



Федеральное медико-биологическое агентство России

III Международная научно-практическая конференция

**АКТУАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ РАЗРАБОТКИ, ПРОИЗВОДСТВА
И ПРИМЕНЕНИЯ РАДИОФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ**

**РАДИОФАРМА-2019
18-21 июня 2019 г. Москва**

ТЕЗИСЫ ДОКЛАДОВ



Москва, 2019

УДК
ББК
Авторский знак

P999 Сборник тезисов докладов III Международной научно-практической конференции «Актуальные проблемы разработки, производства и применения радиофармацевтических препаратов – РАДИОФАРМА-2019» / под ред. Г.Е. Кодиной и А.Я. Марук – М.: ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, 2019. – 96 с.

Главной целью конференции «РАДИОФАРМА-2019» является очередная творческая встреча научно-исследовательских организаций, медицинских центров, разработчиков и производителей радиофармацевтической продукции, практических ЛПУ, работающих в области создания и внедрения в клиническую практику новейших технологий ядерной медицины.

В настоящем Сборнике представлены результаты, полученные научными коллективами в последние годы и относящиеся к тематике конференции «РАДИОФАРМА-2019».

ISBN

Подписано в печать 30.05.2019
Формат 60х90/16, Объем: 6 п.л.,
Бумага 80 г/м2 офсетная, Гарнитура Times New Roman,
Тираж 500 экз., Заказ №

Отпечатано в ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России
123182 г. Москва, ул. Живописная, д. 46
тел.: 8 (499) 190-94-09, 190-93-90
tatipif@mail.ru, lochin59@mail.ru
www.fmbafmbc.ru

© ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна
ФМБА России, 2019.

Уважаемые коллеги!

Поздравляю вас с началом работы 3-й Международной конференции «Актуальные проблемы разработки, производства и применения радиофармацевтических препаратов» – «РАДИОФАРМА-2019»

Вопросы развития ядерной медицины в настоящий момент являются чрезвычайно актуальными. Создание и внедрение в клиническую практику новейших разработок – приоритетная задача специалистов в данной области. Надо отметить, что ФМБА России стоит у истоков разработки и производства отечественных радиофармацевтических лекарственных препаратов (РФЛП). До сих пор ведущими в этой области являются ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России (ранее Институт биофизики) и Федеральный центр по проектированию и развитию ядерной медицины ФМБА России (ранее Завод «Медрадиопрепарат»).



Современная динамика развития требует постоянного обмена актуальной информацией между учёными и практическими врачами из разных стран. «РАДИОФАРМА» собирает на одной площадке маститых и молодых учёных, производителей РФЛП, специалистов в области радиационной безопасности, медиков, физиков и представителей смежных специальностей. В ходе Конференции будут обсуждаться вопросы синтеза и производства, качества и безопасности, нормативного регулирования, внедрения научных разработок в практическую медицину, перспектив развития и многое другое.

Заключительный день конференции пройдёт в наукограде Обнинске, где состоится молодёжная сессия. Молодые учёные смогут не только продемонстрировать свои знания, но и познакомиться с Катужским фармацевтическим кластером.

Уверен, что эта конференция даст всем участникам хороший посыл для дальнейшего продвижения вперёд в течение всего года. Желаю вам плодотворной работы, новых открытий и достижений, удачи во всех начинаниях, счастья и здоровья вам и вашим близким!

Руководитель ФМБА России

В.В. Уйба

Уважаемые коллеги, дорогие друзья!



Приветствую вас на III Международной научно-практической конференции «Актуальные проблемы разработки, производства и применения радиофармацевтических препаратов» – «РАДИОФАРМА-2019»!

Ядерная медицина сегодня – это прогрессивное направление диагностики и лечения онкологических, неврологических, кардиологических заболеваний. А развитие ядерной медицины невозможно без радиофармпрепаратов.

Мы в ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, являясь наследниками научной базы Биофизического института, понимаем важность подобных инновационных разработок.

Тераностика как новый виток в развитии науки и медицины, как интегральная наука, требует участия врачей, физиков, химиков и других специалистов. Это технология будущего.

Конференция «РАДИОФАРМА» уже не первый год является заметным явлением в жизни ученых и производителей радиофармацевтической продукции, специалистов в области ядерной медицины и медицинской визуализации в целом. Это уникальная площадка для определения соответствующих приоритетов и инициатив, а также всего комплекса развития и популяризации современных достижений в области ядерной медицины и фармакологии.

Международный статус конференции подтверждается участием спикеров из самых разных стран. Подобные интернациональные мероприятия позволяют нам расти не только профессионально, но и лучше ментально понимать друг друга.

Дорогие друзья, благодарю за внимание, оказанное нам, и желаю вам продуктивной работы на конференции «Радиофарма-2019»!

*С уважением,
Генеральный директор
ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна
ФМБА России
Д.м.н., профессор РАН*

А.С. Самойлов

СОДЕРЖАНИЕ

ИННОВАЦИОННЫЕ РАЗРАБОТКИ В ОБЛАСТИ СОЗДАНИЯ РАДИОФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ	6
ПРОИЗВОДСТВО РАДИОНУКЛИДОВ И ПРЕДШЕСТВЕННИКОВ ДЛЯ ЯДЕРНОЙ МЕДИЦИНЫ	21
СИНТЕЗ РАДИОФАРМПРЕПАРАТОВ В КЛИНИЧЕСКИХ ПЭТ-ЦЕНТРАХ	34
ФАРМРАЗРАБОТКА И ДОКЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ РФЛП	42
КОНТРОЛЬ КАЧЕСТВА РФЛП НА СТАДИЯХ ФАРМРАЗРАБОТКИ, ПРОИЗВОДСТВА И МЕДИЦИНСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ	58
ОТ ДОКЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ К КЛИНИЧЕСКИМ	69
НОРМАТИВНОЕ РЕГУЛИРОВАНИЕ ОБРАЩЕНИЯ РФЛП В РФ И ЕАЭС	73

**ИННОВАЦИОННЫЕ РАЗРАБОТКИ В ОБЛАСТИ
СОЗДАНИЯ РАДИОФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ
ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ**

GASTRIN RELEASING PEPTIDE RECEPTORS (GRPR) AS A THERANOSTIC TARGET IN PROSTATE CANCER

A. Orlova

Uppsala University, Uppsala, Sweden, e-mail: anna.orlova@ilk.uu.se

The gastrin-releasing peptide receptor (GRPR/BB2) is a molecular target presented in 65-100% of prostate cancer (PC). High GRPR density was observed in androgen-dependent, lower-grade, and small-sized tumors. The expression pattern of GRPR in PC suggests that this receptor might serve as a theranostics target for both the detection and treatment of PC. We focused on the development of high-affinity, hydrophilic, antagonistic bombesin-based imaging agents for PET and SPECT imaging and targeted radionuclide therapy (TRT) of PC.

The bombesin-based antagonistic analogue D-Phe-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His-Sta-Leu-NH₂ (RM26, [D-Phe⁶, Sta¹³, Leu¹⁴]-bombesin[6–14]) was synthesized and conjugated to tri- and tetraaza macrocyclic chelators NOTA, NODAGA, DOTA, and DOTAGA via a miniethylene glycol (PEG_n, *n* = 2, 3, 4, 6) linker. The conjugates were labeled with Ga-68, F-18 (via AlF), Co-55, and Cu-64 for PET imaging, In-111 for SPECT imaging and Lu-177 for TRT. Targeting properties of radiolabeled conjugates were studied in vitro and in vivo in murine PC model (PC-3 xenografts).

Generally, we have found that less hydrophilic shorter PEG linkers and positively charged metal-chelator complexes were favorable for binding affinity of peptides to GRPR. High contrast images can be obtained already 3 h pi (tumor-to-blood ratio ~ 100) that made these conjugates suitable for PET imaging using isotopes with short half-lives, e.g. Ga-68 and F-18. The contrast dramatically increases with time that could be crucial for detection of small lesions.

We evaluated if a variation of mini-PEG spacer length can be used for optimization of targeting properties of the NOTA-conjugated RM26 labeled with Ga-68. The influence of the mini-PEG length on biodistribution was minor. However, charge and geometry of radiometal-chelator complex had pronounced effect on overall biodistribution of labelled peptides. We have found that the best contrast for imaging shortly after administration is provided by combination of ⁶⁸Ga and NOTA. For the next day imaging, combinations of ¹¹¹In-NODAGA and ⁵⁵Co-DOTA are optimal for SPECT and PET, respectively.

For TRT, ¹⁷⁷Lu-DOTAGA-PEG2-RM26 demonstrated favorable biodistribution: high tumor uptake, fast blood clearance and low renal retention. After optimization, it was found that administration of 200 pmol of radiolabeled peptide should provide homogeneous activity distribution in xenografts, which is required for successful TRT. Estimation of the dosimetry suggested that the protocol including 6 injections of 200 pmol/60 MBq of ¹⁷⁷Lu-DOTAGA-PEG2-RM26 within two weeks should provide a good tumor control probability. A pre-clinical therapeutic study was performed in PC-3 xenografted mice: mice were treated with iv injections of (A) PBS, (B) DOTAGA-PEG2-RM26, (C) ¹⁷⁷Lu-DOTAGA-PEG2-RM26, (D) trastuzumab, or (E) ¹⁷⁷Lu-DOTAGA-PEG2-RM26 in combination with trastuzumab. The median survival for control groups (A, B, and D 42-46 d) was significantly shorter than for treated groups (C 66 d, E 74 d). Trastuzumab together with radionuclide therapy significantly improved survival.

In conclusion, optimization of molecular design of bombesin analogues might improve diagnostic accuracy and therapy efficacy of PC.

ADVANCED TECHNOLOGIES OF NUCLEAR NANOMEDICINE AND RADIOTHERAPY

I. Zavestovskaya^{1,2}, A. Kabashin^{1,3}, V. Petriev^{4,1}, A. Postnov¹

¹ *MEPhI, Institute of Engineering Physics for Biomedicine, Moscow, Russia,
e-mail: INZavestovskaya@mephi.ru*

² *Quantum Radiophysics Department of P.N. Lebedev Physical Institute, Moscow, Russia*

³ *Aix-Marseille Univ, CNRS, LP3, Marseille, France*

⁴ *National Medical Research Centre of radiology of the Ministry of Health of the Russian Federation, Obninsk, Russia*

There has been a great deal of interest in developing *nuclear nanomedicine* which utilizes nanoparticles (NPs) as carriers of radionuclides. When functionalized by biopolymers such as polyethylene glycol (PEG), NPs promise safe and controllable transport of radionuclides in the blood stream, as well as a passive vectoring mechanism for targeting tumors based on their selective size accumulation (enhanced permeability and retention (EPR) effect). In addition, NPs can be more heavily loaded with radionuclides to ensure an enhanced therapeutic outcome in the tumor region. We propose silicon (Si) NPs (Si*NPs) synthesized by promising laser-based approaches - pulsed laser ablation in liquids - as a nearly ideal carrier of radionuclides for nuclear nanomedicine.

One can use these methods to make stable colloidal dispersions of silicon nanoparticles in both organic and aqueous media, which are suitable for a multitude of applications across the important fields of health care. Size tailoring allows production of Si*NPs with efficient photoluminescence that can be tuned across a broad spectral range from the visible to near-IR by varying particle size and surface functionalization. These applications encompass several types of bioimaging and various therapies, including photodynamic therapy (PDT), RF thermal therapy, and radiotherapy.

The uniqueness of such Si*NPs is based on their biodegradability, which makes possible rapid elimination of these structures from the organism within several days even if their initial size is large (30-80 nm) under absence of any toxic effects, which was earlier confirmed in a mice model. In addition, in contrast to Si nanostructures prepared by conventional chemical or electrochemical routes, laser-synthesized Si*NPs have ideal round shape, controllable size with low size dispersion, and are free of any toxic impurities, which promises a better transport in vivo and the absence of side effects.

Synthesized nanoparticles were tested as carries for promising radionuclides (Re-188, Ga-68, Y-90) in nuclear medicine, as well as sensitizers in radiation therapy. We demonstrate the possibility for fast PEGylation and conjugation of laser-synthesized Si*NPs with Rhenium-188 (¹⁸⁸Re) radionuclide, which is one of most promising generator-type therapeutic beta-emitters with the energy of positron emission of 1.96 MeV (16.7%) and 2.18 MeV (80%) and half-decay time of 17 hours. We show that such conjugates can efficiently deliver the radionuclide through the blood stream and retain it in the tumor region. We also show that Si*NPs ensure excellent retention of ¹⁸⁸Re in tumor, not possible with the salt, which enables one to maximize therapeutic effect, as well as a complete time-delayed conjugate bioelimination. Finally, our tests on rat survival demonstrate excellent therapeutic effect (72% survival compared to 0% of the control group). Combined with a series of imaging and therapeutic functionalities based on unique intrinsic properties of Si*NPs, the proposed biodegradable complex promises a major advancement of nuclear nanomedicine.

The research was carried out with the financial support of the Ministry of education and science of the Russian Federation (agreement of November 26, 2018 № 075-02-2018-097). Unique identifier of the project RFMEFI57518X0174.

ВЫСШИЕ КАРБОНИЛЫ ТЕХНЕЦИЯ И ПЕРСПЕКТИВЫ ИХ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ В ЯДЕРНОЙ МЕДИЦИНЕ

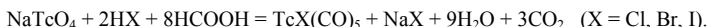
А.Е. Мирославов^{1,2}, Г.В. Сидоренко¹, В.В. Гуржий², А.А. Лумпов¹,
М.Ю. Тюпина¹, Е.С. Степанова¹

¹ Радиевый институт им. В.Г. Хлопина, Санкт-Петербург; e-mail: gevasid@mail.ru

² Санкт-Петербургский государственный университет

В настоящее время в мире проводятся активные исследования, направленные на разработку радиофармпрепаратов с трикарбонильным комплексом ^{99m}Tc в качестве координационного ядра. Однако для конъюгации данного ядра с биомолекулами необходимы громоздкие хелатирующие группы, занимающие три вакантные позиции в координационной сфере атома Tc. В связи с этим представляется заманчивым использовать пентакарбонильный координационный узел с присоединением биомолекулы через монодентатную координирующую группу.

Пентакарбонилгалогениды технеция могут быть получены в одну стадию из пертехнетата путем нагревания последнего в автоклаве со смесью галогеноводородной и муравьиной кислот по суммарной реакции



Данная методика реализована применительно к короткоживущему ^{99m}Tc в лабораторном мини-автоклаве, продукт реакции является летучим, выдувается из реакционной смеси в ходе стравливания избыточного давления. Последние исследования показали возможность синтеза $\text{TcX}(\text{CO})_5$ и при атмосферном давлении, однако адаптация методики к короткоживущему ^{99m}Tc требует отдельного изучения.

Пентакарбонилгалогениды технеция могут быть переведены в нужную химическую форму путем замещения галогена на легко уходящую группу (например, трифлат) с последующим замещением последней на требуемый лиганд. В частности, нами синтезированы комплексы с фосфинами и изонитрилами, показана возможность конъюгации жирных кислот через изонитрильную группу.

Применение пентакарбонильных комплексов технеция в ядерной медицине может лимитироваться их устойчивостью к декарбонилированию и гидролизу. Комплексы с лигандами, не проявляющими эффекта *cis*-лабилизации (например, изонитрилами), достаточно устойчивы к декарбонилированию в растворе. В щелочной среде высшие карбонилы технеция разрушаются, по-видимому, по механизму нуклеофильной атаки на карбонильный углерод (изучено более детально для катиона $[\text{Tc}(\text{CO})_6]^+$), однако некоторые комплексы вполне устойчивы, по крайней мере, до pH 8.

Опыты по биораспределению $^{99m}\text{TcI}(\text{CO})_5$ у подопытных животных показали, что при внутривенном введении он селективно и устойчиво накапливается в легких, а его летучесть в принципе позволяет исследовать не только перфузию, но и вентиляцию легких. Механизм поглощения препарата из крови, вероятно, связан с его окислением. Первые модельные опыты по окислению $\text{TcI}(\text{CO})_5$ в присутствии FeCl_3 показали, что окисляется иодидный лиганд с частичным декарбонилированием комплекса.

Таким образом, высшие карбонильные комплексы Tc с «простыми» (например, галогенидными) лигандами могут представлять интерес не только как прекурсоры биоконъюгатов, но и как самостоятельные радиофармпрепараты.

МЕЧЕННЫЙ УГЛЕРОДОМ-11 АНАЛОГ 4'-О-МЕТИЛХОНОКИОЛА – ПОТЕНЦИАЛЬНЫЙ РАДИОТРЕЙСЕР ДЛЯ ПЭТ ВИЗУАЛИЗАЦИИ НЕЙРОВОСПАЛЕНИЯ

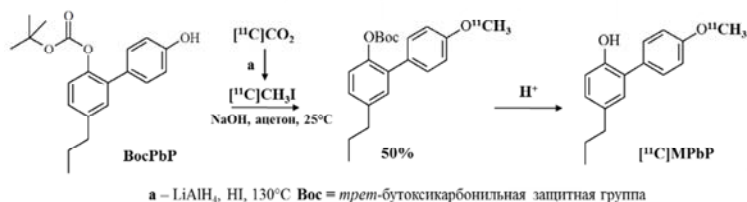
Д.Д. Ваулина¹, О.Ф. Кузнецова¹, Н.Б. Викторов², К.В. Сивак³, Н.А. Гомзина¹

¹ФГБУН Институт мозга человека им. Н.П. Бехтерева РАН, Санкт-Петербург

²Санкт-Петербургский государственный технологический институт (Технический университет), Санкт-Петербург

³ФГБУ НИИ гриппа им. А.А. Смородинцева Министерства здравоохранения РФ, Санкт-Петербург, e-mail: uplavice@gmail.com

Процессы нейровоспаления в связи с доказанной ролью в патогенезе нейродегенеративных заболеваний (болезни Альцгеймера, Паркинсона, и т.д.) являются предметом многочисленных ПЭТ-исследований. Однако ни один из предложенных радиотрейсеров для визуализации биомаркеров нейровоспаления не обладает в полной мере необходимыми характеристиками, и поиск новых кандидатов является актуальным. Известно, что 4'-О-метилхонокиол (МХ), лигнан из растения *Magnolia officinalis* обладает нейропротекторными и противовоспалительными свойствами. Целью данной работы является синтез потенциального ПЭТ-радиотрейсера на основе структуры МХ, и оценка его биологической активности на модели нейровоспаления у крыс. Радионуклид углерод-11 (¹¹C, T_{1/2} = 20,4 мин) было предложено ввести в алкоксигруппу МХ (см. схему).



Методы 4'-[¹¹C]метокси-5-пропил-1,1'-бифенил-2-ол ([¹¹C]MPbP) получали ¹¹C-метилированием предшественника BocPbP метил иодидом, ([¹¹C]CH₃I) с последующим гидролизом интермедиата. Продукт выделяли из реакционной смеси полупрепаративной радио-ВЭЖХ. Эффективность протекания реакции определяли методом радио-ВЭЖХ с детекторами по радиоактивности и УФ (280 нм). Нейровоспаление у крыс индуцировали введением липополисахарида *E.Coli* за 24 часа до введения [¹¹C]MPbP, цеlexоксига (противовоспалительного препарата) или плацебо. *Ex vivo* биораспределение выполняли прямой радиометрией навесок органов и тканей, накопление радиоактивности определяли как отношение введенной дозы на грамм ткани в %.

Результаты [¹¹C]MPbP получен с радиохимической чистотой > 99% и содержанием химических примесей <1 мкг/мл, с радиохимическим выходом 20% от активности синтона [¹¹C]CH₃I. Данные биораспределения показали повышенное накопление в мозге у крыс с нейровоспалением (в 4 раза) и с предварительным введением цеlexоксига (в 2 раза) по сравнению с интактными животными. На модели нейровоспаления показано, что данный радиотрейсер может быть использован в качестве радиолиганда для ПЭТ визуализации нейровоспаления.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ, проект 17-04-02119.

