2$  добијамо:

$$\log K = -\log [L] \quad (154)$$

Други начин за графичко одређивање констате стабилности се заснива на једначини (153) и састоји се у цртању графика  $\log \frac{\bar{n}}{1 - \bar{n}} / \log[L]$ . Добија се права линија док одсечак на апсциси има вредност  $\log K$ . Уколико се ове методе примене на наш случај, тј. да је  $[L] = [DTPA]$  можемо одредити прву константу за систем Y-DTPA. Обе методе дају вредност за  $\log \beta_{1,0} = 22,72$ . Први случај, када се са слике  $\bar{n}_L / \log[DTPA]$ , је приказан на слици 54.

Одређивање константе стабилности из графика  $\log \frac{\bar{n}}{1 - \bar{n}} / \log[L]$  је приказан на слици 62.

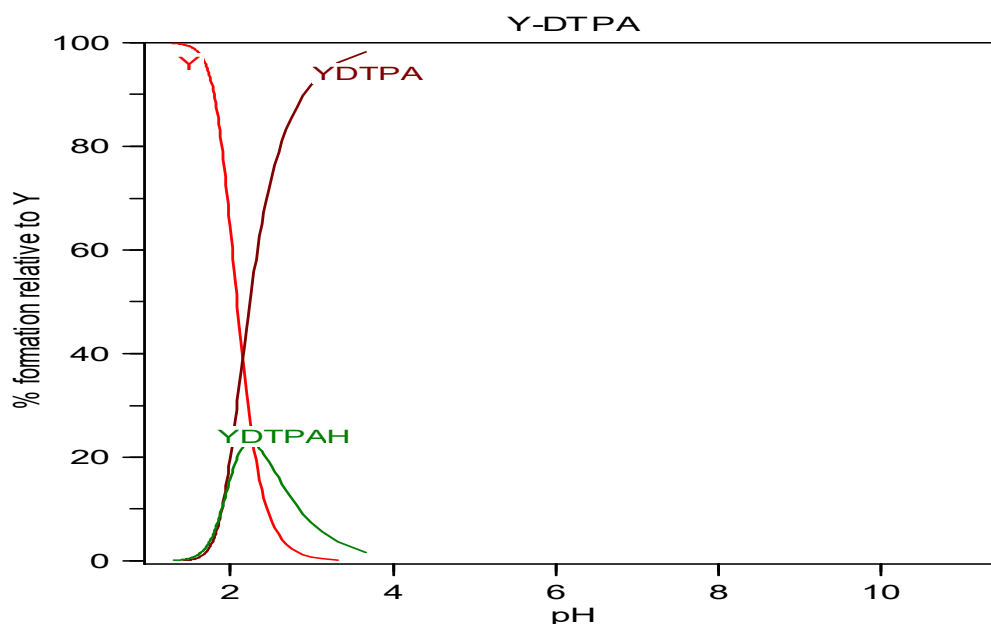


**Слика 62.** Одређивање константе стабилности Бјерумовом методом полуталасног потенцијала,  $\log \frac{\bar{n}}{1 - \bar{n}} / \log[DTPA]$

Друга константа за  $Y(III)$ -HDTPA не може бити процењена јер су разлике између њихових логаритамских вредности мање од 2,8. Због наведеног недостатка при одређивању константи стабилности графичке методе су коришћене само као прелиминарне методе за процену константи. Након прелиминарног одређивања, све константе стабилности у систему  $Y(III)$ -DTPA, су одређене рачунарским путем помоћу програма HYPERQUAD 2006 на начин који је описан у поглављу 4.8.2.

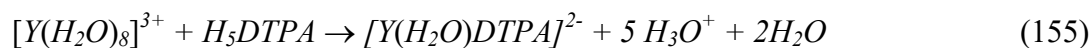
Резултати добијени обраде експерименталних података потенциометријских титрација су приказани у табели 18, одакле се види да постоје само два облика мононуклеарних комплекса: протоновани и депротоновани ( $Y(III)$ -DTPA и  $Y(III)$ -HDTPA), са константама стабилности 22,51 за депротоновани облик и 24,41 за протоновани облик.

На основу добијених резултата, нацртан је дистрибуциони дијаграм приказан на слици 63. Комплекси  $Y(III)$ -DTPA и  $Y(III)$ -HDTPA су идентификовани у оба концентрациона односа. Комплектирање  $Y(III)$  јона почиње на доста ниским рН вредностима, почев од 1,5; с тим што је комплекс  $Y(III)$ -DTPA доминантан и практично једина врста у интервалу рН од 3 до 11. Комплекс  $Y(III)$ -HDTPA се формира у уском интервалу рН од 1,5 – 4 и достиже максимум на рН 2,5, што је само 20% у односу на депротоновани облик.



**Слика 63.** Дистрибуциони дијаграм комплекса  $Y(III)$ -DTPA у  $0,15 \text{ mol dm}^{-3} \text{ NaCl}$  на  $310,0 \pm 0,5 \text{ K}$

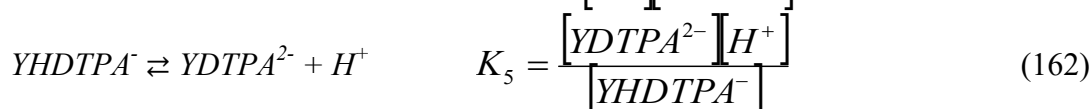
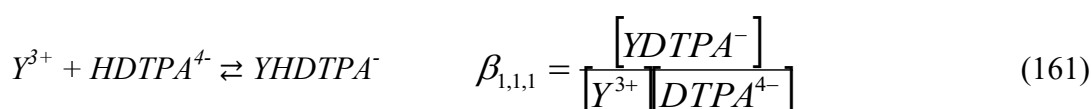
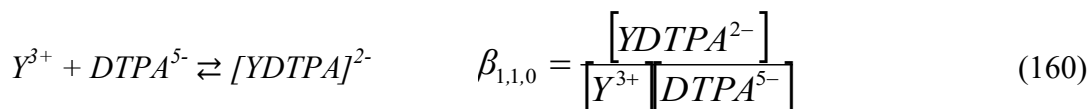
Формирање комплекса YDTPA се дешава на рН вредностима већим од 2 при чему могу да учествују све врсте протоновног, делимично протонваног и депротонваног молекула DTPA. Реакције формирања се могу написати на следећи начин:







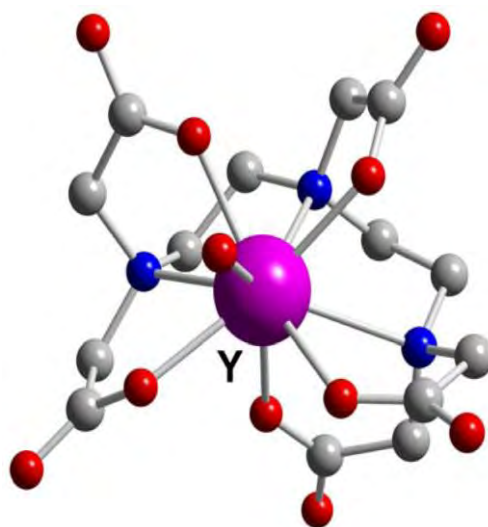
Са друге стране комплекс  $[YHDTPA]^+$  се јавља само у уском опсегу рН вредности око 2 па чак и тада је заступљеност овог облика мала. Ово се може објаснити тиме да  $YHDTPA$  представља интермедијер у стварању коначног депротонваног облика  $YDTPA$ .



Користећи добијене резултате можемо да израчунамо константу формирања депротонваног комплекса:

$$pK_5 = \beta_{1,1,0} - \beta_{1,1,1} - pH = -3,87$$

Базирајући се на Пирсоновој (Pearson) теорији тврдих и меких киселина (HSAB theory), итријум се сматра тврдим киселим јоном. Итријум у комплексу са  $DTPA$  има коорднициони број девет и заузима искривљену тригонално призматичну геометрију која карактерише октадентатне хелаторе са једним молекулом коордноване воде [163]. Структура овог комплекса дата је на слици 64.



**Слика 64.** Структура комплекса  $Y-DTPA$ . Тродимензионални приказ: црвене куглице представљају кисеоничне атоме, плаве – атоме азота, сиве – атоме угљеника

### 5.2.3. Масени спектри смеше Y(III)-јона са ДТРА и ДОТА

Како би се потврдила специјација која је добијена потенциометријским мерењем, извршена су и ESI-MS мерења раствора Y(III)-јона са ДТРА и ДОТА.

Услови снимања маса су дати у поглављу 2.3.7. Прво су снимани масени спектри самих лигананда, а затим и смеше итријум-хлорида и лиганда. Резултати су дати у облику спектра на сликама 39 до 43. У табелама 19 до 22 су дате идентификоване врсте са спектра.

Спектри чисте ДТРА у позитивном и негативном моду се значајно разликују. Спектар добијен у позитивном моду садржи пикове који су груписани у опсегу између 200 и 500 Da. На спектру се опажа молекулски јон са вредношћу 393 Da који је добијен у процесу јонизације:

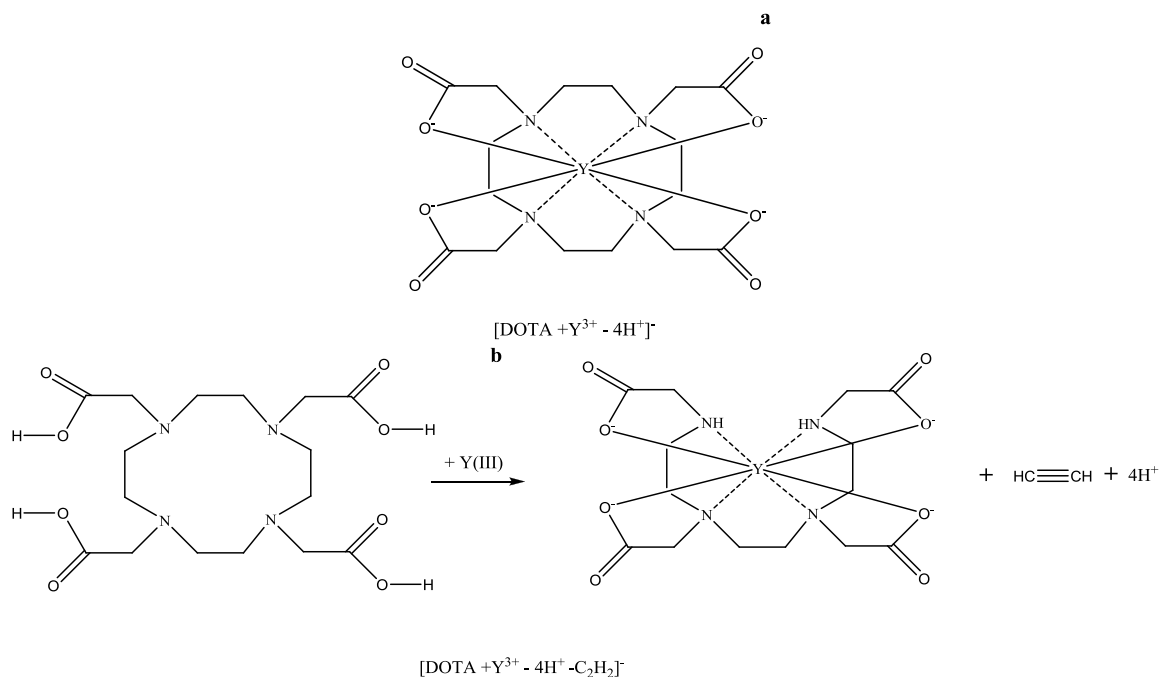


Интезитет овог пика је око 10 % најинтезивнијег пика. Најинтезивнији пикови у спектру (359, 352, 318 и 274 Da) су добијени цепањем молекула ДТРА уз издвајање воде, угљен-диоксида, метана и етина.

Насупрот овом спектру, спектар који је снимљен у негативном моду има потпуно другачији изглед (слика 40). Маса су распоређене по целом опсегу у интервалу од 0 до 1000 Da. У спектру се такође јавља и молекулски јон (393 Da), али је он малог интезитета што је највероватније последица нуклеофилног припајања електрона на централни део молекула. Доминатни пик има вредност 714 Da што се може тумачити димеризацијом молекула ДТРА уз отпуштање четири молекула воде. Такође, пик који има вредност 741 Da је настао димеризацијом молекула ДТРА уз отпуштање молекула амонијака и етина. Иначе, молекули ДТРА трпе вишестуку фрагментацију па тако имамо пикове са вредностима 45 Da и 62 Da, што одговара молекулским масама карбоксилне групе и угљене киселине.

Спектар смеше YCl<sub>3</sub> и ДТРА је знатно простији и на њему се уочавају две групе пикова: око 200 Da и 160 Da. Маса од 200 Da оговара везивању итријума и ДТРА молекула уз губитак молекула угљен диоксида, метана и амонијака ([DTPA + Y<sup>3+</sup> - 5H<sup>+</sup> - CO<sub>2</sub> - CH<sub>4</sub> - NH<sub>3</sub>]<sup>2-</sup>). И други пик са масом од 161 Da одговара истом шаблону цепања са том разликом што се у овом случају губи и молекул воде ([DTPA + Y<sup>3+</sup> - 5H<sup>+</sup> - CO<sub>2</sub> - CH<sub>4</sub> - NH<sub>3</sub> - H<sub>2</sub>O]<sup>2-</sup>). Обе ове врсте потичу од комплекса [Y DTPA]<sup>2-</sup>.

У спектру молекула ДОТА се виде неколико доминантних пикова који потичу од протона који је реаговао са неутралним молекулом (405 Da и 203 Da). Такође може да се претпостави да је молекул ДОТА доста стабилан и да тешко подлеже цепању. Једини интезивнији пик који се може повезати са цепањем молекула ДОТА има вредност 304 Da. Средина тј. ратварач такође има утицај, тако што се на молекул ДОТА везује јон натријума и добија се пик на 427 Da.



**Слика 65.** Структура комплекса итријума са DOTA добијених ESI MS техником. а) приказ јона  $[DOTA + Y^{3+} - 4H^+]^-$  и б) приказ јона добијеног цепањем  $[DOTA + Y^{3+} - 4H^+ - C_2H_2]^-$

Спектар смеше  $YCl_3$  и DOTA не садржи пикове који су се налазили у спектру чисте DOTA што нас наводи на закључак да је  $Y(III)$ -јон у потпуности везан са хелатором. Везивање итријума се одвијало уз отпуштање четири протона при чему је добијен пик на 489 Da. Знатно мањи пик (на 463 Da) је добијен везивањем  $Y(III)$ -јона са DOTA при чему се губи фрагмент етина.

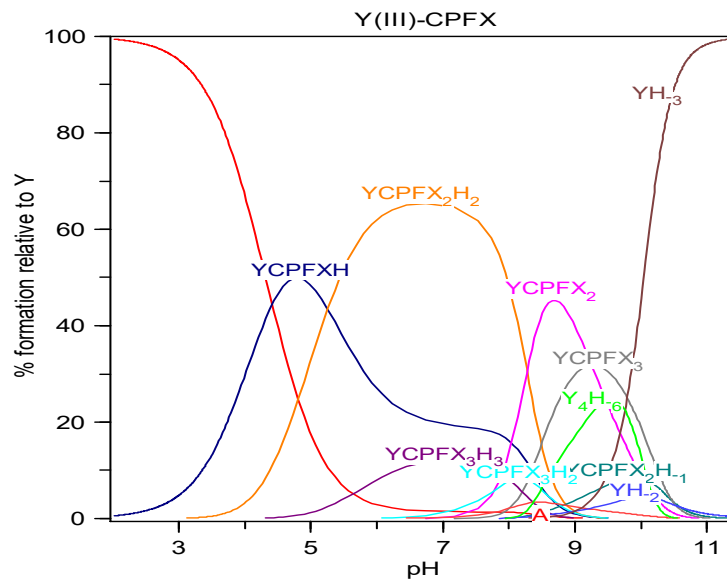
Без обзира на однос  $Y(III)$ -јона и лиганда, који су износили 1 : 1, 1 : 2 и 1 : 3 добијени спектри су потпуно исти.

Највероватније структуре комплекса  $Y(III)$ -јона са DOTA су дате на слици 65.

#### 5.2.4. Комплексирање $Y(III)$ -јона ципрофлоксацином

Комплексирање  $Y(III)$ -јона ципрофлоксацином испитивано је потенциометријском титрацијом при истим условима ( $0,15 \text{ mol dm}^{-3} \text{ NaCl}$ ,  $310,0 \pm 0,5 \text{ K}$ ) као и комплексирање  $Y(III)$ -DTPA. Урађене су три титрације у којима је однос  $Y(III)$ -јона и DTPA износио 1 : 1, 1 : 2 и 1 : 3, а титрационе криве су дата на слици 44.

На слици 44 се види померање титрационих кривих удесно, с тим што је најмање померена крива у којима је однос концентрација  $Y(III)$ -јона и CPFХ износио 1:1, док је највише померена крива где је однос био 1:3. Хоризонтално растојање између титрационих кривих које су добијене приликом титрације чистог ципрофлоксацина и титрације смеше итријума и ципрофлоксацина одговарју количини водоничних јона који се ослободе приликом комплексирања, уколико се у раствору налазе само две врсте јона, протонизовани и депротонизовани облик. На основу графика се могу проценити средњи лигандни бројеви за титрациони систем. Средњи лигандни број расте уколико је однос метала и лиганда већи, тако да је највећи при односу метал : лиганд = 1:3.



Слика 66. Дистрибуциони дијаграм комплекса  $Y(III)\text{-CPFX}$  у  $0,15 \text{ mol dm}^{-3}$   $\text{NaCl}$  на  $310,0 \pm 0,5 \text{ K}$

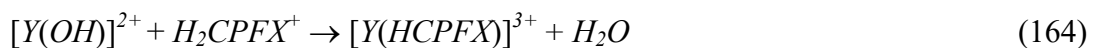
Криве формирања система  $Y(III)\text{-CPFX}$  су дате на слици 55 као зависност средњег лигандног броја од негативног логаритма концентрације ципрофлоксацина. Криве се размимоилазе на самом почетку, при малим вредностима за  $\bar{n}$ . Све три криве имају минимум на рН вредности између 4 и 5 када се формира хидроксилни комплекс. За однос итријума и ципрофлоксацина 1:1 максимална вредност  $\bar{n}$  је приближна јединици што одговара формирању комплекса формуле  $YH_n\text{CPFX}$ . Код односа 1:2 максимална вредност лигандног броја износи 2, што одговара формули  $YH_n(\text{CPFX})_2$ . Максимални лигандни број за однос 1:3 износи 3, што одговара формули  $YH_n(\text{CPFX})_3$ . У овим формулама  $n$  може да има вредности -1, 0, 1, 2 и 3.

На основу добијених вредности константи стабилности нацртан је дистрибуциони дијаграм, приказан на слици 66. Добијени резултати су упоређени са литературним подацима и потврђено је добро слагање.

Систем  $Y(III)$  - ципрофлоксацин није раније проучаван па су константе формирања и специјације први пут урађени у овој тези. Прегледом слике 66 види се да су доминантни комплекси  $[YH\text{CPFX}]^{3+}$ ,  $[YH_2(\text{CPFX})_2]^{5+}$  и  $[Y(\text{CPFX})_2]^+$ .

Комплексирање ципрофлоксацина почиње на рН 3 када се ствара  $[YH\text{CPFX}]^{3+}$  врста која достиже максимум на рН  $\sim 5$ . Око рН 7 је доминантна врста  $[YH_2(\text{CPFX})_2]^{3+}$ , уз који се гради и  $[YH_3(\text{CPFX})_3]^{3+}$ . На вишим рН (између 8 и 10) се стварају и друге врсте комплекса итријума и ципрофлоксацина:  $[YH_2(\text{CPFX})_3]^{2+}$ ,  $Y(\text{OH})(\text{CPFX})_2$ ,  $[Y(\text{CPFX})_2]^+$  и  $Y(\text{CPFX})_3$ . На рН вредностима већим од 10 не долази до стварања комплекса, већ доминирају хидроксида:  $Y(\text{OH})_3$  (као најдоминантнији),  $[Y(\text{OH})_2]^+$  и  $[Y_4(\text{OH})_6]^{6+}$ .

Комплекс  $[YH\text{CPFX}]^{3+}$  може да настане на два начина:



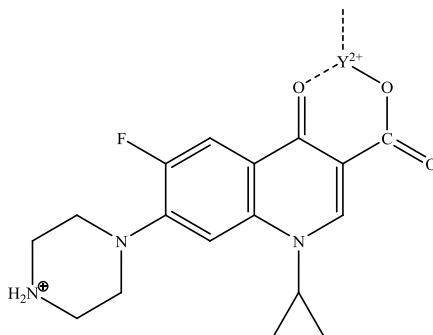
и



У првом случају, комплекс настаје на вишим рН вредностима реакцијом

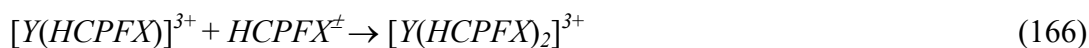
хидролитичког комплекса итријума ( $[Y(OH)]^{2+}$ ) са катјонским обликом ципрофлоксацина. Други начин је реакција  $Y^{3+}$  јона, који је доминантан на рН вредностима до 7,5, са катјонским обликом ципрофлоксацина.

Највероватнија структура овог комплекса је дата на слици 67.



**Слика 67.** Највероватнија структура  $[Y(HCPFX)]^{3+}$  у раствору

На већим вредностима рН доминантан је комплекс  $[Y(HCPFX)_2]^{3+}$  који може да настане на два начина:

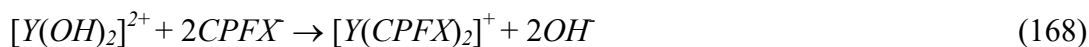


и

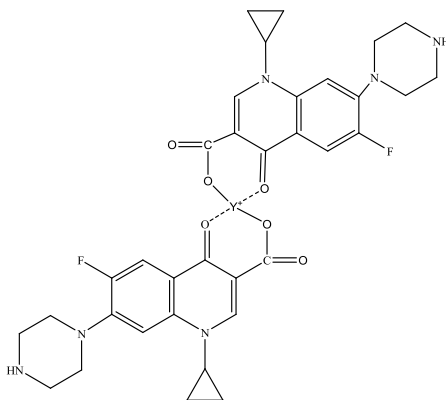


Механизам прве реакције је добијен уз претпоставку да је у реакцији учествовао “*zwitter*” јон ципрофлоксацина.

Стварање комплекса на рН већим од 9 не би било могуће пошто се на тим вредностима  $Y(III)$ -јон налази као нерастворни хидроксид  $Y(OH)_3$ . Како на рН 9 постоји комплекс  $[Y(CPFX)_2]^+$  који је доминантан, то се може претпоставити да се током настајања претходних комплекса повећала киселост раствора тако да се на вредности рН = 9 налази врста  $Y(OH)_2^+$  која реагује са јоном ципрофлоксацина  $CPFX^-$  по следећем механизму:



Највероватнија структура овог комплекса је дата на слици 68.

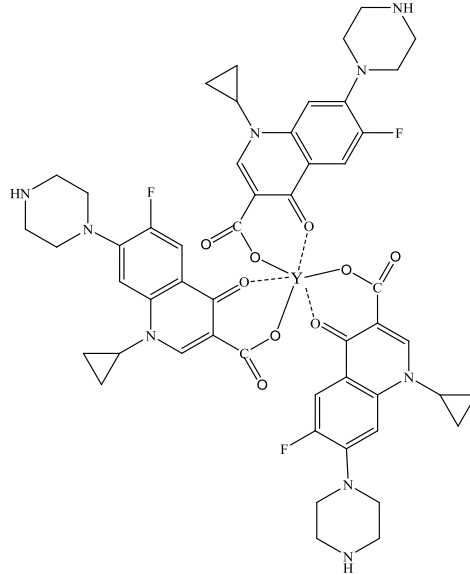


**Слика 68.** Највероватнија структура  $[Y(CPFX)_2]^+$  у раствору

30% од укупне концентрације свих врста на рН између 9 и 10 отпада на комплекс  $Y(CPFX)_3$  који највероватније настаје на следећи начин:



Највероватнија структура овог комплекса је дата на слици 69.



Слика 69. Највероватнија структура  $[Y(CPFX)_3]$  у раствору

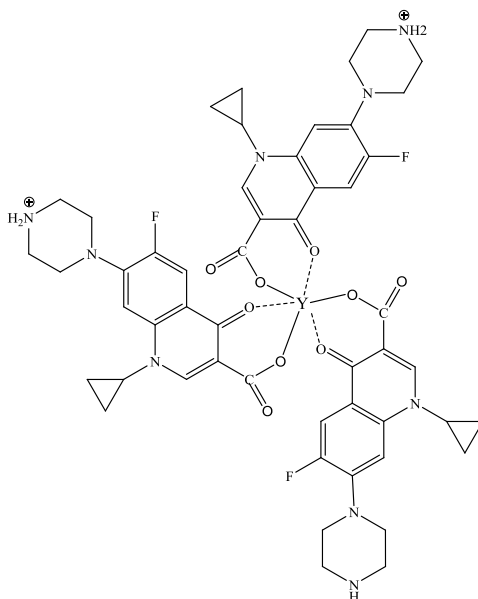
Од мање доминантних врста  $Y(HCPF\dot{X})_3$  се појављује на рН 7 (око 10 %) који највероватније настаје на следећи начин:



Комплекс  $[Y(HCPF\dot{X})_2CPF\dot{X}]^{2+}$  је мало заступљен у раствору. Његов настанак може се објаснити:



Највероватнија структура овог комплекса је дата на слици 70.



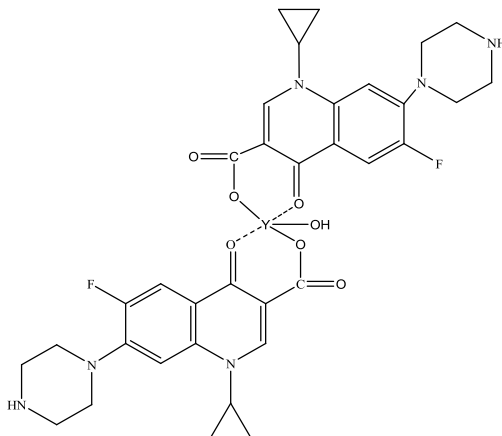
**Слика 70.** Највероватнија структура  $[Y(HCPFX)_2CPFX]^{2+}$  у раствору

Слаба заступљеност овог комплекса се може објаснити малом вероватноћом настанка протонваног облика ципрофлоксацина на рН 8 када се комплекс формира.

Формирање хидрокси комплекса  $[YOH(CPFX)_2]$  на рН 10 се може објаснити следећом реакцијом:



Највероватнија структура овог комплекса је дата на слици 71.



**Слика 71.** Највероватнија структура  $[YOH(CPFX)_2]$  у раствору

Мала заступљеност овог комплекса у раствору је у сагласности са малом константом стабилности овог комплекса.

### 5.2.5. ESI-MS мерење комплексирања итријума са цiproфлорксацином

Бинарни систем итријум-ципрофлорксацин је проучаван како би се потврдила слика добијена потенциометријском титрацијом. Спектар смеше Y(III)-јона и цiproфлорксацина који је приказан на слици 43 је одабран као репрезентативни пример добијених сложених сигнала. Велики број сигнала одговара кластерима различитог састава укључијући цiproфлорксацин, протон, натријум и хидроксидни јон. Од мноштва сигнала извршена је карактеризација неких врста које имају исти састав као и врсте које су добијене потенциометријском титрацијом. У табели 25 дате су најважније  $m/z$  вредности које одговарају позитивно наелектрисаним врстама формираним у раствору Y(III)-ципрофлорксацин. Фрагментација која се дешава у ESI уређају највероватније није проузрокована ниским напоном на екстракционим електродама, већ је вероватно последица активације приликом судара  $YHCPFX$  и  $YH_2(CPFX)_2$  јона. Током судара се дешавају губици неутралних молекула  $CO_2$ ,  $NH_3$ ,  $HF$ . Молекули  $CO_2$  највероватније потичу од координованих  $COOH$  функционалних група. Губитак  $HF$  и  $NH_3$  је резултован деструкцијом језгра цiproфлорксацина, али упркос томе координациона веза металног јона може бити очувана због удаљености координационих места у односу на фрагментисану везу. Производи адиције које су пронађени су уобичајни за ове системе.

ESI-MS анализе потврђују резултате добијене техникама равнотеже зато што су исти комплекси детектовани у гасној фази ( $ML_3$ ). Сама ESI-MS техника није у могућности да дискриминише другачије врсте које се налазе у раствору.

### 5.3. Биоспецијација $Y^{3+}$ јона

Јони метала који учествују у биохемијским процесима у организму, могу бити везани за протеине плазме, који нису у равнотежи са околним флуидом. Такође могу бити везани за протеине слабијим везама који могу бити у равнотежи са околним флуидом, као јони везани у комплексе (са нискомолекуларним лигандима крвне плазме) или као слободни јони метала [164]. Како су концентрације јона метала (било да су везани у комплекс или да су слободни) у организму врло мале ( $pmol\ dm^{-3}$ ), то је њихово одређивање изван граница детекције већине аналитичких метода. Због тога се прибегло методама компјутерске симулације тако што се пошло од познатог састава хумане крвне плазме. Подаци о укупним концентрацијама лиганата и металних јона у крвној плазми дати су табели 26.

У компјутерском моделовању је коришћен Мејов (May) модел [165] у који су унесене вредности константи стабилности итријума са 43 лиганата мале молекулске масе који се налазе у крви. Ови подаци су узети из литературе и њихове вредности су дате у табели 27. У модел су унете и просечне концентрације металних јона које се налазе у крви. Концентрација итријума која је узета у овом моделу је била  $1 \times 10^{-9}\ mol\ dm^{-3}$ , што одговара концентрацији итријума која се користи у радионуклеидној терапији. Подаци о компјутерској симулацији су добивени помоћу програма HySS 2006 који ради под Windows оперативним системом. У прилогу су дате маске за унос укупних константи стабилности итријума са малим молекулима.



**Табела 26.** Модел крвне плазме за рачунарско моделовање[165]

Компонента	Конц. (mol·dm <sup>-3</sup> )	Компонента	Конц. (mol·dm <sup>-3</sup> )
<b>Протеини</b>		<b>Неоргански лиганди</b>	
Хумани серум албумин (HSA)	7,2×10 <sup>-4</sup>	Карбонат (CO <sub>3</sub> <sup>2-</sup> )	2,5×10 <sup>-2</sup>
Трансферин (Tf)	2,5×10 <sup>-5</sup>	Фосфат (PO <sub>4</sub> <sup>2-</sup> )	1,6×10 <sup>-3</sup>
<b>Аминокиселине</b>		Тиоцијанат (SCN <sup>-</sup> )	1,4×10 <sup>-5</sup>
Аланин (Ala)	3,7×10 <sup>-4</sup>	Силикат (Sil)	1,4×10 <sup>-4</sup>
Аминобутират (Ambu)	2,4×10 <sup>-5</sup>	Сулфат (SO <sub>4</sub> <sup>2-</sup> )	2,1×10 <sup>-4</sup>
Аргинин (Arg)	9,5×10 <sup>-5</sup>	Амонијак (NH <sub>3</sub> <sup>-</sup> )	2,4×10 <sup>-5</sup>
Аспарагин (Asn)	5,5×10 <sup>-5</sup>	ОН <sup>-</sup>	1,2×10 <sup>-6</sup>
Аспартат (Asp)	5,0×10 <sup>-6</sup>	<b>Карбоксилне киселине</b>	
Цистеин (Cys)	2,3×10 <sup>-5</sup>	Цитрат (Cit)	1,1×10 <sup>-4</sup>
Цистин (Cis)	4,0×10 <sup>-5</sup>	Лактат (Lac)	1,8×10 <sup>-3</sup>
Цитрулин (Citrl)	2,7×10 <sup>-5</sup>	Малат (Mal)	3,5×10 <sup>-5</sup>
Глутамин (Gln)	4,8×10 <sup>-5</sup>	Оксалат (Oxa)	1,2×10 <sup>-5</sup>
Глутаминат (Glu)	5,2×10 <sup>-4</sup>	Пируват (Pyr)	9,5×10 <sup>-5</sup>
Глицин (Gly)	2,4×10 <sup>-4</sup>	Салицилат (Sal)	5,0×10 <sup>-6</sup>
Хистидин (His)	8,5×10 <sup>-5</sup>	Сукцинат (Succ)	4,2×10 <sup>-5</sup>
Хистамин (Hsn)	1,0×10 <sup>-8</sup>	Аскорбат (Asc)	4,3×10 <sup>-5</sup>
Хидроксипролинат (Hupro)	7,0×10 <sup>-6</sup>	<b>Метални јони</b>	
Изолеуцинат (Ile)	6,5×10 <sup>-5</sup>	Ca <sup>2+</sup>	1,43×10 <sup>-3</sup>
Леуцин (Leu)	1,2×10 <sup>-4</sup>	Mg <sup>2+</sup>	6,48×10 <sup>-4</sup>
Лизин (Lys)	1,8×10 <sup>-4</sup>	Cu <sup>2+</sup>	1,0×10 <sup>-18</sup>
Метионин (Met)	2,9×10 <sup>-5</sup>	Fe <sup>2+</sup>	1,0×10 <sup>-11</sup>
Орнитин (Orn)	5,8×10 <sup>-5</sup>	Fe <sup>3+</sup>	1,0×10 <sup>-23</sup>
Фенилаланин (Phe)	6,4×10 <sup>-5</sup>	Pb <sup>2+</sup>	1,0×10 <sup>-14</sup>
Пролин (Pro)	2,1×10 <sup>-4</sup>	Mn <sup>2+</sup>	1,79×10 <sup>-12</sup>
Серин (Ser)	1,2×10 <sup>-4</sup>	Zn <sup>2+</sup>	1,0×10 <sup>-9</sup>
Треонин (Thr)	1,5×10 <sup>-4</sup>	Al <sup>3+</sup>	5,0×10 <sup>-3</sup>
Триптофосфат (Trp)	1,0×10 <sup>-5</sup>	Gd <sup>3+</sup>	1,2×10 <sup>-9</sup>
Тирозин (Tyr)	5,8×10 <sup>-5</sup>	-	-
Валин (Val)	2,3×10 <sup>-4</sup>	-	-

Констате стабилности комплекса Y(III)-јона са лигандима мале молекулске масе (Y-LLM), које су приказане у табели 27, су унешене у програм HySS 2006 како би се одредиле доминантне врсте које се налазе у крвној плазми. Дистрибуција Y(III)-јона је израчуната са различитим концентрацијама Y(III)-јона у интервалу од 1,0×10<sup>-9</sup> до 1,0×10<sup>-3</sup> mol dm<sup>-3</sup> и ти резултати су приказани у табели 28. Из табеле се види да повећање укупне концентрације итријума доводи до појаве тешко растворљивих комплекса. Y<sub>2</sub>(CO<sub>3</sub>)<sub>3</sub> постаје доминантно једињење када је концентрација Y(III)-јона у интервалу од 1×10<sup>-6</sup> до 1×10<sup>-3</sup> mol dm<sup>-3</sup>.

Након израчунавања доминантних комплекса у програм је укључена и вредност за комплекс Y(III)-јона и ДТРА концентрација 1×10<sup>-9</sup> (mol dm<sup>-3</sup>). Добијени резултат нам показују да је Y(III)-јон 100 % везан у комплекс са ДТРА, док се комплекси YCit, Y(CO<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, Y(CO<sub>3</sub>) и YCit<sub>2</sub>, који су били доминантни у крвној плазми губе (њихова вредност је практично 0).

Табела 27. Константе стабилности итријумових комплекса у крвној плазми

Y-LLM врсте	$\beta_{p,q,r}$	Y-LLM врсте	$\beta_{p,q,r}$	Y-LLM врсте	$\beta_{p,q,r}$	Y-LLM врсте	$\beta_{p,q,r}$
YH <sub>1</sub>	-7,80	YHis	3,00	YHCit	9,30	YAsn	5,46
YH <sub>2</sub>	-14,04	YLeu	6,09	YCit	6,80	YAsn <sub>2</sub>	6,58
YH <sub>2</sub>	-17,00	YLeu <sub>2</sub>	8,16	YLys	3,10	YAsp	4,75
YH <sub>3</sub>	-26,0	YAla <sub>2</sub>	8,09	YH2Cit	10,86	YAsp <sub>2</sub>	8,42
Y3H <sub>5</sub>	-33,8	YSal	8,68	YCit2	10,17	YSer	5,53
Y4H <sub>6</sub>	-32,0	YTrp	5,48	YLac	2,80	YHSer	3,50
Y(SCN)	1,60	YH <sub>2</sub> (PO <sub>4</sub> )	4,30	YLac <sub>2</sub>	5,33	Y(CO <sub>3</sub> )	5,71
Y(SCN) <sub>2</sub>	2,90	YTyr	2,90	YLac <sub>3</sub>	6,95	Y(CO <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	10,33
Y(SCN) <sub>3</sub>	3,40	YHTyr	4,43	YSal	8,68	Y <sub>2</sub> (CO <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	6,98
Y(SO <sub>4</sub> )	3,51	YCys	4,90	YAla	5,42	YPro	5,50
Y(SO <sub>4</sub> ) <sub>2</sub>	5,34	YGlu	4,82	YMet	5,72	YPro <sub>2</sub>	10,21
YOxa	5,74	YGln	4,72	YPhe	3,49	YH <sub>3(s)</sub>	19,9
YOxa <sub>2</sub>	10,09	YGln <sub>2</sub>	8,05	YVal	4,79	YPO <sub>4(s)</sub>	16,98
YGly	5,06	YTrp	3,70	YVal <sub>2</sub>	9,06	Y <sub>2</sub> (CO <sub>3</sub> ) <sub>3(s)</sub>	-31,52
YMal	4,60	YIle	6,11	YThr	3,70		
YHMal	8,14	YCys	4,90	YHypro	4,52		
YMal <sub>2</sub>	7,56	YArg	3,20	YHypro <sub>2</sub>	8,92		

Табела 28. Доминантни Y(III) комплекси у крвној плазми

Укупна концентрација Y <sup>3+</sup> (mol dm <sup>-3</sup> )		1x10 <sup>-9</sup>	1x10 <sup>-8</sup>	1x10 <sup>-7</sup>	1x10 <sup>-6</sup>	1x10 <sup>-5</sup>	1x10 <sup>-3</sup>
% Y-LLM врсте	YCit	47,63	47,63	47,62	6,27	0,49	5,04
	Y(CO <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	32,49	32,49	32,5	4,28	0,33	5,93
	Y(CO <sub>3</sub> )	10,60	10,61	10,61	1,40	0,11	2,06
	YCit <sub>2</sub>	2,98	2,98	2,98	0,39	0,03	0,16
	YOxa	1,57	1,57	1,57	0,21	0,02	0,24
	Y <sub>2</sub> (CO <sub>3</sub> ) <sub>3(s)</sub>	0	0	0	86,84	98,98	85,64

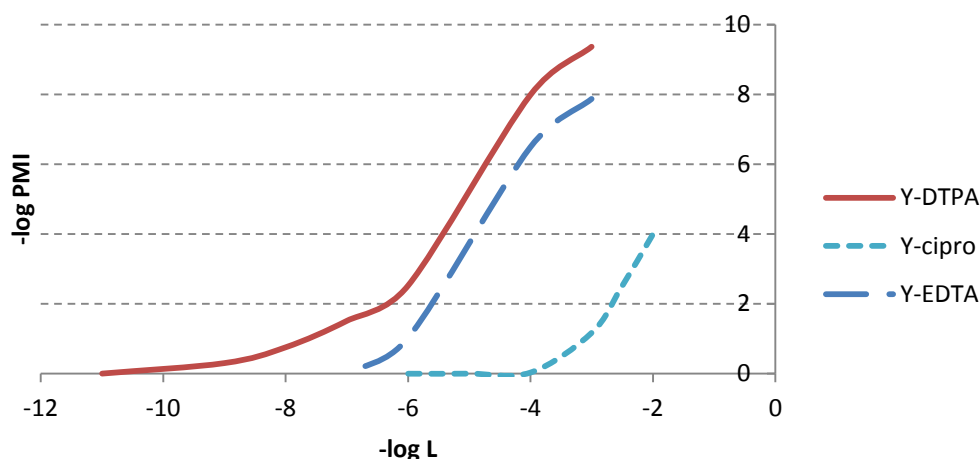
#### 5. 4. Плазма мобилизациони индекс (PMI)

Ефикасност испитиваних лиганата (ДТРА и ципрофлоксацин) да мобилизују јона метала из лабилних метал-протеинских комплекса може се исказати као однос укупне концентрације комплекса мале молекулске масе у хелатору и укупне концентрације комплекса мале молекулске масе у нормалној крвној плазми. Овај

однос се назива плазма мобилизациони индекс или РМІ индекс и први пут се помиње у раду *Меја и Вилијамса (Williams)*[165].

$$PMI = \frac{\text{Укупна концентрација комплекса мале молекулске масе у хелатору}}{\text{Укупна концентрација комплекса мале молекулске масе у крвној плазми}}$$

РМІ се графички се приказује као функционална зависност логаритма РМІ вредности од логаритма концентрације хелатора ( $-\log PMI = f(-\log DTPA)$ ). На слици 72 су дате упоредне криве РМІ вредности за комплексе итријума са лигандима који су испитивани у овој тези (Y-DTPA и Y-CPFX). Као упоредна крива на истој слици је дата и РМІ крива за Y-EDTA.



Слика 72. РМІ криве са лигандима

Са слике се види да DTPA најбоље мобилише Y(III)-јоне у односу на EDTA и ципрофлоксацин. У овом низу ципрофлоксацин показује далеко мању способност мобилизације у односу на друга два лиганда. РМІ криве за DTPA и EDTA имају исти облик што је и очекивано пошто су оба лиганда „EDTA типа“. Већа ефикасност DTPA у мобилизацији Y(III)-јона у односу на EDTA може да се тумачи већим бројем координационих центара за које се везује метал. Разлози због којих ципрофлоксацин показује мању способност мобилизације су ниже константе стабилности комплекса, које су последица чињенице да поседује само два координациона центра за које метал може да се веже.

## 5.5. Мембранска екстракција

Када је систем радиоактивног Sr-90 у равнотежи у раствору се налазе подједнаке количине  $^{90}\text{Sr}$  и  $^{90}\text{Y}$ . Приликом мембранске екстракције је потребно издвојити само итријум, тј. да што већа количина итријума пређе из донорске фазе у органску фазу а затим и у акцепторску фазу. Задржавање итријума и стронцијума у органској фази треба да буде минимално, а најмање повољна ситуација представља реекстраховање стронцијума из органске фазе у акцептор.

Код претходних испитивања, у двостепеној екстракцији, нађено је да се партициони коефицијенти Y(III)-јона, при истим концентрацијама киселине, повећавају са повећањем садржаја носача у органској фази. Утицај органског

растварача у смислу киселости дозорског раствора и концентрације ДЕНРА у органском растварачу (0,1 mol dm<sup>-3</sup> HCl и 15 % ДЕНРА), на екстракцију Sr(II)-јона и Y(III)-јона је такође истраживан. Коришћење додекана, уместо хексана, као органског растварача за ДЕНРА показује веће вредности  $D_Y$  и  $\omega$  за факторе  $\sim 2$  и  $\sim 4$ . Одавде је одлучено да се 15% ДЕНРА у додекану користи као органска фаза у наредним SLM експериментима.

### 5.5.1. Утицај брзине протока донора и акцептора на ефикасност мембранске екстракције

Трансфер масе у контактору са континуланим протоком је условљен брзином протока фаза у процесу и због тога је испитиван утицај промене протока донора и акцептора на екстракцију итријума и стронцијума. У присутном екстракционом систему са континуланим протоком у шупљој мембрани, брзина протока донорске фазе ( $Q_D$ ), која иде кроз спољну страну контактора, је мењана у опсегу од 0,8 до 4,7 cm<sup>3</sup> min<sup>-1</sup> док је брзина протока у акцепторској фази ( $Q_A$ ) држана константном на 0,8 cm<sup>3</sup> min<sup>-1</sup>. Као што је приказано на слици 46, концентрација Y(III)-јона у донорској фази значајно опада са брзином протока и тако процес постаје ефикаснији. Равнотежна концентрација Y(III)-јона у донорској ( $c_D$ ) и акцепторској ( $c_A$ ) фази је приказана у табели 29, одакле се види да равнотежне концентрације Y(III)-јона тј. минимум концентрације Y(III)-јона које могу бити достигнуте у органској фази опадају са брзином протока донора. Ово је типично понашање за донорски – контролисане мембранске екстракције [166, 167]. Као што је очекивано, равнотежна концентрација Y(III)-јона у акцептору расте са повећањем брзине протока донора али повећање концентрација Y(III)-јона у акцепторској фази је мање у поређењу са опадањем у донору због акумулације Y(III)-јона у органској фази у мембрани. Меморијски ефекат ( $M$ ) се повећава са повећањем брзине протока донора од 4 до 31 %.

**Табела 29.** Равнотежне концентрације Y(III)-јона у донору и акцептору и параметри ефикасности у функцији од брзине протока донора:  $Q_A = 0,8 \text{ cm}^3 \text{ min}^{-1}$ ,  $V_D/V_A = 6,2$ ,  $c_D^{\text{in}} = 20,8 \text{ mg dm}^{-3}$ ,  $c_A^{\text{in}} = 0$

$Q_D$ cm <sup>3</sup> min <sup>-1</sup>	$c_D^*$ mg dm <sup>-3</sup>	$c_A^*$ mg dm <sup>-3</sup>	$E_R$ %	$E$ %	$M$ %
0,8	10,7	57,4	48,6	44,2	4,4
1,6	8,4	64,6	59,6	49,8	9,8
2,4	5,8	71,2	72,3	54,8	17,5
3,2	2,7	73,8	87,0	56,8	30,1
4,7	2,1	77,1	89,9	59,3	30,6

Стационарне вредности екстракционих параметара ( $E$ ,  $E_R$  и  $M$ ) у зависности од брзине протока донора приказане су на слици 56. Са слике се видети да ефикасност уклањања Y(III)-јона ( $E$ ) значајно расте (од 49% до 87%) са повећањем

протока донора од  $0,8$  до  $3,2 \text{ cm}^3 \text{ min}^{-1}$ , али ефекат је мање изражен са даљим повећањем протока. Ово се може тумачити сатурацијом органске фазе у порама мембрана комплекса који су формирано између ДЕНРА са  $Y(III)$ -јонима и  $Sr(II)$ -јонима који узрокују успоравање међуповршинског контакта и обнову свежег органском фазом. Како се ефикасност екстракције  $Y(III)$ -јона ( $E$ ) не повећава са повећањем брзине протока донора може се закључити да је један део екстрахованих  $Y(III)$ -јона остао заробљен у оргаској фази, тј. заробљен у порама мембране. То значи да реекстракција  $Y(III)$ -јона ( $E_R$ ) из органске у акцепторску фазу опада са повећањем брзине протока донора. Разлог за сузбијену реекстракцију  $Y(III)$ -јона при високим протоцима може да лежи у чињеници да акумулиран метал – ДЕНРА комплекс повећава вискозност мембранске фазе па је дифузија  $Y(III)$ –ДЕНРА комплекса кроз додирну површину мембрана-акцептор отежана. Други могући разлог за сузбијену реекстракцију  $Y(III)$ -јона може бити мала контактна површина у утрашњости шупљег контактора у односу на спољашњу површину. Слично понашање је уочено за екстракцију ароматичних једињења у контакторима са шупљим капиларама. [168, 169].

Утицај различитих брзина протока акцептора на ефикасност уклањања  $Y(III)$ -јона је приказан на слици 57, одакле се може видети да ефикасност уклањања  $Y(III)$ -јона благо расте ( $\sim 2\%$ ) са повећањем протока акцептора, док је ефикасност екстракције побољшана са  $60$  на  $72 \%$  због смањене акумулације  $Y(III)$ -јона у мембрани.

Повећање протока акцептора има утицај на екстракцију  $Y(III)$ -јона, али и на екстракцију  $Sr(II)$ -јона. Као што је приказано у табели 30, ефикасност екстракције  $Sr(II)$ -јона при протоку акцептора од  $1,9 \text{ cm}^3 \text{ min}^{-1}$  је чак десет пута већа него ефикасност при брзини протока од  $0,8 \text{ cm}^3 \text{ min}^{-1}$ . Међутим, реекстракција  $Sr(II)$ -јона која је још увек на ниском нивоу, повећава пробој  $Sr(II)$ -јона у раствор акцептора што има негативан утицај на целокупан процес мембранске екстракције. Због тога примењена брзина протока акцептора од  $1,9 \text{ cm}^3 \text{ min}^{-1}$  није повољна за формирање  $^{90}\text{Sr}$ - $^{90}\text{Y}$  генератора, тако да екстракција при већим протоцима акцептора ( $Q_A \geq 1,9 \text{ cm}^3 \text{ min}^{-1}$ ) није даље испитивана.

**Табела 30.** Параметри ефикасности  $Sr(II)$ -јона у зависности од брзине протока акцептора.  $Q_D = 4,7 \text{ cm}^3 \text{ min}^{-1}$ ,  $V_D/V_A = 6,2$ ,  $c_D^i = 20,8 \text{ mg dm}^{-3}$ ,  $c_A^i = 0$

$Q_A$ $\text{cm}^3 \text{ min}^{-1}$	$E_R$ %	$E$ %	$M$ %
0,8	8,1	0,02	8,08
1,9	12,8	0,20	12,6

### 5.6. Дискусија резултата електрохемијског добијања $^{90}\text{Y}$ из „home-made” $^{90}\text{Sr}/^{90}\text{Y}$ генератора

Резултати добијање итријума електрохемијским путем и контрола квалитета добијеног производа су приказани у поглављу 3.10. Овако добијен итријум се користи за обележавање DOTATATE.

Електрохемијско добијање је вршено у два ступња како би се добио што бољи производ без примеса  $^{90}\text{Sr}$ . Током ових електролиза долазило је до мањих промена у струји и потенцијалу, што је директна последица смањења концентрације  $\text{Y(III)}$ -јона у раствору који је главни преносилац наелектрисања. Принос  $^{90}\text{Y}$  након прве електролизе је износио између 91,2% и 96,1%, док је принос  $^{90}\text{Y}$  у другој електролизе износио између 96,7% и 99,2%. Укупан принос након две електролизе износио је између 90,5% и 93%.

Квалитет добијеног производа је испитиван на два начина: мерењем радиоактивности, тј. праћењем радиоактивног распада, и хроматографским путем. Радиоактивни распад са временом има експоненцијалну зависност док логаритамска зависност даје праву. Закривљеност логаритамске праве када се приближава апсциси (близу нуле) указује на постојање  $^{90}\text{Sr}$  у добијеном производу. Ово се догађа зато што  $^{90}\text{Sr}$  стално генерише  $^{90}\text{Y}$ , што доводи до повећања активности производа.

„BARC” техника представља брзу методу за одређивање чистоте издвојеног  $^{90}\text{Y}$ , а изводи се на хроматографском папиру или танком слоју. У овој методи  $^{90}\text{Y}$  се хелатизује помоћу 2 – етилхексил фосфонске киселине (KSM - 17) и остаје на почетку, док  $^{90}\text{Sr}$  путује са фронтом растварача. Метода је зависна од времена које протекне од издвајања  $^{90}\text{Y}$ , тако да се са протоком времена повећава и сигнал који потиче од онечишћења тј. од  $^{90}\text{Sr}$ .

### 5.7. Дискусија резултата добијених обележавањем DOTATATE са $^{90}\text{Y}$

У циљаној терапији карцинома, добијеним  $^{90}\text{Y}$  се врши обележавање хелатора који имају улогу да радиоактивни елемент спроведу до одређеног места у организму. У овој дисертацији су приказани резултати примене  $^{90}\text{Y}$  за обележавање аналога соматостатина, DOTATATE. Само обележавање је једноставно: помешају се еквимолекулске количине раствора  $\text{Y(III)}$ -јона и DOTATATE и загревају на воденом купатилу на 368 К у трајању од 30 минута. Контрола квалитета обележеног производа је вршена хроматографским раздвајањем помоћу HPLC-а и помоћу SepPak C-18 колоне.

Анализе, које су вршене хроматографским раздвајањем на HPLC-у нам, поред података о чистоћи производа дају и податке о стабилности обележеног  $^{90}\text{Y}$ -DOTATATE у зависности од времена. Добијени резултати су приказани у облику радиограма на слици 51, и показују да је квалитет обележеног производа добар и стабилан у току од 24 часа.

Метода хроматографског раздвајања на SepPak C-18 колони, је брза и даје задовољавајуће резултате. Обе методе показују добро слагање резултата.



## 6. Закључак

У овој дисертацији су приказани резултати проучавања хидролизе Y(III)-јона потенциометријском методом у  $0,1 \text{ mol dm}^{-3}$  NaCl, на 310 K. Поред тога, хидролиза Y(III)-јона је проучавана и ESI MS методом, док је талог итријум-хидроксида проучаван помоћу SEM-а, Дебај – Шереровом рентгенском дифракционом анализом, термогравиметријском анализом и инфрацрвеном спектроскопијом. Комплексирање Y(III)-јона са DTPA, и ципрофлоксацином проучавано је потенциометријском методом у  $0,1 \text{ mol dm}^{-3}$  NaCl, на 310 K, док је комплексирање Y(III)-јона са DTPA и DOTA проучавано ESI MS методом.

Потенциометријска мерења, која су извођена у раствору Y(III)-јона у хлоридној средини помоћу стаклене електроде показују да Y(III)-јон хидролизује у слабо киселој и неутралној средини. Са порастом концентрације Y(III)-јона почетак хидролизе се помера ка нижим рН вредностима. Резултати математичке обраде података хидролизе Y(III)-јона у хлоридној средини применом програма HYPERQUAD 2006 указују на образовање мононуклеарних (Y(OH), Y(OH)<sub>2</sub>, Y(OH)<sub>3</sub>) и полинуклеарних комплекса (Y<sub>2</sub>(OH)<sub>2</sub>, Y<sub>3</sub>(OH)<sub>5</sub>, и Y<sub>4</sub>(OH)<sub>6</sub>). Доминантни хидролитички комплекс Y(OH) у укупној заступљености не прелази 20% најинтезивнијег пика. Константе стабилности добијених комплекса су:

Y(OH)	$\log \beta_{1,-1} = -7,71 \pm 0,05$
Y(OH) <sub>2</sub>	$\log \beta_{1,-2} = -16,42 \pm 0,03$
Y(OH) <sub>3</sub>	$\log \beta_{1,-3} = -26,01 \pm 0,03$
Y <sub>2</sub> (OH) <sub>2</sub>	$\log \beta_{2,-2} = -14,23 \pm 0,05$
Y <sub>3</sub> (OH) <sub>5</sub>	$\log \beta_{3,-5} = -34,20 \pm 0,07$
Y <sub>4</sub> (OH) <sub>6</sub>	$\log \beta_{4,-6} = -37,10 \pm 0,08$

Резултати рентгенске анализе талога итријум-хидроксида, који се добија при таложењу хидротермалном методом, указује на хексаугаону фазу Y(III)-хидроксида који заузима просторну групу R63/m. Ови резултати се слажу са SEM сликом на којој се виде игличасте честице које су релативно једнаких димензија (8 x 0,5  $\mu\text{m}$ ). Насупрот томе, таложење натријум-хидроксидом без аутоклавирања и таложење помоћу урее доводе до настајања аморфног талога, што се види на рентгену као шум а на SEM-у се не види јасно дефинисан облик. Ови подаци потврђују претпоставку да на величину и облик честица, третман талога после таложења игра много значајнију улогу него сам поступак таложења. Подаци добијени термогравиметријском анализом показују да талог итријум-хидроксида садржи кристалну воду. Обрачун губитка масе указује да поред губитка кристалне воде постоји и трансформација итријум-хидроксида у итријум-оксид на температури од 873 K. На основу IR спектроскопије се такође види кристална вода која нестаје при температурама већим од 473 K.

Константе дисоцијације DTPA одређене су при истим условима као и у случају хидролизе и комплексирања ( $0,15 \text{ mol dm}^{-3}$  NaCl, T = 310 K) и њихове вредности су:



$\text{H DTPA}^{4-}$	$-\log \beta_{1,1} = 9,95 \pm 0,02$
$\text{H}_2 \text{DTPA}^{3-}$	$-\log \beta_{1,2} = 18,68 \pm 0,01$
$\text{H}_3 \text{DTPA}^{2-}$	$-\log \beta_{1,3} = 23,30 \pm 0,03$
$\text{H}_4 \text{DTPA}^-$	$-\log \beta_{1,4} = 26,55 \pm 0,02$
$\text{H}_5 \text{DTPA}$	$-\log \beta_{1,5} = 29,51 \pm 0,03$

Математичка анализа експерименталних података комплексирања Y(III)-јона са DTPA указује на формирање стабилног комплекса Y-DTPA. Константе стабилности ових комплекса које су одређиване при истим условима као и код хидролизе Y(III)-јона ( $0,15 \text{ mol dm}^{-3} \text{ NaCl}$ ,  $T = 310 \text{ K}$ ) износе:

$[\text{YDTPA}]^{2-}$	$\log \beta_{1,1,0} = 22,51 \pm 0,03$
$[\text{YHDTPA}]^-$	$\log \beta_{1,1,1} = 24,41 \pm 0,05$

За моделовање крвне плазме коришћен је компјутерски програм HySS 2006 који укључује осам јона метала ( $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{Mg}^{2+}$ ,  $\text{Zn}^{2+}$ ,  $\text{Pb}^{2+}$ ,  $\text{Mn}^{2+}$ ,  $\text{Fe}^{2+}$ ,  $\text{Fe}^{3+}$  и  $\text{Cu}^{2+}$ ) који се у организму јављају као макроелементи. Поред тога модел укључује и 26 аминокиселина, 7 неорганских лиганата и 8 карбоксилних киселина као лиганде. Поред ових података, који су узети из Мејовог модела, у програм су унете и вредности константи стабилности за још око 1000 комплекса који су у међувремену идентификовани. Подаци о константама стабилности су узети из литературе као и из JESS-ове, NIST-ове и IUPAC-ове базе података. Узимане су оне вредности константи стабилности које су блиске физиолошким условима ( $T = 310 \text{ K}$  и  $I = 0,15 \text{ mol dm}^{-3} \text{ NaCl}$ ). Уколико није могло да се дође до таквих података, онда су узимане вредности константи стабилности које су добијене при условима који су најближи физиолошким условима. На основу термодинамичких података ( $\Delta H$  и  $\Delta S$ ) и применом SIT и LFER теорије је вршена корекција.

Биодистрибуција Y(III)-јона у крвној плазми је проучавана моделовањем при чему су у модел унети подаци константи стабилности Y(III)-комплекса у крвној плазми који су дати у табели 27. Установљено је да при нижим концентрацијама ( $1 \times 10^{-9} \text{ mol dm}^{-3}$ ) итријум гради комплексе са цитратом док је при концентрацији итријума од  $1 \times 10^{-5} \text{ mol dm}^{-3}$  скоро сав итријум везан је у облику нерастворног карбоната (98,98 %).

Конц. итријума ( $\text{mol dm}^{-3}$ )	$1 \times 10^{-9}$	$1 \times 10^{-5}$
YCit	47,63	0,49
$\text{Y}(\text{CO}_3)_2$	32,49	0,33
$\text{Y}(\text{CO}_3)$	10,60	0,11
YCit <sub>2</sub>	2,98	0,03
YOxa	1,57	0,02
$\text{Y}_2(\text{CO}_3)_{3(s)}$	0	98,98

Када је у Мејов модел унешена и вредност концентрације за ДТРА која је иста као и концентрација Y(III)-јона ( $1 \times 10^{-9} \text{ mol dm}^{-3}$ ) добијен је резултат да је комплекс YДТРА у раствору заступљен са 100%. Овај податак нам указује на то да је могуће користити ДТРА као лиганд за излучивање итријум из организма [90].

Потенциометријска испитивања комплексирања Y(III)-јона са ципрофлоксацином су такође вршена при физиолошким условима ( $0,15 \text{ mol dm}^{-3} \text{ NaCl}$ ,  $T = 310 \text{ K}$ ). Константе комплексирања износе:

$[\text{YHCPFX}]^{3+}$	$\log \beta_{1,1,1} = 13,98 \pm 0,01$
$[\text{Y}(\text{HCPFX})_2]^{3+}$	$\log \beta_{1,2,2} = 27,35 \pm 0,01$
$[\text{YH}(\text{CPFX})_2]^{2+}$	$\log \beta_{1,1,2} = 16,50 \pm 0,02$
$[\text{Y}(\text{CPFX})_2]^+$	$\log \beta_{1,0,2} = 10,80 \pm 0,02$
$[\text{YOH}(\text{CPFX})_2]^0$	$\log \beta_{1,-1,2} = 0,78 \pm 0,03$
$[\text{Y}(\text{CPFX})_3]^0$	$\log \beta_{1,0,3} = 14,87 \pm 0,01$
$[\text{YH}(\text{CPFX})_3]^+$	$\log \beta_{1,1,3} = 24,05 \pm 0,02$
$[\text{YH}_2(\text{CPFX})_3]^{2+}$	$\log \beta_{1,2,3} = 31,45 \pm 0,03$
$[\text{YH}_3(\text{CPFX})_3]^0$	$\log \beta_{1,3,3} = 39,47 \pm 0,01$

У оквиру ове докторске дисертације испитивани су и услови за „in house“ добијање  $^{90}\text{Y}$  који би се користио у нуклеарној медицини.  $^{90}\text{Y}$  је добијан у Sr/Y генератору, а раздвајање од стронцијума је извршено мембранском екстракцијом и електрохемијским путем.

Први начин који је испитиван за одвајање итријума од стронцијума се заснива на двофазној екстракцији у систему шупљих мембрана са затвореном рецикулацијом донорске и акцепторске фазе.

У претходним испитивањима у двофазном екстракционом систему, подеони коефицијент Y(III)-јона је растао са опадањем концентрације HCl у воденој фази (од 2 до  $0,1 \text{ mol dm}^{-3} \text{ HCl}$ ) и повећању концентрације ДЕНРА у органској фази од 5 до 40%. Коришћењем додекана уместо хексана, као растварача за ДЕНРА води повећању сепарационог фактора Y/Sr четири пута.

При испитивању трофазног система за сепарацију Y/Sr флуks Y(III)-јона кроз SLM је опадао док се након 5-6 сати није успоставило стационарно стање. У укупном трансферу маса, отпор у преносу маса кроз донор је варирао од 86 до 95% и зависио је од брзине протока донора. Укупан коефицијент преноса маса Y(III)-јона кроз SLM је био директно пропорционалан протоку донора, док се принос Y(III)-јона у акцептору повећавао када се повећавао проток обеју фаза и достигао 72 % при протоку акцептора од  $1,9 \text{ cm}^3 \text{ min}^{-1}$  и проток донора од  $4,7 \text{ cm}^3 \text{ min}^{-1}$ . Међутим, пробој Sr(II)-јона кроз течну мембану такође расте са порастом протока у систему тако да услови морају бити оптимизовани како би се нашла равнотежа између захтева за високим приносом Y(III)-јона у акцептору и ниским пробојем Sr(II)-јона кроз SLM.

Резултати који су приказани у овом раду показују да систем шупљих мембрана са рецикулирајућим фазама може да се користи за развој  $^{90}\text{Sr}/^{90}\text{Y}$

генераторског система који ће давати  $^{90}\text{Y}$  у форми која је одговарајућа за директно комплексирање различитим хелатним агесима и припремање радиофармацеутика.

Електрохемијска метода се заснивала на две одвојене електролизе при константним потенцијалима, које су обезбеђивале издвајање  $^{90}\text{Y}$  без присуства  $^{90}\text{Sr}$ . Квалитет издвојеног  $^{90}\text{Y}$  је праћен мерењем радиоактивности у дужем временском интервалу и помоћу танкослојне хроматографије. Добивени резултати су показали да је могуће електрохемијским путем добити  $^{90}\text{Y}$  који може да се користи за даља обележавања. Укупни принос (након обе електролизе) је задовољавајући и креће се преко 90%. Тако добијени  $^{90}\text{Y}$  се користио за обележавање радиофармацеутика који је аналог соматостатина и који се користи у третману неоперативних канцера. Анализа  $^{90}\text{Y}$ -DOTATATE помоћу HPLC је показала да је обележени производ стабилан и након 24 сата.

Резултати постигнути у оквиру ове докторске дисертације дају допринос у бољем познавању понашања итријума у хуманом организму током терапеутске примене итријумових хелата обележених радиоактивним итријумом. Осим тога разрађена је побољшана метода за добијање изотопа итријума у електрохемијском генераторском систему као и поступком мембранске екстракције. Ови системи могу се лако реализовати у радиохемијским лабораторијама и тако омогућити добијање изотопа итријума-90 жељених радиохемијских карактеристика.

## 7. Литература

- 1 R. D. Shannon, *Acta Crystallogr.* **A32** (1976) 751
- 2 J. W. Mellor, *Meliorova Moderna neorganska hemija, popravljeno izdanje G.D. Parkes-a*, drugo izdanje, Naučna knjiga, Beograd, Jugoslavija, 1964, str. 660
- 3 N. G. Connelly, R. M. Hartshorn, T. Damhus, A. T. Hutton, *Nomenclature of Inorganic Chemistry: IUPAC Recommendations*, Thomas Graham House, Cambridge, UK, 2005, p. 51
- 4 S. R. Arsenijević, *Hemija. Opšta i neorganska*, Naučna knjiga, Beograd, 1994, str. 750
- 5 W. M. Haynes, *Handbook of Chemistry and Physics*, Taylor and Francis Group, NW, USA, 2012, p. 4
- 6 J. E. House, *Inorganic Chemistry*, Waltham, MA 02451, USA; 2013, p. 356
- 7 К. А. Большаков, *Химия редких и рассеяных элементов*, Высшая школа, Москва, 1965, стр.126
- 8 F. A. Cotton, G. Wilkson, *Advanced Inorganic Chemistry*, John Wiley & Sons, Inc, New York, USA, 1972, p.1066
- 9 R. B. Lauffer, *Chem. Rev.* **87** (1987) 901
- 10 М. Обрадовић, Д. Веселиновић и П. Ђурђевић, *Физичкохемијске методе испитивања равнотеже у комплексирајућим срединама*, Филозофски факултет Ниш, Факултет за физичку хемију Београд, 1996. стр. 312
- 11 S Liu, D. S. Edward, *Bioconjugate Chem.* **12** (2001) 7
- 12 P. Caravan, J. J. Ellison, T. J. McMurry, R. B. Lauffer, *Chem. Rev.* **99** (1999) 2293
- 13 G. J. Beyer, R. Bergmann, G. Kampf, P. Mäding, F. Rösch, *Nucl. Med. Biol.* **19** (1992) 201
- 14 S. Walrand, G. D. Flux, M. W. Konijnenberg, R. Valkema, E. P. Krenning, R. Lhommel, S. Pauwels, F. Jamar, *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* **38** (2011) 57
- 15 J. Kutzner, K. Hahn, G. J. Beyer, W. Grimm, A Bockisch, H. P. Rösler, *Nuklearmedizin* **31**(1992) 53
- 16 E. J. Postema, C. Frielink, W. J. Oyen, J. M. Raemaekers, D. M. Goldenberg, F. H. Corstens, *Cancer Biother. Radiopharm.* **18** (2003) 525
- 17 D. A. Goodwin, C. F. Meares, N. Watanabe, M. McTigue, W. Chaovapong, C. M. Ransone, *Cancer Res.* **54** (1994) 5937
- 18 D. J. Buchsbaum, D. E. Hanna, B. C. Randall, F. Buchegger, J. P. Mach, *Int. J. Nucl. Med. Biol.* **12** (1985) 79
- 19 M. Sadeghi, M. Aboudzadeh, A. Zali, B. Zeinali, *Appl. Radiat. Isot.* **67** (2009) 1392
- 20 M. Sadeghi, M. Aboudzadeh, A. Zali, M. Mirzaii, F. Bolourinovin, *Appl. Radiat. Isot.* **67** (2009) 7
- 21 F. Roesch, S. M. Qaim, G. Soecklin, *Appl. Radiat. Isot.* **44** (1993) 677

22. R. P. Baum, *Therapeutic Nuclear Medicine*, Springer, Heidelberg, Germany, 2013, p. 95
23. E. Schillera, R. Bergmannb, J. Pietzschb, B. Nollb, A. Stergera, B. Johannsena, G. Wunderlichc, H. J. Pietzschb, *Nucl. Med. Biol.* **35** (2008) 227
24. T. K. Nayak, M. W. Brechbiel, *Med Chem.* **7** (2011) 380
25. *Labelling techniques of biomolecules for targeted radiotherapy, Final report of a co-ordinated research project 1998-2002*, International Atomic Energy Agency, Vienna, Austria, 2003, p 1
26. S. Liu, D. S. Edwards, *Top. Curr. Chem.* **222** (2002) 259
27. S. Liu, *Chem. Soc. Rev.* **33** (2004) 1
28. D. E. Reichert, J. S. Lewis, C. J. Anderson, *Coord. Chem. Rev.* **184** (1999) 3
29. A. J. Grillo-Lopez, *Expert Rev. Anticancer Ther.* **2** (2002) 485
30. A. J. Davies, *Oncogene* **26** (2007) 3614
31. T. E. Witzig, A. Molina, L. I. Gordon, C. Emmanouilides, R. J. Schilder, I. W. Flinn, *Cancer* **109** (2007) 1804
32. G. Paganelli, M. Bartolomei, C. Grana, M. Ferrari, P. Rocca, M. Chinol, *Neurol. Res.* **28** (2006) 518
33. M. Ferrari, M. Cremonesi, M. Bartolomei, L. Bodei, M. Chinol, M. Fiorenza, *J. Nucl. Med.* **47** (2006) 105
34. S.A. Gulec, G. Mesoloras, W. A. Dezarn, P. McNeillie, A. S. Kennedy, *J. Transl. Med.* **5** (2007) 15
35. C. Y. Wong, M. Savin, K. M. Sherpa, F. Qing, J. Campbell, V. L. Gates, *Cancer Biother. Radiopharm.* **21** (2006) 305
36. *Therapeutic Radionuclide Generators:  $^{90}\text{Sr}/^{90}\text{Y}$  and  $^{188}\text{W}/^{188}\text{Re}$  Generators, Technical Reports Series No. 470*, International Atomic Energy, Vienna, Austria, 2009, p. 3
37. D. M. Goldenberg, *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* **39** (2001) 195
38. S. K. Saxena, A. K. Pandey, P. Tandon, R. Chakravarty, A. V. R. Reddy, A. Dash, M. Venkatesh, *Appl. Radiat. Isot.* **67** (2009) 1416
39. U. Pandeya, A. Mukherjee, H. D. Sarmab, T. Dasa, M. R. A. Pillaia, M. Venkatesha, *Appl. Radiat. Isot.* **57** (2002) 313
40. Y. K. Tan, H. K. Lai, Y. Y. Chong, *Singapore Med. J.* **52** (2011) e184
41. P. Schneider, J. Farahati, C. Reiners, *J. Nucl. Med.* **46** (2005) 48S
42. W. U. Kampen, M. Voth, J. Pinkert, A. Krause, *Rheumatology* **46** (2007) 16
43. S. Ezziddin, C. Meyer, S. Kahancova, T. Haslerud, W. Willinek, K. Wilhelm, H. J. Biersack, H. Ahmadzadehfar, *J. Nucl. Med.* **53** (2012) 1663
44. U. Pandey, S. Banerjee, A. Mukherjee, H. D. Sarma, M. Venkatesh, *J. Radioanal. Nucl. Chem.* **273** (2007) 719
45. G. N. Atroshchenko, V. I. Savinkov, A. Paleari, P. D. Sarkisov, V. N. Sigaev, *Glass Ceram.* **69** (2012) 39

46. *Maximum permissible body burden and maximum permissible concentrations of radionuclides in air and water for occupational exposure*. National Bureau of Standards Handbook 69, U.S. Department of Commerce, Washington, USA, 1959, p. 38.
47. S. Banerjee, M. R. A. Pillai, N. Ramamoorthy, *Semin. Nucl. Med.* **31** (2001) p. 260
48. D. Jain, *Semin. Nucl. Med.* **29** (1999) 221
49. S. S. Jurisson, J. D. Lydon, *Chem. Rev.* **99** (1999) 2205
50. S. Liu, *Dalton Trans.* **12** (2007) 1183
51. D. Jurkin, F. J. Gildehaus, B. Wierczinski, *J. Labelled Compd. Radiopharm.* **52** (2009) 33
52. S. Banerjee, M. R. A. Pillai, F. F. (Russ) Knapp, *Chem. Rev.* **115** (2015) 2934
53. C. Fontan, C. Bezombes, A. S. Salabert, J. C. R. Lopez, J. J. Fournie, H. Avet-Loiseau, Y. Coulais, P. Payoux, M. Tafanic, *J. Labelled Compd. Radiopharm.* **58** (2015) 274
54. A. T. Rane, K. S. Bhatki, *Anal. Chem.* **38** (1966) 1598
55. T. Kawashima, *Int. J. Appl. Rad. Isot.* **20** (1969) 806
56. Y. Suzuki, *Int. J. Appl. Rad. Isot.* **15** (1964) 599
57. R. F. Doering, W. D. Tucker, L. G. Jr Slang, *J. Nuc.Med.* **4** (1963) 54
58. W.J. Skraba, H. Arino, H. H. Kramer, *Int. J. Appl. Rad. Isot.* **29** (1978) 91
59. N. B. Mikheev, N. L. Volkova, V. B. Popovich, *Radiokhimiya*, **16** (1974) 653
60. F. Macasek, R. Cech, *Chem. Zvesti* **19** (1965) 107
61. M. Chinol, D. J. Hnatowich, *J. Nucl. Med.* **28** (1987) 1465
62. S. Malja, K. Schomacker, E. Malja, *J. Radioanal. Nucl. Chem.* **245** (2000) 403
63. A. Dash, P. K. Bhattacharyya, *Appl. Radiat. Isot.* **45** (1994) 415
64. P. Vanura, V. Jedinakova-Krizova, *Czech J. Phys.* **53** (2003) A459
65. R. A. Bartsch, J. D. Way, *ACS Symp. Ser.* **6420** (1996) 1
66. S. Happel, R. Streng, P. Vater, W. Ensinger, *Radiat. Meas.* **36** (2003) 761
67. R. Ilić, J. Skvarč, A. N. Golovchenko, *Radiat. Meas.* **36** (2003) 83
68. M. Venkatesh, U. Pandey, A. Korde, P. S. Dhama, R.Chakravarty, D. Satpai, A. Dash, G. Samuel, S. Banerjee, *Development of Radiopharmaceuticals Based on <sup>188</sup>Re and <sup>90</sup>Y for Radionuclide Therapy*, in *Technical Reports Series No. 470 on 'Therapeutic Radionuclide Generators: <sup>90</sup>Sr/<sup>90</sup>Y and <sup>188</sup>W/<sup>188</sup>Re Generators*, 2009, International Atomic Energy Agency, Vienna, Austria, p. 73
69. G. Reischl, F. Rosch, H. J. Machulla, *Radiochim. Acta* **90** (2002) 225
70. J. Yoo, L. Tang, T. A. Perkins, D. J. Rowland, R. Laforest, J. S. Lewis, *Nucl. Med. Biol.* **32** (2005) 891
71. D. Lukić, C. Tamburella, F. Buchegger, G. J. Beyer, J. J. Čomor, Y. Seimbille, *Appl. Radiat. Isot.* **67** (2009) 523

72. R. Chakravarty, U. Pandeya, R.B. Manolkara, A. Dasha, M. Venkatesha, M. R. A. Pillai, *Nucl. Med. Biol.* **35** (2008) 245
73. K. Nakahama, M. Takahashi, S. Abo, F. Wakaya, *J. Vac. Sci. Technol.*, **B 32** (2014) 02B108
74. H. H. Peeters, L. Mooduto, *Open Journal of Stomatology* **2** (2012) 286
75. K. Yasuno, K. Kakura, Y. Taniguchi, Y. Yamaguchi, H. Kido, *J. Hard Tissue Biol.* **23** (2014) 93
76. F. M. Damico, B. S. Takahashi, F. B. Acquesta, *Retina* **34** (2014) 792
77. C. H. Lin, I. A. Aljuffali, J. Y. Fang, *Expert Opinion on Drug Delivery* **11** (2014) 599
78. X. Zhang, M. Jiang, B. Liu, Y. Hui, H. Lei, Q. Li, *Qiangjiguang Yu Lizishu* **25** (2013) 2831
79. F. Wang, S. De-yuan; Y. Wang, W. Zhou, H. Ma, *Guangzi Xuebao* **42** (2013) 1158
80. F. Chen, M. Liu, *J. Eur. Ceram. Soc.* **21** (2001) 127
81. S. C. Singhal, Advances in solid oxide fuel cell technology; *Solid State Ionics* **135** (2000) 305
82. S. P. S. Badwal, K. Foger, *Ceram. Int.* **22** (1996) 257
83. A. B. Stambouli, E. Traversa, *Renewable Sustainable Energy Rev.* **6** (2002) 433
84. O. Yamamoto, *Electrochim. Acta* **45** (2000) 2423
85. C. R. Hammond, "Yttrium" in *The Elements*. Fermi National Accelerator Laboratory, Synopsis from the CRC Handbook of Chemistry and Physics 92<sup>nd</sup> Edition 2011-2013 p. 4–33
86. S. Sandlobes, S. Zaefferer, I. Schestakow, S. Yi, R. Gonzalez-Martinez, *Acta Mater.* **59** (2011) 429
87. Lentech, <http://www.lenntech.com/periodic/elements/y.htm> (28.11.2014.)
88. J. S. Stewart, V. Hird, D. Snook, B. Dhokia, G. Sivolapenko, G. Hooker, J. T. Papadimitriou, G. Rowlinson, M. Sullivan, H. E. Lambert, *J. Clin. Oncol.* **8** (1990) 1941
89. A. Filice, A. Fraternali, A. Frasoldati, M. Asti, E. Grassi, L. Massi, M. Sollini, A. Froio, P. A. Erba, A. Versari, *Journal of Oncology* **2012** (2012) 1
90. W. A. P. Breeman, M. Th. M. De Jong, E. De Blois, B. F. Bernard, M. De Jong, Eric P. Krenning, *Nucl. Med. Biol.* **31** (2004) 821
91. D. Schubert, R. Dargusch, J. Raitano, S. W. Chan, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **342** (2006) 86
92. Robert D. Hancock, *J. Chem. Educ.* **69** (1992) 615
93. N. Viola-Villegas, R. P. Doyle, *Coord. Chem. Rev.* **253** (2009) 1906
94. C. A. Chang, L. C. Francesconi, M. F. Malley, K. Kumar, J. Z. Gougoutas, M. F. Tweedle, *Inorg. Chem.* **32** (1993) 3501