ВОЗМОЖНОСТЬ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ОФЭКТ С НОВЫМ РАДИОФАРМАЦЕВТИЧЕСКИМ ПРЕПАРАТОМ «^{99m}Tc-1-ТИО-D-ГЛЮКОЗА» ДЛЯ МЕТАБОЛИЧЕСКОЙ ВИЗУАЛИЗАЦИИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ РАЗЛИЧНОЙ ЛОКАЛИЗАЦИИ

Р.В. Зельчан, А.А. Медведева, О.Д. Брагина, И.Г. Синилкин, Е.С. Стасюк, В.И. Чернов

*Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Томский национальный
исследовательский медицинский центр Российской академии наук», Томск, e-mail:
r.zelchan@yandex.ru*

Методы ядерной медицины достаточно широко используются в развитых странах для визуализации злокачественных опухолей различной локализаций. В тоже время развитие ядерных медицинских технологий в России существенно отстает от мирового уровня. Как известно, наибольшее распространение в онкологии получили РФП на основе производных глюкозы. Существуют различные производные глюкозы, меченные радионуклидами ¹⁸F, и другие препараты, которые используются в позитронно-эмиссионной томографии. При этом следует отметить, что наряду с весьма ограниченным количеством ПЭТ-центров на территории России функционирует более 200 ОФЭКТ-лабораторий. Основным радионуклидом для ОФЭКТ является технеций-99m, поэтому разработка новых РФП на основе меченой технецием-99m глюкозы для метаболической визуализации злокачественных опухолей остается весьма актуальной задачей.

В Томском НИМЦ в рамках ФЦП «ФАРМА-2020» был разработан и проведены его доклинические исследования новый радиофармацевтический препарат на основе меченой технецием-99m глюкозы «^{99m}Tc-1-тио-D-глюкоза» для метаболической визуализации злокачественных опухолей. В плане клинической апробации нового РФП ведутся исследования по возможности его применения для визуализации лимфом и оценке эффективности их лекарственной терапии, также оценивается возможность применения ОФЭКТ с «^{99m}Tc-1-тио-D-глюкоза» для визуализации первичных опухолей головного мозга и их рецидивов. Получены первые клинические данные по использованию нового РФП для визуализации опухолей молочной железы.

Проведенные клинические исследования свидетельствуют о диагностической эффективности нового препарата «^{99m}Tc-1-тио-D-глюкоза» в визуализации лимфом, рака молочной железы и злокачественных опухолей головного мозга. Продемонстрирована возможность оценки эффективности лечения лимфом и опухолей головного мозга с применением ОФЭКТ с «^{99m}Tc-1-тио-D-глюкоза». Показана эффективность ОФЭКТ с «^{99m}Tc-1-тио-D-глюкоза» в диагностике рецидивов злокачественных опухолей головного мозга.

Таким образом, первый клинический опыт применения ОФЭКТ с «^{99m}Tc-1-тио-D-глюкоза» для метаболической визуализации злокачественных опухолей демонстрирует перспективность нового препарата для использования в онкологии. Учитывая простоту приготовления препарата и стоимость самой диагностической процедуры, внедрение «^{99m}Tc-1-тио-D-глюкозы» в клиническую практику позволит повысить доступность высокотехнологичных методов диагностики для населения Российской Федерации.

ПАРАМАГНИТНЫЕ КОМПЛЕКСНЫЕ СОЕДИНЕНИЯ МАРГАНЦА КАК МР-ТОМОГРАФИЧЕСКАЯ ЗАМЕНА И АНАЛОГ ДИАГНОСТИЧЕСКИХ РАДИОФАРМАПРЕПАРАТОВ — КОМПЛЕКСОВ ^{99m}Tc

В.Ю. Усов^{1,2}, М.Л. Белянин², М. Лучич³, А.И. Безлепкин^{1,2}, Н.В. Савелло⁴, О.Ю. Бородин^{1,5},
А.Ю. Коваленко¹, С.А. Афанасьев¹, Ю.Б. Лишманов^{1,2}, В.Д. Филимонов²

¹ НИИ кардиологии Томского НИМЦ РАН, Томск

² ФГАОУ ВО Национальный исследовательский Томский политехнический университет, Томск

³ Центр за имиджинг диагностики, Институт у Сремской Каменице, Сербия

⁴ Р-Фарм, Санкт-Петербург

⁵ Томский областной онкологический диспансер, г. Томск, e-mail: ussov1962@yandex.ru

В радионуклидной диагностике для скинтиграфии и ОФЭКТ наиболее широко используются органо-специфичные препараты, содержащие комплексы ^{99m}Tc . Ближайшим соседом ^{99m}Tc по таблице Менделеева в группе является биологический микроэлемент и парамагнетик – Mn(II) .

Цель В попытке разработать органспецифические парамагнитные контрастные препараты, лишенные риска высвобождения гадолиния, мы изучили накопление комплексов Mn-DMCA , Mn-МИБИ и Mn-ГМПАО у животных с различными экспериментальными моделями патологических процессов, в сравнении с их прямыми аналогами – комплексами $^{99m}\text{Tc(V)}\text{-DMCA}$, $^{99m}\text{Tc-МИБИ}$, и $^{99m}\text{Tc-ГМПАО}$.

Материалы и методы Комплексы Mn с DMCA и другими комплексонами получены с использованием нанопорошковой технологии из оксида или карбоната марганца(II) и соответствующих комплексообразователей, путем смешения в виде нанопорошков с частицами 70-80 нм, с добавлением следовых количеств воды и экспозицией в течение 3 часов, с последующим получением 0,5 М раствора при pH 6,5-7,2 (избыток комплексона 0,5-0,9%). Препараты вводили животным внутривенно, под медикаментозной анестезией (0,2 мл 0,5 М раствора на кг массы тела). Т1-взв. изображения получали при TR=500 мс, TE=15 мс (толщина среза 2-2,5 мм, в матрицу 256 x 256, 200x200 мм). Поглощение оценивалось как индекс усиления (ИУ)=(Интенсивность Т1-взв.) $_{\text{Mn-DMCA}}$ / (Интенсивность Т1-взв.) $_{\text{исходная}}$.

Результаты Релаксивность R1 для комплекса Mn-DMCA составила 3,2 1/(с*мм), для Mn-МИБИ – 2,9 1/(с*мм). Визуально на Т1-взв. спин-эхо МРТ во всех случаях Mn-DMCA вызывал усиление интенсивности изображения опухоли головного мозга. Величины ИУ при МРТ с Mn-DMCA >1,29 для периферических отделов опухолей (в среднем ИУ=1,62±0,12), в центральных участках ИУ = 1,23 ± 0,07. Нормальные мышечные структуры не накапливали Mn-DMCA , при ИУ = 1,07 ± 0,03. Константа переноса из крови в ткань $k_{\text{кровь-ткань}} < 0,12$ мл/мин / 100 г ткани для всех неопухолевых структур и $> 0,24$ мл/мин/100 г ткани в васкуляризованных отделах опухоли; с обратной диффузией и $k_{\text{ткань-кровь}} < 0,04$ мл/мин / 100 г ткани. Mn-МИБИ во всех случаях позволил визуализировать очаг экспериментального инфаркта миокарда. Mn-ГМПАО , при исследовании у мышей с перевитой саркомой Льюиса (14 животных) демонстрирует ту же кинетику, что и $^{99m}\text{Tc-ГМПАО}$ и визуализирует опухоль.

Заключение Использование комплексов Mn(II) – парамагнетиков позволяет обеспечить селективный характер визуализации и методики МР-томографии, аналогичные скинтиграфии и ОФЭКТ.

РАДИОФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ ПРЕПАРАТ 6-[¹⁸F]-ФТОРДОФА: ОПЫТ ИЗГОТОВЛЕНИЯ ДЛЯ КЛИНИЧЕСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ НА МОДУЛЕ GE TRACERLAB FX FE

В.В. Тимофеев, Д.О. Антуганов, Т.А. Зыкова, К.Ю. Тимофеева, Ю.О. Антуганова,
О.П. Самбуров, М.П. Зыков

*ФГБУ «Национальный Медицинский Исследовательский Центр им. В. А. Алмазова»
Минздрава России, Санкт-Петербург, e-mail: yastim1993@gmail.com*

Развитие ядерной медицины обусловлено не только совершенствованием аппаратной базы, появлением совмещенных систем для анатомической и радиоизотопной визуализации, а также программного обеспечения для сбора данных и постпроцессинговой обработки скинтиграфических изображений. В первую очередь прогресс в области радионуклидной диагностики и терапии определяется разработкой и внедрением в клиническую практику новых радиофармацевтических препаратов (РФП), которые являются биологически активными веществами и на молекулярном уровне отражают патофизиологические процессы, клеточный метаболизм и рецепторный статус. Особое внимание уделяется созданию меченых соединений, отражающих процессы нейротрансмиссии, одним из которых является синтетический аналог предшественника норадреналина ¹⁸F-фтор-L-дигидроксифенилаланин (6-[¹⁸F]-ФторДОФА). Важными аспектами применения этого РФП остаются диагностика болезни Паркинсона, опухолей головного мозга, а также диагностика и оценка распространенности новообразований нейроэндокринного происхождения.

В Национальном Медицинском Исследовательском Центре им. В.А. Алмазова исследования РФП на основе ¹⁸F ведутся с 2012 г. В 2016 г. на основе полученного опыта сотрудниками Центра был модифицирован автоматический синтез 6-[¹⁸F]-ФторДОФА на модуле GE TracerLAB Fx FE. Была перестроена система улавливания газообразного фтора, внесены изменения в порядок препаративной ВЭХЖ очистки с включением промежуточного фильтрования и переустроена система подачи элюента. В результате препарат синтезируется за 55-60 мин с выходом ~20% (1.0-4.5 Гбк при облучении на циклотроне GE PETTrace 800 ²⁰Ne(d,α)¹⁸F; 55 мкА; 45-200 мин). Критерии качества препарата полностью соответствуют требованиям Европейской Фармакопеи.

В настоящее время в Национальном Медицинском Исследовательском Центре им. В.А. Алмазова разработаны следующие нормативные документы предприятия: Технологический регламент производства, Стандарт качества препарата и Инструкция по медицинскому применению. Получено решение администрации центра о клиническом применении радиофармпрепарата согласно Приказу Минздрава № 211-н. Регулярное изготовление РФП 6-[¹⁸F]-ФторДОФА для применения в центре ПЭТ НМИЦ им. В. А. Алмазова осуществляется с 2017 г, за это время выпущено более 30 серий препарата и обследовано более 80 пациентов, в том числе 28 детей с врожденным гиперинсулинизмом.

ПРОСТОЙ И ЭФФЕКТИВНЫЙ СИНТЕЗ [^{18}F]FET НА МОДУЛЕ GE TRACERLAB FX N PRO С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ НОВОГО МЕЖФАЗНОГО КАТАЛИЗАТОРА.

В.В. Орловская, О.С. Федорова, Р.Н. Красикова

ФГБУН «Институт Мозга Человека им. Н.П. Бехтеревой» РАН, Санкт-Петербург
e-mail: orlovskay@ihb.spb.ru

Введение *O*-(2-[^{18}F]fluoroethyl)-L-tyrosine ([^{18}F]FET) является важным радиотрейсером для ПЭТ-диагностики церебральных опухолей. Ожидается, что в ближайшие несколько лет число ПЭТ-исследований с [^{18}F]FET существенно возрастет ввиду его преимуществ перед L-[^{11}C -метил]метионином, таких как высокая специфичность и больший период полураспада фтора-18 (109.8 мин). Ранее¹ нами был разработан синтез [^{18}F]FET на основе реакции нуклеофильного радиофторирования хирального комплекса Ni^{II} алкилированного (*S*)-тирозинового основания Шиффа (Ni-(*S*)-BPB-(*S*)-Tyr-OCH₂-CH₂OTs (**I**)) активированным комплексом [^{18}F]фторида с межфазным катализатором (МФК) $\text{K}_{222}/\text{K}_2\text{CO}_3$. Радиохимический выход (РХВ) [^{18}F]FET составил 26% на модуле Scintomics Hotbox^{one} при времени синтеза 45 мин. В данной работе мы оптимизировали процесс ^{18}F -фторирования путем замены «классического» $\text{K}_{222}/\text{K}_2\text{CO}_3$ на новый МФК - тетрабутиламмоний тозилат (TBAOTs). Новый протокол синтеза был адаптирован к использованию на модуле GE TRACERlab FX N Pro.

Методы и материалы [^{18}F]Фторид элюировали с картриджа QMA carb раствором 5 мг TBAOTs в 2 мл EtOH. После испарения элюента добавляли раствор 2 мг **I** в 0.9 мл CH₃CN. Радиофторирование проводили при 100 °C в течение 5 минут с последующим испарением растворителя досуха. После гидролиза (0.5N HCl/EtOH, 125°C, 5 мин) доводили pH смеси до 9.0. Полученный раствор пропускали через фильтрующую колонку и три последовательно соединенных картриджа tC18 Light. [^{18}F]FET элюировали раствором 10 мл водного ацетата натрия (5 mM, pH 4) с 3% EtOH и далее пропускали через картридж CM Plus для удаления остаточного никеля.

Результаты Использование TBAOTs в качестве нейтрального МФК в синтезе [^{18}F]FET позволило добиться высокого РХВ (40.6±3.4%, n=5) при малом количестве предшественника – 2 мг. Кроме того, удалось исключить одну из трудоемких стадий радиохимического синтеза – азеотропной «сушки» [^{18}F]фторида благодаря хорошей растворимости TBAOTs в органических растворителях. В свою очередь это позволило упростить автоматизацию процесса на модуле GE TRACERlab FX N Pro и сократить время синтеза до 35 мин. [^{18}F]FET был получен с >99% радиохимической чистотой и 95-96% энантиомерной чистотой. Все параметры контроля качества соответствовали значениям, установленным Европейской фармакопеей.

Заключение Разработан простой и быстрый синтез [^{18}F]FET из **I** на модуле GE TRACERlab FX N Pro. Использование TBAOTs в качестве нового МФК для элюирования [^{18}F]фторида и последующего фторирования позволило добиться высокого РХВ продукта и сократить время синтеза. Данный МФК может быть использован в синтезе других РПП реакцией алифатического фторирования.

[1] Fedorova et al., J. Radioanal. Nucl. Chem. 2014: 301, 505-512.

Работа поддержана Российским Фондом Фундаментальных исследований (РФФИ №18-29-01015-мк).

НОВЫЙ МЕЖФАЗНЫЙ КАТАЛИЗАТОР ДЛЯ СИНТЕЗА РФП МЕТОДОМ АЛИФАТИЧЕСКОГО НУКЛЕОФИЛЬНОГО РАДИОФТОРИРОВАНИЯ

Д.О. Антуганов¹, В.В. Тимофеев¹, Р.Н. Красикова², О.С. Федорова², В.В. Орловская²

¹ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова», Санкт-Петербург

²ФГБУН «Институт Мозга Человека им. Н.П. Бехтеревой» РАН, Санкт-Петербург

e-mail: dmantuganov@gmail.com

Введение В синтезе большинства клинически значимых РФП для ПЭТ на основе фтора-18 используют реакцию алифатического нуклеофильного радиофторирования. [¹⁸F]Фторид, получаемый облучением водной мишени циклотрона, выделяют анионообменной хроматографией и элюируют раствором межфазного катализатора (МФК) - K₂₂₂/K₂CO₃ или тетрабутиламмоний гидрокарбоната (ТБАНCO₃). Использование таких «щелочных» МФК может привести к частичному разложению предшественника, образованию примесей, а также снижению радиохимической конверсии (РХК) за счет неконтролируемой сорбции [¹⁸F]фторида на стенках. В настоящей работе впервые предлагается использование в качестве МФК нейтрального тетрабутиламмоний *n*-толуолсульфоната (ТБАОТs). Это позволило кардинально снизить количество предшественника при сохранении высокой РХК. Кроме того, в отличие от «классических» МФК, ТБАОТs хорошо растворим в органических растворителях, что позволяет использовать его в процессах, не требующих классической азеотропной «сушки» [¹⁸F]фторида.

Методы [¹⁸F]Фторид, полученный облучением водной мишени циклотрона, пропускали через картридж QMA Light, кондиционированный 0.5 М NaHCO₃ и водой. Сорбент промывали 2 мл MeOH и [¹⁸F]фторид элюировали раствором 1 мг (2.5 мкмоль) ТБАОТs в 0.5 мл MeOH в противоположном направлении. Растворитель удаляли в токе сжатого воздуха (80°C, 3 мин). К полученному реакционноспособному комплексу добавляли раствор предшественника (0.4-2.5 мкмоль) в 1 мл MeCN, смесь нагревали при 100°C в течение 10 мин без перемешивания. РХК определяли методом радио-ТСХ.

Результаты Применение ТБАОТs в качестве нового МФК обеспечивает высокую эффективность элюирования [¹⁸F]фторида (>90%) и высокие значения РХК для ряда алифатических субстратов, при снижении количества предшественника в десять и более раз. Это позволяет минимизировать количество химических примесей в конечном продукте. Кроме того, такие известные алкилирующие агенты, как [¹⁸F]фторэтилтозилат, могут быть использованы в синтезе РФП без трудоемкой стадии дополнительной очистки.

№	Препарат	Прекурсор	m навески (стандартная), мг	m навески (данная работа), мг	РХК, % (n=3)
1	[¹⁸ F]Фторэтилтозилат	Этилен <i>para</i> -толуолсульфонат	10-15	0.19	85±2
2	[¹⁸ F]ФДГ	Трифлат маннозы	10-25	1.2	98±1
3	[¹⁸ F]ФМИЗО	NIТТР (ABX)	5-10	0.2	69±2
4	[¹⁸ F]ФЭТ	ТЕТ (ABX)	6-12	0.4	93±3
5	[¹⁸ F]Фтортигептадекановая кислота	FTHA (ABX)	2-4	0.2	12±3

Выводы Использование нового протокола и ТБАОТs в качестве МФК обеспечивает исключительно высокую эффективность радиофторирования алифатических субстратов при снижении количества предшественника в десятки раз, что в итоге позволяет снизить стоимость клинической дозы РФП для ПЭТ. Кроме того, исключение стадии азеотропной осушки дает преимущества в автоматизации.

ФОСФОРИЛСОДЕРЖАЩИЕ ПРОИЗВОДНЫЕ ЦИКЛЕНА В КАЧЕСТВЕ ПОТЕНЦИАЛЬНЫХ КОМПОНЕНТОВ РАДИОФАРМАПРЕПАРАТОВ

Р.Т. Барсамян¹, Г.С. Цебрикова², А.Б. Илюхин³, В.П. Соловьев², И.С. Иванова^{2,3},
Е.Н. Пятова^{2,3}, В.Е. Баулин^{2,4}, А.Ю. Цивадзе²

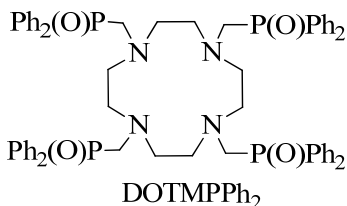
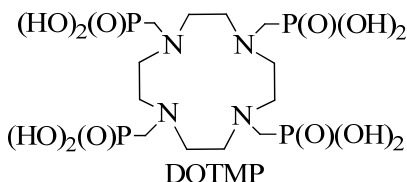
¹Российский технологический университет – МИРЭА
e-mail: romabarsamyan@gmail.com

²Институт физической химии и электрохимии им. А.Н. Фрумкина РАН, Москва

³Институт общей и неорганической химии им. Н.С. Курнакова РАН, Москва

⁴Институт физиологически активных веществ РАН, Черноголовка

Ранее нами были синтезированы водорастворимые цикленсодержащие фосфоновые кислоты с боковыми заместителями различной длины и определена остеотропность ряда радиофармпрепаратов ^{68}Ga на их основе [1]. В данной работе изучено комплексообразование Ga^{3+} с наиболее перспективным лигандом 1,4,7,10-тетраазациклододекан-1,4,7,10-тетракис (метиленфосфоновой кислотой) DOTMP методом потенциометрического титрования.



Впервые определены все 8 констант протонирования DOTMP и константы устойчивости комплекса Ga^{3+} с DOTMP. Полученная константа образования комплекса Ga^{3+} с депротонированным лигандом DOTMP ($\log K = 27.81$) больше соответствующей константы комплекса Ga^{3+} с наиболее используемым в радиофармацевтике лигандом DOTA ($\log K = 21.3$).

Для изучения особенностей координации фосфорилсодержащих азамacroциклических лигандов с катионами переходных металлов ранее нами был синтезирован 1,4,7,10-тетракис[(дифенилфосфорил)метил]-1,4,7,10-тетраазациклододекан DOTMPPh₂ [2]. В данной работе для исследования влияния природы аниона на строение комплексов переходных

металлов изучено взаимодействие DOTMPPh₂ с тиоцианатом, нитратом и гексафторфосфатом кобальта(II). Определены кристаллические структуры новых комплексов. На основании данных спектрофотометрических титрований получены константы устойчивости образующихся комплексов. Установленные закономерности комплексообразования нейтрального фосфорилированного циклена DOTMPPh₂ с катионами переходных металлов представляют интерес при дизайне его водорастворимых структурных аналогов (фосфоновых кислот) – потенциальных компонентов радиофармпрепаратов.