95. J. R. Hart, *Ethylenediaminetetraacetic Acid and Related Chelating Agents in Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry*, Wiley-VCH, Weinheim, Germany, 2005, p. 1
96. M. Alex Brown, A. Paulenova, A. V. Gelis, *Inorg. Chem.* **51** (2012) 7741
97. G. C. de Witt, P. M. May, J. Webb, G. Hefter, *Inorg. Chim. Acta* **275-276** (1998) 37
98. G. D. Christian, *Analytical Chemistry, 6<sup>th</sup> Edition*, John Wiley & sons, INC, Washington, USA, 2004 p. 243
- 98-a. G. D. Christian, *Analytical Chemistry, 6<sup>th</sup> Edition*, John Wiley & sons, INC, Washington, USA, 2004 p. 300
99. G. Gran, *Analyst* **77** (1952) 661
100. J. Inczedy, *Analytical Applications of Complex Equilibria*, Ellis Horwood Limited, London, England, 1976 p. 137
101. J. G. Dunn, *Thermogravimetry*, in *Encyclopedia of Analytical Chemistry – Applications, Theory and Instrumentation*, R.A. Meyers, John Wiley and Sons, eBook, Strongsville, USA, 2007, p. 1
102. S. B. Warrington, *Thermal Analysis and Calorimetry - in Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry*, Wiley-VCH, Weinheim, Germany, 2006, p. 1
103. D. A. Skoog, F. J. Holler, S. R. Crouch, *Principles of Instrumental Analysis*, David Harris, Thomson Brooks/Cole, Belmont, USA, 2007, p. 610
104. A. Sarpola, V. Hietapelto, J. Jalonen, J. Jokela, R. S. Laitinen, *J. Mass Spectrom.* **39** (2004) 423
105. P. Vanysek, *Electrochemical Series*, in *CRC Handbook of Chemistry and Physics, Internet Version 2005*, D. R. Lide, CRC Press, Boca Raton, USA, 2005, p.8-24
106. J. M. Brossard, J. Balmain, J. Creus, G. Bonnet, *Surf. Coat. Technol.* **185** (2004) 275
107. S. A. Wood, *Chem. Geol.* **82** (1990) 159
108. S. A. Wood, *Chem. Geol.* **88** (1990) 99
109. G. D. Klungness, R. H. Byrne, *Polyhedron* **19** (2000) 99
110. R. H. Byrne, *Geochim. Cosmochim. Acta* **74** (2010) 4312
111. T. Amaya, H. Kakihana, M. Maeda, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **46** (1973) 1720
112. T. Amaya, H. Kakihana, M. Maeda, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **46** (1973) 2889
113. M. Maeda, T. Amaya, H. Ohtaki, H. Kakihana, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **45** (1972) 2464
114. U. Frolova, V. Kumok, V. Serebrennikov, *Izv. VUZ. Khim.* **9** (1966) 176
115. G. Biedermann, L. Ciavatta, *Ark. Kemi.* **22** (1964) 253
116. S. Huang, J. Xu, Z. Zhang, X. Zhang, L. Wang, S. Gai, F. He, N. Niu, M. Zhang, P. Yang, *J. Mater. Chem.* **22** (2012) 16136
117. T. Sato, S. Imaeda, K. Sato, *Thermochim. Acta*, **133** (1988) 79
118. M. J. Feio, I. Sousa, M. Ferreira, L. Cunha-Silva, R. G. Saraiva, C. Queiros, J. G. Alexandre, V. Claro, A. Mendes, R. Ortiz, *J. Inorg. Biochem.* **138** (2014) 129



119. A. I. Drakopoulos, P. C. Ioannou, *Anal. Chim. Acta* **354** (1997) 197
120. J. Sun, S. Sakai, Y. Tauchi, Y. Deguchi, J. Chen, R. Zhang, K. Morimoto, *Eur. J. Pharm. Biopharm.* **54** (2002) 51
121. E. J. Lozano, I. Marqués, D. Barrón, J. L. Beltrán, J. Barbosa, *Anal. Chim. Acta* **464** (2002) 37
122. D. S. Lee, H. J. Han, K. Kim, W. B. Park, J. K. Cho, J. H. Kim, *J. Pharm. Biomed. Anal.* **12** (1994) 157
123. J. Barbosa, R. Bergés, I. Toro, V. S. Nebot, *Talanta* **44** (1997) 1271
124. E. N. Neumann. *Advanced potentiometry, Potentiometric Titrations and their Systematic Errors*, Springer Science and Business Media B.V, Stockholm, Sweden, 2009, p. 175
125. J. Lezamiz, J. Å. Jönsson, *J. Chromatogr. A* **1152** (2007) 226
126. K. Akiba, M. Ito, S. Nakamura, *J. Membr. Sci.* **129** (1997) 9
127. J. Macanás, M. Muñoz, *Anal. Chim. Acta* **534** (2005) 101
128. E. Anticó, A. Masana, M. Hidalgo, V. Salvadó, M. Iglesias, M. Valiente, *Anal. Chim. Acta* **327** (1996) 267
129. P. Kandwal, A. S. Ansari, K. P. Mohapatra, K. V. Manchanda, *Sep. Sci. Technol.* **46** (2011) 904
130. M.F. Holovko, *Condens. Matter Phys.* **12** (1997) 13
131. C. F. Baes , R. E. Messmer, *The Hydrolysis of Cations*, John Wiley & Sons Inc , New York, (1976) p. 129
132. S. A. Wood, *Chem. Geol.* **82** (1990) 159
133. S. A. Wood, *Chem. Geol.* **88** (1990) 99
134. G. D. Klungness, R. H. Byrne, *Polyhedron* **19** (2000) 99
135. R. H. Byrne, *Geochim. Cosmochim. Acta* **74** (2010) 4312
136. T. Amaya, H. Kakihana, M. Maeda, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **46** (1973) 1720
137. T. Amaya, H. Kakihana, M. Maeda, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **46** (1973) 2889
138. M. Maeda, T. Amaya, H. Ohtaki, H. Kakihana, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **45** (1972) 2464
139. U. Frolova, V. Kumok, V. Serebrennikov, *Izv. VUZ. Khim.* **9** (1966) 176
140. G. Biedermann, L. Ciavatta, *Ark. Kemi.* **22** (1964) 253
141. X. Liu, X. Lu, R. Wang, H. Zhou, *Chem. Geol.* **334** (2012) 37
142. Ђокић Дивна, „Испитивање хидролизе и комплекса калај (II) - јона са глицином, β-аланином и хипурном киселином“, Докторска дисертација, 1993. ПМФ, Универзитет у Београду, Београд, стр. 151
143. A. Ringbom, *Complexation in Analytical Chemistry, A Guide for the Critical Selection of Analytical Methods Based on Complexation Reactions* in John Wiley, Edtiors: P. J. Elving and I. M. Kolthoff; New York, 1963 pp. 31

144. C. F. Baes, R. E. Messmer, *The Hydrolysis of Cations*, John Wiley & Sons Inc, New York, 1976. p. 51
145. G. Biedermann, C. Liberato, *Ark. Kemi* **22** (1964) 253
146. Mr Ratomir M. Jelić, „Ispitivanje ravnoteža kompleksiranja aluminijum(III) i gvožđe(III)-jona sa nekim alifatičnim aminokiselinama“, Univerzitet u Kragujevcu, Prirodno-matematički fakultet, doktorska disertacija, 1997.
147. W. J. Akitt, M. J. Elders, R. L. X. Fontaine, K. A. Kundu, *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* **10** (1989) 1889
148. P. Lindqvist-Reis, Structure of solvated metal ions Solution and crystal structure of  $\text{Ga}^{3+}$ ,  $\text{In}^{3+}$ ,  $\text{Sc}^{3+}$ ,  $\text{Y}^{3+}$ ,  $\text{La}^{3+}$  and  $\text{Ca}^{2+}$  ions with water and non-aqueous oxygen donor solvents, Doctoral Thesis, Department of Chemistry, Inorganic Chemistry, Royal Institute of Technology, Stockholm, Sweden, 2000. p. 24
149. M. Bukowska-Strzyzewska, A. Tosik, *Acta Crystallogr., Sect. B* **38** (1982) 950
150. R.D. Rogers, L. K. Kurihara, *Inorg. Chim. Acta* **129** (1986) 277
151. F.A. Cotton, A. Davison, V. W. Day, M. F. Fredrich, C. Orvig, R. Swanson, *Inorg. Chem.* **21** (1982) 1211
152. Мр Мирјана Р. Цвијовић, „Испитивање реакција хидролизе и комплексирања у растворима алуминијум(III)-јона и неких флуорохинолона методом електроспреј–тандем масене спектрометрије“, Природно-математички факултет, Универзитет у Крагујевцу, докторска дисертација, 2013. стр. 29
153. S. Zhoua, K. D. Cook, *J. Am. Soc. Mass. Spectrom.* **12** (2001) 206
154. V. B. Di Marco, L. Ravenue, A. Dean, P. Traldi, *Rapid Commun. Mass Spectrom.* **24** (2010) 868
155. S. Crotti, R. Seraglia, P. Traldi, *Eur J Mass Spectrom* **17** (2011) 85
156. Q. Tang, Z. Liu, S. Li, S. Zhang, X. Liu, Y. Qian, *J. Cryst. Growth* **259** (2003) 208
157. L.D. Moscardini, I. Giolito, M. Ionashiro, *Thermochim. Acta* **137** (1989) 319
158. L.M. Seaverson, S.Q. Luo, P.L. Chien, J.F. McClelland, *J. Am. Ceram. Soc.* **69** (1986) 423
159. J. Barbosa, R. Bergés, I. Toro, V. S. Nebot, *Talanta* **44** (1997) 1271.
160. M. Aghazadeh, M. Ghaemi, A. N. Golikand, A. Ahmadi, *Mater Lett*, **65** (2011) 2545
161. J. Lezamiz, J. Å. Jönsson, *J. Chromatogr. A* **1152** (2007) 226
162. J. Inczedy, *Analytical Applications of Complex Equilibria*, Ellis Horwood Limited, London, England, 1976. p. 119
163. T. J. Wadas, E. H. Wong, G. R. Weisman, C. J. Anderson, *Chem. Rev.* **110** (2010) 2858
164. J. Macanás, M. Muñoz, *Anal. Chim. Acta* **534** (2005) 101
165. P. M. May, D. R. Williams, *FEBS Lett.* **78** (1977), 134

166. M. T Trtić, T. G. Vladislavljević, J. J. Čomor, *J. Sep. Sci. Technol.* **36** (2001) 295
167. L. Chimuka, T. A. Msagati, E. Cukrowska, H. Tutu, *J. Chromatogr. A* **1217** (2010) 2318
168. 136. M. Younas, S. Druon Bocquet, J. Sanchez, *J. Membr. Sci.* **323** (2008) 386
169. 137. F. X. Pierre, I. Souchon, V. Athes, M. Marin, *Desalination* **148** (2002) 199

## 8. Прилог

Потенциометријске титрације

Табела 1П

Потенциометријска титрација  $0,5 \text{ mmol dm}^{-3}$ ,  $1 \text{ mmol dm}^{-3}$ ,  $3 \text{ mmol dm}^{-3}$ ,  $5 \text{ mmol dm}^{-3}$  и  $10 \text{ mmol dm}^{-3}$   $\text{YCl}_3$  са  $0,1 \text{ mmol dm}^{-3}$   $\text{NaOH}$  на температури  $310 \pm 0,5 \text{ K}$  у присуству  $0,15 \text{ mol dm}^{-3}$   $\text{NaCl}$ .

<u>0,5 mM</u>		<u>1 mM</u>		<u>3 mM</u>		<u>5 mM</u>		<u>10 mM</u>	
V(NaOH) cm <sup>-3</sup>	pH	V(NaOH) cm <sup>-3</sup>	pH	V(NaOH) cm <sup>-3</sup>	pH	V(NaOH) cm <sup>-3</sup>	pH	V(NaOH) cm <sup>-3</sup>	pH
0	3	0	3	0	3	0	3	0	3
0,0027	3,006	0,0027	3,006	0,00485	3,011	0,00485	3,011	0,0085	3,019
0,0054	3,012	0,0054	3,012	0,0097	3,022	0,0097	3,022	0,017	3,039
0,0081	3,018	0,0081	3,018	0,01455	3,033	0,01455	3,033	0,0255	3,06
0,0108	3,024	0,0108	3,024	0,0194	3,045	0,0194	3,045	0,034	3,082
0,0135	3,031	0,0135	3,031	0,02425	3,057	0,02425	3,057	0,0425	3,105
0,0162	3,037	0,0162	3,037	0,0291	3,069	0,0291	3,069	0,051	3,129
0,0189	3,044	0,0189	3,044	0,03395	3,081	0,03395	3,081	0,0595	3,154
0,0216	3,05	0,0216	3,05	0,0388	3,094	0,0388	3,094	0,068	3,182
0,0243	3,057	0,0243	3,057	0,04365	3,108	0,04365	3,108	0,0765	3,211
0,027	3,064	0,027	3,064	0,0485	3,122	0,0485	3,122	0,085	3,242
0,0297	3,07	0,0297	3,07	0,05335	3,136	0,05335	3,136	0,0935	3,275
0,0324	3,077	0,0324	3,077	0,0582	3,151	0,0582	3,151	0,102	3,312
0,0351	3,085	0,0351	3,085	0,06305	3,166	0,06305	3,166	0,1105	3,351
0,0378	3,092	0,0378	3,092	0,0679	3,182	0,0679	3,181	0,119	3,395
0,0405	3,099	0,0405	3,099	0,07275	3,198	0,07275	3,198	0,1275	3,443
0,0432	3,107	0,0432	3,107	0,0776	3,215	0,0776	3,215	0,136	3,497
0,0459	3,114	0,0459	3,114	0,08245	3,232	0,08245	3,232	0,1445	3,559
0,0486	3,122	0,0486	3,122	0,0873	3,251	0,0873	3,251	0,153	3,631
0,0513	3,13	0,0513	3,13	0,09215	3,27	0,09215	3,27	0,1615	3,717
0,054	3,138	0,054	3,138	0,097	3,29	0,097	3,29	0,17	3,824
0,0567	3,146	0,0567	3,146	0,10185	3,311	0,10185	3,311	0,1785	3,965
0,0594	3,154	0,0594	3,154	0,1067	3,333	0,1067	3,333	0,187	4,171
0,0621	3,163	0,0621	3,163	0,11155	3,357	0,11155	3,356	0,1955	4,535
0,0648	3,171	0,0648	3,171	0,1164	3,381	0,1164	3,381	0,204	5,136
0,0675	3,18	0,0675	3,18	0,12125	3,407	0,12125	3,407	0,2125	5,517
0,0702	3,189	0,0702	3,189	0,1261	3,435	0,1261	3,435	0,221	5,731
0,0729	3,198	0,0729	3,198	0,13095	3,464	0,13095	3,464	0,2295	5,876
0,0756	3,208	0,0756	3,208	0,1358	3,496	0,1358	3,496	0,238	5,985
0,0783	3,217	0,0783	3,217	0,14065	3,53	0,14065	3,53	0,2465	6,073
0,081	3,227	0,081	3,227	0,1455	3,567	0,1455	3,567	0,255	6,146
0,0837	3,237	0,0837	3,237	0,15035	3,608	0,15035	3,608	0,2635	6,208
0,0864	3,247	0,0864	3,247	0,1552	3,652	0,1552	3,652	0,272	6,262
0,0891	3,258	0,0891	3,258	0,16005	3,702	0,16005	3,702	0,2805	6,31
0,0918	3,269	0,0918	3,269	0,1649	3,758	0,1649	3,758	0,289	6,352

0,0945	3,28	0,0945	3,28	0,16975	3,823	0,16975	3,822	0,2975	6,39
0,0972	3,291	0,0972	3,291	0,1746	3,898	0,1746	3,897	0,306	6,424
0,0999	3,303	0,0999	3,303	0,17945	3,989	0,17945	3,988	0,3145	6,455
0,1026	3,315	0,1026	3,315	0,1843	4,104	0,1843	4,102	0,323	6,482
0,1053	3,327	0,1053	3,327	0,18915	4,26	0,18915	4,255	0,3315	6,507
0,108	3,34	0,108	3,339	0,194	4,499	0,194	4,484	0,34	6,53
0,1107	3,353	0,1107	3,352	0,19885	4,954	0,19885	4,878	0,3485	6,55
0,1134	3,366	0,1134	3,366	0,2037	5,552	0,2037	5,36	0,357	6,569
0,1161	3,38	0,1161	3,38	0,20855	5,871	0,20855	5,656	0,3655	6,586
0,1188	3,394	0,1188	3,394	0,2134	6,061	0,2134	5,84	0,374	6,601
0,1215	3,409	0,1215	3,409	0,21825	6,195	0,21825	5,971	0,3825	6,616
0,1242	3,424	0,1242	3,424	0,2231	6,299	0,2231	6,073	0,391	6,629
0,1269	3,44	0,1269	3,44	0,22795	6,383	0,22795	6,156	0,3995	6,641
0,1296	3,456	0,1296	3,456	0,2328	6,454	0,2328	6,226	0,408	6,653
0,1323	3,473	0,1323	3,473	0,23765	6,515	0,23765	6,287	0,4165	6,664
0,135	3,491	0,135	3,491	0,2425	6,569	0,2425	6,34	0,425	6,674
0,1377	3,509	0,1377	3,509	0,24735	6,616	0,24735	6,387	0,4335	6,683
0,1404	3,529	0,1404	3,529	0,2522	6,659	0,2522	6,43	0,442	6,692
0,1431	3,549	0,1431	3,549	0,25705	6,696	0,25705	6,469	0,4505	6,7
0,1458	3,57	0,1458	3,57	0,2619	6,73	0,2619	6,504	0,459	6,708
0,1485	3,592	0,1485	3,592	0,26675	6,761	0,26675	6,536	0,4675	6,716
0,1512	3,616	0,1512	3,616	0,2716	6,788	0,2716	6,565	0,476	6,723
0,1539	3,64	0,1539	3,64	0,27645	6,813	0,27645	6,592	0,4845	6,73
0,1566	3,667	0,1566	3,667	0,2813	6,836	0,2813	6,617	0,493	6,737
0,1593	3,695	0,1593	3,695	0,28615	6,856	0,28615	6,64	0,5015	6,743
0,162	3,724	0,162	3,724	0,291	6,875	0,291	6,661	0,51	6,749
0,1647	3,756	0,1647	3,756	0,29585	6,893	0,29585	6,68	0,5185	6,755
0,1674	3,791	0,1674	3,791	0,3007	6,908	0,3007	6,698	0,527	6,761
0,1701	3,829	0,1701	3,828	0,30555	6,923	0,30555	6,715	0,5355	6,766
0,1728	3,87	0,1728	3,869	0,3104	6,937	0,3104	6,731	0,544	6,771
0,1755	3,915	0,1755	3,915	0,31525	6,95	0,31525	6,745	0,5525	6,776
0,1782	3,966	0,1782	3,965	0,3201	6,962	0,3201	6,759	0,561	6,781
0,1809	4,023	0,1809	4,023	0,32495	6,973	0,32495	6,771	0,5695	6,786
0,1836	4,089	0,1836	4,088	0,3298	6,984	0,3298	6,783	0,578	6,791
0,1863	4,167	0,1863	4,166	0,33465	6,994	0,33465	6,794	0,5865	6,795
0,189	4,262	0,189	4,26	0,3395	7,003	0,3395	6,805	0,595	6,8
0,1917	4,383	0,1917	4,38	0,34435	7,012	0,34435	6,815	0,6035	6,804
0,1944	4,55	0,1944	4,545	0,3492	7,021	0,3492	6,824	0,612	6,808
0,1971	4,821	0,1971	4,804	0,35405	7,029	0,35405	6,833	0,6205	6,812
0,1998	5,429	0,1998	5,3	0,3589	7,037	0,3589	6,841	0,629	6,816
0,2025	6,129	0,2025	5,846	0,36375	7,045	0,36375	6,849	0,6375	6,82
0,2052	6,438	0,2052	6,134	0,3686	7,053	0,3686	6,857	0,646	6,824
0,2079	6,626	0,2079	6,314	0,37345	7,06	0,37345	6,865	0,6545	6,828
0,2106	6,762	0,2106	6,444	0,3783	7,067	0,3783	6,872	0,663	6,832
0,2133	6,869	0,2133	6,546	0,38315	7,073	0,38315	6,878	0,6715	6,835
0,216	6,958	0,216	6,63	0,388	7,08	0,388	6,885	0,68	6,839

0,2187	7,033	0,2187	6,702	0,39285	7,086	0,39285	6,891	0,6885	6,842
0,2214	7,098	0,2214	6,764	0,3977	7,092	0,3977	6,897	0,697	6,846
0,2241	7,154	0,2241	6,819	0,40255	7,099	0,40255	6,903	0,7055	6,849
0,2268	7,203	0,2268	6,868	0,4074	7,104	0,4074	6,909	0,714	6,852
0,2295	7,247	0,2295	6,912	0,41225	7,11	0,41225	6,914	0,7225	6,856
0,2322	7,286	0,2322	6,951	0,4171	7,116	0,4171	6,92	0,731	6,859
0,2349	7,32	0,2349	6,987	0,42195	7,121	0,42195	6,925	0,7395	6,862
0,2376	7,351	0,2376	7,02	0,4268	7,127	0,4268	6,93	0,748	6,865
0,2403	7,38	0,2403	7,049	0,43165	7,132	0,43165	6,935	0,7565	6,868
0,243	7,406	0,243	7,076	0,4365	7,137	0,4365	6,94	0,765	6,871
0,2457	7,43	0,2457	7,101	0,44135	7,142	0,44135	6,944	0,7735	6,874
0,2484	7,453	0,2484	7,123	0,4462	7,147	0,4462	6,949	0,782	6,877
0,2511	7,452	0,2511	7,144	0,45105	7,152	0,45105	6,953	0,7905	6,88
0,2538	7,454	0,2538	7,163	0,4559	7,157	0,4559	6,958	0,799	6,883
0,2565	7,455	0,2565	7,181	0,46075	7,162	0,46075	6,962	0,8075	6,886
0,2592	7,457	0,2592	7,198	0,4656	7,167	0,4656	6,966	0,816	6,889
0,2619	7,459	0,2619	7,214	0,47045	7,172	0,47045	6,97	0,8245	6,891
0,2646	7,461	0,2646	7,228	0,4753	7,176	0,4753	6,974	0,833	6,894
0,2673	7,463	0,2673	7,242	0,48015	7,181	0,48015	6,978	0,8415	6,897
0,27	7,465	0,27	7,256	0,485	7,179	0,485	6,982	0,85	6,9
0,2727	7,466	0,2727	7,268	0,48985	7,18	0,48985	6,986	0,8585	6,902
0,2754	7,468	0,2754	7,28	0,4947	7,18	0,4947	6,989	0,867	6,905
0,2781	7,47	0,2781	7,292	0,49955	7,181	0,49955	6,993	0,8755	6,907
0,2808	7,472	0,2808	7,303	0,5044	7,181	0,5044	6,997	0,884	6,91
0,2835	7,474	0,2835	7,313	0,50925	7,182	0,50925	7	0,8925	6,913
0,2862	7,476	0,2862	7,324	0,5141	7,182	0,5141	7,004	0,901	6,915
0,2889	7,478	0,2889	7,334	0,51895	7,183	0,51895	7,007	0,9095	6,918
0,2916	7,48	0,2916	7,343	0,5238	7,183	0,5238	7,011	0,918	6,92
0,2943	7,482	0,2943	7,342	0,52865	7,184	0,52865	7,014	0,9265	6,923
0,297	7,484	0,297	7,343	0,5335	7,184	0,5335	7,017	0,935	6,925
0,2997	7,487	0,2997	7,344	0,53835	7,185	0,53835	7,02	0,9435	6,928
0,3024	7,489	0,3024	7,345	0,5432	7,185	0,5432	7,024	0,952	6,93
0,3051	7,491	0,3051	7,346	0,54805	7,186	0,54805	7,027	0,9605	6,933
0,3078	7,493	0,3078	7,347	0,5529	7,186	0,5529	7,03	0,969	6,935
0,3105	7,495	0,3105	7,348	0,55775	7,187	0,55775	7,033	0,9775	6,937
0,3132	7,498	0,3132	7,348	0,5626	7,187	0,5626	7,036	0,986	6,94
0,3159	7,5	0,3159	7,349	0,56745	7,188	0,56745	7,039	0,9945	6,942
0,3186	7,502	0,3186	7,35	0,5723	7,188	0,5723	7,042	1,003	6,944
0,3213	7,505	0,3213	7,351	0,57715	7,189	0,57715	7,045	1,0115	6,947
0,324	7,507	0,324	7,352	0,582	7,189	0,582	7,048	1,02	6,949
0,3267	7,51	0,3267	7,353	0,58685	7,19	0,58685	7,051	1,0285	6,951
0,3294	7,512	0,3294	7,354	0,5917	7,191	0,5917	7,054	1,037	6,954
0,3321	7,515	0,3321	7,355	0,59655	7,191	0,59655	7,057	1,0455	6,956
0,3348	7,517	0,3348	7,356	0,6014	7,192	0,6014	7,06	1,054	6,958
0,3375	7,52	0,3375	7,356	0,60625	7,192	0,60625	7,063	1,0625	6,96
0,3402	7,523	0,3402	7,357	0,6111	7,193	0,6111	7,065	1,071	6,963

0,3429	7,526	0,3429	7,358	0,61595	7,193	0,61595	7,068	1,0795	6,965
0,3456	7,528	0,3456	7,359	0,6208	7,194	0,6208	7,071	1,088	6,967
0,3483	7,531	0,3483	7,36	0,62565	7,194	0,62565	7,074	1,0965	6,969
0,351	7,534	0,351	7,361	0,6305	7,195	0,6305	7,076	1,105	6,972
0,3537	7,537	0,3537	7,362	0,63535	7,196	0,63535	7,079	1,1135	6,974
0,3564	7,54	0,3564	7,363	0,6402	7,196	0,6402	7,082	1,122	6,976
0,3591	7,543	0,3591	7,364	0,64505	7,197	0,64505	7,085	1,1305	6,978
0,3618	7,546	0,3618	7,365	0,6499	7,197	0,6499	7,087	1,139	6,98
0,3645	7,549	0,3645	7,366	0,65475	7,198	0,65475	7,09	1,1475	6,983
0,3672	7,553	0,3672	7,367	0,6596	7,198	0,6596	7,092	1,156	6,985
0,3699	7,556	0,3699	7,368	0,66445	7,199	0,66445	7,095	1,1645	6,987
0,3726	7,559	0,3726	7,369	0,6693	7,2	0,6693	7,098	1,173	6,989
0,3753	7,563	0,3753	7,37	0,67415	7,2	0,67415	7,1	1,1815	6,991
0,378	7,566	0,378	7,371	0,679	7,201	0,679	7,103	1,19	6,993
0,3807	7,57	0,3807	7,372	0,68385	7,201	0,68385	7,105	1,1985	6,995
0,3834	7,574	0,3834	7,373	0,6887	7,202	0,6887	7,108	1,207	6,998
0,3861	7,578	0,3861	7,374	0,69355	7,202	0,69355	7,107	1,2155	7
0,3888	7,581	0,3888	7,375	0,6984	7,203	0,6984	7,107	1,224	7,002
0,3915	7,585	0,3915	7,376	0,70325	7,204	0,70325	7,108	1,2325	7,004
0,3942	7,59	0,3942	7,377	0,7081	7,204	0,7081	7,108	1,241	7,006
0,3969	7,594	0,3969	7,378	0,71295	7,205	0,71295	7,108	1,2495	7,008
0,3996	7,598	0,3996	7,379	0,7178	7,205	0,7178	7,109	1,258	7,01
0,4023	7,603	0,4023	7,38	0,72265	7,206	0,72265	7,109	1,2665	7,012
0,405	7,607	0,405	7,381	0,7275	7,207	0,7275	7,109	1,275	7,014
0,4077	7,612	0,4077	7,382	0,73235	7,207	0,73235	7,11	1,2835	7,016
0,4104	7,617	0,4104	7,383	0,7372	7,208	0,7372	7,11	1,292	7,016
0,4131	7,622	0,4131	7,384	0,74205	7,208	0,74205	7,11	1,3005	7,016
0,4158	7,627	0,4158	7,386	0,7469	7,209	0,7469	7,111	1,309	7,016
0,4185	7,632	0,4185	7,387	0,75175	7,21	0,75175	7,111	1,3175	7,017
0,4212	7,638	0,4212	7,388	0,7566	7,21	0,7566	7,111	1,326	7,017
0,4239	7,644	0,4239	7,389	0,76145	7,211	0,76145	7,112	1,3345	7,017
0,4266	7,65	0,4266	7,39	0,7663	7,211	0,7663	7,112	1,343	7,018
0,4293	7,656	0,4293	7,391	0,77115	7,212	0,77115	7,112	1,3515	7,018
0,432	7,662	0,432	7,392	0,776	7,213	0,776	7,113	1,36	7,018
0,4347	7,669	0,4347	7,394	0,78085	7,213	0,78085	7,113	1,3685	7,018
0,4374	7,676	0,4374	7,395	0,7857	7,214	0,7857	7,113	1,377	7,019
0,4401	7,683	0,4401	7,396	0,79055	7,215	0,79055	7,114	1,3855	7,019
0,4428	7,691	0,4428	7,397	0,7954	7,215	0,7954	7,114	1,394	7,019
0,4455	7,699	0,4455	7,398	0,80025	7,216	0,80025	7,114	1,4025	7,02
0,4482	7,708	0,4482	7,399	0,8051	7,216	0,8051	7,115	1,411	7,02
0,4509	7,717	0,4509	7,401	0,80995	7,217	0,80995	7,115	1,4195	7,02
0,4536	7,726	0,4536	7,402	0,8148	7,218	0,8148	7,115	1,428	7,021
0,4563	7,736	0,4563	7,403	0,81965	7,218	0,81965	7,116	1,4365	7,021
0,459	7,747	0,459	7,404	0,8245	7,219	0,8245	7,116	1,445	7,021
0,4617	7,758	0,4617	7,406	0,82935	7,22	0,82935	7,116	1,4535	7,022
0,4644	7,771	0,4644	7,407	0,8342	7,22	0,8342	7,116	1,462	7,022



*Докторска дисертација*

---

0,4671	7,784	0,4671	7,408	0,83905	7,221	0,83905	7,117	1,4705	7,022
0,4698	7,799	0,4698	7,409	0,8439	7,222	0,8439	7,117	1,479	7,022
0,4725	7,815	0,4725	7,411	0,84875	7,222	0,84875	7,117	1,4875	7,023
0,4752	7,832	0,4752	7,412	0,8536	7,223	0,8536	7,118	1,496	7,023
0,4779	7,852	0,4779	7,413	0,85845	7,224	0,85845	7,118	1,5045	7,023
0,4806	7,875	0,4806	7,415	0,8633	7,224	0,8633	7,118	1,513	7,024
0,4833	7,901	0,4833	7,416	0,86815	7,225	0,86815	7,119	1,5215	7,024
0,486	7,931	0,486	7,417	0,873	7,226	0,873	7,119	1,53	7,024
0,4887	7,969	0,4887	7,419	0,87785	7,226	0,87785	7,119	1,5385	7,025
0,4914	8,016	0,4914	7,42	0,8827	7,227	0,8827	7,12	1,547	7,025
0,4941	8,081	0,4941	7,422	0,88755	7,228	0,88755	7,12	1,5555	7,025
0,4968	8,182	0,4968	7,423	0,8924	7,228	0,8924	7,121	1,564	7,026
0,4995	8,386	0,4995	7,424	0,89725	7,229	0,89725	7,121	1,5725	7,026
0,5022	8,831	0,5022	7,426	0,9021	7,23	0,9021	7,121	1,581	7,026
0,5049	9,15	0,5049	7,427	0,90695	7,23	0,90695	7,122	1,5895	7,026
0,5076	9,338	0,5076	7,429	0,9118	7,231	0,9118	7,122	1,598	7,027
0,5103	9,47	0,5103	7,43	0,91665	7,232	0,91665	7,122	1,6065	7,027
0,513	9,571	0,513	7,432	0,9215	7,233	0,9215	7,123	1,615	7,027
0,5157	9,653	0,5157	7,433	0,92635	7,233	0,92635	7,123	1,6235	7,028
0,5184	9,722	0,5184	7,435	0,9312	7,234	0,9312	7,123	1,632	7,028
0,5211	9,781	0,5211	7,436	0,93605	7,235	0,93605	7,124	1,6405	7,028
0,5238	9,834	0,5238	7,438	0,9409	7,235	0,9409	7,124	1,649	7,029
0,5265	9,88	0,5265	7,439	0,94575	7,236	0,94575	7,124	1,6575	7,029
0,5292	9,922	0,5292	7,441	0,9506	7,237	0,9506	7,125	1,666	7,029
0,5319	9,961	0,5319	7,442	0,95545	7,238	0,95545	7,125	1,6745	7,03
0,5346	9,996	0,5346	7,444	0,9603	7,238	0,9603	7,125	1,683	7,03
0,5373	10,029	0,5373	7,446	0,96515	7,239	0,96515	7,126	1,6915	7,03
0,54	10,059	0,54	7,447	0,97	7,24	0,97	7,126	1,7	7,031

Табела 2 II

Гранов дијаграм за титрацију 1тМ У(III) у 0,15М NaCl са 0,1000 М NaOH (а) заједно са графичким приказом одређивања  $E^{\circ}$  и  $k_H$  (б).  $G1 = (V_0 + v) 10^{E \cdot 59,16}$

Vb cm <sup>-3</sup>	G <sub>1</sub>
0,0162	1,98E+05
0,0189	1,91E+05
0,0216	1,83E+05
0,0243	1,75E+05
0,027	1,68E+05
0,0297	1,60E+05
0,0324	1,52E+05
0,0351	1,45E+05
0,0378	1,38E+05
0,0405	1,32E+05
0,0432	1,25E+05
0,0459	1,18E+05
0,0486	1,13E+05
0,0513	1,06E+05
0,054	1,00E+05
0,0567	9,45E+04
0,0594	8,82E+04
0,0621	8,16E+04
0,0648	7,55E+04
0,0675	6,85E+04
0,0702	6,19E+04
0,0729	5,55E+04
0,0756	4,86E+04
0,0783	4,16E+04
0,081	3,52E+04
0,0837	2,87E+04
0,0864	2,22E+04
0,0891	1,88E+04

Табела 3 II

Зависност хидроксидног броја  $z_Y$  од рН при хидролизаци  $Y(III)$  јона у  $0,15 \text{ mol dm}^{-3}$   $NaCl$ ,  $T = 310 \text{ K}$ . Концентрација тријума у воденом раствору је износила:  $0,5 \text{ mM}$ ,  $1 \text{ mM}$ ,  $3 \text{ mM}$ ,  $5 \text{ mM}$  и  $10 \text{ mM}$ .