[1] Цебрикова и др., ЖОХ 2015:85(9), 1490-1498.

[2] Tsebrikova et al., Inorg.Chim.Acta 2018:478, 250-259.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ (гранты № 18-33-00685 и № 19-03-00262). Потенциометрические исследования выполнены за счет средств РНФ (грант № 19-13-00294).

ПЕРСПЕКТИВЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ РФЛП НА ОСНОВЕ АПТАМЕРОВ

А.В. Озерская, Е.А. Бадрин, К.В. Белугин, Н.Г. Чанчикова, Н.А. Токарев, С.А. Белкин,
А.С. Кичкайло

*ФГБУ ФСНКЦ ФМБА России, Красноярск, Россия
e-mail: ozerskaya_av@skc-fmba.ru*

Актуальность На сегодняшний день не существует универсальной технологии синтеза РФЛП на основе аптамеров, поэтому в ходе работы необходимо подобрать качественный и количественный состав реагентов для получения стабильного целевого продукта с высокой радиохимической чистотой. Для создания РФЛП на первом этапе были выбраны ДНК-аптамеры, высокоаффинные к асцитным клеткам карциномы Эрлиха.

Центр ядерной медицины ФГБУ ФСНКЦ ФМБА России функционирует с декабря 2014 г., здесь осуществляют исследования методом ПЭТ/КТ с помощью радиофармацевтических лекарственных препаратов, таких как ^{18}F -фтордезоксиглюкоза (ФДГ) для диагностики онкологических заболеваний, ^{11}C -метионин (для исследований опухолей головного мозга), ^{18}F -фторхолин, ^{18}F -PSMA-1007 (для исследований рака предстательной железы), ^{18}F -натрия фторид (для исследований костной ткани) и ^{13}N -аммония хлорид (для исследования перфузии миокарда). Также ^{18}F -дигидроксифенилаланин (^{18}F -ДОФА), который применяется в качестве диагностического средства для ПЭТ исследований нейроэндокринных и гломусных опухолей, феохромоцитомы, медуллярного рака щитовидной железы и болезни Паркинсона, синтез ^{68}Ga -PSMA-11 (диагностика рака предстательной железы) ^{68}Ga – DOTA-TATE (диагностика нейроэндокринных опухолей).

В настоящее время в Центре ядерной медицины ФСНКЦ ФМБА России ведется научно-исследовательская работа по теме «Синтез диагностических радиофармпрепаратов».

Целью данной работы является разработка новых РФЛП на основе аптамеров, специфически связывающихся только с опухолевыми клетками, что позволит выявить не только первичную опухоль, но и метастазы. В последнее время стала актуальной разработка способов специфической противоопухолевой терапии и диагностики на основе аптамеров.

Материал и методы Аптамеры – одноцепочечные ДНК- или РНК- олигонуклеотиды, которые благодаря своей уникальной пространственной конформации имеют высокую специфичность и сродство к заданным мишеням. В качестве радиоактивной метки был выбран ультракороткоживущий радионуклид с позитронным типом распада – ^{11}C ($T_{1/2}=20,38$ мин).

Синтез включает в себя стадию введения метки ^{11}C в молекулу ДНК-олигонуклеотида (ООО «АптаМир», г. Красноярск).

Результаты На основании выполняемых исследований были получены экспериментальные образцы радиофармпрепаратов на основе аптамера в количестве, достаточном для выполнения последующих исследований. Дальнейшим этапом будет разработка методов очистки готового препарата и технологической схемы приготовления лекарственной формы, подбор аналитических методик для проведения контроля его качества, проведение испытаний функциональной пригодности препарата на асцитных клетках карциномы Эрлиха.

КОМПЛЕКСЫ СКАНДИЯ С КОНЬЮГАТАМИ ДОТА-ТЕТРАПЕПТИД И ДОТА-ПЕНТАПЕПТИД

Н.А. Титченко^{1,2}, А.О. Якушева², Б.В. Егорова², В.Н. Осипов³, Д.С. Хачатрян⁴,
Д.В. Авдеев⁵, С.Н. Калмыков²

¹РХТУ имени Д.И. Менделеева, Москва, e-mail: nikolaytitchenko@yandex.ru

²МГУ имени М.В. Ломоносова, Москва

³ФГБУ НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России, Москва

⁴НИЦ «Курчатовский институт» - ИРЕА, Москва

⁵НМИЦ кардиологии Минздрава России, Москва

Радиофармацевтические лекарственные препараты (РФЛП) 3-его поколения обеспечивают целевую доставку радионуклида к клеткам-мишеням благодаря наличию в своём составе селективного вектора. Связь вектора с радионуклидом обеспечивается через хелатор и линкер. В данной работе исследовались комплексы скандия с конъюгатами ДОТА-тетрапептид и ДОТА-пентапептид в качестве потенциальных РФЛП. Вектором в данных комплексах служат короткие пептиды: P1 — Phe-D-Trp-Lys-Thr(OMe) и P2 — Thz(R)-Phe-D-Trp-Lys-Thr(OMe). Предполагается, что специфичность к соматостатиновым рецепторам будет обеспечена за счёт наличия в данных пептидах последовательности аминокислот Phe-D-Trp-Lys-Thr, которая является ключевой для узнавания гормона соматостатина.

Среди изотопов скандия для ядерной медицины наибольший интерес представляют ⁴⁴Sc(β^+) и ⁴⁷Sc(β^-). При их совместном использовании в РФЛП открывается возможность проведения тераностики раковых заболеваний. В данной работе использовался ⁴⁴Sc, полученный с помощью генератора ⁴⁴Ti/⁴⁴Sc на основе анионообменной смолы TEVA.

Был проведён подбор условий для анализа исследуемых комплексов методом тонкослойной хроматографии. Анализ полученных хроматограмм с помощью автордиографии показал, что для разделения пятен свободного Sc³⁺ и Sc-DOTA-пептид оптимальным является использование целлюлозы в качестве неподвижной фазы и 0,01 М ЭДТА в качестве элюента.

Были подобраны оптимальные условия синтеза комплексов в зависимости от концентрации конъюгата, температуры, pH среды и продолжительности синтеза. Синтез Sc-DOTA-P1 со степенью мечения 95(±5)% проводили в течение 20-30 мин при c(DOTA-P1)=0,05 mM, pH=4, T=90°C. Для Sc-DOTA-P2 оптимальные условия – c(DOTA-P2)=0,1 mM, pH=4, T=90°C в течение 1 часа, степень мечения составила 93(±5)%.

Была показана устойчивость полученных комплексов в биологических средах: в 10-кратном избытке сыворотки, в изотоническом растворе и в присутствии биогенных катионов (Cu²⁺, Zn²⁺, Ca²⁺, Mg²⁺, Fe³⁺). Результаты представлены в таблице 1.

Таблица 1. Устойчивость комплексов в биологических средах

среда	сыворотка	NaCl 0,9%	Cu ²⁺	Zn ²⁺	Ca ²⁺	Mg ²⁺	Fe ³⁺
t			240 мин			60 мин	
Sc-DOTA-P1	91%	95%	98%	98%	97%	96%	90%
Sc-DOTA-P2	94%	97%	93%	93%	94%	93%	88%

Работа выполнена при поддержке РФФИ, проект №18-03-00891.

ДИАГНОСТИКА ИСКУССТВЕННЫХ ПРОТЕЗОВ КЛАПАНА СЕРДЦА С ПОМОЩЬЮ МЕЧЕННЫХ ТРИТИЕМ СОЕДИНЕНИЙ

М.Г. Чернышева¹, И.С. Чашин², В.Г. Васильев², Г.А. Бадун¹, Н.П. Бакулева³

¹МГУ имени М.В. Ломоносова, Москва

²ИНЭОС РАН, Москва

³НМИЦ ССХ им. А.Н. Бакулева

e-mail: chernysheva@radio.chem.msu.ru

При создании протезов клапанов сердца особое внимание уделяется биологическим материалам, поскольку они обладают сходными с исходным клапаном физико-химическими свойствами поверхности, а, следовательно, снижают разрушение эритроцитов и не требуют постоянного применения антикоагулянтов. Однако существенный недостаток биологической ткани – небольшой срок службы. Для снижения кальциноза используют маскирование свободных альдегидных групп на поверхности ксеноткани хитозаном. В докладе будет представлен обзор работ, в которых для анализа модификаторов ксеноткани бычьего перикарда использовали меченные тритием соединения.

Эффективным способом нанесения хитозанового покрытия на коллагенсодержащую матрицу является сорбция из угольной кислоты под давлением. Для определения количества нанесенного хитозана при разных условиях (давление, время), а также устойчивости образующегося покрытия *in vivo* использовали меченный тритием хитозан, полученный с помощью метода термической активации трития. После проведения осаждения из угольной кислоты под давлением [³H]хитозана на коллагенсодержащие матрицы их высушивали, растворяли в азотной кислоте и измеряли радиоактивность полученного раствора с помощью жидкостного сцинтилляционного счета. Показано, что наибольшее насыщение материала хитозаном происходит при давлении 30 МПа, а дальнейшее повышение внешнего давления приводит к выталкиванию полимера за счет всестороннего сжатия стенок пор коллагенсодержащей матрицы.

Для исследования устойчивости хитозанового покрытия *in vivo* коллагеновые матрицы с нанесенным [³H]хитозаном вводили под кожу крысам, извлекали по истечении 4 месяцев и измеряли остаточное содержание хитозана. Показана устойчивость хитозанового покрытия до 97 %.

Для улучшения механических свойств бычьего перикарда на его поверхность предлагается нанести наноалмазы из водной суспензии. Для определения количества наноалмазов, сорбировавшегося на коллагеновую матрицу, использовали меченные тритием наноалмазы. Как и в случае с хитозаном, матрицы с нанесенным наноалмазом растворяли в азотной кислоте и измеряли радиоактивность полученного раствора. Адсорбция наноалмазов составила около 4 мг/г ткани; сканирующая электронная микроскопия показала равномерное покрытие матриц наноалмазами. Модификация поверхности коллагеновой ткани наноалмазами приводит к увеличению прочности ткани на разрыв и не препятствует адсорбции хитозана на этой ткани под давлением из угольной кислоты.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ (17-03-00985-а, 17-03-00362-а, 18-33-20147-мол_а_вед).

КОНЬЮГАТЫ КОРОТКИХ АНАЛОГОВ СОМАТОСТАТИНА: КОМПЛЕКСООБРАЗОВАНИЕ И СВЯЗЫВАНИЕ С РЕЦЕПТОРОМ

А.О. Якушева¹, Б.В. Егорова¹, Е.В. Матазова¹, Н.А. Титченко², В.Н. Осипов³,
Д.С. Хачатрян⁴, Д.В. Авдеев⁵, С.Н. Калмыков¹

¹МГУ имени М.В. Ломоносова, Москва, e-mail: angie.chem.msu@gmail.com

²Российский химико-технологический университет имени Д.И. Менделеева, Москва

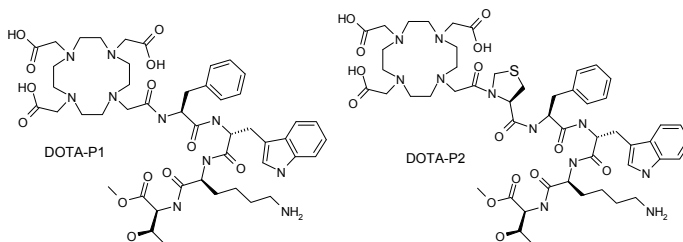
³ФГБУ НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России, Москва

⁴НИЦ «Курчатовский институт» - ИРЕА, Москва

⁵НМИЦ кардиологии Минздрава России, Москва

Нейроэндокринные опухоли характеризуются повышенной экспрессией соматостатиновых рецепторов на своей поверхности. Для лечения данных заболеваний широко используются пептидные аналоги гормона соматостатина. Недостаток пептидных гормонов – их быстрый гидролиз под действием протеинкиназ, поэтому разработка более коротких аналогов соматостатина представляется актуальной задачей.

Целью данной работы является получение и оценка перспективности использования конъюгатов меченых коротких пептидов DOTA-P1 и DOTA-P2 как потенциальных радиофармпрепаратов (РФП):



Были получены комплексы исследуемых конъюгатов с радионуклидами ²⁰⁷Bi, ¹⁵²Eu, ⁴⁴Sc, ⁹⁰Y и определены оптимальные параметры мечения (таблица 1). Все комплексы M-DOTA-P устойчивы в физиологическом растворе, в присутствии сывороточных белков и биогенных катионов (Ca²⁺, Mg²⁺, Cu²⁺, Zn²⁺, Fe³⁺).

Таблица 1. Оптимальные параметры мечения DOTA-P1 и DOTA-P2.

M ³⁺	DOTA-P1	DOTA-P2
Bi ³⁺ /Eu ³⁺	1·10 ⁻⁴ M, pH 8,0-8,4; 90°C, 20-30 мин	1·10 ⁻⁴ M, pH 8,0-8,4; 37°C, 4 д
Sc ³⁺	5·10 ⁻⁵ M, pH 4,0-4,5; 90°C, 20-30 мин	1·10 ⁻⁴ M, pH 4,0-4,5; 90°C, 60 мин
Y ³⁺	1·10 ⁻⁴ M, pH 6,4-8,4; 90°C, 20-30 мин	1·10 ⁻⁴ M, pH 3,9-4,1; 90°C, 10-20 мин

Сродство исследуемых тетра- (P1) и пентапептида (P2) к рецепторам соматостатина оценивалось с помощью расчетных методов: гомологического моделирования и молекулярного докинга. Были получены энергии связи пептид-рецептор, а также определены ключевые аминокислоты в составе рецептора, ответственные за связывание.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ, проект №18-03-00891.

**ПРОИЗВОДСТВО РАДИОНУКЛИДОВ И
ПРЕДШЕСТВЕННИКОВ ДЛЯ ЯДЕРНОЙ МЕДИЦИНЫ**

ГЕНЕРАТОР $^{227}\text{Th}/^{223}\text{Ra}$ ДЛЯ ПОЛУЧЕНИЯ ПРЕПАРАТА $^{223}\text{RaCl}_2$

И.Л. Буткалюк, П.С. Буткалюк, А.С. Куприянов

АО «ГНЦ НИИАР», Димитровград, e-mail: orip@ntiar.ru

Альфа-эмиттеры медицинского назначения считаются перспективным методом лечения рассеянных и метастазирующих заболеваний. Препараты на основе ^{213}Bi , ^{225}Ac проходят лабораторные и клинические испытания. Препарат $^{223}\text{RaCl}_2$ успешно применяется для паллиативной терапии костных метастазов и выпускается фирмой Байер под коммерческим названием «Xofigo».

В АО "ГНЦ НИИАР" проводится облучение опытных мишеней с миллиграммовыми количествами ^{226}Ra с целью накопления полезных продуктов активации радия, являющихся материнскими для ^{213}Bi , ^{225}Ac , ^{223}Ra . Получены опытные партии препаратов ^{227}Ac , ^{223}Ra , ^{228}Th и определены их характеристики.

Одной из важнейших характеристик препарата ^{223}Ra является содержание примесей долгоживущего альфа-излучателя ^{227}Ac . При этом прямое измерение методами альфа, бета или гамма-спектрометрии не позволяет достигнуть требуемых пределов обнаружения.

В АО "ГНЦ НИИАР" для контроля содержания долгоживущих примесей от каждой партии отбирается аликвота с активностью от 10^7 до 10^8 Бк. Химическое выделение примесей проводится сорбцией изотопов радия на сильнокислом катионите BioRad AG-50x8 в присутствии ЭДТУ в ацетатно-аммиачном буферном растворе с pH от 4,5 до 6,0. Достигнутые пределы обнаружения долгоживущих примесей составляют $\sim 10^{-5}\%$ от активности изотопов радия, что достаточно для их применения в ядерной медицине.

^{223}Ra является короткоживущим изотопом и одним из способов снижения его себестоимости является установка генератора непосредственно в клинику. Но генератор $^{227}\text{Ac}/^{223}\text{Ra}$ имеет ряд недостатков: ухудшение условий разделения ^{223}Ra и ^{227}Ac из-за высокой и длительной радиационной нагрузки, невозможность определения следов ^{227}Ac в ^{223}Ra в условиях клиники. Кроме того, отработавшие ресурс генераторы являются ВАО или САО, значит, их захоронение является дорогостоящим и трудоемким процессом.

Наше предложение о генерировании ^{223}Ra через промежуточный ^{227}Th имеет существенные преимущества: отработавший ресурс генераторы являются НАО, нет необходимости в определении ^{227}Ac в препарате радия непосредственно в клинике, достаточно провести определение активности в препарате ^{227}Th в лабораторных условиях при поставке генератора. Расчетный срок службы таких генераторов составляет 2,5 – 3 месяца. После этого картридж с ^{227}Th может быть заменен на новый. За это время радиационные эффекты не успеют значительно ухудшить характеристики генератора. В докладе будут представлены экспериментальные данные по химическому выделению ^{223}Ra из препарата ^{227}Th методом анионного обмена на сорбенте BioRad AG-1x8 из растворов азотной кислоты высокой концентрации.

ОПЫТ ПЕРВОГО ГОДА ЭКСПЛУАТАЦИИ ЦИКЛОТРОНА CYCLONE-30

В.И. Фетцов, А.Р. Борисенко

*РГП на ПХВ Институт ядерной физики, Алматы, Казахстан
e-mail: ilimpiq@gmail.com*

В 2016 году в Институте ядерной физики был введен в эксплуатацию Корпус производства радиофармпрепаратов. Корпус оснащен современным оборудованием и специализированными помещениями для производства радиофармпрепаратов (РФП): циклотрон, производственная зона «чистых помещений» с «горячими» камерами, выполненная в соответствии с требованиями GMP, зоны хранения, упаковки готовых РФП. В корпусе установлены современные системы кондиционирования воздуха, радиационного контроля, система сбора жидких радиоактивных отходов и др.

Базовой установкой корпуса является циклотрон производства компании ИВА (Бельгия) Cyclone-30. Это изохронный циклотрон с регулируемой энергией протонов от 15 до 30 МэВ и возможностью работы на двух каналах одновременно. Данная установка включает в себя четыре канала для вывода пучка протонов, на концах трех из которых установлены твердотельные мишенные станции. Твердотельные мишенные станции оснащены системой транспортировки мишеней (пневмопочтой), что значительно облегчает доставку облученных мишеней для дальнейшей переработки. Также имеется одна жидкостная мишенная станция, с двумя мишенями малого и большого объемов, для получения изотопа ^{18}F путем облучения воды, обогащенной изотопом ^{18}O , которая после облучения транспортируется по трубкам в «горячие» камеры Корпуса производства радиофармпрепаратов для дальнейшей переработки.

В процессе пуско-наладочных работ ускорителя была проведена «радиография», т.е. визуализация распределения пучка протонов по поверхности твердотельной мишени. Также было проведено тестовое облучение твердотельной и жидкостной мишени с рекомендуемыми поставщиком параметрами.

В течение 2017-18 годов был проведен комплекс тестовых работ по облучению твердотельных и жидкостных мишеней. Приоритетным направлением работ было облучение жидкостных мишеней с целью наработки изотопа ^{18}F , отладка производственного цикла препарата «Фтордезоксиглюкоза, меченная изотопом ^{18}F ». В докладе представлены основные результаты работ.

ПРИГОТОВЛЕНИЕ РАСТВОРОВ ^{89}Zr ДЛЯ РАДИОФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ ЦЕЛЕЙ: ВЗАИМОСВЯЗЬ МЕЖДУ СОСТАВОМ, РАДИОХИМИЧЕСКОЙ ЧИСТОТОЙ, СТАБИЛЬНОСТЬЮ И БИОРАСПРЕДЕЛЕНИЕМ

А.А. Ларенков, В.Б. Бубенщиков, А.Г. Макичан, М.В. Жукова, Г.Е. Кодина

ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А. И. Бурназяна ФМБА России, Москва

e-mail: anton.larenkov@gmail.com

Целью данного исследования является разработка удобной методики приготовления [^{89}Zr]циркония в форме физиологически приемлемого раствора, не содержащего оксалатов и подходящего для проведения реакции мечения. Другой целью была разработка адекватной процедуры контроля качества и сравнение с наиболее часто используемыми методами анализа.