<u>0,5 mM</u>		<u>1 mM</u>		<u>3 mM</u>		<u>5 mM</u>		<u>10 mM</u>	
pH	$z_Y$	pH	$z_Y$	pH	$z_Y$	pH	$z_Y$	pH	$z_Y$
3	-0,82228	3	-0,41114	3	-0,13704	3	-0,08222	3	-0,0411
3,006	-0,81192	3,006	-0,40592	3,011	-0,1341	3,011	-0,08044	3,019	-0,03969
3,012	-0,80135	3,012	-0,40072	3,022	-0,13112	3,022	-0,07868	3,039	-0,03827
3,018	-0,79116	3,018	-0,39558	3,033	-0,12817	3,033	-0,07689	3,06	-0,03685
3,024	-0,78074	3,024	-0,39033	3,045	-0,12524	3,045	-0,07514	3,082	-0,03543
3,031	-0,77021	3,031	-0,38511	3,057	-0,12223	3,057	-0,07335	3,105	-0,034
3,037	-0,75978	3,037	-0,37989	3,069	-0,1193	3,069	-0,07158	3,129	-0,03256
3,044	-0,74953	3,044	-0,37473	3,081	-0,11632	3,081	-0,06978	3,154	-0,03113
3,05	-0,73897	3,05	-0,36949	3,094	-0,11334	3,094	-0,06799	3,182	-0,02969
3,057	-0,7285	3,057	-0,36425	3,108	-0,11036	3,108	-0,06621	3,211	-0,02826
3,064	-0,71806	3,064	-0,35899	3,122	-0,10737	3,122	-0,06442	3,242	-0,02681
3,07	-0,70764	3,07	-0,35382	3,136	-0,10442	3,136	-0,06264	3,275	-0,02536
3,077	-0,6972	3,077	-0,34857	3,151	-0,10139	3,151	-0,06084	3,312	-0,02391
3,085	-0,68672	3,085	-0,3433	3,166	-0,09843	3,166	-0,05905	3,351	-0,02245
3,092	-0,67608	3,092	-0,33804	3,182	-0,09542	3,181	-0,05724	3,395	-0,021
3,099	-0,66579	3,099	-0,3329	3,198	-0,09238	3,198	-0,05543	3,443	-0,01953
3,107	-0,65528	3,107	-0,32761	3,215	-0,08941	3,215	-0,05365	3,497	-0,01807
3,114	-0,64463	3,114	-0,32232	3,232	-0,08639	3,232	-0,05183	3,559	-0,01659
3,122	-0,63412	3,122	-0,31706	3,251	-0,08338	3,251	-0,05003	3,631	-0,01511
3,13	-0,6237	3,13	-0,31186	3,27	-0,08036	3,27	-0,04821	3,717	-0,01363
3,138	-0,61315	3,138	-0,30657	3,29	-0,07737	3,29	-0,04641	3,824	-0,01213
3,146	-0,60262	3,146	-0,30129	3,311	-0,07433	3,311	-0,04458	3,965	-0,01063
3,154	-0,59193	3,154	-0,296	3,333	-0,07128	3,333	-0,04275	4,171	-0,00908
3,163	-0,58159	3,163	-0,29078	3,357	-0,06827	3,356	-0,04095	4,535	-0,00736
3,171	-0,57104	3,171	-0,2855	3,381	-0,06523	3,381	-0,03912	5,136	-0,00467
3,18	-0,56036	3,18	-0,28019	3,407	-0,06219	3,407	-0,03731	5,517	-9,33E-04
3,189	-0,54977	3,189	-0,27487	3,435	-0,05914	3,435	-0,03547	5,731	0,00299
3,198	-0,53937	3,198	-0,26966	3,464	-0,05608	3,464	-0,03363	5,876	0,00696
3,208	-0,52868	3,208	-0,26435	3,496	-0,05304	3,496	-0,03181	5,985	0,01094
3,217	-0,51809	3,217	-0,25903	3,53	-0,04997	3,53	-0,02997	6,073	0,01494
3,227	-0,50747	3,227	-0,2537	3,567	-0,04694	3,567	-0,02815	6,146	0,01895
3,237	-0,49695	3,237	-0,24849	3,608	-0,04386	3,608	-0,0263	6,208	0,02294
3,247	-0,48633	3,247	-0,24315	3,652	-0,0408	3,652	-0,02446	6,262	0,02696
3,258	-0,4757	3,258	-0,23781	3,702	-0,03772	3,702	-0,02261	6,31	0,03097
3,269	-0,46495	3,269	-0,23249	3,758	-0,03463	3,758	-0,02075	6,352	0,03499
3,28	-0,4545	3,28	-0,22724	3,823	-0,03156	3,822	-0,0189	6,39	0,03902

3,291	-0,44385	3,291	-0,22189	3,898	-0,02845	3,897	-0,01703	6,424	0,04304
3,303	-0,4331	3,303	-0,21656	3,989	-0,02537	3,988	-0,01517	6,455	0,04707
3,315	-0,42243	3,315	-0,2112	4,104	-0,02223	4,102	-0,01328	6,482	0,0511
3,327	-0,41194	3,327	-0,20594	4,26	-0,01908	4,255	-0,01137	6,507	0,05514
3,34	-0,40118	3,339	-0,20059	4,499	-0,01583	4,484	-0,00936	6,53	0,05918
3,353	-0,39048	3,352	-0,19523	4,954	-0,01205	4,878	-0,00698	6,55	0,06322
3,366	-0,37978	3,366	-0,18986	5,552	-0,00584	5,36	-0,00332	6,569	0,06728
3,38	-0,36919	3,38	-0,1846	5,871	0,00174	5,656	0,00115	6,586	0,07131
3,394	-0,35847	3,394	-0,17922	6,061	0,00951	5,84	0,00578	6,601	0,07537
3,409	-0,34774	3,409	-0,17384	6,195	0,01733	5,971	0,01045	6,616	0,07942
3,424	-0,33694	3,424	-0,16845	6,299	0,02518	6,073	0,01515	6,629	0,08349
3,44	-0,32639	3,44	-0,16318	6,383	0,03304	6,156	0,01986	6,641	0,08755
3,456	-0,31564	3,456	-0,15779	6,454	0,04092	6,226	0,02459	6,653	0,09162
3,473	-0,30482	3,473	-0,15239	6,515	0,04878	6,287	0,02929	6,664	0,09569
3,491	-0,29405	3,491	-0,14701	6,569	0,05668	6,34	0,03403	6,674	0,09976
3,509	-0,28348	3,509	-0,1417	6,616	0,06453	6,387	0,03875	6,683	0,10379
3,529	-0,27263	3,529	-0,1363	6,659	0,07245	6,43	0,04349	6,692	0,10791
3,549	-0,26184	3,549	-0,1309	6,696	0,08033	6,469	0,04821	6,7	0,11204
3,57	-0,25099	3,57	-0,12549	6,73	0,08822	6,504	0,05295	6,708	0,11607
3,592	-0,24038	3,592	-0,12017	6,761	0,09615	6,536	0,05771	6,716	0,1202
3,616	-0,22957	3,616	-0,11476	6,788	0,10405	6,565	0,06244	6,723	0,12423
3,64	-0,2187	3,64	-0,10934	6,813	0,11199	6,592	0,0672	6,73	0,12837
3,667	-0,20787	3,667	-0,10391	6,836	0,11986	6,617	0,07193	6,737	0,13242
3,695	-0,19723	3,695	-0,09859	6,856	0,12781	6,64	0,07669	6,743	0,13657
3,724	-0,18634	3,724	-0,09315	6,875	0,13573	6,661	0,08143	6,749	0,14072
3,756	-0,17549	3,756	-0,08771	6,893	0,14364	6,68	0,08621	6,755	0,14477
3,791	-0,16462	3,791	-0,08227	6,908	0,1516	6,698	0,09097	6,761	0,14893
3,829	-0,15391	3,828	-0,07693	6,923	0,15953	6,715	0,09572	6,766	0,15299
3,87	-0,14303	3,869	-0,07147	6,937	0,16745	6,731	0,10049	6,771	0,15715
3,915	-0,13213	3,915	-0,06601	6,95	0,17539	6,745	0,10524	6,776	0,16122
3,966	-0,12121	3,965	-0,06056	6,962	0,18337	6,759	0,11001	6,781	0,16539
4,023	-0,11049	4,023	-0,05519	6,973	0,19125	6,771	0,11477	6,786	0,16945
4,089	-0,09952	4,088	-0,04968	6,984	0,19924	6,783	0,11957	6,791	0,17363
4,167	-0,0886	4,166	-0,04422	6,994	0,20724	6,794	0,12435	6,795	0,17781
4,262	-0,0777	4,26	-0,03874	7,003	0,2152	6,805	0,12911	6,8	0,18189
4,383	-0,06673	4,38	-0,03322	7,012	0,22313	6,815	0,13389	6,804	0,18608
4,55	-0,05571	4,545	-0,02765	7,021	0,2311	6,824	0,13866	6,808	0,19017
4,821	-0,04444	4,804	-0,02186	7,029	0,23912	6,833	0,14345	6,812	0,19437
5,429	-0,03116	5,3	-0,01481	7,037	0,24702	6,841	0,14825	6,816	0,19846
6,129	-0,0079	5,846	-0,00354	7,045	0,25504	6,849	0,15304	6,82	0,20267
6,438	0,01847	6,134	0,00945	7,053	0,26306	6,857	0,15783	6,824	0,20677
6,626	0,04514	6,314	0,02272	7,06	0,27097	6,865	0,16261	6,828	0,21098
6,762	0,0719	6,444	0,03606	7,067	0,27901	6,872	0,16741	6,832	0,21519
6,869	0,09869	6,546	0,04943	7,073	0,28701	6,878	0,17219	6,835	0,21928
6,958	0,12552	6,63	0,06283	7,08	0,29506	6,885	0,17703	6,839	0,2235
7,033	0,15232	6,702	0,07622	7,086	0,30301	6,891	0,18183	6,842	0,22762

7,098	0,17919	6,764	0,08965	7,092	0,31103	6,897	0,18662	6,846	0,23185
7,154	0,20615	6,819	0,10311	7,099	0,31908	6,903	0,19143	6,849	0,23598
7,203	0,23283	6,868	0,11646	7,104	0,327	6,909	0,19622	6,852	0,24021
7,247	0,25978	6,912	0,12993	7,11	0,33507	6,914	0,20103	6,856	0,24434
7,286	0,28673	6,951	0,14339	7,116	0,34321	6,92	0,20589	6,859	0,24859
7,32	0,31363	6,987	0,15685	7,121	0,35104	6,925	0,21067	6,862	0,25283
7,351	0,3404	7,02	0,17023	7,127	0,35898	6,93	0,21541	6,865	0,25697
7,38	0,36731	7,049	0,1837	7,132	0,36727	6,935	0,22035	6,868	0,26122
7,406	0,3943	7,076	0,19718	7,137	0,3751	6,94	0,2251	6,871	0,26538
7,43	0,4213	7,101	0,21067	7,142	0,3834	6,944	0,23004	6,874	0,26961
7,453	0,44802	7,123	0,22406	7,147	0,39136	6,949	0,23479	6,877	0,27376
7,452	0,47504	7,144	0,23754	7,152	0,39933	6,953	0,23959	6,88	0,27803
7,454	0,50207	7,163	0,25105	7,157	0,40751	6,958	0,24454	6,883	0,2823
7,455	0,529	7,181	0,26455	7,162	0,41549	6,962	0,2493	6,886	0,28646
7,457	0,55584	7,198	0,27794	7,167	0,42347	6,966	0,25405	6,889	0,29074
7,459	0,5829	7,214	0,29147	7,172	0,43165	6,97	0,25901	6,891	0,29491
7,461	0,60985	7,228	0,30497	7,176	0,43965	6,974	0,26377	6,894	0,2992
7,463	0,63692	7,242	0,31847	7,181	0,44764	6,978	0,26853	6,897	0,30338
7,465	0,6638	7,256	0,33188	7,179	0,45583	6,982	0,27356	6,9	0,30767
7,466	0,69076	7,268	0,34543	7,18	0,46384	6,986	0,27832	6,902	0,31186
7,468	0,71786	7,28	0,35894	7,18	0,47185	6,989	0,28309	6,905	0,31615
7,47	0,74497	7,292	0,37246	7,181	0,48004	6,993	0,28807	6,907	0,32042
7,472	0,77174	7,303	0,38592	7,181	0,48806	6,997	0,29284	6,91	0,32462
7,474	0,79886	7,313	0,39944	7,182	0,49643	7	0,29782	6,913	0,32893
7,476	0,826	7,324	0,41297	7,182	0,50446	7,004	0,30266	6,915	0,33313
7,478	0,85298	7,334	0,42654	7,183	0,51232	7,007	0,30744	6,918	0,33745
7,48	0,87993	7,343	0,43997	7,183	0,5207	7,011	0,31242	6,92	0,34166
7,482	0,9071	7,342	0,45351	7,184	0,52874	7,014	0,3172	6,923	0,34598
7,484	0,93409	7,343	0,4671	7,184	0,53661	7,017	0,32199	6,925	0,3502
7,487	0,96127	7,344	0,48064	7,185	0,545	7,02	0,32698	6,928	0,35453
7,489	0,98826	7,345	0,49409	7,185	0,55306	7,024	0,33184	6,93	0,35886
7,491	1,01526	7,346	0,50769	7,186	0,56093	7,027	0,33663	6,933	0,36309
7,493	1,04247	7,347	0,52125	7,186	0,56934	7,03	0,34163	6,935	0,36743
7,495	1,0697	7,348	0,5348	7,187	0,57741	7,033	0,34643	6,937	0,37163
7,498	1,0965	7,348	0,54826	7,187	0,58529	7,036	0,35122	6,94	0,37598
7,5	1,12374	7,349	0,56188	7,188	0,59371	7,039	0,35623	6,942	0,38022
7,502	1,15099	7,35	0,57545	7,188	0,6018	7,042	0,36103	6,944	0,38457
7,505	1,17801	7,351	0,58901	7,189	0,61023	7,045	0,36612	6,947	0,38883
7,507	1,20508	7,352	0,60255	7,189	0,61811	7,048	0,37092	6,949	0,39319
7,51	1,23235	7,353	0,61612	7,19	0,62621	7,051	0,37573	6,951	0,39755
7,512	1,25939	7,354	0,6297	7,191	0,63466	7,054	0,38075	6,954	0,40181
7,515	1,28668	7,355	0,64335	7,191	0,64255	7,057	0,38556	6,956	0,40618
7,517	1,31351	7,356	0,65683	7,192	0,65067	7,06	0,39037	6,958	0,41045
7,52	1,34083	7,356	0,67042	7,192	0,65913	7,063	0,39548	6,96	0,41483
7,523	1,36815	7,357	0,68408	7,193	0,66702	7,065	0,4003	6,963	0,41911
7,526	1,3952	7,358	0,69768	7,193	0,67515	7,068	0,40512	6,965	0,42345

7,528	1,42233	7,359	0,71117	7,194	0,68363	7,071	0,41015	6,967	0,42784
7,531	1,44968	7,36	0,72485	7,194	0,69177	7,074	0,41498	6,969	0,43213
7,534	1,47674	7,361	0,73845	7,195	0,69967	7,076	0,4198	6,972	0,43653
7,537	1,5041	7,362	0,75206	7,196	0,70816	7,079	0,42484	6,974	0,44082
7,54	1,53128	7,363	0,76565	7,196	0,71631	7,082	0,42976	6,976	0,44522
7,543	1,55835	7,364	0,77926	7,197	0,72457	7,085	0,4348	6,978	0,44953
7,546	1,58574	7,365	0,79288	7,197	0,73273	7,087	0,43964	6,98	0,45394
7,549	1,61315	7,366	0,8065	7,198	0,74089	7,09	0,44448	6,983	0,45825
7,553	1,64003	7,367	0,82011	7,198	0,74915	7,092	0,44952	6,985	0,46267
7,556	1,66745	7,368	0,83373	7,199	0,75733	7,095	0,45437	6,987	0,46709
7,559	1,69488	7,369	0,84736	7,2	0,76551	7,098	0,45931	6,989	0,47141
7,563	1,72197	7,37	0,86108	7,2	0,77377	7,1	0,46436	6,991	0,47579
7,566	1,74922	7,371	0,87462	7,201	0,78196	7,103	0,46921	6,993	0,48012
7,57	1,77668	7,372	0,88826	7,201	0,79016	7,105	0,47406	6,995	0,48455
7,574	1,80378	7,373	0,90199	7,202	0,7987	7,108	0,47912	6,998	0,48889
7,578	1,83126	7,374	0,91564	7,202	0,80663	7,107	0,48398	7	0,49333
7,581	1,85854	7,375	0,92919	7,203	0,81484	7,107	0,48894	7,002	0,49767
7,585	1,88566	7,376	0,94293	7,204	0,8234	7,108	0,49401	7,004	0,50213
7,59	1,91316	7,377	0,95659	7,204	0,83133	7,108	0,49887	7,006	0,50658
7,594	1,94068	7,378	0,97025	7,205	0,8399	7,108	0,50394	7,008	0,51094
7,598	1,96781	7,379	0,98401	7,205	0,84813	7,109	0,50881	7,01	0,5154
7,603	1,99513	7,38	0,99758	7,206	0,85607	7,109	0,51368	7,012	0,51976
7,607	2,02268	7,381	1,01125	7,207	0,86465	7,109	0,51876	7,014	0,52423
7,612	2,05063	7,382	1,02533	7,207	0,8729	7,11	0,52374	7,016	0,52854
7,617	2,07758	7,383	1,0388	7,208	0,88084	7,11	0,52862	7,016	0,53302
7,622	2,10454	7,384	1,05217	7,208	0,88944	7,11	0,5337	7,016	0,5374
7,627	2,13108	7,386	1,06555	7,209	0,8977	7,111	0,53858	7,016	0,54188
7,632	2,16009	7,387	1,08006	7,21	0,90596	7,111	0,54347	7,017	0,54637
7,638	2,18708	7,388	1,09344	7,21	0,91426	7,111	0,54856	7,017	0,55076
7,644	2,21363	7,389	1,10682	7,211	0,92253	7,112	0,55356	7,017	0,55525
7,65	2,24267	7,39	1,12135	7,211	0,93081	7,112	0,55845	7,018	0,55965
7,656	2,26969	7,391	1,13474	7,212	0,93911	7,112	0,56355	7,018	0,56415
7,662	2,29625	7,392	1,14813	7,213	0,9474	7,113	0,56844	7,018	0,56855
7,669	2,32328	7,394	1,16165	7,213	0,95604	7,113	0,57354	7,018	0,57307
7,676	2,35188	7,395	1,17607	7,214	0,964	7,113	0,57844	7,019	0,57748
7,683	2,37893	7,396	1,18948	7,215	0,9723	7,114	0,58334	7,019	0,58193
7,691	2,40599	7,397	1,20301	7,215	0,98095	7,114	0,58857	7,019	0,58646
7,699	2,43257	7,398	1,21642	7,216	0,98892	7,114	0,59348	7,02	0,59088
7,708	2,46169	7,399	1,23086	7,216	0,99724	7,115	0,59839	7,02	0,59541
7,717	2,48878	7,401	1,2444	7,217	1,00591	7,115	0,6035	7,02	0,59983
7,726	2,51536	7,402	1,25782	7,218	1,01423	7,115	0,60842	7,021	0,60437
7,736	2,54451	7,403	1,27227	7,218	1,02221	7,116	0,61333	7,021	0,60881
7,747	2,57163	7,404	1,28569	7,219	1,03089	7,116	0,61858	7,021	0,61336
7,758	2,59822	7,406	1,29926	7,22	1,03923	7,116	0,6235	7,022	0,61791
7,771	2,62535	7,407	1,31269	7,22	1,04722	7,116	0,62842	7,022	0,62235
7,784	2,65454	7,408	1,32715	7,221	1,05592	7,117	0,63355	7,022	0,62691

*Докторска дисертација*

---

7,799	2,68115	7,409	1,34073	7,222	1,06427	7,117	0,63848	7,022	0,63136
7,815	2,70831	7,411	1,35417	7,222	1,07261	7,117	0,64361	7,023	0,63586
7,832	2,73548	7,412	1,36761	7,223	1,08097	7,118	0,64867	7,023	0,64032
7,852	2,76414	7,413	1,38223	7,224	1,08934	7,118	0,65361	7,023	0,6449
7,875	2,79133	7,415	1,39568	7,224	1,09807	7,118	0,65875	7,024	0,64937
7,901	2,81853	7,416	1,40914	7,225	1,10606	7,119	0,66369	7,024	0,65395
7,931	2,84721	7,417	1,42377	7,226	1,11445	7,119	0,66862	7,024	0,65853
7,969	2,87442	7,419	1,43723	7,226	1,12319	7,119	0,67377	7,025	0,66301
8,016	2,90165	7,42	1,45069	7,227	1,13119	7,12	0,67871	7,025	0,66761
8,081	2,92829	7,422	1,46431	7,228	1,13959	7,12	0,6838	7,025	0,67209
8,182	2,95758	7,423	1,47881	7,228	1,14834	7,121	0,68896	7,026	0,6767
8,386	2,98483	7,424	1,49228	7,229	1,15635	7,121	0,69391	7,026	0,68119
8,831	3,01148	7,426	1,50576	7,23	1,16476	7,121	0,69886	7,026	0,6858
9,15	3,03875	7,427	1,5194	7,23	1,17353	7,122	0,70402	7,026	0,69023
9,338	3,06809	7,429	1,53391	7,231	1,18155	7,122	0,70898	7,027	0,69485
9,47	3,09475	7,43	1,5474	7,232	1,19032	7,122	0,7143	7,027	0,69947
9,571	3,12205	7,432	1,56105	7,233	1,19876	7,123	0,71926	7,027	0,70398
9,653	3,15142	7,433	1,57557	7,233	1,2072	7,123	0,72422	7,028	0,70861
9,722	3,17809	7,435	1,58907	7,234	1,21557	7,123	0,72939	7,028	0,71313
9,781	3,20542	7,436	1,60273	7,235	1,22402	7,124	0,73436	7,028	0,71777
9,834	3,23276	7,438	1,61624	7,235	1,23247	7,124	0,73933	7,029	0,7223
9,88	3,26149	7,439	1,63077	7,236	1,24085	7,124	0,74467	7,029	0,72694
9,922	3,28885	7,441	1,64445	7,237	1,24931	7,125	0,74964	7,029	0,73148
9,961	3,31554	7,442	1,65796	7,238	1,25778	7,125	0,75462	7,03	0,73614
9,996	3,34497	7,444	1,67251	7,238	1,26617	7,125	0,75981	7,03	0,74079
10,029	3,37236	7,446	1,6862	7,239	1,27464	7,126	0,76479	7,03	0,74526
10,059	3,39906	7,447	1,69972	7,24	1,28313	7,126	0,76977	7,031	0,74992

Табела 4 II.

Зависност титрационог параметра  $a$  од  $pH$  раствора приликом титрације ДТРА раствором  $0,1 \text{ mol dm}^{-3} \text{ NaOH}$  у  $0,15 \text{ mol dm}^{-3} \text{ NaCl}$  на  $310 \text{ K}$ .

1 mM		2 mM	
pH	a	pH	a
2,283	-5,212	2,861	-0,6885
2,288	-5,162	2,87	-0,6635
2,292	-5,112	2,879	-0,6385
2,296	-5,062	2,888	-0,6135
2,301	-5,012	2,898	-0,5885
2,305	-4,962	2,907	-0,5635
2,309	-4,912	2,916	-0,5385
2,314	-4,862	2,926	-0,5135
2,318	-4,812	2,935	-0,4885
2,323	-4,762	2,945	-0,4635
2,327	-4,712	2,954	-0,4385
2,332	-4,662	2,964	-0,4135
2,337	-4,612	2,974	-0,3885
2,341	-4,562	2,984	-0,3635
2,346	-4,512	2,993	-0,3385
2,351	-4,462	3,003	-0,3135
2,356	-4,412	3,013	-0,2885
2,361	-4,362	3,023	-0,2635
2,365	-4,312	3,034	-0,2385
2,37	-4,262	3,044	-0,2135
2,375	-4,212	3,054	-0,1885
2,38	-4,162	3,065	-0,1635
2,386	-4,112	3,075	-0,1385
2,391	-4,062	3,086	-0,1135
2,396	-4,012	3,096	-0,0885
2,401	-3,962	3,107	-0,0635
2,406	-3,912	3,118	-0,0385
2,412	-3,862	3,129	-0,0135
2,417	-3,812	3,14	0,0115
2,423	-3,762	3,151	0,0365
2,428	-3,712	3,162	0,0615
2,434	-3,662	3,173	0,0865
2,439	-3,612	3,185	0,1115
2,445	-3,562	3,196	0,1365
2,451	-3,512	3,208	0,1615
2,457	-3,462	3,22	0,1865
2,463	-3,412	3,232	0,2115
2,469	-3,362	3,244	0,2365



2,475	-3,312	3,256	0,2615
2,481	-3,262	3,268	0,2865
2,487	-3,212	3,281	0,3115
2,493	-3,162	3,294	0,3365
2,499	-3,112	3,306	0,3615
2,506	-3,062	3,319	0,3865
2,512	-3,012	3,333	0,4115
2,519	-2,962	3,346	0,4365
2,525	-2,912	3,359	0,4615
2,532	-2,862	3,373	0,4865
2,539	-2,812	3,387	0,5115
2,545	-2,762	3,401	0,5365
2,552	-2,712	3,416	0,5615
2,559	-2,662	3,431	0,5865
2,566	-2,612	3,446	0,6115
2,573	-2,562	3,461	0,6365
2,581	-2,512	3,476	0,6615
2,588	-2,462	3,492	0,6865
2,595	-2,412	3,508	0,7115
2,603	-2,362	3,525	0,7365
2,611	-2,312	3,542	0,7615
2,618	-2,262	3,559	0,7865
2,626	-2,212	3,576	0,8115
2,634	-2,162	3,594	0,8365
2,642	-2,112	3,613	0,8615
2,65	-2,062	3,632	0,8865
2,658	-2,012	3,651	0,9115
2,667	-1,962	3,671	0,9365
2,675	-1,912	3,691	0,9615
2,684	-1,862	3,712	0,9865
2,692	-1,812	3,733	1,0115
2,701	-1,762	3,755	1,0365
2,71	-1,712	3,778	1,0615
2,719	-1,662	3,801	1,0865
2,728	-1,612	3,824	1,1115
2,738	-1,562	3,849	1,1365
2,747	-1,512	3,874	1,1615
2,757	-1,462	3,899	1,1865
2,766	-1,412	3,925	1,2115
2,776	-1,362	3,952	1,2365
2,786	-1,312	3,979	1,2615
2,796	-1,262	4,007	1,2865
2,807	-1,212	4,035	1,3115
2,817	-1,162	4,064	1,3365
2,828	-1,112	4,094	1,3615
2,839	-1,062	4,124	1,3865

---

2,849	-1,012	4,154	1,4115
2,861	-0,962	4,185	1,4365
2,872	-0,912	4,216	1,4615
2,883	-0,862	4,247	1,4865
2,895	-0,812	4,279	1,5115
2,906	-0,762	4,311	1,5365
2,918	-0,712	4,343	1,5615
2,931	-0,662	4,376	1,5865
2,943	-0,612	4,409	1,6115
2,955	-0,562	4,442	1,6365
2,968	-0,512	4,475	1,6615
2,981	-0,462	4,509	1,6865
2,994	-0,412	4,543	1,7115
3,007	-0,362	4,578	1,7365
3,021	-0,312	4,613	1,7615
3,035	-0,262	4,649	1,7865
3,049	-0,212	4,685	1,8115
3,063	-0,162	4,722	1,8365
3,078	-0,112	4,76	1,8615
3,092	-0,062	4,799	1,8865
3,107	-0,012	4,839	1,9115
3,123	0,038	4,88	1,9365
3,138	0,088	4,924	1,9615
3,154	0,138	4,969	1,9865
3,171	0,188	5,016	2,0115
3,187	0,238	5,066	2,0365
3,204	0,288	5,119	2,0615
3,221	0,338	5,177	2,0865
3,239	0,388	5,239	2,1115
3,257	0,438	5,309	2,1365
3,276	0,488	5,386	2,1615
3,295	0,538	5,475	2,1865
3,314	0,588	5,582	2,2115
3,334	0,638	5,715	2,2365
3,355	0,688	5,894	2,2615
3,376	0,738	6,171	2,2865
3,398	0,788	6,677	2,3115
3,421	0,838	7,182	2,3365
3,444	0,888	7,459	2,3615
3,468	0,938	7,638	2,3865
3,493	0,988	7,77	2,4115
3,519	1,038	7,876	2,4365
3,546	1,088	7,966	2,4615
3,574	1,138	8,043	2,4865
3,603	1,188	8,112	2,5115
3,634	1,238	8,174	2,5365

3,666	1,288	8,231	2,5615
3,699	1,338	8,284	2,5865
3,734	1,388	8,333	2,6115
3,771	1,438	8,38	2,6365
3,81	1,488	8,425	2,6615
3,851	1,538	8,468	2,6865
3,894	1,588	8,509	2,7115
3,939	1,638	8,548	2,7365
3,987	1,688	8,587	2,7615
4,036	1,738	8,624	2,7865
4,088	1,788	8,661	2,8115
4,141	1,838	8,696	2,8365
4,197	1,888	8,731	2,8615
4,254	1,938	8,766	2,8865
4,313	1,988	8,8	2,9115
4,374	2,038	8,834	2,9365
4,435	2,088	8,867	2,9615
4,499	2,138	8,9	2,9865
4,564	2,188	8,933	3,0115
4,631	2,238	8,965	3,0365
4,701	2,288	8,997	3,0615
4,774	2,338	9,03	3,0865
4,852	2,388	9,062	3,1115
4,935	2,438	9,094	3,1365
5,026	2,488	9,125	3,1615
5,129	2,538	9,157	3,1865
5,248	2,588	9,189	3,2115
5,394	2,638	9,22	3,2365
5,588	2,688	9,251	3,2615
5,9	2,738	9,283	3,2865
6,678	2,788	9,314	3,3115
7,457	2,838	9,345	3,3365
7,768	2,888	9,376	3,3615
7,963	2,938	9,407	3,3865
8,108	2,988	9,437	3,4115
8,227	3,038	9,468	3,4365
8,329	3,088	9,498	3,4615
8,42	3,138	9,528	3,4865
8,504	3,188	9,558	3,5115
8,581	3,238	9,588	3,5365
8,654	3,288	9,617	3,5615
8,724	3,338	9,646	3,5865
8,792	3,388	9,676	3,6115
8,858	3,438	9,705	3,6365
8,922	3,488	9,733	3,6615
8,985	3,538	9,762	3,6865

---

9,048	3,588	9,79	3,7115
9,109	3,638	9,819	3,7365
9,17	3,688	9,847	3,7615
9,231	3,738	9,875	3,7865
9,29	3,788	9,903	3,8115
9,349	3,838	9,931	3,8365
9,407	3,888	9,958	3,8615
9,463	3,938	9,986	3,8865
9,519	3,988	10,013	3,9115
9,574	4,038	10,04	3,9365
9,627	4,088	10,067	3,9615
9,679	4,138	10,094	3,9865
9,73	4,188	10,121	4,0115
9,78	4,238	10,148	4,0365
9,829	4,288	10,174	4,0615
9,876	4,338	10,2	4,0865
9,923	4,388	10,226	4,1115
9,968	4,438	10,252	4,1365
10,012	4,488	10,278	4,1615
10,055	4,538	10,303	4,1865
10,097	4,588	10,328	4,2115
10,137	4,638	10,353	4,2365
10,177	4,688	10,377	4,2615
10,215	4,738	10,401	4,2865
10,252	4,788	10,425	4,3115

Табела 5 II

Зависност титрационог параметра  $a$  од  $pH$  раствора приликом титрације  $2 \text{ mmol dm}^{-3}$  ципрофлоксацина раствором  $0,1 \text{ mol dm}^{-3} \text{ NaOH}$  у  $0,15 \text{ mol dm}^{-3} \text{ NaCl}$  на  $310 \text{ K}$ .

$\text{cm}^{-3} \text{ NaOH}$	$a$	$pH$
0,0000	-2,99896	2,222
0,0150	-2,96146	2,228
0,0300	-2,92396	2,233
0,0450	-2,88646	2,239
0,0600	-2,84896	2,245
0,0750	-2,81146	2,251
0,0900	-2,77396	2,258
0,1050	-2,73646	2,264
0,1200	-2,69896	2,27
0,1350	-2,66146	2,277
0,1500	-2,62396	2,283
0,1650	-2,58646	2,29
0,1800	-2,54896	2,296
0,1950	-2,51146	2,303
0,2100	-2,47396	2,31
0,2250	-2,43646	2,317
0,2400	-2,39896	2,324
0,2550	-2,36146	2,331
0,2700	-2,32396	2,338
0,2850	-2,28646	2,346
0,3000	-2,24896	2,353
0,3150	-2,21146	2,361
0,3300	-2,17396	2,369
0,3450	-2,13646	2,376
0,3600	-2,09896	2,384
0,3750	-2,06146	2,393
0,3900	-2,02396	2,401
0,4050	-1,98646	2,409
0,4200	-1,94896	2,418
0,4350	-1,91146	2,427
0,4500	-1,87396	2,436
0,4650	-1,83646	2,445
0,4800	-1,79896	2,454
0,4950	-1,76146	2,463
0,5100	-1,72396	2,473
0,5250	-1,68646	2,483
0,5400	-1,64896	2,493
0,5550	-1,61146	2,503
0,5700	-1,57396	2,514
0,5850	-1,53646	2,525
0,6000	-1,49896	2,536
0,6150	-1,46146	2,547
0,6300	-1,42396	2,558
0,6450	-1,38646	2,57
0,6600	-1,34896	2,583

---

0,6750	-1,31146	2,595
0,6900	-1,27396	2,608
0,7050	-1,23646	2,621
0,7200	-1,19896	2,635
0,7350	-1,16146	2,649
0,7500	-1,12396	2,664
0,7650	-1,08646	2,679
0,7800	-1,04896	2,694
0,7950	-1,01146	2,71
0,8100	-0,97396	2,727
0,8250	-0,93646	2,744
0,8400	-0,89896	2,762
0,8550	-0,86146	2,781
0,8700	-0,82396	2,801
0,8850	-0,78646	2,821
0,9000	-0,74896	2,843
0,9150	-0,71146	2,865
0,9300	-0,67396	2,889
0,9450	-0,63646	2,914
0,9600	-0,59896	2,94
0,9750	-0,56146	2,969
0,9900	-0,52396	2,999
1,0050	-0,48646	3,031
1,0200	-0,44896	3,066
1,0350	-0,41146	3,104
1,0500	-0,37396	3,145
1,0650	-0,33646	3,191
1,0800	-0,29896	3,242
1,0950	-0,26146	3,299
1,1100	-0,22396	3,365
1,1250	-0,18646	3,442
1,1400	-0,14896	3,535
1,1550	-0,11146	3,651
1,1700	-0,07396	3,805
1,1850	-0,03646	4,02
1,2000	0,00104	4,318
1,2150	0,03854	4,623
1,2300	0,07604	4,853
1,2450	0,11354	5,024
1,2600	0,15104	5,159
1,2750	0,18854	5,271
1,2900	0,22604	5,368
1,3050	0,26354	5,455
1,3200	0,30104	5,535
1,3350	0,33854	5,609
1,3500	0,37604	5,68
1,3650	0,41354	5,747
1,3800	0,45104	5,813
1,3950	0,48854	5,878
1,4100	0,52604	5,943
1,4250	0,56354	6,008
1,4400	0,60104	6,075
1,4550	0,63854	6,143
1,4700	0,67604	6,214

1,4850	0,71354	6,29
1,5000	0,75104	6,371
1,5150	0,78854	6,46
1,5300	0,82604	6,56
1,5450	0,86354	6,676
1,5600	0,90104	6,816
1,5750	0,93854	6,991
1,5900	0,97604	7,218
1,6050	1,01354	7,483
1,6200	1,05104	7,726
1,6350	1,08854	7,917
1,6500	1,12604	8,067
1,6650	1,16354	8,189
1,6800	1,20104	8,294
1,6950	1,23854	8,385
1,7100	1,27604	8,469
1,7250	1,31354	8,545
1,7400	1,35104	8,617
1,7550	1,38854	8,686
1,7700	1,42604	8,752
1,7850	1,46354	8,816
1,8000	1,50104	8,879
1,8150	1,53854	8,942
1,8300	1,57604	9,006
1,8450	1,61354	9,07
1,8600	1,65104	9,135
1,8750	1,68854	9,203
1,8900	1,72604	9,274
1,9050	1,76354	9,349
1,9200	1,80104	9,428
1,9350	1,83854	9,512
1,9500	1,87604	9,603
1,9650	1,91354	9,7
1,9800	1,95104	9,802
1,9950	1,98854	9,907
2,0100	2,02604	10,01
2,0250	2,06354	10,107
2,0400	2,10104	10,196
2,0550	2,13854	10,276
2,0700	2,17604	10,348
2,0850	2,21354	10,411
2,1000	2,25104	10,468
2,1150	2,28854	10,519
2,1300	2,32604	10,566
2,1450	2,36354	10,608
2,1600	2,40104	10,647
2,1750	2,43854	10,683
2,1900	2,47604	10,716
2,2050	2,51354	10,747
2,2200	2,55104	10,776
2,2350	2,58854	10,803
2,2500	2,62604	10,828
2,2650	2,66354	10,853
2,2800	2,70104	10,876

---

2,2950	2,73854	10,897
2,3100	2,77604	10,918
2,3250	2,81354	10,938
2,3400	2,85104	10,957
2,3550	2,88854	10,975
2,3700	2,92604	10,992
2,3850	2,96354	11,009
2,4000	3,00104	11,025
2,4150	3,03854	11,04
2,4300	3,07604	11,055
2,4450	3,11354	11,07
2,4600	3,15104	11,084
2,4750	3,18854	11,097
2,4900	3,22604	11,11
2,5050	3,26354	11,123
2,5200	3,30104	11,135
2,5350	3,33854	11,147
2,5500	3,37604	11,159
2,5650	3,41354	11,17
2,5800	3,45104	11,181
2,5950	3,48854	11,192
2,6100	3,52604	11,202
2,6250	3,56354	11,213
2,6400	3,60104	11,223
2,6550	3,63854	11,232
2,6700	3,67604	11,242
2,6850	3,71354	11,251
2,7000	3,75104	11,26
2,7150	3,78854	11,269
2,7300	3,82604	11,278
2,7450	3,86354	11,286
2,7600	3,90104	11,295
2,7750	3,93854	11,303
2,7900	3,97604	11,311
2,8050	4,01354	11,319
2,8200	4,05104	11,326
2,8350	4,08854	11,334
2,8500	4,12604	11,341
2,8650	4,16354	11,349
2,8800	4,20104	11,356
2,8950	4,23854	11,363
2,9100	4,27604	11,37
2,9250	4,31354	11,376
2,9400	4,35104	11,383
2,9550	4,38854	11,39
2,9700	4,42604	11,396
2,9850	4,46354	11,403
	4,50104	11,409

---



Табела 6 II

Потенциометријска титрација смеше Y(III)-јона и ципрофлоксацина раствором  $0,1 \text{ mol dm}^{-3} \text{ NaOH}$  у  $0,15 \text{ mol dm}^{-3} \text{ NaCl}$  на  $310 \text{ K}$ . Однос итријума и ципрофлоксацина је 1:1, 1:2 и 1:3

<u>Однос смеше 1:1</u>		<u>Однос смеше 1:2</u>		<u>Однос смеше 1:3</u>	
V (NaOH)	pH	V (NaOH)	pH	V (NaOH)	pH
0	1,99649	0	2,0088	0	2,0053
0,1	2,0303	0,1	2,0257	0,1	2,02727
0,2	2,0472	0,2	2,04937	0,2	2,05263
0,3	2,081	0,3	2,07472	0,3	2,07967
0,4	2,09791	0,4	2,10346	0,4	2,10841
0,5	2,13171	0,5	2,13219	0,5	2,13883
0,6	2,16552	0,6	2,16431	0,6	2,17264
0,7	2,19933	0,7	2,19811	0,7	2,20645
0,8	2,23313	0,8	2,23699	0,8	2,24532
0,9	2,26694	0,9	2,27418	0,9	2,2842
1	2,31765	1	2,31982	1	2,32984
1,1	2,36836	1,1	2,36715	1,1	2,37886
1,2	2,41907	1,2	2,42124	1,2	2,43126
1,3	2,46978	1,3	2,47871	1,31	2,50056
1,4	2,53739	1,4	2,5497	1,4	2,56311
1,5	2,62191	1,5	2,63084	1,5	2,64593
1,6	2,72333	1,56	2,68831	1,58	2,72031
1,66	2,79094	1,62	2,75085	1,66	2,80989
1,72	2,87546	1,68	2,82185	1,71	2,87244
1,78	2,95998	1,75	2,92158	1,76	2,94343
1,84	3,0783	1,8	3,00102	1,81	3,02119
1,89	3,19662	1,84	3,07709	1,86	3,10739
1,92	3,28114	1,88	3,15822	1,9	3,18346
1,95	3,38256	1,92	3,2664	1,93	3,24431
1,97	3,43327	1,95	3,32219	1,96	3,31023
1,99	3,51779	1,98	3,40163	1,99	3,37785
2,005	3,5854	2,01	3,48953	2,02	3,45053
2,02	3,63611	2,03	3,54869	2,05	3,52998
2,035	3,72063	2,05	3,61461	2,08	3,61449
2,05	3,78824	2,065	3,66701	2,1	3,67703
2,065	3,87276	2,08	3,7211	2,12	3,74296
2,08	3,95727	2,096	3,77857	2,14	3,81226
2,095	4,05869	2,11	3,83605	2,16	3,89509
2,105	4,14321	2,125	3,89859	2,18	3,9796
2,115	4,22773	2,14	3,9662	2,2	4,07257
2,125	4,31224	2,155	4,03889	2,21	4,12497
2,135	4,41366	2,17	4,12002	2,22	4,18075
2,14	4,48128	2,18	4,17411	2,23	4,23991
2,145	4,54889	2,19	4,23327	2,24	4,30246
2,15	4,63341	2,2	4,2992	2,25	4,36838
2,155	4,73483	2,21	4,37019	2,26	4,43937
2,158	4,78554	2,215	4,40738	2,27	4,50699