Ранее нами была разработана удобная методика получения изотонического (0,115 М оксалат) раствора оксалата [^{89}Zr]циркония, пригодного для проведения реакции мечения [1]. Из-за возможного влияния оксалат-ионов на процесс мечения нами был разработан новый метод с применением раствора цитрата натрия и смолы Chelex-100. Данный метод позволяет получать ^{89}Zr в 0,1-1,0 М растворах цитрата натрия с высоким выходом ($\geq 95\%$). Растворы стабильны не менее 10 дней, их pH 5-7.

Полученные новым методом растворы были успешно использованы для получения меченных ^{89}Zr -ДФО-соединений с высокой радиохимической чистотой. Наши данные показывают, что цитрат-анион образует более слабый комплекс с [^{89}Zr]цирконием, чем оксалат. Поэтому мы предполагаем, что цитрат будет в меньшей степени мешать последующему процессу мечения целевых соединений для получения различных радиофармпрепаратов.

Было обнаружено, что в некоторых случаях ранее описанный метод анализа не отражает истинное содержание [^{89}Zr]циркония в несвязанной «активной» форме. Был разработан адекватный метод анализа. Используя этот метод, мы провели сравнение безоксалатного метода с другими, наиболее часто используемыми. Результаты экспериментов будут представлены в докладе.

Была разработана удобная методика приготовления [^{89}Zr]циркония в форме физиологически приемлемого раствора, не содержащего оксалатов, пригодного для связывания с векторными молекулами для получения радиофармпрепаратов. Была разработана адекватная процедура контроля качества. В ходе этого исследования были обнаружены новые особенности хроматографического поведения [^{89}Zr]циркония. Эти новые данные очень важны для понимания химического состава радиофармацевтических препаратов [^{89}Zr]циркония.

[1] Larenkov et al., Eur J Nucl Med Mol Imaging 2018;45(Suppl 1), S666.

Работа выполнена при финансовой поддержке Министерства образования и науки Российской Федерации - Госконтракт №14.N08.11.0162.

ВЫДЕЛЕНИЕ ПРОТАКТИНИЯ ИЗ ОБЛУЧЕННОЙ ТОРИЕВОЙ МИШЕНИ И ПОДХОДЫ К $^{230}\text{Pa}/^{230}\text{U}/^{226}\text{Th}$ ГЕНЕРАТОРУ

Е.В. Лапшина, А.Н. Васильев, Б.Л. Жуйков, С.В. Ермолаев

Институт ядерных исследований РАН, Москва, Троицк, Россия, e-mail: lapshina@inr.ru

Таргетная альфа-терапия имеет значительные преимущества в лечении ряда онкологических заболеваний, поскольку из-за высокой передачи энергии на единицу длины пробега частицы в ткани альфа-частицы более эффективны в разрушении опухолевых клеток, чем бета-частицы. ^{230}U ($T_{1/2}=20,8$ дней) накапливается в цепочке распада ^{230}Pa и является перспективным альфа-эмиттером благодаря испусканию пяти альфа-частиц с общей энергией 33,5 МэВ.

Перспективным способом получения $^{230}\text{Pa}/^{230}\text{U}$ является облучение природного тория протонами средних энергий. Кюриевые количества ^{230}Pa можно получить за 7-10 дней облучения тория на ускорителе протонов Института ядерных исследований РАН. При этом одновременно с ^{230}Pa образуются и другие альфа-эмиттеры, в том числе ^{225}Ac и ^{223}Ra , которые уже находят широкое применение в ядерной медицине.

После растворения облученной ториевой мишени в 6 М азотной кислоте с добавлением каталитических количеств плавиковой кислоты Pa выделяли путем жидкость-жидкостной экстракции октанолом-1 в додекане. Из водной фазы после экстракции могут быть выделены ^{225}Ac и ^{223}Ra согласно разработанной ранее методике [1, 2]. Макроколичества тория экстрагировали ди(2-этилгексил)фосфорной кислотой (Д2ЭГФК) в толуоле. Органическую фракцию оставляли для накопления ^{223}Ra из ^{227}Th . Из водной фазы ^{225}Ac и ^{223}Ra выделяли и доочищали с использованием экстракционно-хроматографических смол. После реэкстракции из октанола-1 ^{230}Pa доочищали на силикагеле с использованием растворов щавелевой кислоты различной концентрации. До 85% ^{230}Pa с радионуклидной чистотой >99% было выделено и использовано для накопления ^{230}U .

Основываясь на литературных данных по коэффициентам распределения для ^{230}Pa , ^{230}U и ^{226}Th , были выбраны два сорбента для генераторного получения ^{226}Th : анионообменная смола AG-1x8 и экстракционно-хроматографическая смола на основе соли четвертичного аммониевого основания (TEVA Resin, Triskem). Раствор 9 М HCl, содержащий материнский ^{230}Pa и находящиеся с ним в равновесии ^{230}U и ^{226}Th пропускали через колонку, заполненную AG-1x8 или TEVA Resin. В этих условиях ^{230}Pa и ^{230}U сорбируются, а ^{226}Th вымывается с выходом до 90%. Изучены факторы, влияющие на эффективность элюирования ^{226}Th и степень очистки от материнских радионуклидов ^{230}Pa и ^{230}U .

[1] Aliev et al., Solvent Extraction and Ion Exchange 2014:32, 468-477.

[2] Vasiliev et al., Radiochimica Acta 2016:104(8), 539-547.

ХРОМАТОГРАФИЧЕСКИЕ ГЕНЕРАТОРНЫЕ СИСТЕМЫ $^{225}\text{Ac}/^{213}\text{Bi}$

А.Н. Васильев¹, С.В. Ермолаев¹, Е.В. Лапшина¹, Н.Д. Бетенеков², Б.Л. Жуikov¹

¹Институт ядерных исследований РАН, Москва, Троицк, e-mail: vasiliev@inr.ru

²Уральский федеральный университет им. Б.Н. Ельцина, Екатеринбург

Среди альфа-эмиттеров, пригодных для использования в терапии, ^{225}Ac (9,9 сут) и дочерний ^{213}Bi (46 мин) являются наиболее перспективными. Клинические испытания подтверждают высокую эффективность и более низкую токсичность радиофармацевтических препаратов с этими радионуклидами, по сравнению с их аналогами, содержащими бета-эмиттеры. В ИИЯ РАН с участием МГУ им. М.В. Ломоносова и НИФХИ им. Л.Я. Карпова была разработана технология производства ^{225}Ac путем облучения металлического ^{232}Th протонами средних энергий (более 1 Ки за 10 суток облучения), включающая процедуру химического выделения и очистки продукта. Полученный таким образом ^{225}Ac содержит примесь долгоживущего ^{227}Ac (21,7 лет), около 0,1% от ^{225}Ac на конец облучения, поэтому прямое медицинское использование полученного таким способом ^{225}Ac является проблематичным. Тем не менее, ^{225}Ac с примесью ^{227}Ac может быть использован в $^{225}\text{Ac}/^{213}\text{Bi}$ генераторе.

Предложенные ранее $^{225}\text{Ac}/^{213}\text{Bi}$ генераторные системы на основе ионообменных (AG MP-50, AG 1, BioRad) и экстракционно-хроматографических смол (Actinide Resin, UTEVA Resin, Triskem Int.) могут быть разделены на три группы:

1. «Прямые» генераторы, в которых ^{225}Ac прочно удерживается сорбентом, а дочерний ^{213}Bi элюируют различными комплексообразователями. Такой генератор на основе катионообменного макропористого сорбента AG MP-50 разрабатывался в России и за рубежом и обычно используется в клинических испытаниях.

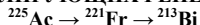
2. «Прямые» генераторы, в которых ^{225}Ac удерживается сорбентом, а ^{213}Bi накапливается вне сорбента благодаря отделению и распаду короткоживущего ^{221}Fr (4,9 мин), и затем концентрируется на второй колонке. Генераторы этого типа разрабатываются в ИИЯ РАН.

3. «Обратные» генераторы, в которых ^{213}Bi периодически отделяют из исходного $^{225}\text{Ac}/^{213}\text{Bi}$ раствора, пропуская его через колонку, а ^{225}Ac остается в растворе. Система так называемых «мультиколоночных селективных инверсионных генераторов» (МСИГ) разработана в США. Генератор этого типа на основе неорганических гидроксидных сорбентов также разрабатывается в ИИЯ РАН.

«Прямой» генератор наиболее удобен для автоматизации и клинического использования. Однако в случае наличия примеси ^{227}Ac возникает проблема, связанная с содержанием продуктов его распада в элюате. Генераторы 2-го и 3-го типа, разработанные в ИИЯ РАН, позволяют получить ^{213}Bi высокой радионуклидной и химической чистоты. В некоторых случаях (например, при терапии глиомы) возможно медицинское применение препаратов с высокими активностями ^{213}Bi . Исходная активность ^{225}Ac в генераторе ограничена радиационной устойчивостью используемых сорбентов. Поскольку разработанная технология получения ^{225}Ac позволяет увеличить активность ^{213}Bi , вводимую пациенту (максимально допустимая доза ^{213}Bi – 160 мКи), радиационная и радиолитическая нагрузка на сорбент возрастет. В этом случае генераторы последних двух типов получают дополнительное преимущество.

Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда (проект №17-73-10465).

РАЗРАБОТКА ЦИРКУЛИРУЮЩИХ ГЕНЕРАТОРНЫХ СИСТЕМ



С.В. Ермолаев, А.К. Скасырская

Институт ядерных исследований РАН, Москва, e-mail: ermolaev@inr.ru

Среди α -излучающих радионуклидов, потенциально применимых в направленной («таргетной») терапии различных форм рака, особое внимание привлекают ^{225}Ac ($T_{1/2}=9.9$ дн.) и продукт его распада ^{213}Bi ($T_{1/2}=46$ мин.). Перспективный способ получения ^{225}Ac разработан в Институте ядерных исследований РАН (ИЯИ РАН), состоящий в облучении протонами металлического тория. За один производственный цикл, включающий 10 дней облучения ториевой мишени на линейном ускорителе ИЯИ РАН и 10 дней выдержки и переработки мишени, возможно получить более 1 Ки ^{225}Ac на момент потребления. Получаемый ^{225}Ac содержит около 0,2% долгоживущего изотопа ^{227}Ac ($T_{1/2}=21.8$ лет), что не препятствует его использованию в качестве материнского радионуклида в $^{225}\text{Ac}/^{213}\text{Bi}$ генераторе.

В настоящее время распространены генераторы, в которых материнский ^{225}Ac ($T_{1/2}=10$ дн.) удерживается органической катионообменной смолой AG MP-50, а образующийся из него ^{213}Bi извлекают йодид-содержащим раствором. Поскольку ^{225}Ac распадается в ^{213}Bi через ^{221}Fr ($T_{1/2} = 4.9$ мин), нами разработаны две генераторные системы, в которых ^{213}Bi получают с помощью непрерывного отделения и распада промежуточного ^{221}Fr .

Первая система состоит из двух колонок, разделенных промежуточным сосудом. Обе колонки заполнены экстракционно-хроматографической смолой Actinide Resin, экстрагент – бис(2-этилгексил)метандифосфоновая кислота (TrisKem Int.). Из первой колонки, содержащей ^{225}Ac , вымывают ^{221}Fr разбавленными растворами минеральных кислот (HCl , HNO_3 , HClO_4). Элюат поступает в промежуточный сосуд объемом 5-10 мл для распада ^{221}Fr в ^{213}Bi и далее – на вторую колонку, где ^{213}Bi концентрируется. Раствор после второй колонки направляется на вход первой колонки, образуя замкнутый контур.

Во второй системе две колонки непосредственно соединены друг с другом. На первой колонке с Actinide Resin адсорбирован ^{225}Ac , а вторая колонка заполнена композитным сорбентом, содержащим ферроцианид никеля-калия. Испытаны сорбенты двух типов: в первом селективный компонент внедрен в гранулы полиакрилонитрила (KNiFC-PAN производства TrisKem), во втором – нанесен на поверхность частиц гидроксида циркония (сорбент T-35 производства компании «Термоксид», Россия). ^{221}Fr , вымываемый из первой колонки нейтральным раствором NH_4Cl , удерживается на второй колонке, где он распадается, а ^{213}Bi в свою очередь концентрируется. Раствор после второй колонки также направляется на вход первой колонки.

Спустя ~4 часа в обеих циркулирующих системах достигается состояние, когда ^{213}Bi находится в равновесии с ^{225}Ac , но пространственно от него отделен. Когда необходимо, ^{213}Bi извлекают за 2-3 минуты из второй колонки небольшим объемом раствора 1 М HCl . Средняя эффективность элюирования ^{213}Bi в течение месяца составила: 75-80% для первой схемы и >90% для второй. ^{213}Bi , полученный по первой схеме, использовали для мечения различных соединений и проведения предварительных биологических испытаний в МРНЦ им. А.Ф. Цыба (филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, г. Обнинск).

СОРБИЦИОННЫЙ МЕТОД ПОЛУЧЕНИЯ ПРЕПАРАТА ИТТРИЙ-90 ВЫСОКОЙ СТЕПЕНИ ЧИСТОТЫ

В.В. Милютин¹, Н.А. Некрасова¹, Д.А. Кондруцкий²

¹ФГБУН Институт физической химии и электрохимии им. А.Н. Фрумкина РАН
(ИФХЭ РАН), Москва

²АО «Аксион – Редкие и Драгоценные Металлы», Пермь
e-mail: vmilyutin@mail.ru

При получении радиофармпрепаратов на основе ^{90}Y методом экстракции с использованием Д2ЭГФК получают азотнокислый резэкстракт, содержащий ^{90}Y и химические примеси – продукты коррозии конструкционных материалов (Fe, Cr, Ni, Al, Pb и др.).

Для глубокой доочистки ^{90}Y от вышеперечисленных примесей предлагается сорбционная технология, состоящая из следующих стадий: 1) сорбция ^{90}Y из резэкстракта (5 М HNO_3) на твердом экстрагенте на основе дигликолямида (ДГА). При этом ^{90}Y количественно задерживается на колонке, а основная часть ^{90}Sr и химических примесей проходит в фильтрат; 2) промывка колонки с сорбентом 3 М HCl для удаления азотной кислоты и остаточных количеств примесей; 3) элюирование ^{90}Y разбавленной HCl . Полученный раствор содержит только ^{90}Y без посторонних примесей и может быть использован для получения готовой формы препарата ^{90}Y без дополнительной очистки и упаривания раствора. Общее время проведения операции сорбционной очистки – 5-6 часов.

Также нами предложена сорбционная технология разделения пары ^{90}Sr - ^{90}Y с дальнейшей глубокой очисткой ^{90}Y от примесей без использования экстракции. Технология состоит из следующих стадий: 1) пропускание исходного слабокислого раствора, содержащего равновесную смесь ^{90}Sr - ^{90}Y через колонку, заполненную фосфорсодержащим катионитом. В этих условиях ^{90}Y количественно задерживается на колонке, а основная часть ^{90}Sr проходит в фильтрат; 2) промывка колонки, разбавленной соляной кислотой; 3) одновременное элюирование ^{90}Y 3-5 М HCl с катионита и его селективная сорбция на второй колонке, заполненной твердым экстрагентом на основе ДГА; 4) промывка колонки с ДГА 3 М HCl для удаления примесей; 5) Элюирование ^{90}Y из колонки с ДГА, разбавленной HCl . Общее время проведения операций сорбционной очистки – 9-10 часов.

Для проверки предлагаемой технологии были проведены эксперименты с использованием модельных растворов, содержащих стабильный стронций и равновесную пару ^{90}Sr - ^{90}Y . Полученные результаты показали высокую радиохимическую чистоту полученного препарата ^{90}Y . Коэффициент очистки от ^{90}Sr составил не менее $2,5 \cdot 10^3$. Коэффициенты очистки от химических примесей (Fe, Cr, Ni, Mn, Zr, Pb) составили 40-300.

Предлагаемая сорбционная технология основана на использовании недорогих коммерчески доступных сорбентов российского производства, не требует сложного аппаратного оформления и, по сравнению с экстракционной технологией, является значительно более простой и доступной.

РАДИАЦИОННАЯ СТОЙКОСТЬ СОРБЕНТОВ В МЕДИЦИНСКИХ ГЕНЕРАТОРАХ $^{225}\text{Ac}/^{213}\text{Bi}$

В.А. Зобнин¹, А.Н. Васильев^{1,2}, В.М. Чудаков²

¹Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова, химический факультет, Москва, e-mail: vladislav-zobnin@yandex.ru

²Институт ядерных исследований РАН, Москва, Троицк

Альфа-излучающие радионуклиды (альфа-эмиттеры) применяются для получения на их основе радиофармпрепаратов, что обусловлено свойствами α -частиц. Высокая линейная передача энергии и небольшой пробег в биологических тканях α -частиц в сравнении с β -частицами позволяет эффективно уничтожать отдельные клетки различных по своему характеру новообразований и их скопления, не повреждая здоровые ткани. Одними из наиболее перспективных альфа-эмиттеров являются ^{225}Ac (9,9 сут.) и ^{213}Bi (45,6 мин.).

^{213}Bi удобно получать с помощью изотопных генераторов $^{225}\text{Ac}/^{213}\text{Bi}$, учитывая малый период полураспада последнего. В литературе встречается несколько различных схем $^{225}\text{Ac}/^{213}\text{Bi}$ генератора, «прямого» и «обратного» типов. Загружаемая активность ^{225}Ac пока ограничена возможностями производства, но разработанная в ИЯИ РАН г. Троицк технология получения больших активностей ^{225}Ac облучением природного тория протонами средних энергий, позволяет существенно увеличить активность получаемого ^{213}Bi . С ростом активности растут и радиационные и радиолитические нагрузки на сорбент, поэтому обоснованным является вопрос радиационной стойкости таких сорбентов.

Изучено влияние ионизирующего излучения на экспериментально определявшиеся значения коэффициента удерживания (k') и емкости исследованных сорбентов, на основании чего, в рамках настоящей работы, оценивалась их относительная радиационная стойкость. В качестве объектов исследования были выбраны сорбенты UTEVA Resin, Actinide Resin (Triskem Int.) и AG 50 (BioRad), уже использующиеся в существующих генераторах, описанных в литературе, а также Sr Resin, DGA Resin и TRU Resin (Triskem Int.), используемые при выделении актиния из облученного протонами тория.

Облучение проводили на линейном ускорителе электронов УЭЛВ-10-10-С-70 ($E_e = 7$ МэВ) в Институте физической химии и электрохимии РАН (Москва). Поглощенная доза излучения составляла от 0,3÷2 МГр, также образец с каждым из исследованных сорбентов выдерживали в соответствующем растворе кислоты в течение 2-х месяцев для изучения химической устойчивости. Значения коэффициента удерживания и емкость сорбента определяли методом радиоактивных индикаторов, для чего использовали растворы радионуклида с носителем (емкость сорбента) и без носителя (k'). Результаты эксперимента контролировались методом гамма-спектрометрии.

Результаты настоящей работы актуальны при использовании рассмотренных сорбентов в условиях радиационного воздействия, характеризующегося высокой мощностью дозы, и, в частности, будут учитываться при разработке $^{225}\text{Ac}/^{213}\text{Bi}$ генераторной системы. Кроме того, результаты работы могут представлять интерес для радиационного материаловедения.

Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда (проект №17-73-10465).

РАЗРАБОТКА ТЕХНОЛОГИИ ПОЛУЧЕНИЯ РАСТВОРОВ ^{89}Zr -ЦИТРАТА КАК АКТИВНОЙ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ СУБСТАНЦИИ

В.Б. Бубенщиков, А.Г. Макичан, А.А. Ларенков

ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А. И. Бурназяна ФМБА России, Москва

e-mail: bubenschikov2011@yandex.ru

Позитрон-излучающий изотоп циркония ^{89}Zr ($T_{1/2}=78.42$ ч) является весьма привлекательным радионуклидом для исследования биологических процессов с медленной кинетикой. В настоящее время основной областью применения ^{89}Zr является мечение моноклональных антител. В предыдущих работах мы разработали процедуру получения изотоничного раствора оксалата циркония [1], а так же показали возможность использования ^{89}Zr оксалата для диагностики воспалений и заболеваний кости [2]. Из-за существующей в настоящее время неопределенности относительно токсичности оксалат-ионов, мы разработали процедуру получения ^{89}Zr в форме ^{89}Zr -цитрата. Целью данной работы была разработка удобной методики получения ^{89}Zr в форме физиологически приемлемого раствора, не содержащего оксалатов, и подходящего для радиомечения.