2,161	4,85315	2,22	4,44626	2,28	4,5746
2,164	4,95457	2,225	4,48682	2,29	4,64052
2,165	4,98837	2,23	4,52739	2,3	4,6963
2,166	5,02218	2,24	4,62374	2,31	4,7487
2,167	5,07289	2,245	4,67445	2,325	4,82139
2,168	5,08979	2,25	4,72685	2,34	4,88731
2,17	5,1236	2,26	4,8401	2,355	4,95492
2,175	5,41096	2,265	4,90772	2,37	5,01747
2,176	5,49547	2,27	4,96688	2,39	5,10705
2,177	5,57999	2,276	5,05308	2,405	5,17974
2,178	5,68141	2,28	5,11394	2,42	5,2558
2,179	5,81664	2,285	5,18831	2,435	5,34201
2,18	5,90115	2,29	5,2779	2,45	5,43329
2,181	6,00257	2,295	5,3658	2,46	5,5009
2,182	6,08709	2,298	5,41989	2,47	5,58035
2,183	6,18851	2,301	5,48412	2,48	5,66317
2,184	6,23922	2,304	5,54497	2,49	5,76121
2,185	6,32374	2,307	5,61427	2,498	5,84911
2,186	6,39135	2,31	5,67344	2,506	5,95391
2,187	6,42516	2,312	5,72077	2,511	6,02321
2,188	6,47587	2,315	5,785	2,516	6,09759
2,189	6,50967	2,318	5,85261	2,521	6,1838
2,19	6,56038	2,321	5,94896	2,526	6,28353
2,191	6,61109	2,324	6,02164	2,53	6,36466
2,193	6,69561	2,327	6,1163	2,535	6,46101
2,195	6,78013	2,329	6,18392	2,538	6,51679
2,197	6,83084	2,331	6,24139	2,545	6,63004
2,199	6,88155	2,334	6,33605	2,549	6,69597
2,201	6,93226	2,336	6,3969	2,554	6,77203
2,204	6,99987	2,338	6,45944	2,559	6,8295
2,207	7,05058	2,341	6,52874	2,566	6,90895
2,21	7,08439	2,344	6,60143	2,573	6,97825
2,215	7,152	2,347	6,67073	2,581	7,05094
2,22	7,20271	2,35	6,72313	2,59	7,12024
2,23	7,27032	2,354	6,79582	2,6	7,19123
2,24	7,30413	2,36	6,88371	2,61	7,2487
2,26	7,33794	2,365	6,9378	2,625	7,32984
2,3	7,40555	2,37	6,98006	2,64	7,40252
2,34	7,47316	2,38	7,05951	2,655	7,46676
2,38	7,54078	2,39	7,12712	2,67	7,51916
2,42	7,62529	2,4	7,18459	2,69	7,57832
2,46	7,72671	2,415	7,27756	2,715	7,64086
2,5	7,82813	2,43	7,36208	2,74	7,70002
2,535	7,96336	2,445	7,44152	2,77	7,78285
2,56	8,09858	2,46	7,50237	2,801	7,87244
2,575	8,2	2,48	7,55139	2,83	7,94005
2,585	8,28452	2,5	7,60379	2,85	7,98231
2,595	8,38594	2,53	7,67817	2,88	8,05161
2,601	8,43665	2,56	7,73733	2,91	8,15641
2,608	8,52117	2,59	7,80663	2,93	8,25276
2,615	8,60568	2,625	7,89284	2,945	8,32714
2,622	8,6902	2,65	7,97567	2,96	8,39982
2,629	8,79162	2,67	8,04497	2,975	8,47927
2,635	8,87614	2,7	8,15653	2,99	8,55364

---

2,641	8,94375	2,72	8,22753	3,005	8,61956
2,647	9,02827	2,74	8,31373	3,02	8,6838
2,653	9,11278	2,76	8,43544	3,035	8,78522
2,659	9,1973	2,773	8,51319	3,05	8,89171
2,665	9,26491	2,79	8,63828	3,06	8,96946
2,671	9,33253	2,8	8,71265	3,071	9,04891
2,677	9,40014	2,81	8,7735	3,08	9,09793
2,683	9,45085	2,821	8,85633	3,09	9,16723
2,691	9,53537	2,83	8,93239	3,1	9,23484
2,699	9,61988	2,841	9,01691	3,11	9,29401
2,707	9,7044	2,85	9,07776	3,125	9,38021
2,715	9,77201	2,862	9,1589	3,14	9,46135
2,723	9,82272	2,873	9,21806	3,155	9,53572
2,733	9,89034	2,89	9,33131	3,17	9,6101
2,743	9,95795	2,903	9,39047	3,19	9,68785
2,753	10,00866	2,92	9,47668	3,21	9,77406
2,768	10,07627	2,935	9,54937	3,23	9,82815
2,783	10,16079	2,95	9,62881	3,25	9,88562
2,798	10,2284	2,965	9,71164	3,27	9,94647
2,813	10,27911	2,98	9,76066	3,29	9,99718
2,833	10,36363	3	9,84348	3,32	10,0817
2,853	10,43124	3,02	9,928	3,35	10,14593
2,873	10,48195	3,04	9,99223	3,38	10,21524
2,893	10,53266	3,07	10,04463	3,41	10,24735
2,923	10,60027	3,1	10,12577	3,47	10,33525
2,953	10,66789	3,13	10,20521	3,53	10,40624
2,983	10,7186	3,16	10,27959	3,59	10,42653
3,023	10,76931	3,19	10,34044	3,69	10,50935
3,073	10,83692	3,24	10,43679	3,79	10,5364
3,123	10,88763	3,29	10,50271	3,891	10,59218
3,193	10,95524	3,36	10,5923	4	10,67163
3,263	11,02286	3,425	10,65822	4,104	10,72403
3,333	11,07357	3,5	10,72246	4,2	10,76966
3,433	11,14118	3,6	10,79683	4,3	10,81361
3,533	11,19189	3,7	10,8543	4,4	10,85925
3,633	11,2426	3,8	10,89825		
3,783	11,29331	3,9	10,93544		
3,933	11,32712	4,02	10,97093		
4,083	11,37783		6,90231		

---

Табела 7 II

Зависност титрационог параметра,  $a$ , од рН током комплексирања  $Y(III)$  - ДТРА система у  $0,15 \text{ mol dm}^{-3}$   $NaCl$  средини на  $(310,0 \pm 0,5 \text{ K})$  за концентрационе односе  $[Y^{3+}]_o : [DTPA] = 1:1$  и  $1:2$

Odnos 1 : 1		Odnos 1: 2	
pH	a	pH	a
2,101	-9,55	2,02	-9,55
2,104	-9,475	2,024	-9,475
2,107	-9,4	2,028	-9,4
2,11	-9,325	2,031	-9,325
2,114	-9,25	2,035	-9,25
2,117	-9,175	2,039	-9,175
2,12	-9,1	2,043	-9,1
2,124	-9,025	2,047	-9,025
2,127	-8,95	2,051	-8,95
2,13	-8,875	2,054	-8,875
2,134	-8,8	2,058	-8,8
2,137	-8,725	2,062	-8,725
2,141	-8,65	2,066	-8,65
2,144	-8,575	2,07	-8,575
2,148	-8,5	2,074	-8,5
2,151	-8,425	2,078	-8,425
2,155	-8,35	2,083	-8,35
2,158	-8,275	2,087	-8,275
2,162	-8,2	2,091	-8,2
2,166	-8,125	2,095	-8,125
2,169	-8,05	2,099	-8,05
2,173	-7,975	2,104	-7,975
2,177	-7,9	2,108	-7,9
2,181	-7,825	2,112	-7,825
2,184	-7,75	2,117	-7,75
2,188	-7,675	2,121	-7,675
2,192	-7,6	2,126	-7,6
2,196	-7,525	2,13	-7,525
2,2	-7,45	2,135	-7,45

2,204	-7,375	2,139	-7,375
2,208	-7,3	2,144	-7,3
2,212	-7,225	2,148	-7,225
2,216	-7,15	2,153	-7,15
2,22	-7,075	2,158	-7,075
2,224	-7	2,162	-7
2,228	-6,925	2,167	-6,925
2,233	-6,85	2,172	-6,85
2,237	-6,775	2,177	-6,775
2,241	-6,7	2,182	-6,7
2,246	-6,625	2,187	-6,625
2,25	-6,55	2,192	-6,55
2,254	-6,475	2,197	-6,475
2,259	-6,4	2,202	-6,4
2,263	-6,325	2,207	-6,325
2,268	-6,25	2,213	-6,25
2,273	-6,175	2,218	-6,175
2,277	-6,1	2,223	-6,1
2,282	-6,025	2,229	-6,025
2,287	-5,95	2,234	-5,95
2,292	-5,875	2,24	-5,875
2,297	-5,8	2,245	-5,8
2,302	-5,725	2,251	-5,725
2,307	-5,65	2,257	-5,65
2,312	-5,575	2,262	-5,575
2,317	-5,5	2,268	-5,5
2,322	-5,425	2,274	-5,425
2,328	-5,35	2,28	-5,35
2,333	-5,275	2,286	-5,275
2,338	-5,2	2,292	-5,2
2,344	-5,125	2,299	-5,125
2,349	-5,05	2,305	-5,05
2,355	-4,975	2,311	-4,975
2,361	-4,9	2,318	-4,9
2,367	-4,825	2,324	-4,825
2,373	-4,75	2,331	-4,75
2,379	-4,675	2,338	-4,675

---

2,385	-4,6	2,345	-4,6
2,391	-4,525	2,352	-4,525
2,397	-4,45	2,359	-4,45
2,404	-4,375	2,366	-4,375
2,41	-4,3	2,373	-4,3
2,417	-4,225	2,381	-4,225
2,423	-4,15	2,388	-4,15
2,43	-4,075	2,396	-4,075
2,437	-4	2,404	-4
2,444	-3,925	2,412	-3,925
2,451	-3,85	2,42	-3,85
2,459	-3,775	2,428	-3,775
2,466	-3,7	2,436	-3,7
2,474	-3,625	2,445	-3,625
2,482	-3,55	2,453	-3,55
2,489	-3,475	2,462	-3,475
2,498	-3,4	2,471	-3,4
2,506	-3,325	2,481	-3,325
2,514	-3,25	2,49	-3,25
2,523	-3,175	2,5	-3,175
2,531	-3,1	2,51	-3,1
2,54	-3,025	2,52	-3,025
2,55	-2,95	2,53	-2,95
2,559	-2,875	2,54	-2,875
2,569	-2,8	2,551	-2,8
2,578	-2,725	2,562	-2,725
2,588	-2,65	2,574	-2,65
2,599	-2,575	2,585	-2,575
2,609	-2,5	2,597	-2,5
2,62	-2,425	2,61	-2,425
2,631	-2,35	2,622	-2,35
2,643	-2,275	2,635	-2,275
2,655	-2,2	2,648	-2,2
2,667	-2,125	2,662	-2,125
2,679	-2,05	2,676	-2,05
2,692	-1,975	2,691	-1,975
2,706	-1,9	2,706	-1,9

2,719	-1,825	2,722	-1,825
2,734	-1,75	2,738	-1,75
2,749	-1,675	2,755	-1,675
2,764	-1,6	2,773	-1,6
2,78	-1,525	2,791	-1,525
2,796	-1,45	2,81	-1,45
2,814	-1,375	2,83	-1,375
2,832	-1,3	2,85	-1,3
2,85	-1,225	2,872	-1,225
2,87	-1,15	2,895	-1,15
2,891	-1,075	2,919	-1,075
2,912	-1	2,944	-1
2,935	-0,925	2,971	-0,925
2,959	-0,85	2,999	-0,85
2,985	-0,775	3,029	-0,775
3,012	-0,7	3,062	-0,7
3,041	-0,625	3,096	-0,625
3,073	-0,55	3,134	-0,55
3,106	-0,475	3,175	-0,475
3,143	-0,4	3,221	-0,4
3,183	-0,325	3,271	-0,325
3,227	-0,25	3,327	-0,25
3,276	-0,175	3,391	-0,175
3,332	-0,1	3,466	-0,1
3,395	-0,025	3,556	-0,025
3,47	0,05	3,667	0,05
3,56	0,125	3,815	0,125
3,674	0,2	4,032	0,2
3,829	0,275	4,424	0,275
4,072	0,35	6,726	0,35
4,674	0,425	9,194	0,425
9,407	0,5	9,653	0,5
9,805	0,575	9,896	0,575
10,009	0,65	10,057	0,65
10,147	0,725	10,177	0,725
10,251	0,8	10,272	0,8
10,335	0,875	10,35	0,875

---

10,406	0,95	10,417	0,95
10,466	1,025	10,475	1,025
10,519	1,1	10,526	1,1
10,566	1,175	10,572	1,175
10,609	1,25	10,613	1,25
10,647	1,325	10,651	1,325
10,683	1,4	10,686	1,4
10,715	1,475	10,718	1,475
10,746	1,55	10,748	1,55
10,774	1,625	10,776	1,625
10,801	1,7	10,803	1,7
10,826	1,775	10,828	1,775
10,849	1,85	10,851	1,85
10,872	1,925	10,873	1,925
10,893	2	10,894	2
10,913	2,075	10,914	2,075
10,932	2,15	10,934	2,15
10,951	2,225	10,952	2,225
10,969	2,3	10,97	2,3
10,986	2,375	10,986	2,375
11,002	2,45	11,003	2,45
11,018	2,525	11,018	2,525
11,033	2,6	11,033	2,6
11,047	2,675	11,048	2,675
11,061	2,75	11,062	2,75
11,075	2,825	11,076	2,825
11,088	2,9	11,089	2,9
11,101	2,975	11,102	2,975
11,113	3,05	11,114	3,05
11,125	3,125	11,126	3,125
11,137	3,2	11,138	3,2
11,149	3,275	11,149	3,275
11,16	3,35	11,16	3,35
11,171	3,425	11,171	3,425
11,181	3,5	11,181	3,5
11,191	3,575	11,192	3,575
11,201	3,65	11,202	3,65



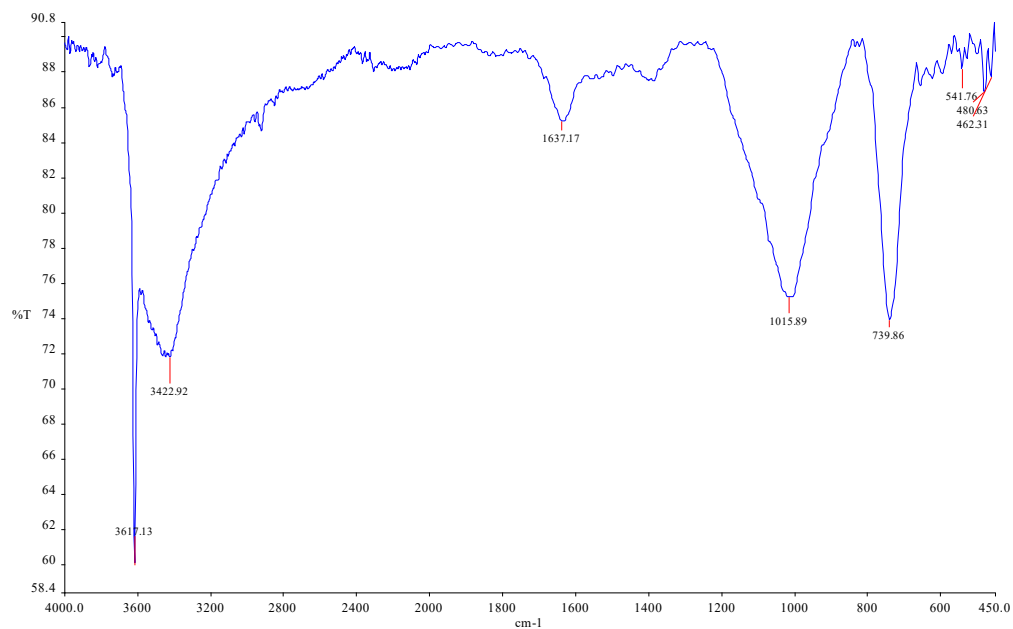
11,211	3,725	11,211	3,725
11,221	3,8	11,221	3,8
11,23	3,875	11,23	3,875
11,239	3,95	11,239	3,95
11,248	4,025	11,248	4,025
11,257	4,1	11,257	4,1
11,265	4,175	11,266	4,175
11,274	4,25	11,274	4,25
11,282	4,325	11,282	4,325
11,29	4,4	11,29	4,4
11,298	4,475	11,298	4,475
11,305	4,55	11,306	4,55
11,313	4,625	11,313	4,625
11,321	4,7	11,321	4,7
11,328	4,775	11,328	4,775
11,335	4,85	11,335	4,85
11,342	4,925	11,342	4,925
11,349	5	11,349	5
11,356	5,075	11,356	5,075
11,363	5,15	11,363	5,15
11,369	5,225	11,369	5,225
11,376	5,3	11,376	5,3
11,382	5,375	11,382	5,375
11,388	5,45	11,388	5,45

---

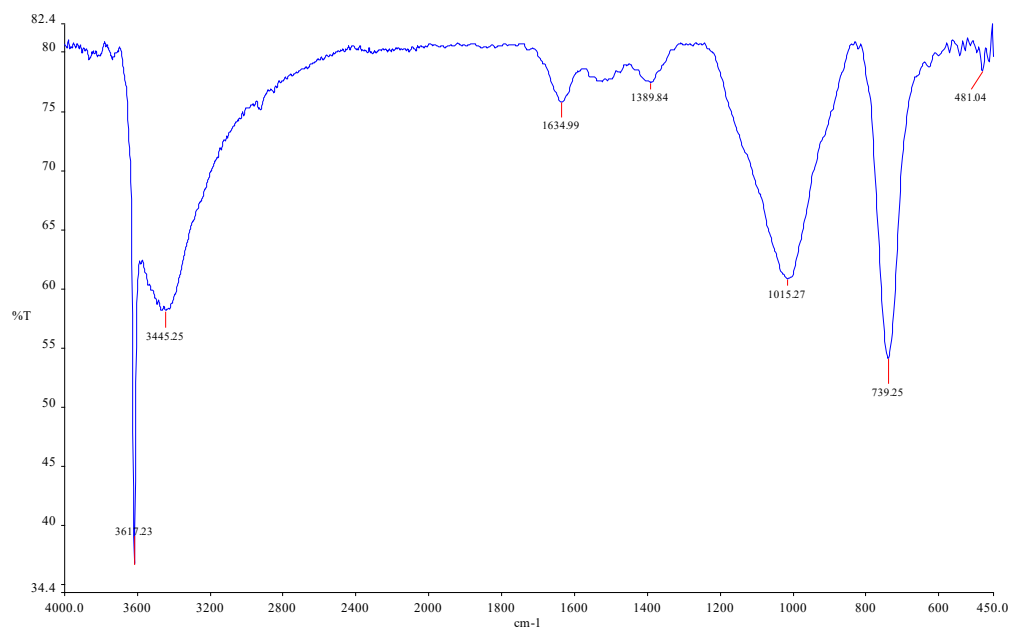
---

## Слике 8 П

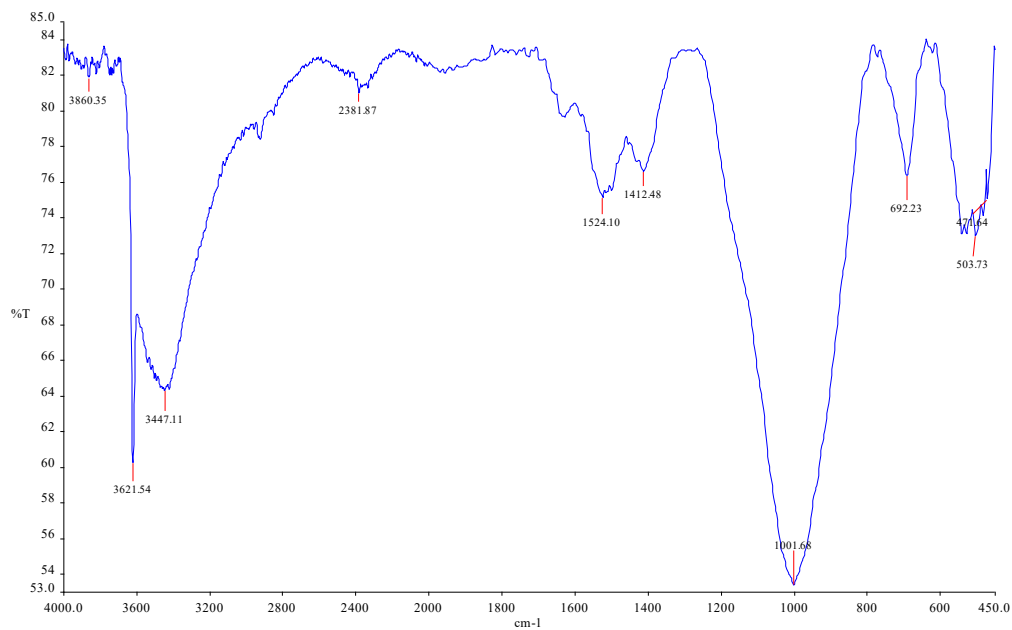
Појединачне слике спектра итријум-хидроксида након загревања на 333, 393, 523, 673, 973 и 1073 К



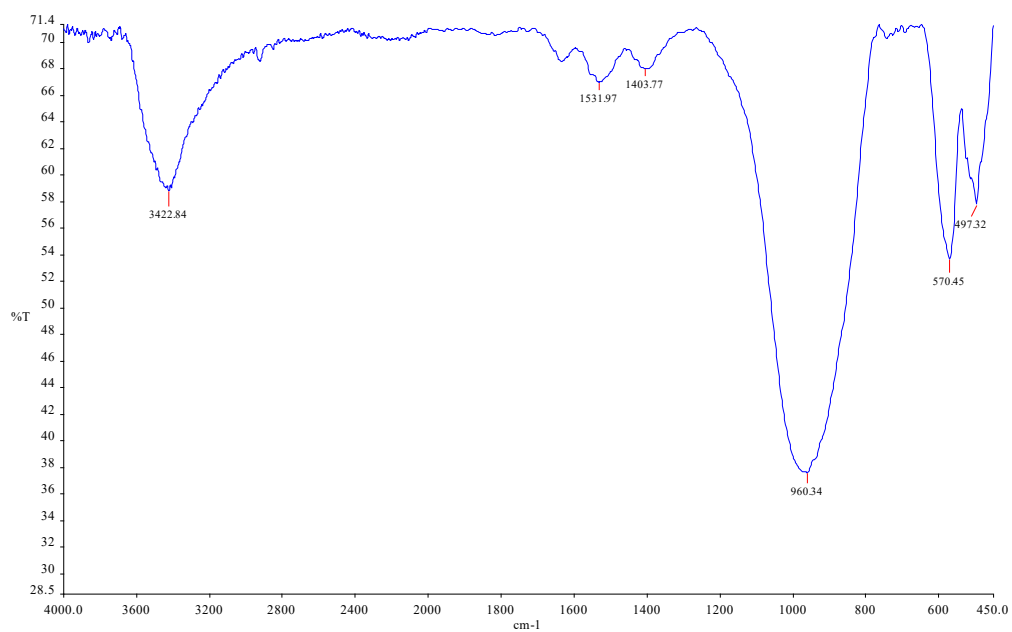
Слика 8 П-1. IR спектар талога итријум-хидроксида након загревања на 333 К



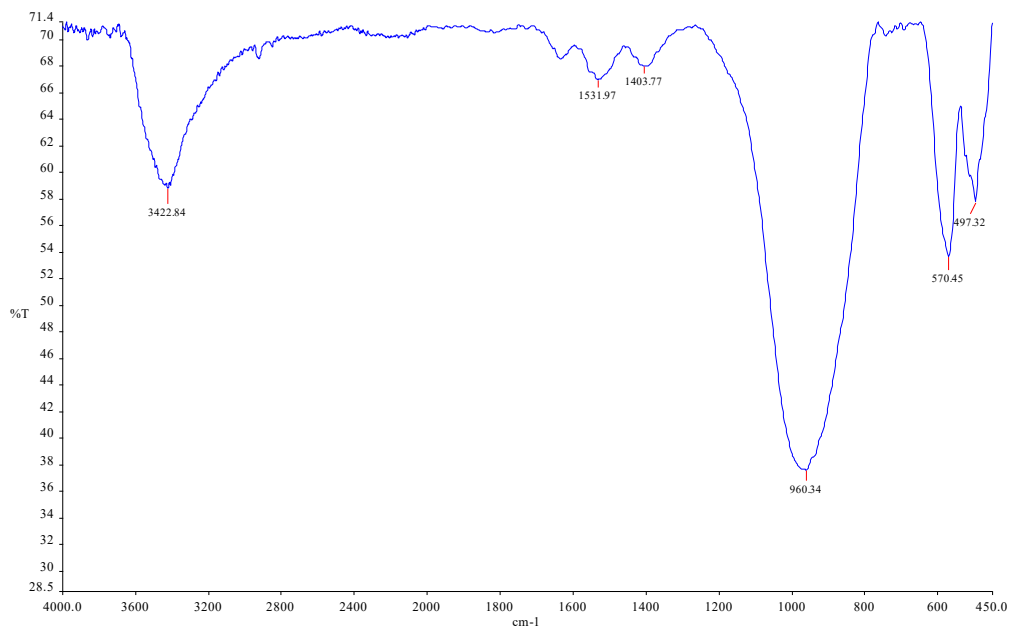
Слика 8 П-2. IR спектар талога итријум-хидроксида након загревања на 393 К



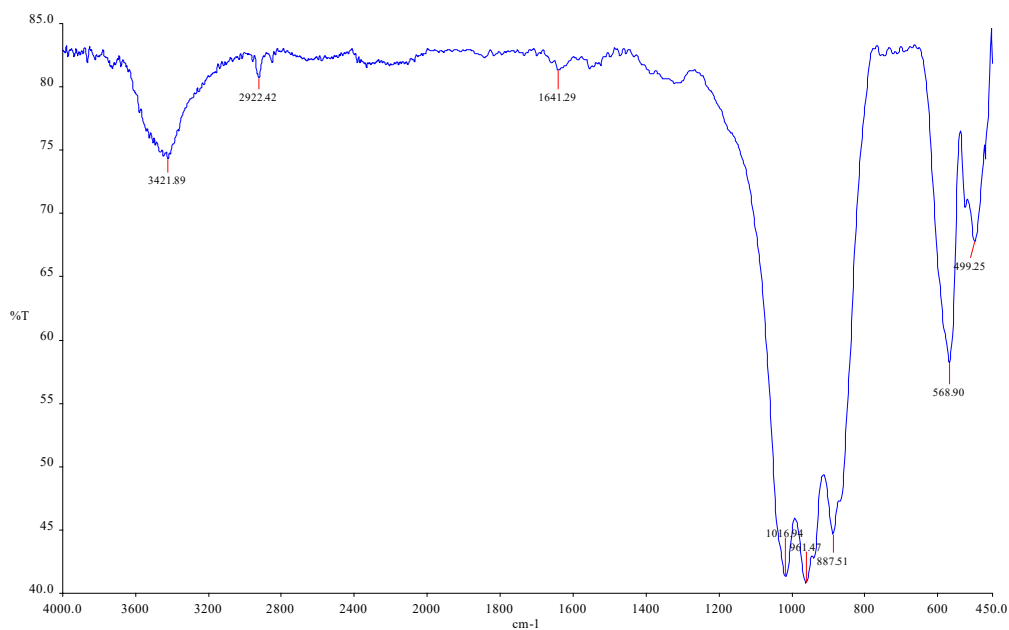
Слика 8 П-3. IR спектар талога итријум-хидроксида након загревања на 523 K



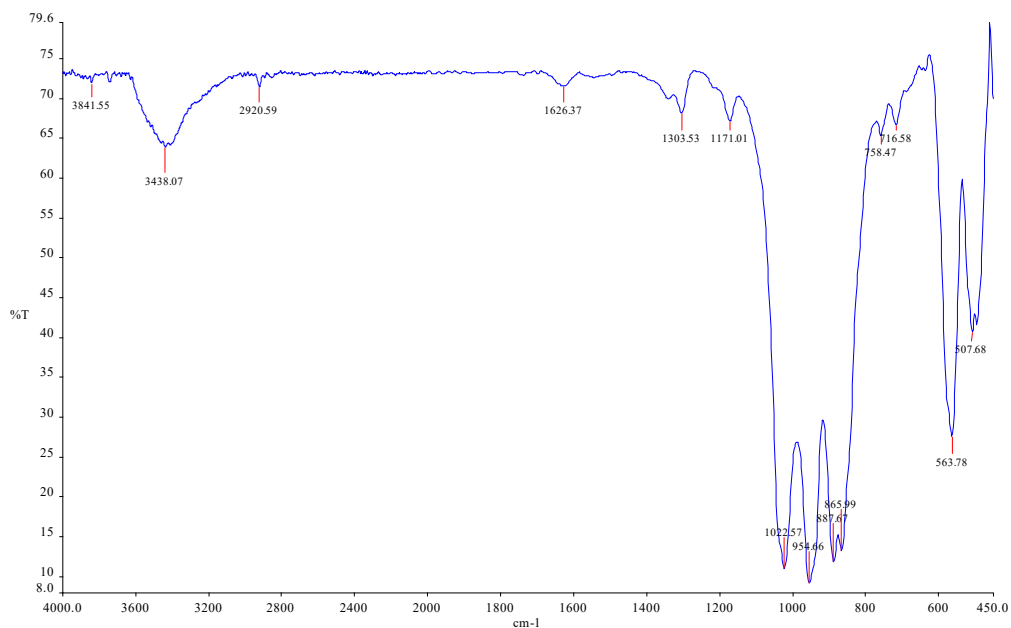
Слика 8 П-4. IR спектар талога итријум-хидроксида након загревања на 673 K



Слика 8 П-5. IR спектар талога итријум-хидроксида након загревања на 973 K



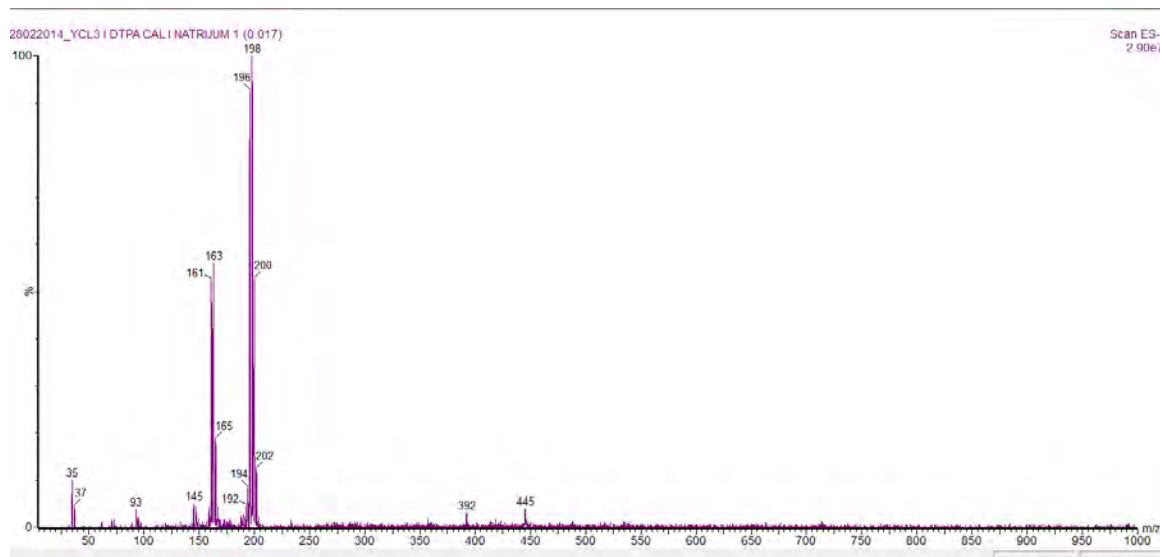
Слика 8 П-6. IR спектар талога итријум-хидроксида након загревања на 973 K



Слика 8 П-7. IR спектар талога триетилалуминијум-хидроксида након загревања на 1373 K

### Слика 9 П

#### Спектар ДТРА CaNa и YCl<sub>3</sub>



Слика 9 П . Спектар ДТРА CaNa и YCl<sub>3</sub> у 0,05 % HCl у MS ESI- моду

**Табела 10 II.** Потенциометријска титрација смеше Y(III)-јона и ципрофлоксацина раствором NaOH у  $0,15 \text{ mol dm}^{-3}$  NaCl на 310 K.

ципрофлоксацин		Y-сигро Однос 1 : 1		Y-сигро Однос 1 : 2		Y-сигро Однос 1 : 3	
V (cm-3)	pH	V (cm-3)	pH	V (cm-3)	pH	V (cm-3)	pH
0	2,222	0	1,99649	0	2,0088	0	2,0053
0,015	2,228	0,1	2,0303	0,1	2,0257	0,1	2,02727
0,03	2,233	0,2	2,0472	0,2	2,04937	0,2	2,05263
0,045	2,239	0,3	2,081	0,3	2,07472	0,3	2,07967
0,06	2,245	0,4	2,09791	0,4	2,10346	0,4	2,10841
0,075	2,251	0,5	2,13171	0,5	2,13219	0,5	2,13883
0,09	2,258	0,6	2,16552	0,6	2,16431	0,6	2,17264
0,105	2,264	0,7	2,19933	0,7	2,19811	0,7	2,20645
0,12	2,27	0,8	2,23313	0,8	2,23699	0,8	2,24532
0,135	2,277	0,9	2,26694	0,9	2,27418	0,9	2,2842
0,15	2,283	1	2,31765	1	2,31982	1	2,32984
0,165	2,29	1,1	2,36836	1,1	2,36715	1,1	2,37886
0,18	2,296	1,2	2,41907	1,2	2,42124	1,2	2,43126
0,195	2,303	1,3	2,46978	1,3	2,47871	1,31	2,50056
0,21	2,31	1,4	2,53739	1,4	2,5497	1,4	2,56311
0,225	2,317	1,5	2,62191	1,5	2,63084	1,5	2,64593
0,24	2,324	1,6	2,72333	1,56	2,68831	1,58	2,72031
0,255	2,331	1,66	2,79094	1,62	2,75085	1,66	2,80989
0,27	2,338	1,72	2,87546	1,68	2,82185	1,71	2,87244
0,285	2,346	1,78	2,95998	1,75	2,92158	1,76	2,94343
0,3	2,353	1,84	3,0783	1,8	3,00102	1,81	3,02119
0,315	2,361	1,89	3,19662	1,84	3,07709	1,86	3,10739
0,33	2,369	1,92	3,28114	1,88	3,15822	1,9	3,18346
0,345	2,376	1,95	3,38256	1,92	3,2664	1,93	3,24431
0,36	2,384	1,97	3,43327	1,95	3,32219	1,96	3,31023
0,375	2,393	1,99	3,51779	1,98	3,40163	1,99	3,37785
0,39	2,401	2,005	3,5854	2,01	3,48953	2,02	3,45053
0,405	2,409	2,02	3,63611	2,03	3,54869	2,05	3,52998
0,42	2,418	2,035	3,72063	2,05	3,61461	2,08	3,61449
0,435	2,427	2,05	3,78824	2,065	3,66701	2,1	3,67703

*Докторска дисертација*

---

0,45	2,436	2,065	3,87276	2,08	3,7211	2,12	3,74296
0,465	2,445	2,08	3,95727	2,096	3,77857	2,14	3,81226
0,48	2,454	2,095	4,05869	2,11	3,83605	2,16	3,89509
0,495	2,463	2,105	4,14321	2,125	3,89859	2,18	3,9796
0,51	2,473	2,115	4,22773	2,14	3,9662	2,2	4,07257
0,525	2,483	2,125	4,31224	2,155	4,03889	2,21	4,12497
0,54	2,493	2,135	4,41366	2,17	4,12002	2,22	4,18075
0,555	2,503	2,14	4,48128	2,18	4,17411	2,23	4,23991
0,57	2,514	2,145	4,54889	2,19	4,23327	2,24	4,30246
0,585	2,525	2,15	4,63341	2,2	4,2992	2,25	4,36838
0,6	2,536	2,155	4,73483	2,21	4,37019	2,26	4,43937
0,615	2,547	2,158	4,78554	2,215	4,40738	2,27	4,50699
0,63	2,558	2,161	4,85315	2,22	4,44626	2,28	4,5746
0,645	2,57	2,164	4,95457	2,225	4,48682	2,29	4,64052
0,66	2,583	2,165	4,98837	2,23	4,52739	2,3	4,6963
0,675	2,595	2,166	5,02218	2,24	4,62374	2,31	4,7487
0,69	2,608	2,167	5,07289	2,245	4,67445	2,325	4,82139
0,705	2,621	2,168	5,08979	2,25	4,72685	2,34	4,88731
0,72	2,635	2,17	5,1236	2,26	4,8401	2,355	4,95492
0,735	2,649	2,175	5,41096	2,265	4,90772	2,37	5,01747
0,75	2,664	2,176	5,49547	2,27	4,96688	2,39	5,10705
0,765	2,679	2,177	5,57999	2,276	5,05308	2,405	5,17974
0,78	2,694	2,178	5,68141	2,28	5,11394	2,42	5,2558
0,795	2,71	2,179	5,81664	2,285	5,18831	2,435	5,34201
0,81	2,727	2,18	5,90115	2,29	5,2779	2,45	5,43329
0,825	2,744	2,181	6,00257	2,295	5,3658	2,46	5,5009
0,84	2,762	2,182	6,08709	2,298	5,41989	2,47	5,58035
0,855	2,781	2,183	6,18851	2,301	5,48412	2,48	5,66317
0,87	2,801	2,184	6,23922	2,304	5,54497	2,49	5,76121
0,885	2,821	2,185	6,32374	2,307	5,61427	2,498	5,84911
0,9	2,843	2,186	6,39135	2,31	5,67344	2,506	5,95391
0,915	2,865	2,187	6,42516	2,312	5,72077	2,511	6,02321
0,93	2,889	2,188	6,47587	2,315	5,785	2,516	6,09759
0,945	2,914	2,189	6,50967	2,318	5,85261	2,521	6,1838
0,96	2,94	2,19	6,56038	2,321	5,94896	2,526	6,28353
0,975	2,969	2,191	6,61109	2,324	6,02164	2,53	6,36466
0,99	2,999	2,193	6,69561	2,327	6,1163	2,535	6,46101

---

1,005	3,031	2,195	6,78013	2,329	6,18392	2,538	6,51679
1,02	3,066	2,197	6,83084	2,331	6,24139	2,545	6,63004
1,035	3,104	2,199	6,88155	2,334	6,33605	2,549	6,69597
1,05	3,145	2,201	6,93226	2,336	6,3969	2,554	6,77203
1,065	3,191	2,204	6,99987	2,338	6,45944	2,559	6,8295
1,08	3,242	2,207	7,05058	2,341	6,52874	2,566	6,90895
1,095	3,299	2,21	7,08439	2,344	6,60143	2,573	6,97825
1,11	3,365	2,215	7,152	2,347	6,67073	2,581	7,05094
1,125	3,442	2,22	7,20271	2,35	6,72313	2,59	7,12024
1,14	3,535	2,23	7,27032	2,354	6,79582	2,6	7,19123
1,155	3,651	2,24	7,30413	2,36	6,88371	2,61	7,2487
1,17	3,805	2,26	7,33794	2,365	6,9378	2,625	7,32984
1,185	4,02	2,3	7,40555	2,37	6,98006	2,64	7,40252
1,2	4,318	2,34	7,47316	2,38	7,05951	2,655	7,46676
1,215	4,623	2,38	7,54078	2,39	7,12712	2,67	7,51916
1,23	4,853	2,42	7,62529	2,4	7,18459	2,69	7,57832
1,245	5,024	2,46	7,72671	2,415	7,27756	2,715	7,64086
1,26	5,159	2,5	7,82813	2,43	7,36208	2,74	7,70002
1,275	5,271	2,535	7,96336	2,445	7,44152	2,77	7,78285
1,29	5,368	2,56	8,09858	2,46	7,50237	2,801	7,87244
1,305	5,455	2,575	8,2	2,48	7,55139	2,83	7,94005
1,32	5,535	2,585	8,28452	2,5	7,60379	2,85	7,98231
1,335	5,609	2,595	8,38594	2,53	7,67817	2,88	8,05161
1,35	5,68	2,601	8,43665	2,56	7,73733	2,91	8,15641
1,365	5,747	2,608	8,52117	2,59	7,80663	2,93	8,25276
1,38	5,813	2,615	8,60568	2,625	7,89284	2,945	8,32714
1,395	5,878	2,622	8,6902	2,65	7,97567	2,96	8,39982
1,41	5,943	2,629	8,79162	2,67	8,04497	2,975	8,47927
1,425	6,008	2,635	8,87614	2,7	8,15653	2,99	8,55364
1,44	6,075	2,641	8,94375	2,72	8,22753	3,005	8,61956
1,455	6,143	2,647	9,02827	2,74	8,31373	3,02	8,6838
1,47	6,214	2,653	9,11278	2,76	8,43544	3,035	8,78522
1,485	6,29	2,659	9,1973	2,773	8,51319	3,05	8,89171
1,5	6,371	2,665	9,26491	2,79	8,63828	3,06	8,96946
1,515	6,46	2,671	9,33253	2,8	8,71265	3,071	9,04891
1,53	6,56	2,677	9,40014	2,81	8,7735	3,08	9,09793
1,545	6,676	2,683	9,45085	2,821	8,85633	3,09	9,16723



*Докторска дисертација*

---

1,56	6,816	2,691	9,53537	2,83	8,93239	3,1	9,23484
1,575	6,991	2,699	9,61988	2,841	9,01691	3,11	9,29401
1,59	7,218	2,707	9,7044	2,85	9,07776	3,125	9,38021
1,605	7,483	2,715	9,77201	2,862	9,1589	3,14	9,46135
1,62	7,726	2,723	9,82272	2,873	9,21806	3,155	9,53572
1,635	7,917	2,733	9,89034	2,89	9,33131	3,17	9,6101
1,65	8,067	2,743	9,95795	2,903	9,39047	3,19	9,68785
1,665	8,189	2,753	10,00866	2,92	9,47668	3,21	9,77406
1,68	8,294	2,768	10,07627	2,935	9,54937	3,23	9,82815
1,695	8,385	2,783	10,16079	2,95	9,62881	3,25	9,88562
1,71	8,469	2,798	10,2284	2,965	9,71164	3,27	9,94647
1,725	8,545	2,813	10,27911	2,98	9,76066	3,29	9,99718
1,74	8,617	2,833	10,36363	3	9,84348	3,32	10,0817
1,755	8,686	2,853	10,43124	3,02	9,928	3,35	10,14593
1,77	8,752	2,873	10,48195	3,04	9,99223	3,38	10,21524
1,785	8,816	2,893	10,53266	3,07	10,04463	3,41	10,24735
1,8	8,879	2,923	10,60027	3,1	10,12577	3,47	10,33525
1,815	8,942	2,953	10,66789	3,13	10,20521	3,53	10,40624
1,83	9,006	2,983	10,7186	3,16	10,27959	3,59	10,42653
1,845	9,07	3,023	10,76931	3,19	10,34044	3,69	10,50935
1,86	9,135	3,073	10,83692	3,24	10,43679	3,79	10,5364
1,875	9,203	3,123	10,88763	3,29	10,50271	3,891	10,59218
1,89	9,274	3,193	10,95524	3,36	10,5923	4	10,67163
1,905	9,349	3,263	11,02286	3,425	10,65822	4,104	10,72403
1,92	9,428	3,333	11,07357	3,5	10,72246	4,2	10,76966
1,935	9,512	3,433	11,14118	3,6	10,79683	4,3	10,81361
1,95	9,603	3,533	11,19189	3,7	10,8543	4,4	10,85925
1,965	9,7	3,633	11,2426	3,8	10,89825		
1,98	9,802	3,783	11,29331	3,9	10,93544		
1,995	9,907	3,933	11,32712	4,02	10,97093		
2,01	10,01	4,083	11,37783		6,90231		
2,025	10,107						
2,04	10,196						
2,055	10,276						
2,07	10,348						
2,085	10,411						
2,1	10,468						

---

2,115	10,519
2,13	10,566
2,145	10,608
2,16	10,647
2,175	10,683
2,19	10,716
2,205	10,747
2,22	10,776
2,235	10,803
2,25	10,828
2,265	10,853
2,28	10,876
2,295	10,897
2,31	10,918
2,325	10,938
2,34	10,957
2,355	10,975
2,37	10,992
2,385	11,009
2,4	11,025
2,415	11,04
2,43	11,055
2,445	11,07
2,46	11,084
2,475	11,097
2,49	11,11
2,505	11,123
2,52	11,135
2,535	11,147
2,55	11,159
2,565	11,17
2,58	11,181
2,595	11,192
2,61	11,202
2,625	11,213
2,64	11,223
2,655	11,232

*Докторска дисертација*

---

2,67	11,242
2,685	11,251
2,7	11,26
2,715	11,269
2,73	11,278
2,745	11,286
2,76	11,295
2,775	11,303
2,79	11,311
2,805	11,319
2,82	11,326
2,835	11,334
2,85	11,341
2,865	11,349
2,88	11,356
2,895	11,363
2,91	11,37
2,925	11,376
2,94	11,383
2,955	11,39
2,97	11,396
2,985	11,403
3	11,409

---

## Табеле 11 П

## Добијање итријума мембранском екстракцијом

**Табела 11 П-1.** Концентрације итријума и стронцијума у воденој и органској фази код течно-течне екстракције. Водена фаза је раствор 0,1 М НСl, органска фаза је раствор ДЕHPA у хексану

Легенда: P – почетни узорак, C(Y)aq – концентрација итријума у воденој фази, C(Y)org – концентрација итријума у органској фази, C(Sr)aq – концентрација стронцијума у воденој фази и C(Sr)org – концентрација стронцијума у органској фази

Uzorak	% DEHPA	C (Y)aq, mg dm <sup>-3</sup>	C (Y)org, mg dm <sup>-3</sup>	C* (Sr)aq, mg dm <sup>-3</sup>	C (Sr)aq, mg dm <sup>-3</sup>	C (Sr)org, mg dm <sup>-3</sup>
P		10,2		5,72	463,32	
1	5	0,05	10,15	5,59	452,79	10,53
1'	5	0,03	10,17	5,55	449,55	13,77
4	15	0,04	10,16	5,81	470,61	-7,29
4'	15	0,02	10,18	5,72	463,32	0
7	40	0,02	10,18	5,59	452,79	10,53
7'	40	0,02	10,18	5,6	453,6	9,72

**Табела 11 П-2.** Концентрације итријума и стронцијума у воденој и органској фази код течно-течне екстракције. Водена фаза је раствор 1 М НСl, органска фаза је раствор ДЕHPA у хексану

Легенда: P – почетни узорак, C(Y)aq – концентрација итријума у воденој фази, C(Y)org – концентрација итријума у органској фази, C(Sr)aq – концентрација стронцијума у воденој фази и C(Sr)org – концентрација стронцијума у органској фази.

Uzorak	% DEHPA	C (Y)aq, mg dm <sup>-3</sup>	C (Y)org, mg dm <sup>-3</sup>	C* (Sr)aq, mg dm <sup>-3</sup>	C (Sr)aq, mg dm <sup>-3</sup>	C (Sr)org, mg dm <sup>-3</sup>
P2		9,69		5,46	442,26	
2	5	3,12	6,57	5,46	442,26	0
2'	5	3,52	6,17	5,36	434,16	8,1
5	15	0,47	9,22	5,58	451,98	-9,72
5'	15	0,40	9,29	5,01	405,81	36,45
8	40	0,07	9,62	5,56	450,36	-8,1
8'	40	0,08	9,62	5,5	445,5	-3,24

**Табела 11 П-3.** Концентрације итријума и стронцијума у воденој и органској фази код течностечно-течне екстракције. Водена фаза је раствор 2М НСl, органска фаза је раствор ДЕHPA у хексану

Легенда: P – почетни узорак, C(Y)aq – концентрација итријума у воденој фази, C(Y)org – концентрација итријума у органској фази, C(Sr)aq – концентрација стронцијума у воденој фази и C(Sr)org – концентрација стронцијума у органској фази.

Uzorak	% DEHPA	C (Y)aq, mg dm <sup>-3</sup>	C (Y)org, mg dm <sup>-3</sup>	C* (Sr)aq, mg dm <sup>-3</sup>	C (Sr)aq, mg dm <sup>-3</sup>	C (Sr)org, mg dm <sup>-3</sup>
P3		9,13		5,22	422,82	
3	5	8,08	1,05	5,05	409,05	13,77
3'	5	8,01	1,12	5,21	422,01	0,81
6	15	3,29	5,84	5,12	414,72	8,1
6'	15	3,16	5,97	5,39	436,59	-13,77
9	40	0,72	8,41	5,16	417,96	4,86
9'	40	0,75	8,38	5,22	422,82	0

**Табела 12 П**

Радиоактивни распад <sup>90</sup>Y добијеног електрохемијском сепарацијом у трајању од 700 часова

Време (čas)	Активност (impuls/min)
0	486226
50	245628
122	119856
192	55386
242	26481
300	12859
362	6231
408	3025
480	1496
530	784
602	265
650	95
720	0

Табела 13 П

*Стронцијум – итријум у равнотежи: инстант танкослојна хроматографија (itlc) и папирна хроматографија (Whatman)*

cm	whatman	ITLC
0	84,10829	76,58976
1	0,55797	3,7704
2	0,78529	1,96961
3	0,35131	2,87001
4	1,54991	1,80079
5	0,49597	1,51941
6	0,04133	0,84412
7	1,52924	2,13844
8	0,97128	0,73157
9	0,49597	0,78784
10	8,26617	1,18177
11	0,55797	1,01294
12	0,28932	4,78334

Табела 14 П

*Контрола квалитета итријума добивеног електролизом: инстант танкослојна хроматографија (itlc) и папирна хроматографија (Whatman)*

cm	whatman	ITLC
0	92,22796	32,01464
1	7,2521	60,32632
2	0,12999	1,08193
3	0,13405	1,16778
4	0,01354	2,02407
5	0,05416	3,35143
6	0,00812	8,87E-04
7	0,01354	5,91E-04
8	0,01693	0,00133
9	0,00542	0,00562
10	0,0176	0,00547
11	0,08124	0,00621
12	0,02505	0,00296
13	0,02031	0,01079

Табеле 15 II

Хидролиза Y(III)-јона при различитим вредностима рН и напона на конусу ESI MS уређаја

Табела 15 II – 1. Претпостављене врсте  $m/z$  са хроматограма воднеог раствора Y(III)-јона у негативном моду на  $pH=2,63$  при различитим напонима на конусу (70V, 100V i 150V)

Напон наконусу 70V		Напон наконусу 100 V		Напон наконусу 150V	
маса	Формула	маса	маса	Формула	маса
373,437		373,119		373,077; 373,995	
373,75	$Y_3Cl_{11} \cdot 5H_2O$	373,5	$Y(OH)_3Cl \cdot 11H_2O$	373,5	$[Y(OH)_3Cl \cdot 11H_2O]^-$
373,25	$Y_3OCl_9 \cdot 8H_2O$	373,25	$Y_3OCl_9 \cdot 8H_2O$	373,75	$[Y_3Cl_{11} \cdot 5H_2O]^{2-}$
373	$Y_3(OH)_3Cl_8 \cdot 8H_2O$	373	$Y_3(OH)_3Cl_8 \cdot 8H_2O$	373,25	$[Y_3OCl_9 \cdot 8H_2O]^{2-}$
373,25	$Y_3(OH)_2Cl_9 \cdot 7H_2O$	373,25	$Y_3(OH)_2Cl_9 \cdot 7H_2O$	373	$[Y_3(OH)_3Cl_8 \cdot 8H_2O]^{2-}$
373,5	$Y_3(OH)Cl_{10} \cdot 6H_2O$	373,5	$[Y_3(OH)Cl_{10} \cdot 6H_2O]^{2-}$	373,25	$[Y_3(OH)_2Cl_9 \cdot 7H_2O]^{2-}$
373	$Y_3O(OH)Cl_8 \cdot 9H_2O$	373	$[Y_3O(OH)Cl_8 \cdot 9H_2O]^{2-}$	373,5	$[Y_3(OH)Cl_{10} \cdot 6H_2O]^{2-}$
				373	$[Y_3O(OH)Cl_8 \cdot 9H_2O]^{2-}$
317,287					
317	$Y_3(OH)_{11} \cdot 10H_2O$	302,558		317,639	
317	$Y_3O(OH)_9 \cdot 11H_2O$	302	$[YOCl_2 \cdot 7H_2O]^-$	317	$Y_3(OH)_{11} \cdot 10H_2O$
317,75	$Y_3O_4Cl_3 \cdot 11H_2O$	302	$[Y(OH)_2Cl_2 \cdot 6H_2O]^-$	317	$Y_3O(OH)_9 \cdot 11H_2O$
317,25	$Y_3(OH)_{10}Cl \cdot 9H_2O$	302,5	$[Y(OH)Cl_3 \cdot 5H_2O]^-$	317,25	$Y_3(OH)_{10}Cl \cdot 9H_2O$
317,5	$Y_3(OH)_9Cl_2 \cdot 8H_2O$	302,75	$[Y_2(OH)Cl_7 \cdot 9H_2O]^{2-}$	317,5	$Y_3(OH)_9Cl_2 \cdot 8H_2O$
317,75	$Y_3(OH)_8Cl_3 \cdot 7H_2O$	302,5	$[Y_2(OH)_2Cl_6 \cdot 10H_2O]^{2-}$	317,75	$Y_3(OH)_8Cl_3 \cdot 7H_2O$
317,75	$Y_3O(OH)_6Cl_3 \cdot 8H_2O$	302,25	$[Y_2(OH)_3Cl_5 \cdot 11H_2O]^{2-}$	317,75	$Y_3O(OH)_6Cl_3 \cdot 8H_2O$
317,75	$Y_3O(OH)_7Cl_2 \cdot 9H_2O$	302,5	$[Y_2OCl_6 \cdot 11H_2O]^{2-}$	317,75	$Y_3O(OH)_7Cl_2 \cdot 9H_2O$
317,25	$Y_3O(OH)_8Cl \cdot 10H_2O$			317,25	$Y_3O(OH)_8Cl \cdot 10H_2O$
317	$Y_3O(OH)_9 \cdot 11H_2O$	199,681		317	$Y_3O(OH)_9 \cdot 11H_2O$
317,25	$Y_3O_2(OH)_6Cl \cdot 11H_2O$	200	$[Y_3O_3(OH)_5]^{2-}$	317,25	$Y_3O_2(OH)_6Cl \cdot 11H_2O$
317,5	$Y_3O_2(OH)_5Cl_2 \cdot 10H_2O$	200	$[Y_3O_4(OH)_3 \cdot H_2O]^{2-}$	317,5	$Y_3O_2(OH)_5Cl_2 \cdot 10H_2O$
317,75	$Y_3O_2(OH)_4Cl_3 \cdot 9H_2O$	200	$[Y_3O_5(OH) \cdot 2H_2O]^{2-}$	317,75	$Y_3O_2(OH)_4Cl_3 \cdot 9H_2O$
317	$Y_4(OH)_{10} \cdot 6H_2O$	200,25	$[Y_3O_5Cl]^{2-}$	317	$Y_4(OH)_{10} \cdot 6H_2O$
219,095		148,055		301,060	
218,75	$[Y_3O_4Cl_3]^{2-}$	148	$[Y_2O(OH)_6]^{2-}$	301	$[Y(OH)_4 \cdot 8H_2O]^-$
199,841		148	$[Y_2O_2(OH)_4]^{2-}$	301	$[YO_2 \cdot 10H_2O]^-$
200	$[Y_3O_3(OH)_5]^{2-}$	148	$[Y_2O_3(OH)_2 \cdot 2H_2O]^{2-}$	301	$[YO(OH) \cdot 9H_2O]^-$
200	$[Y_3O_4(OH)_3 \cdot H_2O]^{2-}$	148	$[Y_2O_4 \cdot 3H_2O]^{2-}$	301,5	$[YO(OH)Cl \cdot 8H_2O]^-$

200	$[Y_3O_3(OH) \cdot 2H_2O]^{2-}$	148,5	$[Y_2O_3Cl_2]^{2-}$	301,5	$[Y(OH)Cl_3 \cdot 7H_2O]^-$
200,25	$[Y_3O_3Cl \cdot H_2O]^{2-}$	148,25	$[Y_2O_2(OH)_3Cl]^{2-}$	301,25	$[Y_3OCl_9 \cdot 7H_2O]^{2-}$
		148,25	$[Y_2O_3(OH)Cl \cdot H_2O]^{2-}$	301	$[Y_3(OH)_3Cl_8]^{2-}$
				301	$[Y_3O(OH)Cl_8 \cdot H_2O]^{2-}$
				300,75	$[Y_3O_2Cl_7 \cdot 3H_2O]^{2-}$
				300,75	$[Y_3(OH)_4Cl_7 \cdot H_2O]^{2-}$
				300,75	$[Y_3O(OH)_2Cl_7 \cdot 2H_2O]^{2-}$

**Табела 15 П – 2.** Претпостављене врсте *m/z* са хроматограма воднеог раствора *Y(III)*-јона у негативном моду на  $pH=4,48$  при различитим напонима на конусу (54V, 100V и 150V).

Напон наконусу 70V		Напон наконусу 100 V		Напон наконусу 150V	
маса	Формула	маса	Формула	маса	Формула
<b>373,2486</b>		<b>301,1251</b>		<b>228,8990</b>	
373,75	$Y_3Cl_{11} \cdot 5H_2O$	301,25	$[Y_3OCl_9]^{2-}$	229	$Y(OH)_4 \cdot 4H_2O$
373,25	$Y_3OCl_9 \cdot 8H_2O$	301	$[Y_3(OH)_3Cl_8]^{2-}$		$YO_2 \cdot 6H_2O$
373	$Y_3(OH)_3Cl_8 \cdot 8H_2O$	301	$[Y_3O(OH)Cl_8 \cdot H_2O]^{2-}$		$YO(OH)_2 \cdot 5H_2O$
373,25	$Y_3(OH)_2Cl_9 \cdot 7H_2O$	301	$[Y(OH)_4 \cdot 8 H_2O]^-$	229,25	$Y_2(OH)_7Cl \cdot 7H_2O$
373,5	$Y_3(OH)Cl_{10} \cdot 6H_2O$	301	$[YO_2 \cdot 10H_2O]^-$	229,5	$Y_2(OH)_6Cl_2 \cdot 6H_2O$
373	$Y_3O(OH)Cl_8 \cdot 9H_2O$	301	$[YO(OH)_2 \cdot 9H_2O]^-$		
		301,5	$[YO(OH)Cl \cdot 8H_2O]^-$	<b>213,0215</b>	
<b>317,2100</b>				212,5	$[Y(OH)Cl_3]^-$
317	$Y_3(OH)_{11} \cdot 10H_2O$	<b>229,0448</b>		212,5	$[Y_2(OH)_2Cl_6]^{2-}$
317	$Y_3O(OH)_9 \cdot 11H_2O$	229	$[Y_3(OH)_4 \cdot 4H_2O]^-$	212,5	$[Y_2OCl_6]^{2-} \cdot H_2O$
317,75	$Y_3O_4Cl_3 \cdot 11H_2O$	229	$[YO_2 \cdot 6H_2O]^-$		
317,25	$Y_3(OH)_{10}Cl \cdot 9H_2O$	229	$[YO(OH)_2 \cdot 5H_2O]^-$		
317,5	$Y_3(OH)_9Cl_2 \cdot 8H_2O$	229	$[YO(OH)Cl \cdot 4H_2O]^-$		
317,75	$Y_3(OH)_8Cl_3 \cdot 7H_2O$	229,75	$[Y_2(OH)_5Cl_3 \cdot 5H_2O]^{2-}$		
317,75	$Y_3O(OH)_6Cl_3 \cdot 8H_2O$	229,5	$[Y_2(OH)_6Cl_2 \cdot 6H_2O]^{2-}$		
317,75	$Y_3O(OH)_7Cl_2 \cdot 9H_2O$	229,25	$[Y_2(OH)_7Cl \cdot 7H_2O]^{2-}$		
317,25	$Y_3O(OH)_8Cl \cdot 10H_2O$	229	$[Y_2O(OH)_6 \cdot 9H_2O]^{2-}$		
317	$Y_3O(OH)_9 \cdot 11H_2O$	229	$[Y_2O_2(OH)_4 \cdot 10H_2O]^{2-}$		
317,25	$Y_3O_2(OH)_6Cl \cdot 11H_2O$	229	$[Y_2O_3(OH)_2 \cdot 11H_2O]^{2-}$		
317,5	$Y_3O_2(OH)_5Cl_2 \cdot 10H_2O$	229,5	$[Y_2O_3Cl_2 \cdot 9H_2O]^{2-}$		
317,75	$Y_3O_2(OH)_4Cl_3 \cdot 9H_2O$	229,25	$[Y_2O(OH)_5Cl \cdot 8H_2O]^{2-}$		
317	$Y_4(OH)_{10} \cdot 6H_2O$	229,25	$[Y_2O_2(OH)_3Cl \cdot 9H_2O]^{2-}$		



		229,75	$[\text{Y}_2\text{O}_2(\text{OH})\text{Cl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}]^{2-}$		
<b>261,1827</b>		229,25	$[\text{Y}_2\text{O}_3(\text{OH})\text{Cl} \cdot 10\text{H}_2\text{O}]^{2-}$		
261	$\text{Y}_2\text{O}_2(\text{OH})_3$	229	$[\text{Y}(\text{OH})_4 \cdot 4\text{H}_2\text{O}]^-$		
		229	$[\text{YO}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}]^-$		
<b>219,1118</b>		229	$[\text{YO}(\text{OH})_2 \cdot 5\text{H}_2\text{O}]^-$		
218,75	$[\text{Y}_3\text{O}_4\text{Cl}_3]^{2-}$	229,5	$[\text{YO}(\text{OH})\text{Cl} \cdot 4\text{H}_2\text{O}]^-$		
<b>205,0714</b>		229,5	$[\text{Y}(\text{OH})_6\text{Cl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}]^{2-}$		
205,25	$[\text{YCl}_5 \cdot 8\text{H}_2\text{O}]^{2-}$				

**Табела 15 II – 3.** Претпостављене врсте *m/z* са хроматограма воденог раствора *Y(III)*-јона у негативном моду на  $\text{pH}=6,21$  при различитим напонима на конусу (54V, 100V и 150V)

Напон наконусу 70V		Напон наконусу 100 V		Напон наконусу 150V	
маса	Формула	маса	маса	Формула	маса
<b>456,024</b>		<b>373,229</b>		<b>480,374</b>	
456	$[\text{Y}_3\text{O}_4\text{Cl}_2 \cdot 3\text{H}_2\text{O}]$	373,75	$[\text{Y}_3\text{Cl}_{11} \cdot 5\text{H}_2\text{O}]^{2-}$	480,5	$[\text{Y}_2\text{Cl}_7 \cdot 3\text{H}_2\text{O}]^-$
		373,5	$[\text{Y}(\text{OH})_3\text{Cl} \cdot 11\text{H}_2\text{O}]^-$	480	$[\text{Y}_2(\text{OH})\text{Cl}_6 \cdot 4\text{H}_2\text{O}]^-$
<b>374,089</b>		373,5	$[\text{Y}_3(\text{OH})\text{Cl}_{10} \cdot 6\text{H}_2\text{O}]$	<b>373,217</b>	
374	$[\text{YOCl}_2 \cdot 11\text{H}_2\text{O}]$	374	$[\text{YOCl}_2 \cdot 11\text{H}_2\text{O}]$	373,75	$[\text{Y}_3\text{Cl}_{11} \cdot 5\text{H}_2\text{O}]^{2-}$
374	$[\text{Y}(\text{OH})_2\text{Cl}_2 \cdot 10\text{H}_2\text{O}]$	374	$[\text{Y}(\text{OH})_2\text{Cl}_2 \cdot 10\text{H}_2\text{O}]$	373,5	$[\text{Y}(\text{OH})_3\text{Cl} \cdot 11\text{H}_2\text{O}]^-$
374	$[\text{Y}(\text{OH})\text{Cl}_3 \cdot 9\text{H}_2\text{O}]$	374	$[\text{Y}(\text{OH})\text{Cl}_3 \cdot 9\text{H}_2\text{O}]$	373,5	$[\text{Y}_3(\text{OH})\text{Cl}_{10} \cdot 6\text{H}_2\text{O}]$
373,75	$[\text{Y}_3\text{Cl}_{11} \cdot 5\text{H}_2\text{O}]^{2-}$	373,25	$[\text{Y}_3\text{OCl}_9 \cdot 8\text{H}_2\text{O}]$	374	$[\text{YOCl}_2 \cdot 11\text{H}_2\text{O}]$
373,5	$[\text{Y}(\text{OH})_3\text{Cl} \cdot 11\text{H}_2\text{O}]^-$	373	$[\text{Y}_3(\text{OH})_3\text{Cl}_8 \cdot 8\text{H}_2\text{O}]^{2-}$	374	$[\text{Y}(\text{OH})_2\text{Cl}_2 \cdot 10\text{H}_2\text{O}]$
373,5	$[\text{Y}_3(\text{OH})\text{Cl}_{10} \cdot 6\text{H}_2\text{O}]$	373,25	$[\text{Y}_3(\text{OH})_2\text{Cl}_9 \cdot 7\text{H}_2\text{O}]^{2-}$	374	$[\text{Y}(\text{OH})\text{Cl}_3 \cdot 9\text{H}_2\text{O}]$
		373,5	$[\text{Y}_3(\text{OH})\text{Cl}_{10} \cdot 6\text{H}_2\text{O}]^{2-}$	373,25	$[\text{Y}_3\text{OCl}_9 \cdot 8\text{H}_2\text{O}]$
<b>345,199</b>		373	$[\text{Y}_3\text{O}(\text{OH})\text{Cl}_8 \cdot 9\text{H}_2\text{O}]^{2-}$	373	$[\text{Y}_3(\text{OH})_3\text{Cl}_8 \cdot 8\text{H}_2\text{O}]^{2-}$
345,75	$[\text{Y}_3\text{O}_2\text{Cl}_7 \cdot 8\text{H}_2\text{O}]^{2-}$	372,75	$[\text{Y}_3\text{O}_2\text{Cl}_7 \cdot 11\text{H}_2\text{O}]^{2-}$	373,25	$[\text{Y}_3(\text{OH})_2\text{Cl}_9 \cdot 7\text{H}_2\text{O}]^{2-}$
345,25	$[\text{Y}_3\text{O}_3\text{Cl}_5 \cdot 11\text{H}_2\text{O}]^{2-}$	372,75	$[\text{Y}_3(\text{OH})_6\text{Cl}_5 \cdot 11\text{H}_2\text{O}]^{2-}$	373,5	$[\text{Y}_3(\text{OH})\text{Cl}_{10} \cdot 6\text{H}_2\text{O}]^{2-}$
345	$[\text{Y}_3(\text{OH})_7\text{Cl}_4 \cdot 9\text{H}_2\text{O}]^{2-}$	372,5	$[\text{Y}_3(\text{OH})_5\text{Cl}_6 \cdot 10\text{H}_2\text{O}]^{2-}$	373	$[\text{Y}_3\text{O}(\text{OH})\text{Cl}_8 \cdot 9\text{H}_2\text{O}]^{2-}$
345,25	$[\text{Y}_3(\text{OH})_6\text{Cl}_5 \cdot 8\text{H}_2\text{O}]^{2-}$	372,75	$[\text{Y}_3(\text{OH})_4\text{Cl}_7 \cdot 9\text{H}_2\text{O}]^{2-}$	372,75	$[\text{Y}_3\text{O}_2\text{Cl}_7 \cdot 11\text{H}_2\text{O}]^{2-}$
345,5	$[\text{Y}_3(\text{OH})_5\text{Cl}_6 \cdot 7\text{H}_2\text{O}]^{2-}$	372,75	$[\text{Y}_3\text{O}(\text{OH})_2\text{Cl}_7 \cdot 10\text{H}_2\text{O}]^{2-}$	372,75	$[\text{Y}_3(\text{OH})_6\text{Cl}_5 \cdot 11\text{H}_2\text{O}]^{2-}$
345,75	$[\text{Y}_3(\text{OH})_4\text{Cl}_7 \cdot 6\text{H}_2\text{O}]^{2-}$	372,5	$[\text{Y}_3\text{O}(\text{OH})_3\text{Cl}_6 \cdot 11\text{H}_2\text{O}]^{2-}$	372,5	$[\text{Y}_3(\text{OH})_5\text{Cl}_6 \cdot 10\text{H}_2\text{O}]^{2-}$
345,75	$[\text{Y}_3\text{O}(\text{OH})_2\text{Cl}_7 \cdot 7\text{H}_2\text{O}]^{2-}$	372,75	$[\text{Y}_3\text{O}_2\text{Cl}_7 \cdot 11\text{H}_2\text{O}]^{2-}$	372,75	$[\text{Y}_3(\text{OH})_4\text{Cl}_7 \cdot 9\text{H}_2\text{O}]^{2-}$
345,5	$[\text{Y}_3\text{O}(\text{OH})_3\text{Cl}_6 \cdot 8\text{H}_2\text{O}]^{2-}$			372,75	$[\text{Y}_3\text{O}(\text{OH})_2\text{Cl}_7 \cdot 10\text{H}_2\text{O}]^{2-}$
345,25	$[\text{Y}_3\text{O}(\text{OH})_4\text{Cl}_5 \cdot 9\text{H}_2\text{O}]^{2-}$	<b>336,607</b>		372,5	$[\text{Y}_3\text{O}(\text{OH})_3\text{Cl}_6 \cdot 11\text{H}_2\text{O}]^{2-}$
345	$[\text{Y}_3\text{O}(\text{OH})_5\text{Cl}_6 \cdot 10\text{H}_2\text{O}]^{2-}$	336,75	$[\text{Y}_3\text{O}_2\text{Cl}_7 \cdot 7\text{H}_2\text{O}]^{2-}$	372,75	$[\text{Y}_3\text{O}_2\text{Cl}_7 \cdot 11\text{H}_2\text{O}]^{2-}$

345	$[Y_3O_2(OH)_3Cl_4 \cdot 11H_2O]^{2-}$	336,25	$[Y_3O_3Cl_5 \cdot 10H_2O]^{2-}$		
345,25	$[Y_3O_2(OH)_2Cl_5 \cdot 10H_2O]^{2-}$	336	$[Y_3(OH)_7Cl_4 \cdot 8H_2O]^{2-}$	<b>317,207</b>	
345,5	$[Y_3O_2(OH)Cl_6 \cdot 9H_2O]^{2-}$	336,25	$[Y_3(OH)_6Cl_5 \cdot 7H_2O]^{2-}$	317	$Y_3(OH)_{11} \cdot 10H_2O$
345,75	$[Y_3O_2Cl_7 \cdot 8H_2O]^{2-}$	336,25	$[Y_3(OH)_5Cl_6 \cdot 6H_2O]^{2-}$	317	$Y_3O(OH)_9 \cdot 11H_2O$
		336,75	$[Y_3(OH)_4Cl_7 \cdot 5H_2O]^{2-}$	317,75	$Y_3O_4Cl_3 \cdot 11H_2O$
<b>194,653</b>		336,75	$[Y_3O(OH)_2Cl_7 \cdot 6H_2O]^{2-}$	317,25	$Y_3(OH)_{10}Cl \cdot 9H_2O$
194	$[YOCl_2 \cdot H_2O]^-$	336,5	$[Y_3O(OH)_3Cl_6 \cdot 7H_2O]^{2-}$	317,5	$Y_3(OH)_9Cl_2 \cdot 8H_2O$
194	$[Y(OH)2Cl_2]^-$	336,25	$[Y_3O(OH)_4Cl_5 \cdot 8H_2O]^{2-}$	317,75	$Y_3(OH)_8Cl_3 \cdot 7H_2O$
194	$[Y_2(OH)_4Cl_4]^{2-}$	336	$[Y_3O(OH)_5Cl_4 \cdot 9H_2O]^{2-}$	317,75	$Y_3O(OH)_6Cl_3 \cdot 8H_2O$
194	$[Y_2O_2Cl_4 \cdot 2H_2O]^{2-}$	336	$[Y_3O_2(OH)_3Cl_4 \cdot 10H_2O]^{2-}$	317,75	$Y_3O(OH)_7Cl_2 \cdot 9H_2O$
194,25	$[Y_2O(OH)Cl_5]^{2-}$	336,25	$[Y_3O_2(OH)_2Cl_5 \cdot 9H_2O]^{2-}$	317,25	$Y_3O(OH)_8Cl \cdot 10H_2O$
		336,5	$[Y_3O_2(OH)Cl_6 \cdot 8H_2O]^{2-}$	317	$Y_3O(OH)_9 \cdot 11H_2O$
		336,75	$[Y_3O_2Cl_7 \cdot 7H_2O]^{2-}$	317,25	$Y_3O_2(OH)_6Cl \cdot 11H_2O$
		337	$[Y(OH)_4 \cdot 10H_2O]^-$	317,5	$Y_3O_2(OH)_5Cl_2 \cdot 10H_2O$
		337	$[Y_3O(OH)_2 \cdot 11H_2O]^{2-}$	317,75	$Y_3O_2(OH)_4Cl_3 \cdot 9H_2O$
		337	$[Y_3(OH)_3Cl_8 \cdot 3H_2O]^{2-}$	317	$Y_4(OH)_{10} \cdot 6H_2O$
		337	$[Y_3O(OH)Cl_8 \cdot 5H_2O]^{2-}$		
			<b>334,466</b>	<b>261,124</b>	
		334,5	$[Y_2O_2Cl_3 \cdot H_2O]^-$	261	$[Y_2O_2(OH)_3]^-$
		334	$[Y_3(OH)_5Cl_2]^-$		
		334,5	$[Y_2O(OH)_2Cl_3]^-$		
		334	$[Y_2O(OH)_3Cl_2 \cdot H_2O]^-$		
		334	$[Y_2O(OH)_3Cl_2 \cdot H_2O]^-$	<b>220,045</b>	
				220,75	$[Y_2(OH)_5Cl_3 \cdot 4H_2O]^{2-}$
			<b>317,208</b>	220,75	$[Y_2O_2(OH)Cl_3 \cdot 6H_2O]^{2-}$
		317	$Y_3(OH)_{11} \cdot 10H_2O$	220,5	$[Y_2(OH)_6Cl_2 \cdot 5H_2O]^{2-}$
		317	$Y_3O(OH)_9 \cdot 11H_2O$	220,25	$[Y_2(OH)_7Cl \cdot 6H_2O]^{2-}$
		317,75	$Y_3O_4Cl_3 \cdot 11H_2O$	220	$[Y_2O_2(OH)_4 \cdot 9H_2O]^{2-}$
		317,25	$Y_3(OH)_{10}Cl \cdot 9H_2O$	220	$[Y_2O_3(OH)_2 \cdot 10H_2O]^{2-}$
		317,5	$Y_3(OH)_9Cl_2 \cdot 8H_2O$	220	$[Y_2O_4 \cdot 11H_2O]^{2-}$
		317,75	$Y_3(OH)_8Cl_3 \cdot 7H_2O$	220,5	$[Y_2O_3Cl_2 \cdot 8H_2O]^{2-}$
		317,75	$Y_3O(OH)_6Cl_3 \cdot 8H_2O$	220,25	$[Y_2O(OH)_5Cl \cdot 7H_2O]^{2-}$
		317,75	$Y_3O(OH)_7Cl_2 \cdot 9H_2O$	220,25	$[Y_2O_3(OH)_3Cl \cdot 8H_2O]^{2-}$
		317,25	$Y_3O(OH)_8Cl \cdot 10H_2O$	220,25	$[Y_2O_3(OH)Cl \cdot 9H_2O]^{2-}$
		317	$Y_3O(OH)_9 \cdot 11H_2O$		
		317,25	$Y_3O_2(OH)_6Cl \cdot 11H_2O$		
		317,5	$Y_3O_2(OH)_5Cl_2 \cdot 10H_2O$		
		317,75	$Y_3O_2(OH)_4Cl_3 \cdot 9H_2O$		

		317	$Y_4(OH)_{10} \cdot 6H_2O$		
		<b>260,760</b>			
		261	$[Y_2O_2(OH)_3]^-$		
		<b>220,135</b>			
		220,75	$[Y_2(OH)_5Cl_3 \cdot 4H_2O]^{2-}$		
		220,75	$[Y_2O_2(OH)Cl_3 \cdot 6H_2O]^{2-}$		
		220,5	$[Y_2(OH)_6Cl_2 \cdot 5H_2O]^{2-}$		
		220,25	$[Y_2(OH)_7Cl \cdot 6H_2O]^{2-}$		
		220	$[Y_2O_2(OH)_4 \cdot 9H_2O]^{2-}$		
		220	$[Y_2O_3(OH)_2 \cdot 10H_2O]^{2-}$		
		220	$[Y_2O_4 \cdot 11H_2O]^{2-}$		
		220,5	$[Y_2O_3Cl_2 \cdot 8H_2O]^{2-}$		
		220,25	$[Y_2O(OH)_5Cl \cdot 7H_2O]^{2-}$		
		220,25	$[Y_2O_3(OH)_3Cl \cdot 8H_2O]^{2-}$		
		220,25	$[Y_2O_3(OH)Cl \cdot 9H_2O]^{2-}$		