Все реагенты и растворители были высокочистого или фармацевтического качества и были приобретены у Sigma-Aldrich или Panreac. Контроль качества проводили с помощью тонкослойной хроматографии (полоски iTLC-SG, элюенты: 50 мМ ДТПА pH 7.0, $\text{CH}_3\text{OH}-\text{H}_2\text{O}$ (1:1), 4% ТФУ (об./об.); радио-TCX-сканер PET-MiniGita). Использовали смолы Dowex1, Chelex-100 (Sigma-Aldrich), ZR (Triskem), Chromafix- HCO_3^- (Macherey-Nagel). ^{89}Zr ZrCl_4 в 5 М HCl был приобретен у Cyclotron Ltd, (Россия).

В ходе экспериментов мы разработали методику получения ^{89}Zr с использованием раствора цитрата натрия. Использование смолы Chelex-100 позволяет получать ^{89}Zr в 0,1-1,0 М растворах цитрата натрия с высоким выходом ($\geq 95\%$). Кроме того, получаемые растворы ^{89}Zr -цитрата не уступают по стабильности растворам ^{89}Zr -оксалата и стабильны как минимум в течение 14 дней. ^{89}Zr -цитрат был успешно использован для получения меченных ^{89}Zr -ДФО-соединений с высокой радиохимической чистотой.

В результате исследований нами была разработана удобная методика приготовления растворов циркония-89 в форме физиологически приемлемого раствора, не содержащего оксалатов и пригодного для синтеза РФП.

[1] Larenkov et al., Eur J Nucl Med Mol Imaging 2018;45(Suppl 1), S666.

[2] Larenkov et al., EJNMMI 2017;44(Suppl2), S554.

[3] Larenkov et al., Molecules 2019;24(8), 1534.

Работа выполнена при поддержке Министерства Образования и Науки Российской Федерации – Государственный контракт № 14.N08.11.0162.

СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ РАДИОНУКЛИДА ^{177}Lu БЕЗ НОСИТЕЛЯ

П.П. Болдырев, А.В. Курочкин, К.А. Маковеева, Д.Ю. Чувилин,
М.А. Прошин

Национальный исследовательский центр «Курчатовский Институт», Москва
e-mail: makoveeva_ka@nrcki.ru

При терапии онкологических заболеваний все более широкое применение находят β -излучающие радионуклиды, это связано с их высокой ионизирующей способностью и малым пробегом β -частиц в биологических тканях. ^{177}Lu является одним из наиболее перспективных β -излучателей.

Оптимальным методом получения ^{177}Lu является так называемый «непрямой» метод, основанный на использовании стабильного изотопа ^{176}Yb и двухступенчатой реакции $^{176}\text{Yb}(n,\gamma)^{177}\text{Yb} \rightarrow ^{177}\text{Lu}$, поскольку в «прямом» методе при облучении ^{176}Lu образуется долгоживущий изотоп $^{177\text{m}}\text{Lu}$.

Известно несколько способов выделения ^{177}Lu из ^{176}Yb : хроматографические, экстракционные, электрохимические. В данной работе авторы использовали комбинацию двух методов: для удаления основного объема иттербия используется осаждение, после чего проводится доочистка при помощи контактного восстановления (цементации) на натриевой амальгаме.

Для проведения осаждения используется сульфатный раствор (0,5 М по H_2SO_4). При контакте с амальгамой Yb^{3+} восстанавливается до Yb^{2+} и образует нерастворимый сульфат иттербия (II), который затем удаляется из раствора фильтрованием. Коэффициент очистки после одной стадии осаждения может достигать 50.

Для цементации используется хлоридно-ацетатный раствор. Цементация проводится при перемешивании раствора и капельной подаче амальгамы, для регулирования pH в раствор вводится смесь кислот. Коэффициент очистки после четырех цементаций может достигать $\sim 10^5$.

После проведения цементации для концентрирования лютеция и очистки от мешающих примесей используется катионообменная хроматография.

Этот метод может быть использован для получения ^{177}Lu в количествах до нескольких кюри из массивных мишеней (до 500 мг ^{176}Yb).

Эксперименты проводились с иттербием природным, а также с иттербием, обогащенным по 176 изотопу, полученном на электромагнитном сепараторе С-2 НИЦ Курчатовский институт. Облучение проводилось на реакторе ИР-8 НИЦ Курчатовский институт.

ПОВЫШЕНИЕ ЕМКОСТИ ХРОМАТОГРАФИЧЕСКОГО ОКСИДА АЛЮМИНИЯ ПО МОЛИБДЕНУ

А.С. Рогов, В.С. Скуридин, Е.С. Стасюк

*Национальный исследовательский Томский политехнический университет, Томск
e-mail: 9039528490@mail.ru*

В настоящее время радиофармацевтические препараты (РФИ) на основе короткоживущего радионуклида технеция-99m (^{99m}Tc) используются для проведения диагностических исследований во многих областях медицины. Ежедневно с препаратами ^{99m}Tc во всем мире обследуется более 60 тысяч человек. Для получения препаратов ^{99m}Tc в условиях медицинских лабораторий используют специальные устройства, называемые $^{99}\text{Mo}/^{99m}\text{Tc}$ -генераторами, большая часть которых приходится на генераторы сорбционного типа. Для их изготовления требуется высокоактивный ^{99}Mo (более 200 Ки/г), выделяемый из продуктов деления урана-235 по дорогостоящим и экологически опасным технологиям. Альтернативной возможностью для наработки ^{99}Mo является его получение по реакции радиационного захвата (n, γ) путем облучения молибдена-98 нейтронами ядерного реактора. Эта технология практически не имеет отходов, а получаемый продукт имеет низкую удельную активность ^{99}Mo на уровне 7-9 Ки/г. Для изготовления генераторов из такого сырья необходимо использовать большое количество Mo , порядка 150-190мг против 1мг «осколочного» ^{99}Mo .

В мировой практике для изготовления сорбционных генераторов ^{99m}Tc в качестве сорбента чаще всего используется хроматографический оксид алюминия. Емкость по Mo подобного сорбента имеет определенный предел и находится в рамках 22-25 мг Mo на грамм сорбента. По этой причине для размещения на поверхности сорбента 190 мг Mo необходимо использовать от 7,6 г до 8,6 г сорбента, что приводит к увеличению габаритов хроматографической колонны и генератора в целом. Для исследования возможности создания сорбционного генератора в малогабаритном исполнении провели ряд экспериментов направленных на увеличение сорбционной емкости хроматографического оксида алюминия. Для осуществления поставленной задачи проводили предсорбционную подготовку хроматографического оксида алюминия различных свойств с применением разного количества поглощенной кислоты от $5,5 \cdot 10^{-4}$ моль/г для оксида М1, до $3,4 \cdot 10^{-4}$ моль/г. для оксида М2, при условии доведения до рН-3,3. В зависимости от количества поглощенной, сорбентами, кислоты появляется возможность подготавливать сорбенты с емкостью по Mo примерно равной 34 мг/г. Достигается это использованием комплекса мероприятий по подготовки сорбента и методик заполнения сорбента растворами, содержащими Mo . В результате достигается значительное сокращение массы требуемого для применения сорбента с 8,6 г до 5,6 г что приводит к сокращению объема генераторной колонки, повышению объемной активности получаемого препарата и снижению габаритов самого генератора. В результате проведенных исследований выдвинут ряд предложений по созданию конструкции малогабаритного генератора технеция и ряд методик по проведению его зарядки.

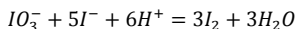
ВЛИЯНИЕ МОЩНОСТИ ДОЗЫ НА РАДИОЛИТИЧЕСКИЕ ПРЕВРАЩЕНИЯ ЙОДА

М.Н. Смирнов^{1,2}, Д.А. Монстаков²

¹Акционерное общество «Государственный научный центр – Научно-исследовательский институт атомных реакторов», Димитровград
e-mail: orip@niiar.ru

²Димитровградский инженерно-технологический институт – филиал Национального исследовательского ядерного университета «МИФИ», Димитровград

Проблема авторадииолиза является актуальной для радиофармпрепаратов, в частности, для препарата йода-125, авторадииолиз растворов которого изучается в ходе данной работы. Известно [1], что одним из эффектов авторадииолиза является уменьшение значения pH раствора, что ведет к снижению качества продукции. В частности, предполагается, что это приводит к потере препарата за счет образования молекулярного йода по реакции Дашмана:



В ходе работы проводится две серии экспериментов, включающих по 7 образцов растворов, объемом 1 мл каждый. Образцы в сериях содержали различное количество препарата йод-125. Составы растворов представлены в таблице.

Таблица – Составы образцов

Раствор	A	0	1	2	3	4	5
Активность, Бк	0	0	$1,0 \times 10^{10}$	$5,0 \times 10^9$	$2,5 \times 10^9$	$1,0 \times 10^9$	$5,0 \times 10^8$
C _{I⁻} , моль/л	0	Первая серия: $(1,23 \pm 0,01) \times 10^{-4}$ Вторая серия: $(1,00 \pm 0,01) \times 10^{-2}$					
C _{NaOH} , моль/л	0,03						

Анализ образцов растворов проводился периодически в течение 60 дней с момента приготовления. Концентрации I⁻ и IO₃⁻-ионов определялись спектрофотометрическим методом в диапазоне длин волн 200÷230 нм, а концентрация OH⁻-ионов – методом спектрофотометрического титрования, описанного в работе [2].

Полученные данные позволяют оценить влияние мощности дозы и величины поглощенной дозы на радиолитические превращения в препарате йода-125.

[1] Jung et al., Nuclear science and engineering 2015:181(2), 191-203.

[2] Ротманов и др., Сборник трудов АО «ГНЦ НИИАР» 2018:2, 66-79.

**СИНТЕЗ РАДИОФАРМПРЕПАРАТОВ
В КЛИНИЧЕСКИХ ПЭТ-ЦЕНТРАХ**

ВНЕДРЕНИЕ ПРИНЦИПОВ GMP В ПРОИЗВОДСТВО ФТОРДЕЗОКСИГЛЮКОЗЫ, ¹⁸F В ИНСТИТУТЕ ЯДЕРНОЙ ФИЗИКИ РЕСПУБЛИКИ КАЗАХСТАН

А.В. Кулаков, З.В. Медведева, Е.Т. Чакрова

*РГП на ПХВ Институт ядерной физики, Алматы, Казахстан
e-mail: kulakov@inp.kz*

Фтордезоксиглюкоза, ¹⁸F (2-фтор-[¹⁸F]-2-дезоксид-глюкоза) продолжает оставаться наиболее широко используемым в клинических целях радиофармпрепаратом для ПЭТ-диагностики. С 2018 года данный вид диагностики и контроля эффективности лечения, прежде всего онкологических заболеваний, стал доступен для жителей г. Алматы.

В работе представлены экспериментальные данные, такие как условия облучения воды, обогащенной по ¹⁸O, на циклотроне Cyclone-30, технологический выход фтордезоксиглюкозы, ¹⁸F на модулях синтеза «Synthera», а также параметры качества, полученные при производстве валидационных серий препарата. Особое внимание уделено валидации процесса производства, включая процесс мембранной стерилизации, а также валидации и верификации аналитических методик, используемых при контроле качества фтордезоксиглюкозы, ¹⁸F.

Внедрение принципов GMP позволяет существенно сократить риск производства некачественного продукта, а также обеспечить бесперебойную поставку препарата в ПЭТ-центр.

ПРОИЗВОДСТВО РАДИОФАРМПРЕПАРАТА 2-[¹⁸F]ФЛУДАРАБИН НА МОДУЛЕ СИНТЕЗА ФИРМЫ Eckert&Ziegler.

Е.В. Пыжик¹, И.Н. Пронин¹, S. Guillouet², L. Barré², А.Б. Балахонов¹,
П.А. Костин¹, В.А. Ильин¹, Е.В. Щербатова¹, М.А. Кирюшин¹, А.А. Кузнецов¹

¹ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. ак. Н.Н. Бурденко» Минздрава России, Москва,
e-mail: epyzhik@nsi.ru

²Normandie Univ, UNICAEN, CEA, CNRS, ISTCT/LDM-TEP group, GIP Cyceron, Caen, France

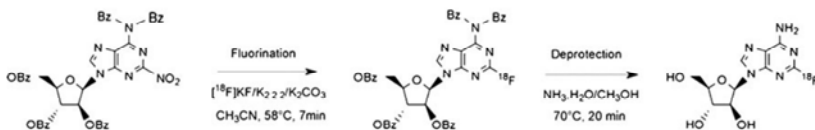
[¹⁸F]Флударабин ([¹⁸F]FDB) – радиотрейсер для ПЭТ, его предполагаемое применение в визуализации лимфогенной центральной нервной системы, злокачественных опухолей головного мозга и метастазов, а также оценке проведенного лечения.

В рамках сотрудничества между ФГАУ «НМИЦ им. нейрохирургии ак. Н.Н. Бурденко» Минздрава России, исследовательской группой при институте ICM (Brain & Spine Institute), г. Париж, и центром GIP Cyceron, г. Кан, предполагаются совместные исследования с 2-[¹⁸F]Флударабином, что требует собственного производства данного препарата.

Оригинальная методика синтеза разработана в центре GIP Cyceron, г. Кан, и проводилась на модуле синтеза GE TRACERlab™ FX-FN. С учетом возможностей циклотронно-радиохимического комплекса центра нейрохирургии выбор был сделан в пользу модуля нуклеофильного фторирования фирмы Eckert&Ziegler. Это гибкая система, состоящая из отдельных блоков, включающая в себе реакторный модуль Пельтье и систему полупрепаративной жидкостной хроматографии.

Была произведена сборка модуля и прописана методика синтеза в программном обеспечении максимально близко к оригинальной методике.

Радиосинтез 2-[¹⁸F]Флударабина основан на методе нуклеофильного радиофторирования, с последующим гидролизом и очисткой методом ВЭЖХ.



Синтез 2-[¹⁸F]Флударабина проводили в два этапа в одном реакторе с промежуточной очисткой методом ТФЭ на диоксиде кремния Sep-Pak® Silica. После гидролиза готовый препарат очищали методом полупрепаративной ВЭЖХ и проводили контроль качества.

В результате синтеза получен чистый 2-[¹⁸F]Флударабин с выходом $10 \pm 2,3$ % (без коррекции на распад). Время синтеза составило 85 мин, а радиохимическая чистота – до 99%.

A SIMPLE, FAST, AZEOTROPIC DRYING FREE SYNTHESIS OF 6-L-[¹⁸F]FLUORO-*m*-TYROSINE USING Bpin-SUBSTITUTED CHIRAL Ni-BPB-AA COMPLEX

V.V. Orlovskaya¹, A.S. Craig^{2,3}, O.S. Fedorova¹, O.F. Kuznetsova¹,
B.D. Zlatopolskiy^{2,3,4}, R.N. Krasikova¹, B. Neumaier^{2,3,4}

¹*N.P. Bechtereva Institute of Human Brain, Russian Academy of Science, St-Petersburg, Russian Federation; e-mail: fedorova@ihb.spb.ru.* ²*Institute of Neuroscience and Medicine, INM-5: Nuclear Chemistry, Forschungszentrum Jülich, Germany;* ³*Institute of Radiochemistry and Experimental Molecular Imaging University Clinic Cologne;* ⁴*Max Planck Institute for Metabolism Research, Cologne, Germany*

The improved signal to noise ratio and simplified kinetic modeling¹ makes 6-L-[¹⁸F]fluoro-*m*-tyrosine (6-[¹⁸F]FMT) a valuable alternative to 6-L-[¹⁸F]FDOPA, a conventional PET tracer for the visualization of dopaminergic system and neuroendocrine tumors. However, clinical applications of 6-[¹⁸F]FMT have been limited by the paucity of practical production methods. Based on the protocol for the alcohol-enhanced Cu-mediated ¹⁸F-fluorination^{2,3,4} we developed a convenient procedure for the fast and efficient preparation of 6-[¹⁸F]FMT using an easily accessible Bpin-substituted Ni-BPB-AA complex (**I**) as a dual-protecting framework.

Materials & Methods Radiolabeling precursor (*S*)-Ni-BPB-MT-6-BPin (**I**) was synthesized in one step starting from the commercially available (*S*)-Ni-BPB-Gly complex. Aqueous [¹⁸F]fluoride was loaded onto a QMA carb (46 mg) cartridge from the male side, the cartridge was rinsed by 2.0 mL of *i*-PrOH and dried with argon. ¹⁸F was eluted in the opposite direction using a solution of 12.5 μmol of TBAOTf in a mixture 0.6 mL *i*-PrOH/0.3 mL CH₃CN directly to a solution of 20 μmol of Cu(OTf)₂Py₄ and 10 μmol of **I** in 0.4 mL CH₃CN. The mixture was heated in a sealed vial at 100°C for 5 min under air, the solvents were evaporated under vacuum and argon flow. 0.5 mL of 3 N HCl was added; the reaction mixture was briefly heated (110°C, 15 min) furnishing the crude 6-[¹⁸F]FMT. The product was purified by RP HPLC using 6% EtOH in 0.2% H₃PO₄ as eluent.

Results Radiolabeling precursor was prepared in 45% yield. [¹⁸F]Fluoride elution efficiency amounted 75–88%. (*S,S*)-Ni-BPB-6-[¹⁸F]FMT was prepared in a radiochemical conversion of > 85% as determined by radio-TLC. Notably, in the previous studies^{2,3} the acetonitrile was mentioned as solvent not suitable for Cu-mediated fluorinations. We found that in addition to high RCC, the application of this low-boiling solvent is advantageous for the hydrolysis/deprotection step. Finally, using the novel protocol enantiomerically pure (*S*)-6-[¹⁸F]FMT was produced in n.d. radiochemical yield of 30% with the RCP > 97% within 70 min.

Conclusion. The application of MeCN as a co-solvent for alcohol-enhanced Cu-mediated radiofluorination enables the simple and efficient production of 6-[¹⁸F]FMT without any solvent evaporation and SPE purification steps.

[1] Li et al. Synapse 2014;68(8), 325-331.

[2] Tredwell et al., Angew. Chem. Int. Ed. 2014;53(30), 7751-7755.

[3] Zischler et al., Chem. Eur. J. 2017;23, 3251-3256.

[4] Zlatopolskiy et al., J. Med. Chem. 2018;61, 189-206.

Research support: RFBR grant № 16-54-12062\18 and DFG grant ZL 65/1-1.

РАДИАЦИОННО-ИНДУЦИРОВАННОЕ ДЕГАЛОГЕНИРОВАНИЕ 2-[¹⁸F]ФТОРДЕЗОКСИГЛЮКОЗЫ И МОДЕЛИРУЮЩИХ ЕЕ СОЕДИНЕНИЙ

О.В. Тугай, С.Д. Бринкевич, А.А. Сладкова, И.П. Едимечева

*Белорусский государственный университет, Минск, Беларусь
e-mail: tugay.olya@mail.ru*

2-[¹⁸F]фтордезоксиглюкоза (ФДГ) используется более чем в 70% диагностических исследований методом позитронно-эмиссионной томографии. При хранении и транспортировке происходит интенсивное разложение ФДГ под действием собственного излучения радионуклида F-18. Это приводит к снижению радиохимической чистоты препарата, накоплению радиотоксичных примесей, в частности остеотропного [¹⁸F]фторида, в результате чего увеличивается дозовая нагрузка на красный костный мозг и ухудшается распределение радиоактивной метки между опухолевыми и здоровыми тканями. Скорость авторадииолитического разложения является основным фактором, определяющим срок годности ФДГ.

В настоящей работе изучена кинетика авторадииолитического разложения радиофарм-препарата ФДГ с начальными объемными активностями от 1 до 5 ГБк/мл. Каждые 2 часа после фасовки препарата радиохимическую чистоту исследовали методами радио-ТСХ и радио-ВЭЖХ на протяжении назначенного срока хранения (8 часов). Концентрацию этанола и ацетальдегида измеряли на газовом хроматографе. Механизмы дегалогенирования исследовали с помощью стационарного радиолитического разложения водных растворов модельных веществ: 2-[¹⁹F]фторэтанола и его метилового эфира.

Установлено, что единственным радиоактивным продуктом авторадииолитического разложения ФДГ является [¹⁸F]фторид, интенсивность накопления которого возрастает с увеличением начальной объемной активности ФДГ и уменьшением концентрации этанола. Показано, что по мере хранения радиофармпрепарата накапливается ацетальдегид, как продукт радиационно-индуцированных превращений этанола. Увеличение температуры хранения растворов с 25 до 40 °С не приводит к интенсификации радиационно-индуцированного разложения радиофармпрепарата. Обнаружено, что для идентичных растворов ФДГ с начальной активностью 5 ГБк/мл после 8 часов хранения удельная активность [¹⁸F]фторида значительно выше для растворов объемом 8 мл по сравнению с 1,5 мл. Это может быть связано как с увеличением поглощенной препаратом дозы, так и с ингибирующим действием кислорода на процесс дегалогенирования.

При облучении модельных соединений показано, что дегалогенирование гидроксил-содержащих фторорганических соединений в водных растворах индуцируют ОН-радикалы. В отличие от хлор- и броморганических веществ взаимодействие сольватированного электрона с исследованными фторорганическими соединениями не приводит к образованию [¹⁹F]фторида. Установлено, что основным механизмом радиационно-индуцированного дегалогенирования 2-[¹⁹F]фторэтанола в водных растворах является 2β-фрагментация, сопровождающаяся разрывом двух σ-связей в β-положении к радикальному центру. За счет окисления гидроксилсодержащих углеродцентрированных радикалов 2-[¹⁹F]фторэтанола и присоединения к углеродцентрированным радикалам 2-метокси-[¹⁹F]фторэтана молекулярный кислород снижает радиационно-химический выход [¹⁹F]фторида в 2 раза.

ПРОИЗВОДСТВО РАДИОФАРМПРЕПАРАТА $[^{15}\text{O}]\text{H}_2\text{O}$ НА МОДУЛЕ RWG ФИРМЫ Hidex.

А.Б. Балахонов, И.Н. Пронин, Е.В. Пыжик, М.А. Кирюшин, А.А. Кузнецов, Е.В. Щербатова,
П.А. Костин, В.А. Ильин

*ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. ак. Н.Н. Бурденко» Минздрава России, Москва
e-mail: abalahonov@nsi.ru*

Изотоп кислорода-15 нарабатывается на циклотроне RD Eclipse Siemens №1029 на газовой алюминиевой мишени. Мишенным материалом выступает газовая смесь ($[^{15}\text{N}]\text{N}_2$ с 2,5% O_2 , соотношение газовой смеси 39:1, обогащение азота в $[^{15}\text{N}] >97\%$). Происходит облучение током 5 мА, в течение 1 минуты (в результате чего нарабатывается приблизительно 1,5 ГБк кислорода-15). Разгрузка мишени осуществляется передавливанием мишенного вещества гелием в течение 70 секунд от циклотрона через трубчатую печь в модуль RWG Hidex. Мишенное вещество поступает в трубчатую печь, где перемешивается с газовыми смесями – 99% N_2 + 1% $^{16}\text{O}_2$ (600 мл/мин), 95% N_2 +5% H_2 (200 мл/мин) и испаряется (обжигается) при температуре 700 °С. Из газообразного агрегатного состояния происходит переход в жидкую фазу. Радиофармпрепарат производится путем смешивания физиологического соляного раствора (NaCl) и H_2O , меченной $[^{15}\text{O}]$. Этот процесс происходит в стерильной одноразовой диффузионной камере и затем, в течение 15 секунд, препарат вводится пациенту в вену. После чего 45 секунд длится фаза промывания картриджа и линий физиологическим соляным раствором. Спустя 2 минуты и 10 секунд можно начинать динамическое сканирование на ПЭТ/КТ томографе Biograph TR 40/64 №1052.

Трубчатую печь, газовые расходомеры и модуль управления с компьютером необходимо включить за 4 часа до начала исследования для достижения постоянства всех параметров измерительных приборов. Перед синтезом для пациентов обязательно осуществляется пробный пуск для проверки калибровочных значений модуля и проведения процедуры контроля качества. Значение калибровочного коэффициента может изменяться в пределах $\pm 15\%$. В случае большего расхождения система считается неработоспособной и необходима перекалибровка параметров.

Система управления модуля синтеза RWG дает возможность полностью контролировать потоки физиологического соляного раствора (NaCl), процесс испарения (обжига) $[^{15}\text{O}]\text{H}_2\text{O}$ и параметры введения радиофармпрепарата (раствора NaCl смешанного с $[^{15}\text{O}]\text{H}_2\text{O}$), а также непрерывно отслеживать величины активности на ключевых этапах производства, таких как введение препарата в пациента, отвод отходов и пр.

ПОЛУЧЕНИЕ РФП ^{68}Ga НА АВТОМАТИЗИРОВАННОМ МОДУЛЕ СИНТЕЗА: УСОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ ТЕХНОЛОГИИ И ОБОРУДОВАНИЯ

М.Г. Рахимов¹, А.А. Ларенков¹, А.Б. Брускин¹, Г.Г. Шимчук², Гр.Г. Шимчук², Г.А. Пахомов²,
Г.А. Авалишвили²

¹ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна; Москва, e-mail: raphar@mail.ru

²ООО НПФ «ПОЗИТОМ-ПРО», Москва, e-mail: info@positom.com

Преимущества использования в ПЭТ диагностике радиофармацевтических препаратов на основе ^{68}Ga -БХА-конъюгированных пептидов (^{68}Ga -DOTA-TATE, ^{68}Ga -NODAGA-RGD₂ и др.) неоспоримы: отсутствие необходимости в циклотронном комплексе и доступность генераторной системы $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$. Для проведения реакции мечення БХА-конъюгированных пептидов исходный раствор радионуклида должен отвечать ряду требований: высокая радионуклидная чистота, высокая объемная активность, низкое содержание химических примесей. Эти требования, а также радиационная безопасность персонала медицинского учреждения требуют автоматизации процесса кондиционирования элюата генератора $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ и синтеза радиофармацевтического препарата. Опытный образец автоматизированного модуля синтеза «GeGa» (ООО НПФ «ПОЗИТОМ-ПРО», Москва) специально сконструирован для кондиционирования элюата генератора $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ и синтеза РФП ^{68}Ga .

В результате совместной работы лаборатории технологии и методов контроля РФП ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России и ООО НПФ «Позитом-ПРО» автоматизированный модуль синтеза регулярно совершенствуется: изменениям подвергаются как конструкция исполнительного блока модуля синтеза, так и программное обеспечение модуля.

Размещение узлов и элементов автоматизированного модуля было кардинально пересмотрено: клапаны магистралей размещены более эргономично, что позволило значительно уменьшить общую протяженность магистралей и, как следствие, потери активности в них. Также были добавлены магистрали, полностью исключающие образование «мертвых» объемов в системе и значительно повышающие возможности оператора по обслуживанию модуля между синтезами. Обновленное программное обеспечение позволяет полностью контролировать ход выполнения процесса синтеза РФП, который наглядно изображается на мнемосхеме и графиках.

Оригинальный метод кондиционирования элюата генератора $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ применяется с использованием ионообменных картриджей Chromafix HR-XC и Chromafix HR-XA (Macherey-Nagel, Германия). Использование слабого анионообменника Chromafix PS-HCO₃⁻ позволяет значительно снизить потери ^{68}Ga на стадии десорбции и, тем самым, повысить радиохимический выход кондиционированного раствора ^{68}Ga в среднем на 10 – 15 %.

В ходе эксплуатации автоматизированного модуля синтеза был получен препарат ^{68}Ga -DOTA-PSMA. Время процедуры кондиционирования элюата генератора $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ и синтеза РФП – 29 минут, радиохимический выход с коррекцией на распад – более 70 %, радиохимическая чистота препарата – более 95 %.

Часть работы выполнена при финансовой поддержке Министерства образования и науки РФ (ГК №14.N08.11.0165)

АВТОМАТИЗИРОВАННЫЙ МОДУЛЬ ДЛЯ ПОЛУЧЕНИЯ ТЕХНЕЦИЯ-99m

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

Томский политехнический университет, Томск, e-mail: svs1946@rambler.ru

Радиофармацевтические препараты на основе короткоживущего радионуклида технеция-99m (^{99m}Tc) используются для проведения диагностических исследований в различных областях медицины. Для получения ^{99m}Tc в условиях медицинских лабораторий применяют устройства, называемые генераторами технеция-99m. Из них наиболее используемыми являются генераторы сорбционного типа, изготавливаемые из высокоактивного молибдена-99 (^{99}Mo), выделяемого обычно из продуктов деления урана-235. Недостаток такой технологии – большое количество радиоактивных отходов.

Цель работы: создание компактного генератора на основе ^{99}Mo , полученного по малоотходным реакциям $^{98}\text{Mo}(n,\gamma)$ на реакторе или $^{100}\text{Mo}(\gamma,n)$ на ускорителе заряженных частиц. Установка имеет сменный малогабаритный экстрактор для выделения ^{99m}Tc из раствора полимолибдата. Стационарный блок, включает хроматографическую колонку для отделения ^{99m}Tc от экстрагента, а также емкости с экстрагентом и промывными растворами. Электронный блок с программным обеспечением на основе микропроцессора ATMEGA168-PU служит для управления электромагнитными клапанами и позволяет контролировать ход процесса получения радиофармпрепарата – раствора натрия пертехнетата, ^{99m}Tc на всех стадиях. Информация о работе установки выводится на монитор персонального компьютера в режиме реального времени.

Проведены технологические испытания установки. Средний выход технеция-99m из генератора составляет 75 % при исходной загрузке ^{99}Mo в экстрактор до 37 Гбк. Радиохимическая чистота выделенного препарата ^{99m}Tc превышает 99 % при средней продолжительности его получения в пределах 20 мин. Внешний вид автоматизированного экстракционно-хроматографического модуля показан на рисунке.



**ФАРМРАЗРАБОТКА И ДОКЛИНИЧЕСКИЕ
ИССЛЕДОВАНИЯ РФЛП**

НОВЫЕ ФОСФОНОВЫЕ КИСЛОТЫ КАК КОМПОНЕНТЫ ОСТЕОТРОПНЫХ РАДИОФАРМАКПРЕПАРАТОВ

Г.С. Цебрикова¹, В.Е. Баулин^{1,2}, В.В. Рагулин², В.П. Соловьев¹, А.Я. Марук^{1,3}, А.А. Ларенков³,
А.О. Малышева³, О.Е. Клементьева³, Г.Е. Кодина³, А.Ю. Цивадзе¹

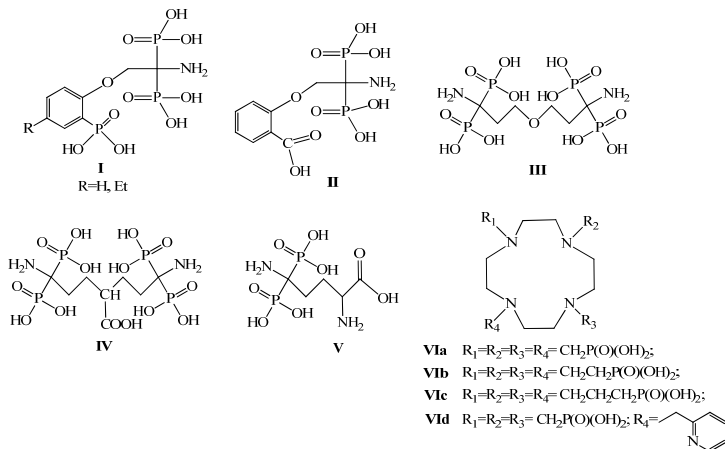
¹Институт физической химии и электрохимии им. А.Н. Фрумкина РАН, Москва
e-mail: tsebrikova@yandex.ru

²Институт физиологически активных веществ РАН, Черноголовка

³ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, Москва

Современные РФП представляют собой комплексные (хелатные) соединения иона радиометалла с органическим лигандом. Органический лиганд селективно связывает и стабилизирует ион радионуклида и обеспечивает его накопление в исследуемом органе. Фосфоновые кислоты обладают высоким средством к костному матриксу и являются перспективными соединениями для создания остеотропных РФП.

В настоящей работе получены фосфоновые кислоты **I–VI**, в состав которых входят хорошо известные координирующие фрагменты – 2-оксифенилфосфоновой кислоты (**I**), салициловой кислоты (**II**), амидифосфоновых кислот (**III–V**) и циклена (**VI**). Изучено комплексообразование полученных соединений со стабильными катионами Ga^{3+} и Sm^{3+} методами ЯМР 1H , ^{13}C и ^{31}P . Методом потенциометрического титрования определены константы протонирования кислот **III**, **V** и **VIa** и константы устойчивости комплексов Ga^{3+} с **III** и **VIa**. Методом радиоТСХ исследовано взаимодействие некоторых полученных кислот с радионуклидами ^{68}Ga , ^{153}Sm и ^{188}Re . На основании предварительного изучения характера биологического распределения *in vivo* методом прямой радиометрии обнаружено, что комплексы ^{153}Sm -**III**, ^{68}Ga -**VIa**, ^{68}Ga -**VId** и ^{188}Re -**V** накапливаются в костной ткани и в местах костных переломов – моделях онкологических патологий.



Работа выполнена в рамках государственных заданий 2019 года ИФХЭ РАН и ИФАВ РАН и при финансовой поддержке РФФИ (гранты № 18-33-00685 и № 19-03-00262). Синтез фосфоновых кислот осуществлен за счет средств РНФ (грант № 19-13-00294).

ВЛИЯНИЕ ЭКСЦИПИЕНТОВ НА СООТНОШЕНИЕ ХИМИЧЕСКИХ ФОРМ ГАЛЛИЯ-68 В РАДИОФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТАХ

А.Г. Макичан¹, Е.С. Арефьева², А.А. Ларенков¹

¹ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, Москва
e-mail: mackbezh@gmail.com

²МГУ им. М.В. Ломоносова

В последнее время интерес исследователей к ^{68}Ga в области ядерной медицины непрерывно растет. Благодаря своей доступности и ядерно-физическим характеристикам он является весьма перспективным для применения в ПЭТ-диагностике многих заболеваний. Широкий выбор бифункциональных хелатирующих агентов позволяет рассматривать множество радиофармпрепаратов (РФП) на его основе. Как правило, при разработке РФП на основе ^{68}Ga исследователи не учитывают влияние природы и концентрации эксципиентов на выход реакции меченя целевого комплекса. В связи с этим, в данной работе мы изучали изменение значение радиохимической чистоты (РХЧ) препаратов в зависимости от различных добавок. Эксперименты проводили, взяв за основу РФП, предназначенные для диагностики рака предстательной железы. Данная область диагностики является актуальной в настоящее время и ежегодно публикуется большое количество работ на эту тематику.

В данной работе исследовали распределение радиохимических форм ^{68}Ga в РФП и модельных препаратах в зависимости от концентрации буферного агента и pH среды. Исследования проводили в интервале pH от 2 до 7. Концентрации буферных агентов варьировали от 0,025 М до 1 М. В качестве буферных растворов исследовали ацетатный (рекомендован Европейской фармакопеей), его ближайшие гомологи – формиатный и пропионатный, а также HEPES (пока не одобрен для введения внутривенно). Независимо от природы буферного агента, наиболее высокие значения РХЧ были получены при значении $\text{pH} \approx 4,5$. Наиболее высокие значения РХЧ ($\geq 99\%$) получили при концентрации ацетата натрия 0,3 М, для сукцината натрия оптимальная концентрация составляет 0,1 М, для формиата натрия – 0,3 М и для HEPES – 0,025 М и 0,1 М. В работе так же оценили влияние ионной силы раствора на выход реакции меченя целевого комплекса. Известно, что при производстве РФП применяют криопротекторы, например сахарозу, а также антиоксиданты, такие как 1% гентизиновая кислота и 10% этанол. В связи с этим, проводили мечение в присутствии указанных добавок. Применение антиоксидантов, как показали результаты, не оказывают значительного влияния на получаемые значения РХЧ, в то время как в присутствии 1% сахарозы $\text{РХЧ} \leq 5\%$. Так же исследовали зависимость РХЧ от концентрации целевого вещества.

Работа выполнена при поддержке Министерства Образования и Науки Российской Федерации – Государственный контракт № 14.N08.11.0165

DEVELOPMENT OF DESIGNED ANKYRIN REPEAT PROTEINS (DARPINS)-BASED PROBES FOR RADIONUCLIDE MOLECULAR IMAGING

A. Vorobyeva¹, A. Schulga², E. Konovalova², G. Proshkina², M. Altai¹, A. Abouzayed¹, B. Mitran¹, J. Garousi¹, S. Rinne¹, J. Löfblom³, R. Güler³, J. Buijs¹, O. Bragina⁴, A. Orlova¹, V. Chernov⁴, S. Deyev², V. Tolmachev¹.

¹ *Uppsala University, Uppsala, Sweden, e-mail: anzhelika.vorobyeva@igp.uu.se*

² *Molecular Immunology Laboratory, Shemyakin & Ovchinnikov Institute of Bioorganic Chemistry, Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia*

³ *KTH - Royal Institute of Technology, Stockholm, Sweden*

⁴ *Tomsk National Research Medical Center Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia*

Designed ankyrin repeat proteins (DARPin)s are promising targeting vectors for radionuclide imaging. Their small size (molecular weight of 14-18 kDa) creates preconditions for high-contrast imaging at the day of injection. Still, their potential as imaging probes has been insufficiently investigated until recently. Therefore, we initiated a program aiming at systematic evaluation of influence of molecular design of DARPins on their tumour-targeting properties.

Our initial efforts were focused on imaging of human epidermal growth factor receptor (HER2), an important molecular target for treatment of breast and gastroesophageal cancers. Two types of labels, non-residualizing ¹²⁵I label (as a surrogate for ¹²³I and ¹²⁴I) and residualizing ^{99m}Tc label were evaluated. We have shown that DARPins 9_29 can specifically visualize HER2-expressing SKOV-3 xenografts in nude mice. ¹²⁵I label offered better tumour-to-organ ratios, however, the contrast with the ^{99m}Tc label was sufficient for imaging of HER2 expression in primary breast malignancies to select patients for neoadjuvant trastuzumab therapy. Further, we have demonstrated that DARPins G3, having a smaller size and a higher affinity in comparison to 9_29, enabled better contrast than 9_29 when the same labelling approaches were used. Several studies were aimed at further refinement of the labelling approach. The use of a site-specific radioiodination using ¹²⁵I-iodo-[(4-hydroxyphenyl)ethyl]maleimide (HPEM) resulted in lower re-distribution of radiometabolites compared with direct radioiodination, but was associated with higher extent of undesirable hepatobiliary excretion. Indirect labelling using ¹²⁵I-N-succinimidyl-3-iodo-benzoate was found to be the preferable method of radioiodination, providing tumour-to-blood ratio of 99±28 at 6 h after injection. We have demonstrated that the use of HE₃-tags instead of H₆-tags for labelling with ^{99m}Tc(CO)₃ resulted in appreciable improvement of tumour-to-organ ratios. For example, the tumour-to-liver ratio was increased three-fold.

DARPins Ec1 can target epithelial cell adhesion molecule (EpCAM). Several EpCAM-targeting therapeutics are currently in clinical trials. Ec1 was indirectly radioiodinated using ¹²⁵I-N-succinimidyl-3-iodo-benzoate (PIB). ¹²⁵I-PIB-Ec1 retained high specificity and affinity of binding to EpCAM-expressing pancreatic cancer cell line BxPC3 cells. The uptake of ¹²⁵I-PIB-Ec1 in BxPC3 xenografts was highly specific. At 6 h p.i., the tumour uptake exceeded by far the uptake in normal tissues, resulting in e.g. tumour to-blood ratio of 58±19 and tumour-to-pancreas ratio of 99±40. MicroSPECT/CT imaging confirmed a high-contrast visualization of BxPC3 xenografts.

Current clinical studies show that ^{99m}Tc-labeled DARPins enable visualization of HER2 expression in breast cancer.

ИССЛЕДОВАНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ НАКОПЛЕНИЯ РФЛП «¹⁸F-L-ТИМИДИН» НА МОДЕЛЬНЫХ КЛЕТОЧНЫХ ЛИНИЯХ *in vitro*

О.Е. Клементьева¹, К.А. Лунёва^{1,2}, К.Э. Терновская¹, Г.Г.Шимчук³, Гр.Г. Шимчук³,
А.В. Сильченков⁴

¹ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, Москва; ²ФГБОУ ВО МГАВМиБ-МБА имени К.И. Скрябина, Москва; ³ООО «НПФ «ПОЗИТОМ-ПРО», Москва;

⁴ФГБУ «ННПЦССХ им. А.Н. Бакулева», Москва

e-mail: christfmbc@gmail.com

Радиофармацевтический лекарственный препарат (РФЛП) «¹⁸F-L-Тимидин» (3'-дезоксид-3'-¹⁸F-фтортимидин) является аналогом природных нуклеозидов, обладает выраженной опухоеспецифичностью и наиболее часто используется в онкологии как маркер пролиферации. Механизм накопления данного препарата в опухолевых клетках зависит от активности фермента тимидинкиназы ТК-1, который фосфорилирует тимидин для включения последнего в синтез ДНК. В пролиферирующих клетках активность ТК-1 на несколько порядков выше, чем в нормальных.