Табела 16 П. Зависност средњег протонског броја  $\bar{n}_H$  од рН за концентрације  $1 \text{ mmol dm}^{-3}$  и  $2 \text{ mmol dm}^{-3}$  DTPA ( $\mu = 0,15 \text{ M NaCl}$ ,  $T = 310,3 \text{ K}$ )

1 mmol dm <sup>-3</sup> DTPA		2 mmol dm <sup>-3</sup> DTPA	
pH	$\bar{n}_H$	pH	$\bar{n}_H$
2,283	4,78805	2,861	4,3114
2,288	4,80011	2,87	4,30267
2,292	4,79974	2,879	4,29364
2,296	4,79894	2,888	4,28432
2,301	4,80925	2,898	4,27617
2,305	4,80749	2,907	4,26624
2,309	4,80529	2,916	4,25604
2,314	4,8139	2,926	4,24693
2,318	4,81077	2,935	4,23615
2,323	4,81823	2,945	4,22643
2,327	4,81418	2,954	4,2151
2,332	4,82051	2,964	4,20479
2,337	4,82622	2,974	4,19417
2,341	4,82076	2,984	4,18325
2,346	4,82538	2,993	4,17087
2,351	4,82939	3,003	4,15941
2,356	4,83281	3,013	4,14766

---

2,361	4,83564	3,023	4,13565
2,365	4,82787	3,034	4,12444
2,37	4,82965	3,044	4,11187
2,375	4,83087	3,054	4,09904
2,38	4,83151	3,065	4,08697
2,386	4,84118	3,075	4,07362
2,391	4,8406	3,086	4,06099
2,396	4,83948	3,096	4,04715
2,401	4,83781	3,107	4,03399
2,406	4,83561	3,118	4,02056
2,412	4,84192	3,129	4,00686
2,417	4,83856	3,14	3,99291
2,423	4,84351	3,151	3,97871
2,428	4,83901	3,162	3,96426
2,434	4,84263	3,173	3,94957
2,439	4,83702	3,185	3,93541
2,445	4,83933	3,196	3,92024
2,451	4,84095	3,208	3,90556
2,457	4,84187	3,22	3,89064
2,463	4,84212	3,232	3,87546
2,469	4,84169	3,244	3,86003
2,475	4,8406	3,256	3,84437
2,481	4,83886	3,268	3,82847
2,487	4,83647	3,281	3,81296
2,493	4,83343	3,294	3,7972
2,499	4,82977	3,306	3,7806
2,506	4,83283	3,319	3,76436
2,512	4,82783	3,333	3,74843
2,519	4,82936	3,346	3,73171
2,525	4,82305	3,359	3,71476
2,532	4,82309	3,373	3,69809
2,539	4,82234	3,387	3,68118
2,545	4,81411	3,401	3,66403
2,552	4,81193	3,416	3,6471
2,559	4,809	3,431	3,62992
2,566	4,80533	3,446	3,6125
2,573	4,80093	3,461	3,59483
2,581	4,80203	3,476	3,57694
2,588	4,7961	3,492	3,55921
2,595	4,78948	3,508	3,54123
2,603	4,78808	3,525	3,52336
2,611	4,78581	3,542	3,50525
2,618	4,77698	3,559	3,48689
2,626	4,7731	3,576	3,46829
2,634	4,76839	3,594	3,44976
2,642	4,76287	3,613	3,43128
2,65	4,75653	3,632	3,41254
2,658	4,74941	3,651	3,39355
2,667	4,74663	3,671	3,37457
2,675	4,73787	3,691	3,35534
2,684	4,73328	3,712	3,33609
2,692	4,72294	3,733	3,31659
2,701	4,71662	3,755	3,29706
2,71	4,70941	3,778	3,27747

2,719	4,70132	3,801	3,25762
2,728	4,69237	3,824	3,23752
2,738	4,68695	3,849	3,21751
2,747	4,67624	3,874	3,19725
2,757	4,66891	3,899	3,17673
2,766	4,65651	3,925	3,15612
2,776	4,64735	3,952	3,13539
2,786	4,63725	3,979	3,11443
2,796	4,62623	4,007	3,09334
2,807	4,61807	4,035	3,07203
2,817	4,6052	4,064	3,05059
2,828	4,59504	4,094	3,02903
2,839	4,58388	4,124	3,00725
2,849	4,56834	4,154	2,98525
2,861	4,55863	4,185	2,96314
2,872	4,5446	4,216	2,94084
2,883	4,52964	4,247	2,91834
2,895	4,51686	4,279	2,89574
2,906	4,50007	4,311	2,87297
2,918	4,48533	4,343	2,85003
2,931	4,47244	4,376	2,82699
2,943	4,4557	4,409	2,80381
2,955	4,43802	4,442	2,78048
2,968	4,42204	4,475	2,75701
2,981	4,40503	4,509	2,73346
2,994	4,38702	4,543	2,70979
3,007	4,36804	4,578	2,68603
3,021	4,35042	4,613	2,66216
3,035	4,33174	4,649	2,63821
3,049	4,31203	4,685	2,61416
3,063	4,29133	4,722	2,59003
3,078	4,27168	4,76	2,56582
3,092	4,24901	4,799	2,54154
3,107	4,22733	4,839	2,51718
3,123	4,20647	4,88	2,49275
3,138	4,18275	4,924	2,46828
3,154	4,15979	4,969	2,44373
3,171	4,13745	5,016	2,41912
3,187	4,11241	5,066	2,39446
3,204	4,08794	5,119	2,36974
3,221	4,06244	5,177	2,34498
3,239	4,03733	5,239	2,32015
3,257	4,01116	5,309	2,29529
3,276	3,98525	5,386	2,27038
3,295	3,95823	5,475	2,24542
3,314	3,93016	5,582	2,22041
3,334	3,90222	5,715	2,19537
3,355	3,87428	5,894	2,17027
3,376	3,84522	6,171	2,14513
3,398	3,81606	6,677	2,11989
3,421	3,78671	7,182	2,09445
3,444	3,75621	7,459	2,06893
3,468	3,72543	7,638	2,04338
3,493	3,69431	7,77	2,01779

---

3,519	3,66277	7,876	1,99218
3,546	3,63073	7,966	1,96654
3,574	3,59815	8,043	1,94088
3,603	3,56498	8,112	1,9152
3,634	3,53172	8,174	1,88948
3,666	3,4977	8,231	1,86375
3,699	3,46289	8,284	1,83798
3,734	3,42772	8,333	1,8122
3,771	3,39207	8,38	1,78639
3,81	3,35584	8,425	1,76055
3,851	3,31893	8,468	1,73469
3,894	3,28128	8,509	1,7088
3,939	3,24281	8,548	1,68289
3,987	3,20375	8,587	1,65695
4,036	3,16353	8,624	1,63099
4,088	3,12263	8,661	1,605
4,141	3,0806	8,696	1,57899
4,197	3,03786	8,731	1,55295
4,254	2,99407	8,766	1,52689
4,313	2,94946	8,8	1,5008
4,374	2,90404	8,834	1,47469
4,435	2,85769	8,867	1,44855
4,499	2,81075	8,9	1,42239
4,564	2,76309	8,933	1,3962
4,631	2,71484	8,965	1,36999
4,701	2,6661	8,997	1,34375
4,774	2,61688	9,03	1,31749
4,852	2,56727	9,062	1,2912
4,935	2,51727	9,094	1,26489
5,026	2,46696	9,125	1,23855
5,129	2,41637	9,157	1,21219
5,248	2,36551	9,189	1,1858
5,394	2,31442	9,22	1,15939
5,588	2,26311	9,251	1,13295
5,9	2,21162	9,283	1,10649
6,678	2,15977	9,314	1,08
7,457	2,10694	9,345	1,05349
7,768	2,05388	9,376	1,02695
7,963	2,00076	9,407	1,00039
8,108	1,94759	9,437	0,9738
8,227	1,89437	9,468	0,94719
8,329	1,84109	9,498	0,92055
8,42	1,78777	9,528	0,89389
8,504	1,7344	9,558	0,8672
8,581	1,68097	9,588	0,84049
8,654	1,6275	9,617	0,81375
8,724	1,57397	9,646	0,78699
8,792	1,5204	9,676	0,7602
8,858	1,46677	9,705	0,73339
8,922	1,4131	9,733	0,70655
8,985	1,35937	9,762	0,67969
9,048	1,3056	9,79	0,6528
9,109	1,25177	9,819	0,62589
9,17	1,1979	9,847	0,59895

9,231	1,14397	9,875	0,57199
9,29	1,09	9,903	0,545
9,349	1,03597	9,931	0,51799
9,407	0,9819	9,958	0,49095
9,463	0,92777	9,986	0,46389
9,519	0,8736	10,013	0,4368
9,574	0,81937	10,04	0,40969
9,627	0,7651	10,067	0,38255
9,679	0,71077	10,094	0,35539
9,73	0,6564	10,121	0,3282
9,78	0,60197	10,148	0,30099
9,829	0,5475	10,174	0,27375
9,876	0,49297	10,2	0,24649
9,923	0,4384	10,226	0,2192
9,968	0,38377	10,252	0,19189
10,012	0,3291	10,278	0,16455
10,055	0,27437	10,303	0,13719
10,097	0,2196	10,328	0,1098
10,137	0,16477	10,353	0,08239
10,177	0,1099	10,377	0,05495
10,215	0,05497	10,401	0,02749
10,252	-6,15733E-8	10,425	-2,06711E-8

**Табела 17 П.** Зависност средњег лигандног броја броја  $\bar{n}$  од  $p[DTPA]$ ,  $\mu = 0,15 M$   $NaCl$ ,  $T = 310 K$

Молски однос Y и DTPA = 1 : 1		Молски однос Y и DTPA = 1 : 2	
$-\log(DTPA)$	$\bar{n}$	$-\log(DTPA)$	$\bar{n}$
27,40395	1,22473E-4	26,98632	-2,1034E-4
27,38384	8,183E-5	26,96537	6,60548E-4
27,36381	1,01355E-4	26,94462	7,32005E-4
27,34371	1,61661E-4	26,92409	-2,2101E-4
27,32358	6,95245E-5	26,90309	5,06487E-5
27,30347	1,30217E-4	26,8824	3,14731E-4
27,28325	1,29667E-4	26,8617	6,84389E-4
27,26313	1,80846E-4	26,84073	2,29514E-4
27,24291	1,7008E-4	26,81987	8,10107E-4
27,22265	1,06933E-4	26,79888	4,55775E-4
27,20239	1,90153E-4	26,77806	1,9241E-4
27,1821	2,10838E-4	26,75696	-7,34845E-5
27,16178	1,68091E-4	26,73589	9,40688E-4
27,14146	1,78149E-4	26,71489	8,88573E-4
27,12108	2,20362E-4	26,69379	-2,00714E-5
27,10067	1,98451E-4	26,67264	1,27001E-4
27,08024	2,30281E-4	26,6515	3,94132E-4
27,05978	1,86439E-4	26,63041	6,52775E-4
27,03929	1,85739E-4	26,60906	4,16761E-5
27,01873	2,28803E-4	26,58771	5,19943E-4
26,99827	2,06219E-4	26,56639	0,00111

---

26,97757	2,16536E-4	26,545	7,04799E-4
26,95703	2,71317E-4	26,5236	3,04393E-4
26,93629	2,59638E-4	26,5021	0,00112
26,91542	2,81408E-4	26,48057	9,25927E-4
26,89483	2,24625E-4	26,45892	8,35673E-4
26,87387	3,367E-4	26,43723	7,55875E-4
26,85294	3,5896E-4	26,41556	7,77378E-4
26,83209	3,01604E-4	26,39373	9,12931E-4
26,81107	2,89415E-4	26,37192	0,00105
26,79022	3,23105E-4	26,35008	0,00129
26,76904	3,68632E-4	26,32809	5,05898E-4
26,74788	3,56422E-4	26,3061	8,62463E-4
26,72677	3,79043E-4	26,284	0,00134
26,70553	4,25246E-4	26,26185	7,53829E-4
26,68424	3,89464E-4	26,23965	0,00135
26,66294	4,12239E-4	26,21738	8,78734E-4
26,64149	4,47166E-4	26,19504	0,00171
26,62015	4,1073E-4	26,17257	0,00134
26,5986	5,17497E-4	26,15009	9,67211E-4
26,57692	5,41023E-4	26,12749	8,32897E-4
26,55533	4,80249E-4	26,10485	0,0019
26,53358	5,76257E-4	26,08213	0,00177
26,51187	5,75841E-4	26,05933	0,00175
26,48999	6,11886E-4	26,0364	0,00171
26,46814	5,62325E-4	26,01345	0,00193
26,44612	6,59944E-4	25,99055	0,00202
26,424	6,71762E-4	25,96738	0,00223
26,40187	6,9606E-4	25,94386	0,00132
26,37966	7,70204E-4	25,92046	0,00164
26,35734	7,57418E-4	25,89722	0,00209
26,33498	7,56933E-4	25,87354	0,00253
26,31256	7,94091E-4	25,85017	0,00184
26,29005	8,56824E-4	25,82623	0,00241
26,26737	8,30868E-4	25,80244	0,00182
26,24466	9,57815E-4	25,77859	0,00251
26,22185	9,95867E-4	25,75449	0,00333
26,19894	0,00105	25,73025	0,00285
26,176	9,95261E-4	25,70597	0,00251
26,15292	0,00111	25,68173	0,00344
26,12971	0,00112	25,65718	0,00321
26,10646	0,00116	25,63264	0,00297
26,08307	0,00124	25,60783	0,00403
26,05958	0,00133	25,58303	0,0039
26,03598	0,00145	25,55799	0,00392
26,01229	0,00147	25,53284	0,00378
25,98843	0,00151	25,50766	0,0039
25,96457	0,00157	25,48228	0,00388
25,94044	0,00167	25,45668	0,00533
25,9165	0,00177	25,43109	0,00558
25,89211	0,00179	25,40528	0,00581
25,86774	0,00197	25,37934	0,00605
25,84315	0,00202	25,3532	0,00641
25,81844	0,0021	25,32698	0,00676
25,79371	0,00221	25,3006	0,00588



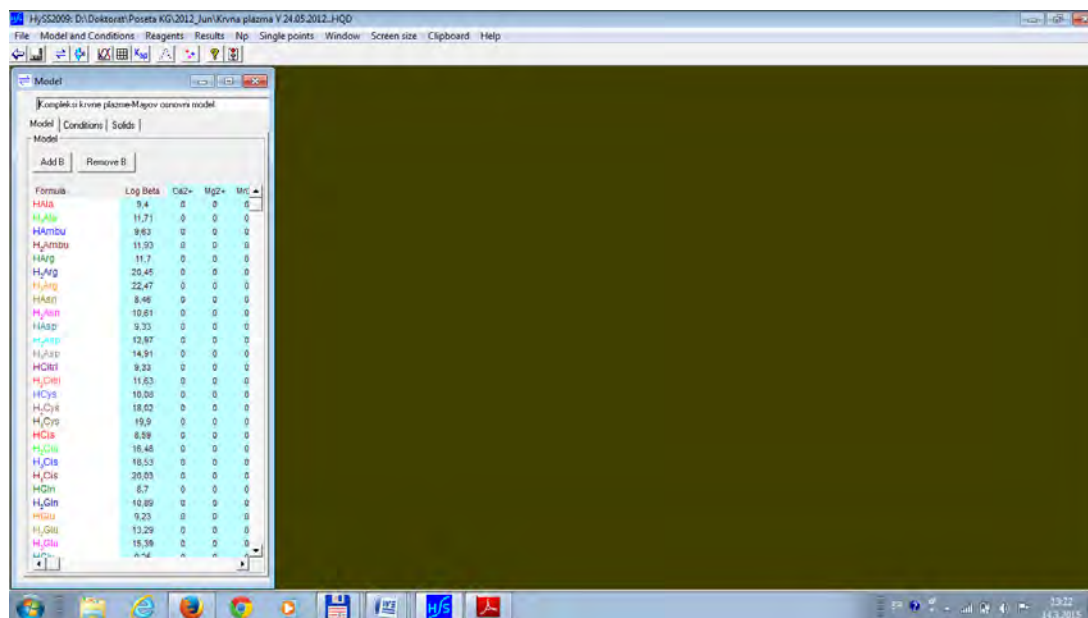
25,76879	0,00234	25,27401	0,00621
25,74376	0,00251	25,24734	0,00682
25,71874	0,00254	25,2204	0,00728
25,69336	0,00273	25,19341	0,00789
25,66797	0,00283	25,16615	0,00861
25,64226	0,00293	25,13876	0,00933
25,61654	0,00306	25,1112	0,00865
25,59057	0,00322	25,08349	0,00937
25,56463	0,00339	25,05557	0,01021
25,53835	0,00359	25,02743	0,01119
25,51201	0,00379	24,99913	0,01203
25,48545	0,00404	24,97062	0,01156
25,4588	0,00416	24,94195	0,01252
25,43192	0,00444	24,91293	0,01363
25,40483	0,00474	24,88406	0,01472
25,37758	0,00492	24,8548	0,01582
25,35018	0,00528	24,82507	0,01559
25,32258	0,00549	24,79534	0,01681
25,29482	0,00572	24,76548	0,01802
25,26688	0,00612	24,73518	0,01923
25,23867	0,00641	24,70487	0,02059
25,21035	0,00686	24,67428	0,02207
25,18177	0,00716	24,6434	0,02341
25,15298	0,00764	24,61225	0,02341
25,12401	0,00801	24,58087	0,02488
25,0948	0,00853	24,54929	0,02785
25,06535	0,00905	24,51756	0,02946
25,03569	0,00961	24,48545	0,03107
25,00586	0,0102	24,45309	0,03267
24,97593	0,01078	24,42056	0,03442
24,94539	0,0114	24,38764	0,03768
24,91471	0,01217	24,35458	0,03942
24,88406	0,01283	24,32121	0,04117
24,85294	0,01366	24,2876	0,04459
24,8216	0,0145	24,25368	0,04803
24,78995	0,0155	24,21954	0,05147
24,7582	0,01638	24,18515	0,05507
24,72607	0,01744	24,15046	0,05867
24,69379	0,01866	24,11554	0,06228
24,66115	0,01974	24,08029	0,06591
24,62819	0,02117	24,04484	0,07112
24,595	0,02245	24,00913	0,07494
24,56146	0,02406	23,97306	0,08034
24,52768	0,02573	23,93704	0,08592
24,49363	0,02739	23,90032	0,09137
24,4593	0,02924	23,8636	0,09861
24,4247	0,03127	23,82681	0,10428
24,38977	0,0335	23,78968	0,11159
24,35458	0,03575	23,75227	0,11911
24,31912	0,03834	23,71444	0,12829
24,28333	0,04113	23,67675	0,13754
24,24726	0,04397	23,63865	0,14683
24,21091	0,04714	23,60033	0,1562
24,17425	0,05053	23,56193	0,16577

---

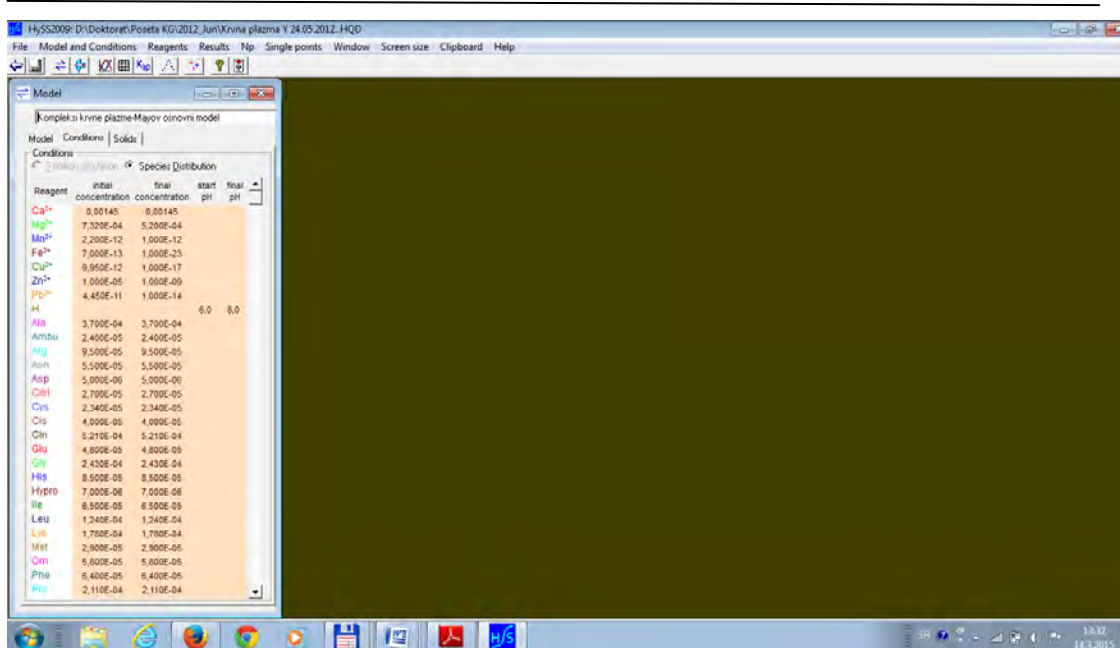
24,13733	0,05426	23,52331	0,17709
24,10012	0,05822	23,48452	0,18847
24,06263	0,06237	23,44551	0,20176
24,02494	0,06691	23,40638	0,21498
23,98674	0,07184	23,36704	0,22815
23,94885	0,07715	23,32753	0,24241
23,91009	0,08283	23,28786	0,25743
23,8716	0,08895	23,24803	0,27326
23,83268	0,09561	23,20803	0,28955
23,79344	0,10255	23,16781	0,30663
23,75424	0,11004	23,12738	0,32435
23,71489	0,11814	23,08677	0,34272
23,6751	0,12666	23,0459	0,36156
23,63545	0,13579	23,00476	0,38122
23,59551	0,14554	22,96337	0,4012
23,55549	0,15575	22,92154	0,42185
23,51542	0,16676	22,87943	0,4428
23,47534	0,17823	22,83714	0,46442
23,4351	0,19055	22,79398	0,48615
23,3948	0,20333	22,75056	0,50857
23,35448	0,21696	22,70664	0,53092
23,31408	0,2311	22,66194	0,55394
23,27368	0,24592	22,61672	0,57673
23,23322	0,26125	22,57057	0,59978
23,19274	0,27746	22,5236	0,62276
23,15224	0,29404	22,4756	0,64565
23,11171	0,31132	22,42643	0,66879
23,07114	0,32932	22,37613	0,69144
23,03049	0,34768	22,3244	0,71379
22,9897	0,36662	22,27124	0,73594
22,94885	0,38592	22,21631	0,75773
22,90798	0,40578	22,15952	0,77874
22,8671	0,42585	22,10067	0,79933
22,82565	0,44649	22,03953	0,81926
22,78436	0,4673	21,97593	0,83831
22,74256	0,48837	21,90939	0,8564
22,70049	0,50962	21,83953	0,8737
22,65817	0,53107	21,7665	0,88996
22,61529	0,55272	21,68952	0,90491
22,57203	0,57422	21,60854	0,91903
22,52827	0,59592	21,52302	0,93149
22,48399	0,61744	21,43239	0,94297
22,4389	0,63878	21,33649	0,95315
22,39308	0,66012	21,23478	0,96218
22,3464	0,68111	21,12668	0,96978
22,29878	0,7019	21,01171	0,97632
22,25003	0,72228	20,88941	0,9817
22,20011	0,74247	20,75895	0,98619
22,1488	0,76208	20,61961	0,98965
22,09599	0,78125	20,47083	0,99269
22,04148	0,79987	20,31149	0,99474
21,98506	0,81791	20,14056	0,99641
21,92665	0,83531	19,95664	0,99781
21,8655	0,85205	19,75845	0,99841

21,80189	0,86803	19,54379	0,99911
21,73518	0,88325	19,31078	0,99941
21,66474	0,89764	19,05665	0,9997
21,5904	0,91117	18,77833	0,99977
21,51145	0,9238	18,47224	0,9998
21,42713	0,93551	18,1333	0,99999
21,33639	0,94626	17,75473	0,99997
21,23815	0,95601	17,32597	0,99984
21,13094	0,96477	16,82798	0,99998
21,01274	0,97251	16,22178	0,99998
20,88074	0,97923	15,42343	0,99996
20,73119	0,98494	14,28175	0,9999
20,5583	0,98967	12,7778	1,00006
20,35301	0,99342	8,62142	1
20,09854	0,99626	4,9594	1,00003
19,75995	0,99825	4,16909	0,99988
19,23033	0,99947	3,74256	0,9999
15,32994	1	3,54257	1,00001

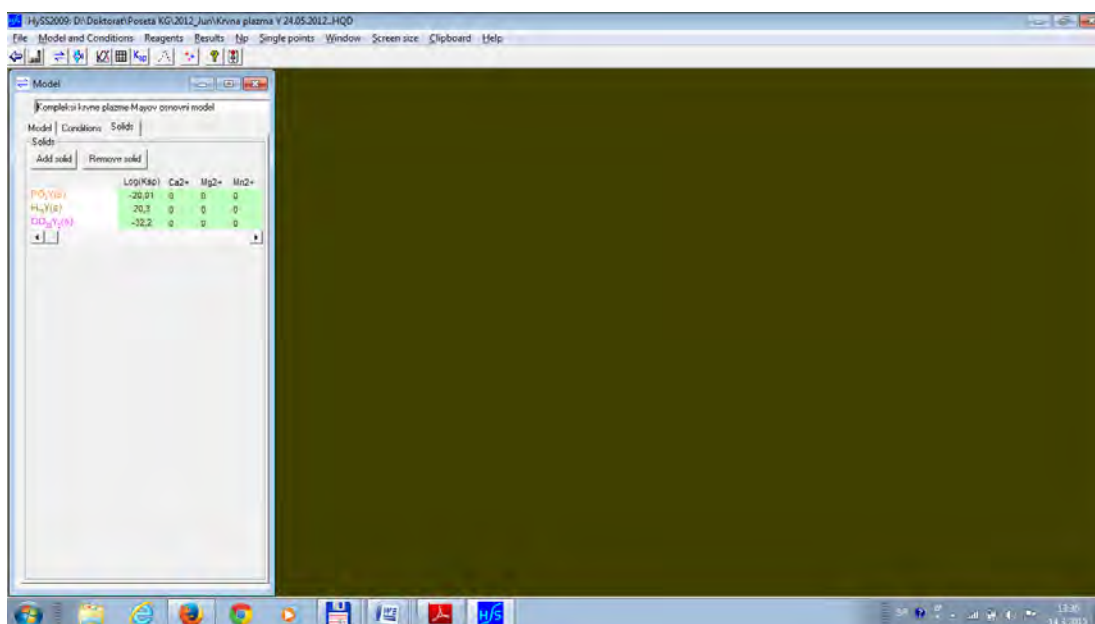
Слика 18 П. Маске за унос података у програму Hyss 2009



Слика 18 П - 1. Маска за унос укупних константи итријума са малим молекулима



Слика 18 П - 2. Маска за унос концентрација малих молекула и значајних метала



Слика 18 П - 3. Маска за унос константи производа раствoљивости појединих неорганских ањона са утријумом



## 9. Биографија

Мр Ђорђе Петровић је рођен 18. 11. 1968. године у Пироту где је завршио основну и средњу школу. Филозофски факултет у Нишу (одсек Хемија) је завршио 1993. године са просечном оценом 9,14. Магистрирао је 2009. године на Хемијском факултету Универзитета у Београду.

Након завршених студија био је запослен у Институту за бакар “Бор“ у Бору. Такође је радио и у Агенцији за мала и средња предузећа. Од априла 2007. године је запослен у Лабораторији за радиоизотопе Института за нуклеарне науке „Винча“.

У току рада Ђорђе Петровић се бавио развијањем метода за анализу метала и легура на бази бакра. Поред тога, велики део његовог истраживачког рада је био посвећен и анализи вода, земљишта и геолошког материјала, као и третману отпадних вода и водотокова и девастираног земљишта.

У скорије време, предмет интересовања Ђорђа Петровића представља побољшање квалитета, као и синтеза нових врста радиофармацеутика. Такође ради и на развоју генераторских система који се користе за добијање радиоелемента који се даље користе у нуклеарној медицини.

Списак радова Мр Ђорђа Петровића:

### **M21: Радови објављени у врхунском међународном часопису**

1. Ђ. Petrović, А. Đukić, К. Kumrić, В. Babić, М. Momčilović, N. Ivanović, Lj. Matović, **Mechanism of sorption of pertechnetate onto ordered mesoporous carbon**, *Journal of Radioanalytical and Nuclear Chemistry* **302** (2014) 217-224.  
ISSN: 0236-5731 (IF=1.467) **M21**
2. Ђ. Petrović, Т. Trtić-Petrović, G. Vladislavljević, М. Stoiljković, L. Slavković-Beškoski, К. Kumrić, **Novel <sup>90</sup>Sr–<sup>90</sup>Y generator system based on a pertraction through supported liquid membrane in hollow fiber contactor**, *Chemical Engineering Research and Design*, **97** (2015) 57–67.  
ISSN: 0263-8762, (IF = 2.528) **M21**

**M22 Радови објављени у истакнутом међународном часопису**

3. Đ. Petrović, I. Jakovljević, Lj. Joksović, K. Meszaros Szecsenyi, P. Đurđević, **Study of hydrolytic properties of trivalent Y-ion in chloride medium**, *Polyhedron* **105** (2016) 1–11  
ISSN: 0277-538, (IF = 2.011) **M22**
4. Đ. Petrovic, Lj. Joksovic, I. Lazarevic, M. Jelkic-Stankov, P. Djurdjevic, **Complex formation equilibria between aluminum(III), gadolinium(III) and yttrium(III) ions and some fluoroquinolone ligands. Potentiometric and spectroscopic study**, *Journal of Coordination Chemistry*, **68** (2015) 4272-4295.  
ISSN: 1026-7441 (IF = 2.012) **M22**
5. Đ. Petrović, N. Nikolić, D. Stanković, D. Đokić, **Electrochemical separation of 90-yttrium in the electrochemical <sup>90</sup>Sr/<sup>90</sup>Y generator and its use for radiolabelling of DOTA-conjugated somatostatin analog [DOTA0, Tyr3] OCTREOTATE**, *Nuclear Technology & Radiation* **28** (2012) 199-332.  
ISSN: 1451-3994, (IF= 1,00) **M22**

**M23 Радови објављени у међународном часопису**

6. I. Jakovljević, Đ. Petrović, Lj. Joksović, I. Lazarević, P. Đurđević, **Computer Simulation of Speciation of Trivalent Aluminum, Gadolinium and Yttrium Ions in Human Blood Plasma**, *Acta Chim. Slov.* **60** (2013) 861–869  
ISSN: 1318-0207, (IF = 0,923) **M23**
7. Đ. Petrovic, M. Todorovic, D. Manojlovic, V. Krsmanovic, **A simulation experiment as a method for the investigation of the mobility of heavy metals from inundated land**, *Journal of the Serbian Chemical Society*, **75** (2010) 1005–1018.  
ISSN: 0352-5139 (IF=0,820) **M23**
8. Đ. Petrovic, M. Todorovic, D. Manojlovic, V. Krsmanovic, **SPECIATIONS OF TRACE METALS IN THE ACCUMULATION BOGOVINA ON THE CRNI TIMOK RIVER**, *Polish J. of Environ. Stud.* **18** (2009) 873-884.  
ISSN: 1230-1485 (IF=0,963) **M23**
9. J. Vučina, N. Nikolić, Đ. Petrović, **Technetium-99m in production and use**, *Nuclear Technology & Radiation Protection* **24** (2009) 68-73  
ISSN: 1451-3994 (IF=0,706) **M23**

**M33- Saopštenje sa međunarodnog skupa štampanog u celini**

1. Đ. Petrović, A. Đukić, K. Kumrić, I. Milanović, Ž. Rašković-Lovre, Lj. Matović, **Sorption of pertechnetate onto ordered mesoporous carbon**, 12<sup>th</sup> International Conference on Fundamental and Applied Aspects of Physical Chemistry, September 22 – 26, Belgrade, Proceedings, 3 (2014) 1011 – 1014, ISBN 978-86-82475-30-9.
2. K. Kumrić, Đ. Petrović, G. Vladislavljević, M. Stoilković, L. Slavković-Beškoski, **Separation of yttrium from strontium by hollow fibre supported liquid membrane containing di(2-ethylhexyl)phosphoric acid**, 12th International Conference on Fundamental and Applied Aspects of Physical Chemistry, September 22 – 26, Belgrade, Proceedings, 3 (2014) 1007 – 1010, ISBN 978-86-82475-30-9.
3. R. Dobrijević, Đ. Petrović, Đ. Čašić, **TRANSPORT OF RADIOGRAPHIC SOURCES ACCORDING TO ADR**, IBR 2014, 10. – 12.09.2014. god. FRUŠKA GORA
4. Đ. Petrović, R. Dobrijević, **SECURITY IN THE TRANSPORT OF RADIOACTIVE MATERIAL IN RADIOGRAPHY**, IBR 2014, 10. – 12.09.2014. god. FRUŠKA GORA
5. R. Dobrijević, Đ. Petrović, **Transport of high activity radioactive source <sup>60</sup>Co on the route Budapest-Vinča-Kladovo**, ADR/ADN/RID/ICAO CARGO Regional Conference on Handling and Carriage of Dangerous Goods (Hazardous Materials), Tara, Juna 4-7, 2013.
6. Đ. Petrović, R. Dobrijević, **Transport of Radioactive Materials in Serbia**, ADR/ADN/RID/ICAO CARGO Regional Conference on Handling and Carriage of Dangerous Goods (Hazardous Materials), Tara, Juna 4-7, 2013.
7. M. Mirković, S.Vranješ-Đurić, D. Stanković, Đ. Petrović, D. Mijin, N. Nikolić, **<sup>99m</sup>Tc-COMPLEX OF NOVEL DIAMINE-DIOXIME LIGAND**, PHYSICAL CHEMISTRY 2012, 11th International Conference on Fundamental and Applied Aspects of Physical Chemistry, BELGRADE 24-28 September 2012
8. Đ. Petrović, D.Đokić, R. Dobrijević, D. Stanković, P.Glodić, **DEVELOPMENT OF <sup>90</sup>Sr/<sup>90</sup>Y GENERATOR USING ELECTROCHEMICAL SEPARATION**, 10th International Conference on Fundamental and Applied Aspects of Physical Chemistry, 21-24 September 2010 Belgrade
9. J. Vučina, D. Lukić, N. Nikolić, Đ. Petrović, Milan Orlić, **RADIONUKLIDI I RADIOFARMACEUTICI U DIJAGNOSTICI I TERAPIJI**, 52. Konferencija ETRAN 2008, Palić, 8-12. Jun 2008, Proceedings, Vol. IV, NT2. 1-4
10. Dj. Petrovic , M. Todorovic , D. Manojlovic , V.D. Krsmanovic, **Investigaton of the possibilities for migrations of heavy metals from inundted land to lake river**, Aqua 2006, Water Science and technology intergrated management of water resources, 23-26 November 2006, Athens, Hellas



**M34 – Апстракт на међународном скупу**

1. Đ. Ž. Petrović, I. Jakovljević, P. Đurđević, **Hydrolysis behavior of yttrium**, 51<sup>st</sup> Meeting of the Serbian Chemical Society and 2nd Conference of the Young Chemists of Serbia will take place in Niš, Serbia, June 5-7, 2014
2. Đ. Petrović, K. Kumrić, M. Stoilković, T. Trtić-Petrović, D. Đokić, **Separation of strontium and yttrium by supported liquid membrane extraction**, 2nd Serbian Symposium on Hybrid Imaging and Molecular Therapy with International Participation, April 3-5, 2014 Novi Sad, Serbia, Archive of Oncology, Vol 22 Suppl 1, p. 26., ISSN 0354-8139
3. Đ. Petrović, D. Đokić, N. Nikolić; **Labelling of somatistatin analog [DOTA0,Tyr3]octreotate with Yttrium – 90 from <sup>90</sup>Sr/<sup>90</sup>Y-electrochemical generator**, 2nd Balkan Congress of Nuclear medicine, Belgrade, May 8-12, 2013
4. Đ. Petrovic, D. Đokić, N. Nikolić, R. Dobrijević, D. Stanković; **THE ELECTROCHEMICAL <sup>90</sup>Sr/<sup>90</sup>Y GENERATOR AS A POSSIBILITY FOR STABLE SUPPLY OF <sup>90</sup>Y**; International Symposium on Molecular Imaging and Molecular Therapy; 1st Serbian Symposium on Hybrid Imaging and Molecular Therapy with International Participation, April 23-25, 2012 Novi Sad, Serbia
5. Đ. Petrovic, R. Mikolajcyak, P. Dariusz, D. Đokic, **Researching the influence of iron as contaminative metal on labelling DOTATE with <sup>90</sup>Y**, "Bology of ionizing radiation", September 22nd-25th 2010,
6. D. Janković, D. Đokić, N. Nikolić, S. Vranješ-Đurić, M. Mirković, Đ. Petrović, D. Stanković, I. Pirmettis, **Labeling of HEDP with <sup>90</sup>Y: physicochemical evaluation and preliminary animal studies**, 15th European Symposium on Radiopharmacy and Radiopharmaceuticals, Edinburgh, Scotland, 8-11 April, 2010., in The Quarterly Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging, 54(2) p. 68.
7. J. Vučina, D. Đokić, D. Janković, N. Nikolić, T. Maksin, Đ. Petrović, **Twenty five years of experience in the production of molybdenum-99/technetium-99m generators**, European Cooperation in Science and Technical Research (COST BM0607 Action) «TargetedRadionuclide Therapy», Working Group Meeting, June 24-25, 2008, Krakow (Poland), Final Programme and Abstracts, p.39
8. J. Vučina, Đ. Petrović, N. Nikolić, M. Orlić, **Estimation of irradiation nd radiochemical pollution risks in the use of Technetium-99m**, 5th symposium Chemistry and Environmental Protection, with international participation, Tara, 2008, Book of Abstracts, pp.238-239

9. J. Vučina, Đ. Petrović, N. Nikolić, M. Orlić, **Medical radioisotopes – Production, availability and use**, 6th International Conference of Nuclear Society of Serbia (CoNuSS 2008) Belgrade, Serbia, September 22-25, 2008, Book of Abstracts, p.32 D.4
10. Dj. Petrović, J. Vučina, D. Lukić, **Some experiences in the development of the production of rhenium and yttrium for radionuclidic therapy**, COST BM0607 Action, “Targeted Radionuclide Therapy”, Working Group meeting, June 24-25, 2008, Krakow
11. Đ. Petrović, M. Todorović, D. Manojlović, V.D. Krsmanović, **The possibilities for migrations of zinc from inundated land to lake water**, **International conference: on “QUALITY OF LIFE AND ANVIRONMENT IN THE FRAME OF E.U. SUSTAINABILITY”** Beograd, 15-17. novembar 2007., str 128, ISBN: 978-86-82121-46-6

#### **M63 Радови на скуповима националног значаја штампани у целини**

1. J. Vučina, M. Orlić, N. Nikolić, Đ. Petrovic, R. Han, **Proizvodnja i primena radionuklida i zaštita od zračenja**, XXIV Simpozijum Društva za zastitu od zracenja Srbije i Crne Gore, Zlatibor, 3-5.oktobra 2007, Zbornik radova, str. 159-163

#### **M64 – Радови на скуповима домаћег значаја штампани у целини**

1. J. Vučina, Đ. Petrović, N. Nikolić, M. Orlić, **Procena rizika od ozračivanja i radiohemijskog zagadjivanja pri radu sa tehnecijumom-99m. (Estimation of irradiation and radiochemical pollution risksin the use of Techenetium-99m)**, 5. simpozijum HEMIJA I ZAŠTITA ŽIVOTNE SREDINE sa međunarodnim učešćem 27-30. maj 2008. Tara, Srbija
2. R. Dobrijević , J. Vučina, Đ. Petrović, **Zatvoreni radioaktivni izvori zračenja u Srbiji i životna sredina (Sealed Radioactive Sources in Serbia and the Environment)** 5. simpozijum HEMIJA I ZAŠTITA ŽIVOTNE SREDINE sa međunarodnim učešćem 27-30. maj 2008 Tara, Srbija
3. J. Vučina, D. Lukić, N. Nikolić, Đ. Petrović, M. Orlić , **RADIONUKLIDI I RADIOFARMACEUTICI U DIJAGNOSTICI I TERAPIJI**, 52. Konferencije za ETRAN, Palić, 8-12. juna 2008. Zbornik radova
4. Đ. Petrović, R. Dobrijević, Đ. Časić, **RADIOGRAPHIC DEVICE OF NEXT-GENERATION: RID-S/120WP, WITH <sup>75</sup>SE AS SOURCE AND RADIATION PROTECTION (RADIOGRAFSKI UREĐAJ NOVE GENERACIJE: RID-S/120WP, SA IZVOROM SELENA I ZAŠTITA OD ZRAČENJA)**, Savetovanje sa međunarodnim učešćem , „ZAVARIVANJE 2012“, „IBR 2012“; 09-12. oktobar 2012, DIVČIBARE

**M81-Техничка решења (нови производ или технологија уведена у производњу)**

1. **Назив техничког решења:** Tehnološki postupak zamene teleterapeutskog zatvorenog izvora jonizirajućeg zračenja aktivnosti 111 TBq na teleteraputskoj mašini Cobaltron-Barazetti

**Аутори решења:** R. Dobrijević, Đ. Petrović, T. Maksin

*Laboratorija za radioizotope, Institut za nuklearne nauke »Vinča»*

2. **Назив техничког решења:** Kapsule NaI-131 visoke specifične aktivnosti za terapiju

**Аутори решења:** T. Maksin, N. Nikolić, D. Janković, R. Dobrijević, Đ. Petrović

*Laboratorija za radioizotope, Institut za nuklearne nauke »Vinča»*

3. **Назив техничког решења:** Olovni kontejneri za pakovanje и transport kapsula na bazi  $Na^{131}I$

**Аутори решења:** R. Dobrijević, Đ. Petrović, T. Maksin

*Laboratorija za radioizotope, Institut za nuklearne nauke »Vinča»*

## 10. Радови проистекли из докторске дисертације

Из докторске дисертације, публикована су четири научна рада и осам научна саопштења.