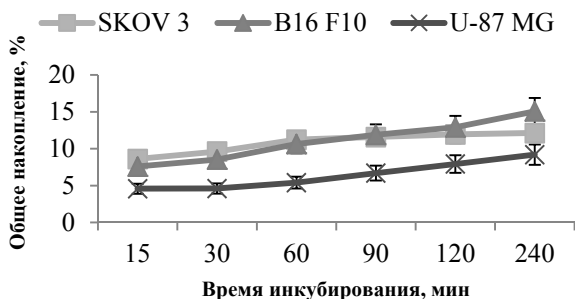
Исследование эффективности накопления РФЛП «¹⁸F-L-Тимидин» (готовый препарат получали из лаборатории радиохимии ФГБУ «ННПЦССХ им. А. Н. Бакулева») выполнено на культурах опухолевых клеток, характеризующихся высокой пролиферативной активностью: рак яичников человека SKOV 3, глиобластома человека U-87 MG и высокометастазирующий клон мышинной меланомы B16 F10.

В суспензию клеток ($5 \cdot 10^5$ клеток) вносили по 50 мкл исследуемого РФЛП (объемная активность 3,7 МБк/мл). Затем пробирки помещали в СО₂-инкубатор и инкубировали в течение 15, 30, 60, 90, 120 и 240 минут при температуре 37°C. По истечении необходимого времени, разделяли клетки и инкубационную среду с несвязанным на текущий момент времени радиофармпрепаратом, для чего клетки осаждали центрифугированием (5 минут, 3000 об/мин). Накопление препарата определяли методом прямой радиометрии всех полученных проб с помощью автоматического гамма-счетчика Wizard 2480 (PerkinElmer, США).

Результаты исследования демонстрируют значительные уровни накопления РФЛП «¹⁸F-L-Тимидин» во всех исследованных опухолевых клетках. Эти значения для исследованных линий клеток неодинаковы, что является еще одним аргументом, подтверждающим механизм накопления РФЛП. Наибольшие уровень и скорость накопления отмечены для мышинной меланомы B16 F10, менее активно РФЛП накапливается в клетках рака яичников SKOV 3.

В глиобластоме U-87 MG РФЛП накапливался в меньших количествах и менее активно. Полученные результаты имеют четкую корреляцию с активностью пролиферации клеток.

Работа выполнена в рамках Государственного контракта № 14.N08.12.0164 ФЦП «Фарма 2020».



ЭФФЕКТИВНЫЙ БЕНЗОАЗАКРАУН-ЛИГАНД ДЛЯ СВЯЗЫВАНИЯ ВИСМУТА

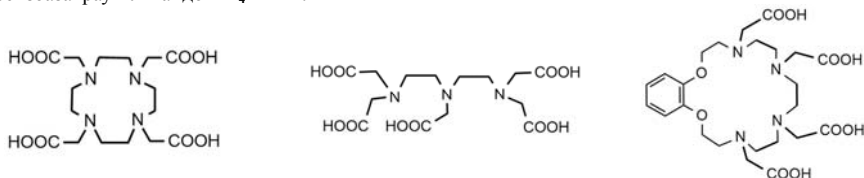
Е.В. Матазова¹, Б.В. Егорова¹, Е.А. Конопкина¹, Г.Ю. Алёшин¹, А.Д. Зубенко²,
А.В. Пашанова²

¹Химический факультет, МГУ им. М.В. Ломоносова, Москва

²ИНЭОС РАН им. А.Н. Несмеянова, Москва

e-mail: ek.matazova@yandex.ru

При использовании $^{212,213}\text{Bi}$ для таргетной терапии альфа-частицами необходимо создание лиганда, быстро связывающего Bi^{3+} с образованием устойчивого комплекса *in vitro* и *in vivo*. Чаще всего в этих целях используют H_4DOTA и H_5DTPA , но комплекс с H_5DTPA неустойчив *in vivo*, а H_4DOTA медленно связывает катион (до 1 ч), либо требует повышенных температур (до 100°C). Цель работы: определение характеристик комплекса Bi^{3+} с новым бензоазакраун-лигандом H_4BATA .



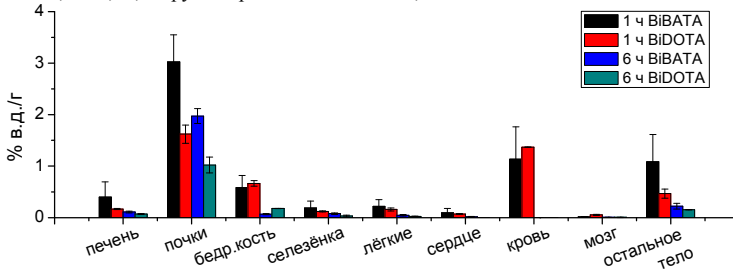
H_4DOTA

H_5DTPA

H_4BATA

В широком диапазоне pH наблюдали две основные формы комплекса: $\text{H}_3\text{BiBATA}^{2+}$ and $\text{H}_2\text{BiBATA}^+$, значения констант устойчивости которых $\log K = 58,8(4)$ и $53,2(1)$ превосходят известное значение для BiDOTA^- ($\log K_{\text{BiDOTA}} = 30,3$). В ходе поиска оптимальных условий синтеза (0,1 mM H_4BATA , pH 6,1, 0,01 M MES, радиохимическая чистота 97±4%) не наблюдалось различий радиохимической чистоты комплекса при $T_{\text{компл}}$ и при 80°C спустя 1 ч, что свидетельствует о высокой скорости комплексообразования, а также при использовании разных буферов (MES, PBS, карбонатный или ацетатный буфер). Комплекс показал высокую (> 95%) устойчивость *in vitro*: в изотоническом растворе (минимум 2 сут.), в присутствии избытка (5,0 mM) Ca^{2+} и Mg^{2+} , (0,1 mM) Zn^{2+} и Cu^{2+} (минимум 1 сут.), в сыворотке при разбавлении 1:100 (минимум 2 сут.), аналогичную BiDOTA^- .

Оценку устойчивости *in vivo* проводили на нормальных лабораторных мышах с мечеными ^{207}Bi лигандами H_4BATA и H_4DOTA . Комплекс с H_4BATA показал высокую устойчивость *in vivo* и быстрое выведение: наибольший % в.д./г через 1 ч наблюдали в почках: $3,03 \pm 0,52$, тот же порядок - для комплекса с H_4DOTA ($1,83 \pm 0,42$). Через 6 ч % в.д./г в почках снизился до $1,97 \pm 0,14$, а других органов составил <0,11.



Работа выполнена при финансовой поддержке гранта РНФ №18-73-10035

ВЛИЯНИЕ ТРИЭТАНОЛАММИОНЕВЫХ И ТРИС(ГИДРОКСИМЕТИЛ)-МЕТИЛ АММИОНЕВЫХ СОЛЕЙ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ КАРБОНОВЫХ КИСЛОТ НА ОБРАЗОВАНИЕ КОМПЛЕКСА ^{68}Ga -ПСМА-11

Д.О. Антуганов¹, В.В. Тимофеев¹, К.Ю. Тимофеева¹, Ю.О. Антуганова¹, М.П. Зыков¹,
Ю.А. Кондратенко²

¹ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова», Санкт-Петербург

²ФГБУН ИХС РАН, Санкт-Петербург

e-mail: dmantuganov@gmail.com

Введение Ежегодно растет интерес к РФП для ПЭТ на основе изотопа ^{68}Ga . Например, комплекс ^{68}Ga -PSMA-HBED-CC (^{68}Ga -ПСМА-11) нашел широкое применение в диагностике рака предстательной железы. Для образования комплекса необходимо подобрать буфер, обеспечивающий максимальное связывание металла с лигандами. Широкое распространение получили ацетатный буфер и 4-(2-гидроксиэтил)-1-пиперазинэтансульфоновая кислота HEPES. В данной работе исследовано влияние ряда солей триэтаноламмония (ТЭА) и трис(гидроксиметил)метил аммония (ТРИС) солей на образование комплекса ^{68}Ga -ПСМА-11.

Эксперимент. Элюат с генератора $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ пропускали через картридж с кристаллическим NaCl (3.2-3.8 г) и в виде $[\text{GaCl}_4]^-$ сорбировали на картридже OASIS WAX 1cc (30 мг). Сорбент промывали 2 мл 5 М NaCl и высушивали в токе азота. Изотоп ^{68}Ga элюировали с картриджа 3 мл воды для инъекций. Готовый раствор использовали для реакций. Во флаконе смешивали 5 мкг хелатора ПСМА-11 (раствор 250 мкг/мл; 20 мкл), 100 мкл 1 М буферного раствора и 300 мкл водного раствора $^{68}\text{Ga}^{3+}$. Реакцию нагревали 10 мин при 100 °С. Радиохимическую конверсию (РХК) определяли методом радиоТСХ. Полученные результаты (Табл. 1) показывают положительное влияние бензоата (1А), гидросукцината (3А), сукцинната (4А) и крезоксиацетата (5А) ТЭА, а также гидросукцината (3Б) и сукцината (4Б) ТРИС на образование комплекса ^{68}Ga -ПСМА-11. Следует отметить, что крезоксиацетат ТЭА разрешен к применению в медицине как адаптоген широкого спектра действия (Трекрезан). Токсичность трекрезана (IV класс) значительно меньше, чем у широко применяемого в производстве РФП на основе ^{68}Ga буфера HEPES. Таким образом, использование солей триэтаноламмония и трис(гидроксиметил)метил аммония в качестве буферов позволило достичь высоких значений РХК в реакции синтеза комплекса ^{68}Ga -ПСМА-11. Возможность внедрения данной технологии в клиническое производство РФП в данный момент изучается.

Таблица 1. Влияние солей ТЭА и ТРИС на образование комплекса ^{68}Ga -ПСМА-11

№	X ⁻	NH ⁺ (CH ₂ CH ₂ OH) ₃ [А], % (N=3)			NH ₃ ⁺ C(CH ₂ OH) ₃ [Б], % (N=3)		
		$^{68}\text{Ga}^{3+}$	$^{68}\text{Ga}_{\text{колл}}$	РХК	$^{68}\text{Ga}^{3+}$	$^{68}\text{Ga}_{\text{колл}}$	РХК
1	PhCO ₂ ⁻	0	1.4±0.6	98.6±0.6	46.3±0.6	21.3±0.8	32.4±1.5
2	Ph-CH=CH-CO ₂ ⁻	17.6±3.1	16.6±0.2	65.8±3.5	54.8±4.7	31.0±0.3	14.2±4.9
3	HO ₂ C-CH ₂ -CH ₂ -CO ₂ ⁻	0	0.9±0.4	99.1±0.4	0.1±0.1	0.3±0.1	99.6±0.1
4	⁻ O ₂ C-CH ₂ -CH ₂ -CO ₂ ⁻	0.7±0.1	1.0±0.1	98.3±0.1	0.1±0.1	2.8±2.0	97.1±2.1
5	<i>o</i> -Me-C ₆ H ₄ -O-CH ₂ CO ₂ ⁻	0	0.3±0.3	99.7±0.3	-		

Работа выполнена при финансовой поддержке гранта РФФИ (18-33-00216 мол. а).

ИТТРИЙ-90 ДЛЯ РАДИОЭМБОЛИЗАЦИИ НЕОПЕРАБЕЛЬНЫХ ОПУХОЛЕЙ ПЕЧЕНИ

А.С. Болонкин¹, О.П. Власова², О.Е. Клементьева³, А.А. Кузнецов¹, Н.А. Нерозин¹,
В.М. Петриев², А.А. Семенова¹, Д.В. Степченко¹, Е.В. Сулим¹, С.В. Ткачев¹,
Н.Р. Тогаева¹, В.В. Шаповалов¹

¹ГНЦ РФ – ФЭИ, e-mail: dvstep@ippe.ru; ²МРНЦ им. А.Ф. Цыба,
e-mail: petriev@mrrc.obninsk.ru; ³ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, e-mail:
klementyeva.olga@gmail.com

В ГНЦ РФ – ФЭИ, совместно с МРНЦ им. А.Ф. Цыба и ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России разработан новый РФЛП с ⁹⁰Y ($E_{\beta\max} = 2,278$ МэВ) на основе микросфер альбумина крови человека, предназначенный для радиоэмболизации неоперабельных опухолей печени. Для достижения терапевтического эффекта в сосуды печени, питающие опухоль, вводят РФЛП, который блокирует кровоснабжение опухоли, а радиоактивное излучение разрушает опухолевые клетки. В ГНЦ РФ – ФЭИ разработана технология получения АФС ⁹⁰Y – стерильного раствора иттрия-90, ⁹⁰Y хлорида, который используется для синтеза РФЛП «Микросферы альбумина с иттрием-90, ⁹⁰Y-ДТРА-МСА 25-40 мкм». В МРНЦ им. А.Ф. Цыба разработана лабораторная технология модификации микросфер и их связывания с ⁹⁰Y.

В ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России проведены доклинические исследования РФЛП «⁹⁰Y-ДТРА-МСА, 25–40 мкм», результаты которых показали, что по своим функциональным свойствам данный препарат отвечает требованиям, предъявляемым к радиофармацевтическим препаратам, предназначенным для внутриартериальной радиоэмболизации: РФЛП прочно удерживается в месте введения и остается почти неизменным в течение всего времени исследования. Связывание РФЛП с опухолевым очагом характеризуется удерживанием до 75% активности. Качество жизни у животных с ортотопическими опухолевыми очагами гепатокарциномы, получавших лечение лучше, отмечено стабильное торможение роста опухолевых очагов на 7,62%. В отличие от зарубежных стеклянных и полимерных микросфер с ⁹⁰Y, отечественные микросферы альбумина с ⁹⁰Y полностью биоразлагаемые, что позволяет, при необходимости, повторить радиоэмболизацию. Отечественные микросферы с ⁹⁰Y имеют более высокую удельную активность, для проведения операции их требуется в несколько десятков раз меньше для получения терапевтического эффекта, что снижает механическую нагрузку на сосуды (1 млн ⁹⁰Y-ДТРА-МСА против 80 млн стеклянных или 40 млн полимерных микросфер).

В настоящее время готовится пакет документов в Федеральную службу по надзору МЗ РФ для получения разрешения на проведение клинических испытаний препарата ⁹⁰Y-ДТРА-МСА отечественного производства.

Для достижения мирового уровня ядерной медицины необходимо развитие радиофармацевтических производств в России в соответствии с требованиями национального стандарта ГОСТ Р 52249-2009 «Правила производства и контроля качества лекарственных средств (GMP)». Без внедрения GMP в России ядерная медицина останется на уровне поставок сырьевых радиопрепаратов. В России есть все необходимые для этого предпосылки: разработанные технологии, производственная инфраструктура, высококвалифицированный персонал, которые могут обеспечить потребности российского и зарубежного рынка современными отечественными терапевтическими РФЛП.

ОСТЕОТРОПНЫЙ РАДИОФАРМПРЕПАРАТ ^{188}Re НА ОСНОВЕ НОВОЙ АМИНОДИФОСФОНОВОЙ КИСЛОТЫ

Е.А. Жогин¹, Г.С. Цебрикова², А.А. Ларенков³, В.П. Соловьев², В.В. Рагулин⁴,
А.О. Малышева³, О.Е. Клементьева³, Е.А. Лямцева³, М.В. Жукова³, Г.Е. Кодина³,
В.Е. Баулин^{2,4}, А.Ю. Цивадзе²

¹Российский технологический университет - МИРЭА, Москва

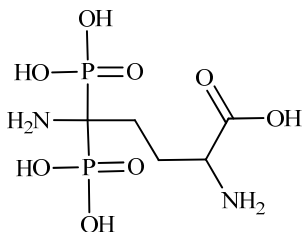
²Институт физической химии и электрохимии им. А.Н. Фрумкина РАН, Москва

³ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, Москва

e-mail: anton.larenkov@gmail.com

⁴Институт физиологически активных веществ РАН, Черноголовка

С целью получения новых синтетически доступных органических лигандов для радиофармпрепаратов ^{188}Re с повышенным накоплением в костных тканях модифицирован синтез 2,5-диамино-5,5-дифосфоновалериановой кислоты (DADP5) [1]. Аминодифосфоновая и аминокислотная группы в составе этого лиганда могут как участвовать в связывании радионуклида, так и осуществлять его транспорт к костным тканям.



DADP5

Методом потенциометрического титрования с помощью программы CHEMEQUI определены константы диссоциации кислоты DADP5 и построена диаграмма распределения протонированных форм кислоты в зависимости от pH. В процессе расчетов были учтены процессы самоассоциации кислоты с образованием димерных форм. Наличие димерных структур обнаружено также и в газовой фазе методом MALDI.

Методом радио-ТСХ исследовано взаимодействие ^{188}Re с DADP5. Обнаружено, что хроматографическая система ITLC-SG – ацетон демонстрирует наилучшую воспроизводимость результатов и разделение несвязанного ^{188}Re и комплекса ^{188}Re -DADP5, выход которого составил

не менее 95%.

Характер биологического распределения препарата ^{188}Re -DADP5 оценивали на основании данных прямой радиометрии *in vivo*. Обнаружена остеотропность ^{188}Re -DADP5 и повышенное накопление его в местах костных переломов – моделях онкологических патологий. Коэффициент дифференциального накопления (КДН) для полученного препарата ^{188}Re -DADP5 сопоставим и даже немного превышает КДН для известных препаратов «Золерен, ^{188}Re » и «Фосфорен, ^{188}Re ».

[1] Цебрикова и др., ЖОХ 2018:88(9), 1431-1437.

Работа выполнена в рамках государственных заданий 2019 года ИФХЭ РАН и ИФАВ РАН и при финансовой поддержке РФФИ (гранты № 18-33-00685 и № 19-03-00262). Потенциометрические исследования выполнены за счет средств РНФ (грант № 19-13-00294).

ЗАВИСИМОСТЬ ИЗМЕНЕНИЯ ДОЛИ АКТИВНОСТИ ФТОРИДА В 2-[¹⁸F]ФТОРДЕЗОКСИГЛЮКОЗЕ ОТ КОНЦЕНТРАЦИИ АСКОРБАТА

О.Г. Кириленко, С.Д. Бринкевич, А.С. Скребкова

НУЗ ЦКБ №2 им Н.А. Семашко ОАО «РЖД»
e-mail: Kirilenko.semashkorzd@yandex.ru

Позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) является одним из самых передовых неинвазивных методов функциональной визуализации в ядерной медицине, обеспечивающим количественную информацию о физиологических, биохимических и фармакологических процессах в живых организмах. На настоящий момент, [¹⁸F]фтордезоксиглюкоза ([¹⁸F]ФДГ) остается наиболее часто используемым радиофармацевтическим препаратом в ПЭТ. Кроме того, количество обследований ПЭТ с [¹⁸F]ФДГ постоянно увеличивается, соответственно, экономически выгодно производить препарат [¹⁸F]ФДГ с максимально возможной радиоактивностью, чтобы предоставить возможность для обследования большего количества пациентов и/или для доставки препарата на большое расстояние.

Однако, хорошо известно, что радиохимическая стабильность [¹⁸F]ФДГ сильно зависит от объемной радиоактивности препарата, так как в препарате протекают процессы авторадииолиза приводящие к разложению [¹⁸F]ФДГ, в результате которого в основном происходит образование свободных [¹⁸F]фторид-ионов.

Процесс авторадииолиза может приводить к снижению радиохимической чистоты [¹⁸F]ФДГ ниже допустимого уровня, который составляет 95%, согласно Европейской Фармакопее (Ph. Eur. 9.0). Следовательно, из-за процессов авторадииолиза срок годности препарата [¹⁸F]ФДГ может быть уменьшен.

Для снижения степени разложения [¹⁸F]ФДГ возможно применение различных стабилизаторов. В работе [1] была показана возможность применения аскорбиновой кислоты для эффективной стабилизации [¹⁸F]ФДГ. Считается, что эти соединения снижают количество H₂O₂, который, как предполагается, ускоряет разложение [¹⁸F]ФДГ. При применении стабилизаторов в соответствующих количествах, препараты с объемной радиоактивностью до 12,6 ГБк/мл сохраняют радиохимическую чистоту выше допустимого предела в течение 14 часов.