### Научни радови:

1. Đ. Ž. Petrović, N. Nikolić, D. Stanković, D. Đokić, **Electrochemical separation of  $^{90}\text{Sr}/^{90}\text{Y}$  generator and its use for radiolabelling of DOTA-conjugated somatostatin analog [DOTA0, Tyr3] OCTREOTATE**, *Nuclear Technology & Radiation* **28** (2012) 199-332.  
ISSN: 1451-3994, (IF= 1,00) **M22**
2. I. Jakovljević, Đ. Petrović, Lj. Joksović, I. Lazarević, P. Đurđević, **Computer Simulation of Speciation of Trivalent Aluminum, Gadolinium and Yttrium Ions in Human Blood Plasma**, *Acta Chimica Slovenica* **60** (2013) 861–869.  
ISSN: 1318-0207, (IF = 0,923) **M23**
3. Đ. Petrović, T. Trtić-Petrović, G. Vladislavljević, M. Stoiljković, L. Slavković-Beškoski, K. Kumrić, **Novel  $^{90}\text{Sr}$ – $^{90}\text{Y}$  generator system based on a pertraction through supported liquid membrane in hollow fiber contactor**, *Chemical Engineering Research and Design* **97** (2015) 57–67.  
ISSN: 0263-8762, (IF = 2.528) **M21**
4. Đ. Petrović, I. Jakovljević, Lj. Joksović, K. Meszaros Szecsenyi, P. Đurđević, **Study of hydrolytic properties of trivalent Y-ion in chloride medium**, *Polyhedron* **105** (2016) 1–11  
ISSN: 0277-538, (IF = 2.011) **M22**

### Научна саопштења:

1. D. Janković, D. Đokić, N. Nikolić, S. Vranješ-Đurić, M. Mirković, Đ. Petrović, D. Stanković, I. Pirmettis; **Labeling of HEDP with  $^{90}\text{Y}$ : physicochemical evaluation and preliminary animal studies**, *15<sup>th</sup> European Symposium on Radiopharmacy and Radiopharmaceuticals*, Edinburgh, Scotland, 8-11 April, 2010., in *The Quarterly Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, **54**(2) p. 68. **M34**
2. Đ. Petrović, D.Đokić, R. Dobrijević, D. Stanković, P. Glodić, **DEVELOPMENT OF  $^{90}\text{Sr}/^{90}\text{Y}$  GENERATOR USING ELECTROCHEMICAL SEPARATION**, *10th International Conference on Fundamental and Applied Aspects of Physical Chemistry*, 21-24 September 2010 Belgrade, **M33**
3. Đ. Petrović, R. Mikolajczyk, P. Dariusz, D. Djokic; **Researching the influence of iron as contaminative metal on labelling DOTATE with  $^{90}\text{Y}$** , "Biology of ionizing radiation", September 22nd-25th 2010,

4. Đ. Petrović, D. Đokić, N. Nikolić, R. Dobrijević, D. Stanković; **THE ELECTROCHEMICAL  $^{90}\text{Sr}/^{90}\text{Y}$  GENERATOR AS A POSSIBILITY FOR STABLE SUPPLY OF  $^{90}\text{Y}$** ; International Symposium on Molecular Imaging and Molecular Therapy; 1st Serbian Symposium on Hybrid Imaging and Molecular Therapy with International Participation, April 23-25, 2012 Novi Sad, Serbia, **M34**
5. Đ. Petrović, D. Đokić, N. Nikolić, **LABELLING OF SOMATOSTATIN ANALOG [DOTA0, TYR3]OCTREOTATE WITH YTTRIUM – 90 FROM  $^{90}\text{Sr}/^{90}\text{Y}$ -ELECTROCHEMICAL GENERATOR**, 2<sup>nd</sup> Balkan Congress of Nuclear Medicine, Belgrade May 8-12, 2013. **M34**
6. Đ. Petrović, K. Kumrić, M. Stoiljković T. Trtić-Petrović; **Separation of strontium and yttrium by supported liquid membrane extraction**; ICOSECS 8, 8<sup>th</sup> International Conference of the Chemical Societies of the South-East European Countries; Belgrade, Serbia, June 27-29, 2013, **M34**
7. Đ. Petrović, K. Kumrić, M. Stoiljković, T. Trtić-Petrović, D. Đokić, **Separation of strontium and yttrium by supported liquid membrane extraction**, International symposium on nuclear medicine: molecular imaging and molecular therapy update, Novi Sad, Serbia, 3 – 5 April, 2014, Archive of Oncology, Vol 22 Suppl 1, str. 26., ISSN 0354-8139, UDC 616-006, Organizatori: Institut za onkologiju Vojvodine, Sremska Kamenica; Medicinski fakultet, Univerzitet Novi Sad; Udruženje nuklearne medicine Srbije, **M34**
8. K. Kumrić, Đ. Petrović, G. Vladislavljević, M. Stoiljković, L. Slavković-Beškoski, **Separation of yttrium from strontium by hollow fibre supported liquid membrane containing di(2-ethylhexyl)phosphoric acid**, 12<sup>th</sup> International Conference on Fundamental and Applied Aspects of Physical Chemistry, September 22 – 26, Belgrade, Proceedings, 3 (2014) 1007 – 1010, ISBN 978-86-82475-30-9, Organizator-Society of Physical Chemist of Serbia. **M33**

**Радови који су проистекли из докторске дисертације су представљени на следећим странама.**

## ELECTROCHEMICAL SEPARATION OF $^{90}\text{Y}$ IN THE ELECTROCHEMICAL $^{90}\text{Sr}/^{90}\text{Y}$ GENERATOR AND ITS USE FOR RADIOLABELLING OF DOTA-CONJUGATED SOMATOSTATIN ANALOG [ $\text{DOTA}^0, \text{Tyr}^3$ ] OCTREOTATE

by

**Djordje Ž. PETROVIĆ, Nadežda S. NIKOLIĆ,  
Dragana T. STANKOVIĆ, and Džvna Dj. DJOKIĆ\***

Laboratory for Radioisotopes, Vinča Institute of Nuclear Sciences, University of Belgrade, Belgrade, Serbia

Scientific paper  
DOI: 10.2298/NTRP1203260P

Radiopharmaceuticals based on  $^{90}\text{Y}$  are widely used in the treatment of malignant diseases. In order to meet the requirements for their future application, a  $^{90}\text{Sr}/^{90}\text{Y}$  generator was developed and  $^{90}\text{Y}$  eluted from this locally produced generator was used for the radiolabelling of the DOTA-conjugated somatostatin analog [ $\text{DOTA}^0, \text{Tyr}^3$ ] octreotate and the preparation of [ $^{90}\text{Y}\text{-DOTA}^0, \text{Tyr}^3$ ] octreotate ( $^{90}\text{Y}\text{-DOTATATE}$ ) for peptide receptor radionuclide therapy.  $^{90}\text{Sr}/^{90}\text{Y}$  generator was based on the electrochemical separation of  $^{90}\text{Y}$  from  $^{90}\text{Sr}$  in a two-cycle electrolysis procedure. Three electrode cells were used to perform both electrolyses. In both cycles, working electrodes were kept on constant potential. The pH of the solution was adjusted to 2.7 of the value before the electrolyses.

The radionuclidic purity of the  $^{90}\text{Y}$  solution was analysed by ITLC and extraction paper chromatography. The labelling of peptide (100  $\mu\text{g}$  DOTATATE) with  $^{90}\text{YCl}_3$  was performed at 95 °C for 30 minutes. Radiochemical purity was determined by HPLC and chromatographic separation, using a solid SepPak C-18 column.

Results obtained confirmed the efficiency of our electrochemical separation technique and quality control methods for  $^{90}\text{Y}$ . The achieved efficiency of the  $^{90}\text{Sr}/^{90}\text{Y}$  generator above 96% of the theoretical value represents a good basis for the further development of this generator. The labelling of the DOTATATE with  $^{90}\text{Y}$  exhibited a high efficiency, too: there was less than 1% of  $^{90}\text{Y}^{3+}$  in the  $^{90}\text{Y}\text{-DOTATATE}$ .

*Key words:* radionuclide therapy,  $^{90}\text{Y}$ ,  $^{90}\text{Sr}/^{90}\text{Y}$  generator, radiolabelling,  $^{90}\text{Y}\text{-DOTATATE}$

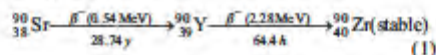
### INTRODUCTION

Radionuclide therapy has been known for a long time. The potentials of internal target radiotherapy have also been acknowledged for more than sixty years, but the use of some novel radionuclides and radiopharmaceuticals in the treatment of solid cancer has rapidly increased over the past years.

Radionuclides with short physical half-lives, in the range from a few hours to a few days, could be useful in radionuclide therapy. Recently, Yttrium-90 ( $^{90}\text{Y}$ ) has attracted a lot of attention as a promising therapeutic radioisotope [1].  $^{90}\text{Y}$  has well known favourable features: a half-life (64.1 hour), consistent with the rate of antibody accumulation in tumours and no accompanying gamma ray radiation in its decay. Beta rays have an intermediate energy of 0.9367 MeV ( $\beta_{\text{max}} = 2.28$  MeV) and a stable

daughter ( $^{90}\text{Zr}$ ). The major advantage of the use of  $^{90}\text{Y}$  in solid tumours is the considerable path length of its  $\beta^-$  particles ( $r_{95} = 5.9$  mm) in tissues.

$^{90}\text{Y}$  could be generated by  $\beta^-$  decay of  $^{90}\text{Sr}$  ( $T_{1/2} = 28.8$  years) with which it exists in a secular radioactive equilibrium. A scheme of the breakthrough is presented as



Because of its long half-life,  $^{90}\text{Sr}$  could be used for an indefinite time, but this is also a serious limitation for the development of an adequate  $^{90}\text{Sr}/^{90}\text{Y}$  generator system, as the production of long-lived wastes requires careful handling and storage. This is the problem that the use of such generators poses before nuclear medicine departments. Since  $^{90}\text{Sr}$  is a highly toxic radionuclide, it is essential that  $^{90}\text{Sr}$  should be handled in a well-established, controlled laboratory, by trained personnel.

\*Corresponding author; e-mail: djokic@vinca.rs



Scientific paper

## Computer Simulation of Speciation of Trivalent Aluminum, Gadolinium and Yttrium Ions in Human Blood Plasma

Ivan Jakovljević,<sup>1</sup> Đorđe Petrović,<sup>2</sup> Ljubinka Joksović,<sup>1</sup> Ivan Lazarević<sup>3</sup>  
and Predrag Đurđević<sup>1,\*</sup>

<sup>1</sup> Faculty of Science, University of Kragujevac, P.O.Box 60, 34000 Kragujevac, Serbia,

<sup>2</sup> Institute of Nuclear Science "VINČA", Laboratory for Radioisotopes P.O. Box 522, 11001 Belgrade, Serbia

<sup>3</sup> CBRN Training Center of the Serbian Armed Forces, 37000 Kruševac, Serbia

\* Corresponding author: E-mail: preki@kg.ac.rs

Received: 31-07-2013

### Abstract

The speciation of Al<sup>3+</sup>, Gd<sup>3+</sup> and Y<sup>3+</sup> ions in human plasma has been studied by computer simulation using the program HySS2009. A literature computer model of blood plasma was updated and comprised 9 metals, 43 ligands and over 6100 complexes. To this model critically evaluated data of Al<sup>3+</sup>, Gd<sup>3+</sup> and Y<sup>3+</sup> constants with blood plasma ligands have been added. Low molecular mass (LMM) speciation of Al<sup>3+</sup> ion strongly depends upon the chosen equilibrium model of the metal – phosphate and metal – citrate systems. The obtained computer simulation of LMM speciation data of Al<sup>3+</sup> ion were: AlPO<sub>4</sub>Cit (40.7%), AlPO<sub>4</sub>CitOH (22.9%), AlCitOH (19.2%) and AlPO<sub>4</sub>(OH) (12.7%) (% of total LMM Al species pool); for Gd<sup>3+</sup> ion: GdAspCit (30%) and GdCit(OH)<sub>2</sub> (20%) (% of total [Gd]) and for Y<sup>3+</sup> ion: YCit (48%), Y(CO<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (32%) and Y(CO<sub>3</sub>) (11%) (% of total [Y]). Citrate appears as the important binding and mobilizing ligand for all examined ions, while the dominating species are the ternary ones.

**Keywords:** Aluminum, gadolinium, yttrium, speciation, blood plasma

### 1. Introduction

Aluminum is generally regarded as toxic or detrimental element.<sup>1</sup> Nevertheless, its compounds are widely used in areas from medicine to car industry. Normally, despite oral intake ranged from 5 to 10 mg daily (food, food additives, drinks, atmospheric dust) aluminum is very little absorbed into serum and tissues (less than 1% of intake dose).<sup>1,2</sup> Normal serum levels are lower than 0.05 μmol L<sup>-1</sup>.<sup>1,2</sup> However, high levels of aluminum (>3 μmol L<sup>-1</sup>) may accumulate in tissues of patients who have renal insufficiency or kidney failure and are treated by dialysis fluid that contains aluminum or are given aluminum based gels to control high plasma phosphate level. These patients may develop blood, bone, brain diseases which at least in part may be linked to the excess of the aluminum.<sup>1,2</sup>

In blood, aluminum is transported by transferrin to lungs, liver, bones and other tissues including brain.<sup>3</sup> In blood aluminum may exist as bound to proteins (transferrin, albumin), low-molecular mass ligand complexes

(LMM) and as free ion.<sup>4</sup> Its chemical form is important for its transport to tissues and cells, accumulation and excretion, thus the knowledge of identity, stability and concentration of various aluminum species is necessary for understanding its metabolic pathways.<sup>5</sup>

Gadolinium and yttrium ions may be present in blood as a result of medical treatment from imaging diagnostic procedures in MRI where gadolinium is used as a contrast agent and during the therapy of cancer where <sup>90</sup>Y is widely used.<sup>6,7</sup> In nature, <sup>90</sup>Y cannot be found, except in the case of contamination or uncontrolled and rapid clearance of the patient. Toxic effects of parenterally introduced gadolinium and yttrium chelates are numerous.<sup>8,9</sup> Non-complexed gadolinium is unsuitable for clinical use as it may form precipitates which could exist for long periods in the body. The biochemical effects induced by simple gadolinium salts involve the interference with calcium-dependent processes and calcium entry into cells. Free gadolinium ion can form mineral emboli in the circulation which may be deposited in tissues like muscle, skin, liver, bone and other organs. The emboli





Contents lists available at ScienceDirect

Chemical Engineering Research and Design

ICHEM E

journal homepage: [www.elsevier.com/locate/cherd](http://www.elsevier.com/locate/cherd)

## Novel $^{90}\text{Sr}$ – $^{90}\text{Y}$ generator system based on a pertraction through supported liquid membrane in hollow fiber contactor



Đorđe Ž. Petrović<sup>a</sup>, Tatjana M. Tytić-Petrović<sup>b</sup>, Goran T. Vladislavljević<sup>c,d</sup>,  
Milovan M. Stoiljković<sup>e</sup>, Latinka J. Slavković-Bešković<sup>c</sup>,  
Ksenija R. Kumrić<sup>c,b,\*</sup>

<sup>a</sup> Laboratory of Radioisotopes, Vinča Institute of Nuclear Sciences, University of Belgrade, P.O. Box 522, 11001 Belgrade, Serbia

<sup>b</sup> Laboratory of Physics, Vinča Institute of Nuclear Sciences, University of Belgrade, P.O. Box 522, 11001 Belgrade, Serbia

<sup>c</sup> Laboratory of Chemical Dynamics and Permanent Education, Vinča Institute of Nuclear Sciences, University of Belgrade, P.O. Box 522, 11001 Belgrade, Serbia

<sup>d</sup> Chemical Engineering Department, Loughborough University, Loughborough, Leicestershire LE11 3TU, UK

<sup>e</sup> Department of Physical Chemistry, Vinča Institute of Nuclear Sciences, University of Belgrade, P.O. Box 522, 11001 Belgrade, Serbia

### ARTICLE INFO

#### Article history:

Received 8 August 2014

Received in revised form 12

December 2014

Accepted 15 March 2015

Available online 21 March 2015

#### Keywords:

Strontium

Yttrium

Supported liquid membrane  
extraction

DEHPA

$^{90}\text{Sr}$ – $^{90}\text{Y}$  generator

Radiopharmaceuticals

### ABSTRACT

Separation of yttrium(III) from strontium(II) with 15% (v/v) di(2-ethylhexyl)phosphoric acid (DEHPA) in dodecane was carried out in a hollow fiber supported liquid membrane (SLM) extraction system operated under closed-loop recirculation of the donor and acceptor phase. The donor phase was a mixture of  $5.7 \text{ mmol dm}^{-3}$  of Sr(II) and  $0.23 \text{ mmol dm}^{-3}$  of Y(III) in  $0.1 \text{ mol dm}^{-3}$  HCl, the acceptor solution was  $3 \text{ mol dm}^{-3}$  HCl, and the donor to acceptor phase volume ratio was 6.2. At the donor flow rate of  $4.7 \text{ cm}^3 \text{ min}^{-1}$  and the acceptor flow rate of  $0.8 \text{ cm}^3 \text{ min}^{-1}$ , the yield of Y(III) in the acceptor phase (in the form suitable for radiopharmaceutical preparation) reached 60% after 360 min with a molar ratio of Y(III) to Sr(II) in the acceptor of 250:1, as compared to 1:25 in the donor phase. The yield of Y(III) was 72% at the acceptor flow rate to  $1.9 \text{ cm}^3 \text{ min}^{-1}$ , but a breakthrough of Sr(II) through liquid membrane increased from 0.02 to 0.2%.

© 2015 The Institution of Chemical Engineers. Published by Elsevier B.V. All rights reserved.

### 1. Introduction

Radionuclide  $^{90}\text{Y}$  possesses suitable radiophysical and chemical characteristics for application in radionuclide therapy. The decay of  $^{90}\text{Y}$  is not accompanied with gamma-ray radiation and the emitted beta particles have a maximum energy of

2.3 MeV and an effective path length of 5.3 mm, meaning that 90% of their energy is adsorbed within a sphere with a radius of 5.3 mm. This path length corresponds to 100–200 cell diameters, which means that antibodies labeled with  $^{90}\text{Y}$  can kill not only the cancer cells to which they adsorb, but also adjacent tumor cells. A half-life of 64.1 h is consistent with the

\* Corresponding author. Tel.: +381 11 644 7700; Fax: +381 11 644 7963.

E-mail address: [kkumric@vinca.rs](mailto:kkumric@vinca.rs) (K.R. Kumrić).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.cherd.2015.03.015>

0263-8762/© 2015 The Institution of Chemical Engineers. Published by Elsevier B.V. All rights reserved.



## Study of the hydrolytic properties of the trivalent Y-ion in chloride medium



Dorđe Petrović<sup>a</sup>, Ivan Jakovljević<sup>b</sup>, Ljubinka Joksović<sup>b</sup>, Katalin Meszaros Szecsenyi<sup>c</sup>, Predrag Đurđević<sup>b,\*</sup>

<sup>a</sup> Institute of Nuclear Sciences "MIK", Laboratory for Radiotopes, P.O. Box 522, 11001 Belgrade, Serbia

<sup>b</sup> Faculty of Science, Chemistry Department, University of Kragujevac, P.O. Box 60, 34000 Kragujevac, Serbia

<sup>c</sup> Faculty of Science, Chemistry Department, University of Novi Sad, Trg Dositeja Obradovića 3, 21000 Novi Sad, Serbia

### ARTICLE INFO

#### Article history:

Received 7 October 2015

Accepted 15 November 2015

Available online 8 December 2015

#### Keywords:

Yttrium

Hydrolysis

Hydroxide

Stability constants

Synthesis

### ABSTRACT

Hydrolysis reactions of  $YCl_3$  aqueous solutions were studied by potentiometric titrations at 310 K in the pH range ca. 3–9 and total  $Y^{3+}$  ion concentration range 0.5–10.0 mmol/dm<sup>3</sup>. The experimental data were evaluated with the aid of the Hyperquad2006 suite of programs, which indicated the formation of the following hydrolytic complexes (log conc. overall stability constants  $\beta_{0q}$  defined as  $\beta_{0q} = M_q(OH)_q H^q / (M^q)$ ):  $Y(OH)^{2+}$  (–7.71(2));  $Y(OH)_2^+$  (–16.42(2));  $Y(OH)_3$  (–26.01(3));  $Y_2(OH)_2^{5+}$  (–14.23(4));  $Y_3(OH)_2^{8+}$  (–34.20(4));  $Y_4(OH)_2^{11+}$  (–37.10(5)). The hydrolysis of the  $Y^{3+}$  ion was also monitored by electrospray ionization ion-trap mass spectrometry (ESI-MS) in the pH range 2.63–7.10. The influence of the sample cone voltage on the product distribution was significant, indicating the contribution of ion source fragmentation reactions. The optimal cone voltage was set to 70 V for cationic and 100 V for anionic spectra. The cationic and anionic ESI mass spectra of the  $Y^{3+}$  solutions produced strong evidence for the presence of a variety of monomeric and polymeric hydrolytic complexes. The  $Cl^-$  ion appeared to be a strong competitor to the  $OH^-$  ion for the oxo-yttrium core. The hydrolytic precipitation reactions with NaOH or urea as precipitating agents were studied. The obtained precipitates were characterized by the potentiometric technique, elemental analysis, thermal analysis (TC-DSC), infrared spectroscopy, X-ray diffractions and the SEM technique. Hydrothermal synthesis of the precipitate in an autoclave at  $T=420$  K and  $P=10$  bar with NaOH as the precipitating agent produced a crystalline precipitate in the form of hexagonal needles ( $P6_3/m$  space group). At atmospheric pressure only an amorphous precipitate was produced with both precipitating agents. The concentration solubility product  $K_{sp}$  of  $Y(OH)_3$  was evaluated from the potentiometric titration curves and  $\log K_{sp} = -22.85(4)$ . The synthesized precipitate with NaOH as a precipitating agent had a composition of  $Y(OH)_3 \cdot 2H_2O$ , while the amorphous precipitate obtained with urea had a composition of  $Y_2(OH)_4(CO_3)_2 \cdot 3H_2O$ .

© 2015 Elsevier Ltd. All rights reserved.

### 1. Introduction

In recent times yttrium has received increasing attention from researchers due to its widespread use in industry and medicine [1–3]. Although Y lies above La in the periodic table, since it possesses atomic and ionic radii close to Tb and Dy and resembles them closely in its chemistry, it is often included in the rare earth elements. Moreover, it is generally found in nature together with the lanthanides, so the lanthanides plus Y are commonly called the rare earths. Fluorite-structured materials, such as yttrium stabilized zirconia (YSZ), have been investigated as electrolytes for fuel cells (as lean and efficient alternatives to classic fuel combustion) which can provide more than 70% efficiency [4]. Also, yttrium

barium copper oxide (YBCO) shows high-temperature superconductivity [5]. In industry, europium-activated yttrium-vanadate is in commercial use as the red phosphor in color TV tubes, and yttrium oxide is also used to make yttrium-iron-garnets, which are very effective microwave filters [6]. In the human body yttrium probably does not play any biological role and it is not necessary for human health [7,8]. In its pure form and in compound form yttrium is harmful and long-term exposure can cause lung embolism, can be a threat to the liver and it can cause cancer [9]. It was also found that unbound yttrium is deposited in the bones [10–12].

In nuclear medicine, the yttrium isotopes Y-90 and Y-86 are used in radioactive therapy and in imaging techniques. Y-90 is accepted by the medical community in therapy of solid and non-operable tumors and widely used with biomolecules for targeted radiotherapy [13–18]. Yttrium-90 microspheres are used for

\* Corresponding author.

ОБРАЗАЦ 1.

Изјава о ауторству

Потписани-а ЂОРЂЕ ПЕТРОВИЋ  
број уписа 17/2009

Изјављујем

да је докторска дисертација под насловом  
БИОСПЕЦИЈАЦИЈА ИТРИЈУМ (III) - СОЛА И ЊЕГОВИХ  
РАДИОФАРМАЦЕУТИКА

- резултат сопственог истраживачког рада,
- да предложена дисертација у целини ни у деловима није била предложена за добијање било које дипломе према студијским програмима других високошколских установа,
- да су резултати коректно наведени и
- да нисам кршио/ла ауторска права и користио интелектуалну својину других лица.

Потпис аутора

у Крагујевцу, 14.01.2016.

Ђорђе Петровић



ОБРАЗАЦ 2.

Изјава о истоветности штампане и електронске верзије докторског рада

Име и презиме аутора ЂОРЂЕ ПЕТРОВИЋ  
Број уписа 17/2009  
Студијски програм АНАЛИТИЧКА ХЕМИЈА  
Наслов рада БИОСПЕЦИЈАЦИЈА ИТРИЈУМ (III)-ДОНА И његових РАДИОФАРМАЦЕУТИКА  
Ментор ПРОФ. ДР ПРЕРАТ ЋИРЋЕВИЋ

Потписани ЂОРЂЕ ПЕТРОВИЋ

изјављујем да је штампана верзија мог докторског рада истоветна електронској верзији коју сам предао/ла за објављивање на порталу **Дигиталног репозиторијума Универзитета у Крагујевцу.**

Дозвољавам да се објаве моји лични подаци везани за добијање академског звања доктора наука, као што су име и презиме, година и место рођења и датум одбране рада.

Ови лични подаци могу се објавити на мрежним страницама дигиталне библиотеке, у електронском каталогу и у публикацијама Универзитета у Крагујевцу.

Потпис аутора

у Крагујевцу, 14.01.2016.

Ђорђе Петровић

ОБРАЗАЦ 3.

Изјава о коришћењу

Овлашћујем Универзитетску библиотеку да у Дигитални репозиторијум Универзитета у Крагујевцу унесе моју докторску дисертацију под насловом:

БИОСПЕКЦИЈА ИТЧУМ (III) -ДОЧА И ЊЕГОВИХ  
РАДИОФАРМАЦЕУТИКА

која је моје ауторско дело.

Дисертацију са свим прилозима предао/ла сам у електронском формату погодном за трајно архивирање.

Моју докторску дисертацију похрањену у Дигитални репозиторијум Универзитета у Крагујевцу могу да користе сви који поштују одредбе садржане у одабраном типу лиценце Креативне заједнице (Creative Commons) за коју сам се одлучио/ла.

1. Ауторство
2. Ауторство - некомерцијално
3. Ауторство - некомерцијално - без прераде
4. Ауторство - некомерцијално - делити под истим условима
5. Ауторство - без прераде
6. Ауторство - делити под истим условима

(Молимо да заокружите само једну од шест понуђених лиценци, чији је кратак опис дат је на обрасцу број 4.).

Потпис аутора

У Крагујевцу, 14.01.2016



## ОБРАЗАЦ 4.

**1. Ауторство -**

Дозвољаваате умножавање, дистрибуцију и јавно саопштавање дела, и прераде, ако се наведе име аутора на начин одређен од стране аутора или даваоца лиценце, чак и у комерцијалне сврхе. Ово је најслободнија од свих лиценци.

**2. Ауторство – некомерцијално.**

Дозвољаваате умножавање, дистрибуцију и јавно саопштавање дела, и прераде, ако се наведе име аутора на начин одређен од стране аутора или даваоца лиценце. Ова лиценца не дозвољава комерцијалну употребу дела.

**3. Ауторство - некомерцијално – без прераде.**

Дозвољаваате умножавање, дистрибуцију и јавно саопштавање дела, без промена, преобликовања или употребе дела у свом делу, ако се наведе име аутора на начин одређен од стране аутора или даваоца лиценце. Ова лиценца не дозвољава комерцијалну употребу дела. У односу на све остале лиценце, овом лиценцом се ограничава највећи обим права коришћења дела.

**4. Ауторство - некомерцијално – делити под истим условима.**

Дозвољаваате умножавање, дистрибуцију и јавно саопштавање дела, и прераде, ако се наведе име аутора на начин одређен од стране аутора или даваоца лиценце и ако се прерада дистрибуира под истом или сличном лиценцом. Ова лиценца не дозвољава комерцијалну употребу дела и прерада.

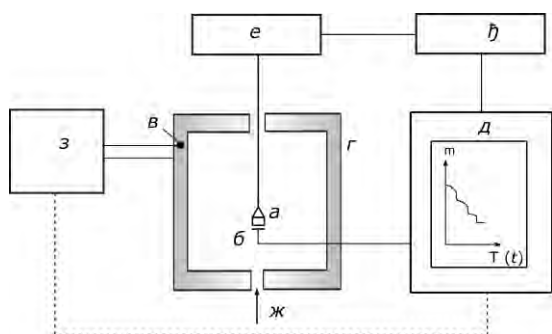
**5. Ауторство – без прераде.**

Дозвољаваате умножавање, дистрибуцију и јавно саопштавање дела, без промена, преобликовања или употребе дела у свом делу, ако се наведе име аутора на начин одређен од стране аутора или даваоца лиценце. Ова лиценца дозвољава комерцијалну употребу дела.

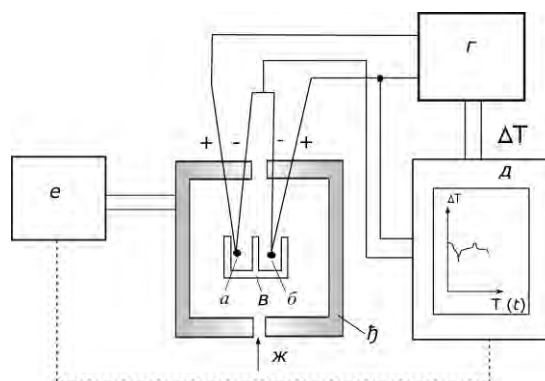
**6. Ауторство - делити под истим условима.**

Дозвољаваате умножавање, дистрибуцију и јавно саопштавање дела, и прераде, ако се наведе име аутора на начин одређен од стране аутора или даваоца лиценце и ако се прерада дистрибуира под истом или сличном лиценцом. Ова лиценца дозвољава комерцијалну употребу дела и прерада. Слична је софтверским лиценцама, односно лиценцама отвореног кода.





**Слика 9.** Схематски приказ термоваге; а) узорак, б) температурни сензор узорка, в) температурни сензор пећ, г) пећ, д) компјутер до кога долазе подаци о температури, маси узорка и времену, ђ) контролер ваге, е) микровага, ж) гас, з) програматор температуре пећи



**Слика 10.** Схема класичне DTA апаратуре: а) референтни термопар, б) термопар код узорка в) део за загревање г)  $\Delta T$  појачивач, д) писач или рачунар који бележи  $T_s$ ,  $\Delta T$  и време, ђ) пећ, е) температурни програмер који може бити повезан са рачунаром, ж) увођење гаса ( $T_s$  – температура узорка,  $T_r$  – референтна температура,  $\Delta T = T_s - T_r$ )

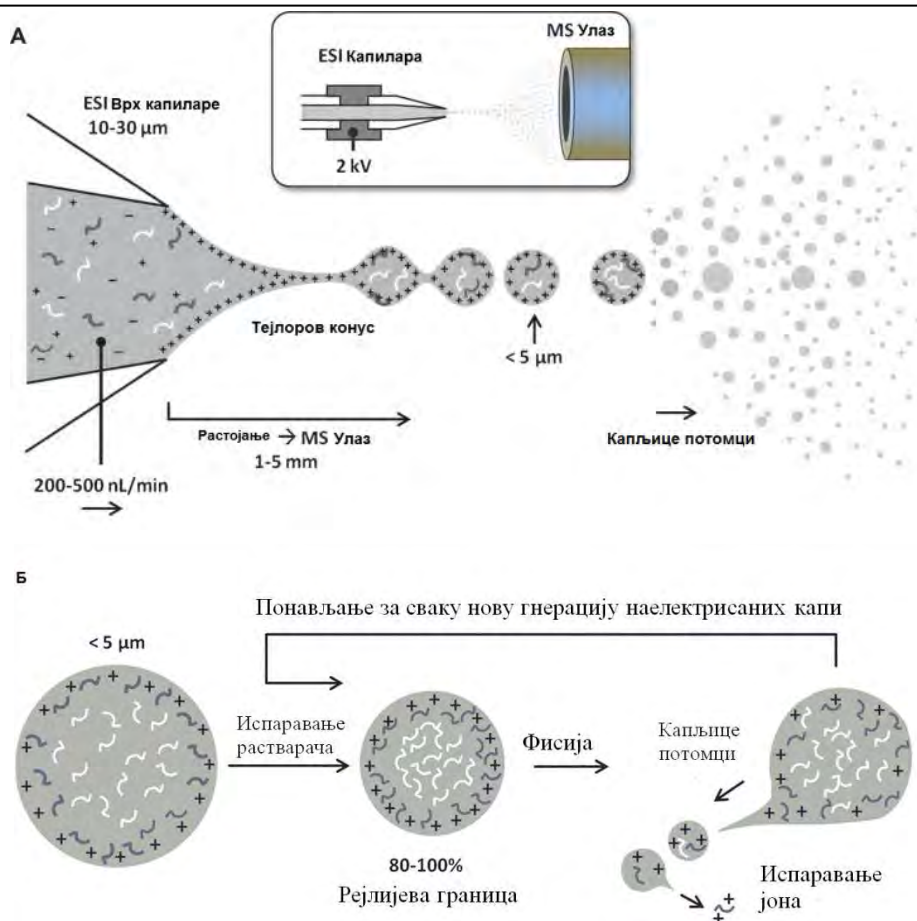
#### 1.4.4. Електронска микроскопија

Површина чврсте супстанце која је у контакту са течном или гасовитом фазом се често знатно разликује од унутрашњости, како по својим физичким особинама тако и по хемијском саставу. Због тога, када се користи појам чврста површина, онда се не подразумева само горњи слој атома или молекула већ се обично мисли на дубину од неколико или неколико десетина атомских слојева.

Класичне методе за карактеризацију површина супстанци су још увек важне, иако дају више корисних информација о физичкој природи супстанце а мање о хемијској. Ове методе подразумевају добијање оптичке или електронске слике површине као и мерење адсорпционих изотерми, површине одређених области, површинске храпавости, величина пора и рефлексије.

Електронским микроскопом (Scanning electron Microscope - SEM) површина чврсте супстанце се скенира растерски помоћу електронског зрака високе енергије и том приликом се добија неколико врста сигнала: повратно расејање са Аугеровим електронима, флуоросценција X-зрака и друге које потичу од фотона различитих енергија. Сви ови сигнали се користе приликом проучавања површина али су највише у употреби: повратно расејање и секундарни електрони који служе као базе у електроској микроскопији као и емисија X-зрака који се користи у анализи микро узорака.

Комора у коју се ставља узорак је дизајнирана за брзу промену узорака. Вакум пумпа која се користи може брзо да промени притисак од амбијенталног до 1,3 kPa



**Слика 13.** *Принцип рада ESI MS: а) Изглед јонског извора, б) принцип електроспреј јонизације*

Процес десолватације почиње у капилари за десолватацију, уз употребу гаса за сушење или помоћу топлоте, а наставља се у различитим пумпним нивоима који се налазе на његовом путу ка анализатору. Обично се користи суви азот који служи за десловатацију. Како се капљице смањују, електрично поље капљице се повећава, што урокује одбијање капљица са истим наелектрисањем, што даље резултује повећаним површинским напоном. Тачка у којој капљица не може више да подржи повећање површинског напона познато је под називом Рејлијева граница (Rayleigh limit). У овом тренутку капљица се дели на мање капљице позитивно или негативно наелектрисане.

Масени анализатори се користе за утврђивање односа масе и наелектрисања ( $m/z$ ), што се даље користи за раздвајање молекулских јона формираних у капилари за десолватацију. Способност анализатора да разложи масене пикове може бити дефинисана следећом једначином:

$$R = \frac{m}{\Delta m}$$

Ова једначина представља количник масе првог пика ( $m$ ) и разлике маса суседних пикова ( $\Delta m$ ). Што је већа резолуција подаци су кориснији. Масени анализатор мора имати способност да мери јонску струју која настаје од