С точки зрения клинического применения хорошим акцептором радикалов оказалась аскорбиновая кислота, при низкой стоимости и токсичности она хорошо ингибировала процесс разложения.

В работе будут представлены зависимости изменения доли активности фторида от концентрации аскорбата.

[1] Fawdry et al., Appl Rad and Isotopes 2007:65(11), 1193-1201.

ОЦЕНКА ПЕРСПЕКТИВНОСТИ НОВЫХ ТЕТРАФОСФОНАТОВ В КАЧЕСТВЕ ОСНОВЫ ДЛЯ СОЗДАНИЯ ОСТЕОТРОПНЫХ ^{68}Ga -РФЛП

Ю.А. Митрофанов¹, А.Я. Марук^{1,2}, А.А. Ларенков¹, Г.Е. Кодина¹, В.В. Рагулин³,
Г.С. Цебрикова², В.Е. Баулин^{2,3}

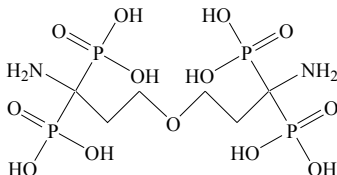
¹ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, Москва, e-mail: amaruk@list.ru

²ИФХЭ РАН, Москва

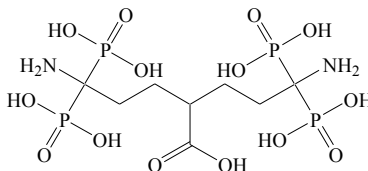
³ИФВ РАН, Черноголовка

Производные фосфоновых кислот имеют сродство костному матриксу, а также могут образовывать прочные комплексы с радионуклидами металлов. Это делает их перспективными соединениями для разработки остеотропных радиофармпрепаратов (РФП).

В настоящей работе были исследованы два новых соединения: 1,7-диамино-4-оксагептан-1,1,7,7-тетрафосфоновая кислота (**1**) и 1,7-диамино-4-гидроксикарбонил-гептан-1,1,7,7-тетрафосфоновая кислота (**2**).



1



2

С целью оценки перспектив применения соединений **1** и **2** в качестве компонентов ^{68}Ga -РФП определены значения их констант диссоциации и комплексообразования с катионом Ga^{3+} в воде. Подобраны хроматографические методы анализа для определения выхода реакций комплексообразования кислот **1** и **2** с радионуклидом ^{68}Ga . Были найдены условия проведения реакции комплексообразования, позволяющие получить комплексы ^{68}Ga с обоими тетрафосфонатами с выходом не менее 90 %. Исследована зависимость выхода реакции комплексообразования от ряда факторов: концентрации лиганда в реакционной смеси, уровня кислотности и природы буферного агента. Исследована устойчивость полученных комплексов в различных средах: реакционной смеси, изотонический раствор натрия хлорида, 0,05 М буферном растворе Трис- HCl (рН 7,4) и эмбриональной сыворотке бычьей крови.

Оценка остеотропного потенциала проведена с помощью опытов *in vitro* по сорбции на синтетическом гидроксипатите (ГА) из буферного раствора Трис/ HCl (рН 7,4). В ходе данных экспериментов полученные комплексные соединения показали высокое сродство к ГА. Это говорит о перспективности полученных соединений в качестве основы для создания остеотропных радиофармпрепаратов. Кроме того, было обнаружено, что условия проведения реакции комплексообразования оказывают существенное влияние не только на выход реакции комплексообразования, но и на результаты экспериментов по сорбции.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ в рамках научных проектов №№ 18-33-00685, 19-03-00262.

IN VITRO ИССЛЕДОВАНИЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ С БЕЛКАМИ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ МЕТОДА СЦИНТИЛЛИРУЮЩЕЙ ФАЗЫ

А.С. Скребкова, А.В. Касперович, М.Г. Чернышева, Г.А. Бадун

МГУ им. М.В. Ломоносова, Москва, e-mail: skrebkova.a@gmail.com

При дизайне лекарственных средств, в том числе радиофармпрепаратов, необходимо учитывать особенности их взаимодействия с белками. В работе предлагается для проведения *in vitro* исследований взаимодействия лекарственных средств с белками, помимо оптической спектроскопии водных растворов, использовать также жидкостную сцинтилляционную спектрометрию в варианте метода сцинтиллирующей фазы. В этом случае появляется возможность не только наблюдать образование комплексов лиганд-белок, но и с помощью меченных тритием соединений изучать их распределение между водным раствором и органической жидкостью, а также поверхностно-активные свойства. В данной работе проведено исследование связывания белка лизоцима с антисептиком мирамистином® и олигопептидом даларгином®.

Меченные тритием лизоцим, мирамистин и даларгин получали с помощью метода термической активации и проводили их очистку с помощью ВЭЖХ. В качестве органической жидкости в модельной двухфазной системе использовали п-ксилол с добавкой 2,5-дифениллоксазола. Готовили водные растворы смесей лизоцима с одним из лигандов, при этом только один из компонентов смеси содержал радиоактивную метку. Концентрацию лизоцима поддерживали постоянной и равной 0,01 мг/мл, а концентрацию лиганда изменяли от $2,5 \cdot 10^{-8}$ до $1 \cdot 10^{-5}$ М для мирамистина и от $6,9 \cdot 10^{-7}$ до $1,4 \cdot 10^{-3}$ М для даларгина. К полученным растворам добавляли сцинтилляционную жидкость на основе п-ксилола и инкубировали в течение

2 суток при температуре 25 °С для достижения равновесного распределения компонентов. Определение количества меченого вещества в объеме ксилола и на межфазной границе жидкость-жидкость проводилось путем измерения скорости счета β -излучения трития в двухфазной системе и в отобранной аликвоте органической фазы.

Показано, что в исследуемом диапазоне концентраций мирамистин и даларгин не влияли на концентрацию лизоцима в органической фазе. Однако обнаружено влияние белка на адсорбцию этих лигандов на межфазной границе и их содержание в ксилоле. Для анализа образования комплексов белок-лиганд в объеме водной фазы использовали метод флуоресцентной спектроскопии. Обнаружено увеличение флуоресценции триптофана в присутствии мирамистина и даларгина, что свидетельствует об усилении гидрофильного окружения триптофана в комплексе лизоцим-лиганд.

В докладе обсуждается возможный состав образующихся комплексов и применимость предложенного подхода для исследования лигандов различной природы при *in vitro* характеристизации лекарственных средств.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ (18-33-20147-мол_a_вед).

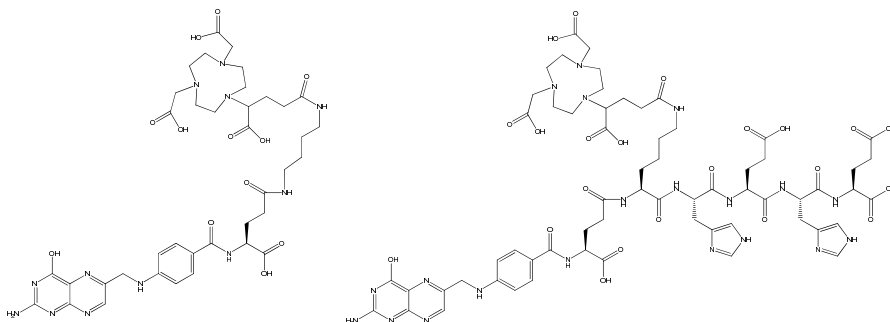
РАЗРАБОТКА НОВЫХ РАДИОФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ НА ОСНОВЕ ФОЛИЕВОЙ КИСЛОТЫ ДЛЯ ДИАГНОСТИКИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ МЕТОДОМ ПЭТ

А.А. Ларенков, А.Я. Марук, А.Э. Мачулкин, М.Г. Рахимов

*ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, Москва
e-mail: anton.larenkov@gmail.com*

В последние годы в качестве новой мишени для радиофармацевтических препаратов (РФП) рассматриваются рецепторы к фолату. В настоящее время разработан и готов к проведению клинических исследований ряд препаратов на основе фолиевой кислоты для ОФЭКТ, ПЭТ и РНТ с использованием таких радионуклидов как ^{99m}Tc , ^{111}In , ^{18}F , ^{177}Lu [1].

Целью настоящей работы является изучение новых молекул, меченных диагностическим радионуклидом ^{68}Ga . С этой целью были синтезированы новые, ранее не изученные соединения на основе фолиевой кислоты, содержащие хелатирующую группу NODAGA для связывания ^{68}Ga , а также фрагмент His-Glu-His-Glu для оптимизации биораспределения:



Разработана процедура проведения реакции комплексообразования полученных соединений с ^{68}Ga . Данная процедура позволяет получить целевой комплекс с выходом не менее 95 %.

[1] Müller et al. *Molecules* 2018; 23(6), 1465.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта № 19-33-70048.

РАЗРАБОТКА МЕТОДА ВВЕДЕНИЯ ИЗОТОПА ТЕХНЕЦИЯ-99m В МОДИФИЦИРОВАННЫЙ АНТИМИКРОБНЫЙ ПЕПТИД UBI29-41 ДЛЯ ДИАГНОСТИКИ КОСТНЫХ ИНФЕКЦИЙ.

Е. Стасюк¹, В. Скуридин¹, А. Рогов¹, А. Першина^{1,2}, Е. Шелихова¹, М. Ларькина², М. Зоркальцев², В. Иванов², В. Удодов¹, А. Лушник³, А. Янцевич³, Н. Шевцова¹, В. Заводовская¹

¹Национальный исследовательский Томский политехнический университет, Томск, Россия

²Сибирский государственный медицинский университет, Томск, Россия

³Институт биоорганической химии, Минск, Беларусь

e-mail: stasyuk@tpu.ru

Разработка радиофармпрепарата для сцинтиграфического обнаружения и дифференцирования природы воспаления на стерильное или септическое является актуальной задачей в данное время. Сцинтиграфия с радиоактивно меченными антимикробными пептидами является одним из многообещающих подходов к ранней и высокоточной диагностике костной инфекции различной этиологии. Благодаря способности данных пептидов проникать в мембрану микробных клеток, их накопление происходит только в области септического воспаления. В настоящей работе был разработан оригинальный подход к радиоактивному мечению антимикробного пептида UBI 29-41 (фрагмента природного катионного пептида человека убиквицина) для исследования инфекции костей и выявления септического воспаления.

Материалы и методы: UBI29-41 получали твердофазным пептидным синтезом с использованием аминокислот, защищенных Fmoc. Для модификации пептидов использовался бифункциональный хелатирующий агент DPAH-NHS ester. Введение радиоактивной метки проводили в два этапа с использованием коммерчески доступного набора CRS KIT (Швеция) для образования промежуточного соединения $[^{99m}\text{Tc}(\text{CO})_3(\text{H}_2\text{O})_3]^+$, которое после нейтрализации реагировало с пептидом UBI29-41 при нагревании. Очистку проводили с использованием колонок C18 Sep-Pak согласно инструкции. Радиохимический выход и радиохимическую чистоту определяли с помощью iTLC-paper в PBS. Тест на стабильность *in vitro* проводили путем инкубации радиоактивно меченного пептида с 5000-кратным молярным избытком гистидина в PBS в течение 3 часов. Контрольные образцы инкубировали в PBS. Биологические испытания выполнены на крысах линии Wistar с моделью остеомиелита (септическое воспаление) бедренной кости (n = 6) и моделью стерильного воспаления бедренной кости (n = 6). Сканирование проводили с использованием гамма-камеры E.CAM Signature 1800 (Siemens, Германия) через 15, 30 и 60 минут после внутривенного введения ^{99m}Tc -UBI29-41. Воспаление у контрольных групп крыс подтверждали сцинтиграфией с использованием препарата ^{99m}Tc -пирофосфат.

Выводы: Предложена методика введения изотопа технеция-99m в модифицированный антимикробный пептид UBI29-41-DPAH с радиохимическим выходом меченого комплекса более 80%, при радиохимической чистоте более 82% и доказанной стабильности более 3 часов. Меченный технецием антимикробным пептид UBI29-41 обеспечил высокоточное обнаружение и дифференциацию инфекционного и стерильного воспаления на модели остеомиелита у крысы.

РАЗРАБОТКА НОВОГО РАДИОФАРМПРЕПАРАТА НА ОСНОВЕ 1-ТИО-D-ГЛЮКОЗЫ МЕЧЕННОЙ ТЕХНЕЦИЕМ-99m

Е.С. Стасюк¹, В.С. Скуридин¹, А.С. Рогов¹, В.Л. Садкин¹, Е.А. Нестеров¹,
Р.В. Зельчан²

¹Национальный исследовательский Томский политехнический университет (НИ ТПУ), Томск,
e-mail: svs1946@rambler.ru

²Научно-исследовательский институт онкологии ТНИМЦ РАН, Томск

Выявление злокачественных новообразований на ранних стадиях их развития остается одной из актуальнейших проблем современной медицины. В настоящее время в России применяется один РФП на основе глюкозы, содержащий радионуклид фтор-18, используемый в позитрон-эмиссионной томографии (ПЭТ). ¹⁸F-ФДГ используется для диагностики рака лёгкого, рака головы и шеи, головного мозга, пищевода, шейки матки, прямой кишки, лимфомы. Чувствительность ПЭТ-диагностики с использованием 2-[¹⁸F]-фтор-2-дезоксид-глюкозы (¹⁸F-ФДГ) составляет 88–93%, специфичность – 84–87%. Несмотря на высокую диагностическую информативность ПЭТ с использованием 2-[¹⁸F]-фтор-2-дезоксид-глюкозы, широкое применение этого метода ограничено из-за его высокой стоимости, а также малой распространенности ПЭТ-центров.

Производные глюкозы, меченные изотопом технеция-99m, имеют большую перспективу для ранней диагностики злокачественных новообразований. Главным достоинством РФП на основе производных глюкозы, меченных технецием-99m, является то, что визуализация опухоли с их использованием может быть произведена с помощью гамма-камеры, что значительно увеличивает доступность данной диагностической процедуры, особенно в регионах.

В работе изучалась возможность получения нового радиофармпрепарата на основе 1-тио-D-глюкозы, меченной изотопом технеция-99m. В качестве восстановителя ^{99m}Tc, элюируемого из генератора технеция «^{99m}Tc-ГТ-ТОМ», был использован дихлорид олова фирмы Sigma-Aldrich (США). В качестве стабилизирующей добавки в реакционную смесь вводили 1 % раствор аскорбиновой кислоты производства Merck (Германия). Определение радиохимической примеси проводили методом тонкослойной хроматографии на пластинах силикагеля типа Sorbfil. Последующие изучение распределения активности ^{99m}Tc по длине хроматограмм определяли с помощью установки «ГаммаСкан-01А».

В результате проведенных исследований определены необходимые и достаточные количества субстанции 1-тио-D-глюкозы, восстанавливающего агента и вспомогательных компонентов для приготовления стабильных лиофилизированных наборов. Предложены условия получения на их основе радиофармпрепарата «^{99m}Tc-1-тио-D-глюкоза» с высоким радиохимическим выходом и низким содержанием радиохимических примесей ^{99m}Tc(VII) и ^{99m}TcO₂.

Для проведения медико-биологических испытаний в качестве биологической модели опухоли использовались злокачественные новообразования мышей – карциномы легких Льюиса, поддерживаемый *in vivo* на мышах линий C57B1/6j методом внутримышечной трансплантации. Радиофармпрепарат вводили внутривенно по 0,1 мл. Сцинтиграфические исследования тела животных проводили на гамма-камере через 30 минут после введения препарата. Проведенные испытания РФП «^{99m}Tc-1-тио-D-глюкоза» на экспериментальных животных подтвердили его функциональную пригодность.

РАЗРАБОТКА ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ КОМПОЗИЦИИ ДЛЯ СНИЖЕНИЯ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ

Е.А. Шелихова, Н.В. Варламова

*Томский политехнический университет, Томск
e-mail: shelihova@tpu.ru, varlamova@tpu.ru*

Современная медицина все чаще использует искусственные материалы для замены поврежденных тканей и органов. Новые технологии позволяют сокращать продолжительность операции и уменьшать травматичность. Несмотря на это, послеоперационные осложнения остаются одной из актуальных проблем хирургии. Инфекции при протезировании обусловлены способностью бактерий расти в виде биопленок на поверхности имплантатов.

В большинстве случаев идет борьба не за сохранение эндопротеза, а за жизнь пациента, поэтому приходится удалять конструкции с дальнейшей сомнительной перспективой повторного протезирования. Летальность при нагноениях в области протезов составляет до 2,5%, в группе пожилых больных – до 8%.

Обозначенная проблема может быть решена путем создания устройств, сочетающих механические функции различных конструкций на основе биосовместимых материалов со свойствами терапевтических транспортных систем, осуществляющих доставку лекарственного вещества в заданную область (имплантаты с фармацевтической композицией). Применение таких устройств даст возможность доставлять лекарственное средство непосредственно к поврежденным органам и тканям хирургическим путем, уменьшая альтерацию и снижая риск послеоперационных осложнений.

На современном этапе наибольший интерес представляют имплантаты с химически модифицированной поверхностью, в частности, с защитным биоактивным покрытием. Согласно клиническим данным, достаточно высокую клинико-микробиологическую эффективность в лечении послеоперационных имплант-ассоциированных остеомиелитов демонстрируют антибиотики фторхинолоны. Среди них самую долгую практику лечебного применения имеет цiproфлоксацин. При этом он до сих пор остается одним из самых эффективных препаратов в данной группе противомикробных средств. На этом основании, цiproфлоксацин и был предложен в качестве антимикробного вещества для введения в структуру кальций-фосфатного покрытия.

Для проверки достоверности иммобилизации цiproфлоксацина на поверхности модельных пластинок и кинетики его высвобождения, в работе исследуется возможность получения цiproфлоксацина, меченного изотопом ^{99m}Tc , с последующим нанесением его на модельные пластины. Полученные таким способом образцы будут шиваться подкожно крысам для проведения сцинтиграфии и определения иммобилизации меченного цiproфлоксацина на поверхности модельных пластин.

При успешной разработке технологии получения модельных образцов пластинок, с нанесенным на них меченым цiproфлоксацином, в последствии появится реальная возможность ее применения для разработки терапевтических систем, которые можно будет использовать для лечения онкологических заболеваний костей. А в качестве терапевтического изотопа вместо технеция-99m использовать близкий ему по свойствам бета-излучающий аналог – рений-188.

**КОНТРОЛЬ КАЧЕСТВА РФЛП НА СТАДИЯХ
ФАРМРАЗРАБОТКИ, ПРОИЗВОДСТВА
И МЕДИЦИНСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ**

ВЭЖХ ДЛЯ ОПРЕДЕЛЕНИЯ НЕСВЯЗАННОГО ^{68}Ga В РАДИОФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТАХ: ПОДВОДНЫЕ КАМНИ И РЕШЕНИЯ

А.А. Ларенков, А.Я. Марук, Г.Е. Кодина

*ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, Москва
e-mail: anton.larenkov@gmail.com*

Определение радиохимической чистоты (РХЧ) ^{68}Ga -радиофармпрепаратов (^{68}Ga -РФП) является чрезвычайно важной частью контроля качества в повседневной клинической практике. Знание точного значения содержания каждой радиохимической примеси очень важно и во время исследований по разработке новых ^{68}Ga -РФП. Ранее было показано, что результаты определения радиохимических примесей, полученные методом ВЭЖХ, не всегда соответствуют результатам ТСХ. Особенно такая тенденция характерна для результатов определения содержания несвязанного ^{68}Ga [1].

Такая неопределенность обусловлена неспецифической сорбцией несвязанного ^{68}Ga на фазе С18. Цель настоящего исследования состояла в исправлении процедуры анализа ВЭЖХ, поскольку в некоторых случаях метод является безальтернативным.

В ходе выполнения работы для максимально точного определения содержания всех форм ^{68}Ga были использованы различные радио-ТСХ и радио-ВЭЖХ системы. Было обнаружено, что при использовании рекомендованных европейской фармакопеей растворов трифторуксусной кислоты в воде и ацетонитриле в различных соотношениях в диапазоне рН препаратов от 3 до 6 наблюдается значительный захват ионных форм ^{68}Ga на обращенной фазе ВЭЖХ-колонок. Значение величины захвата проявляет зависимость не только от кислотности препаратов, но и от природы и концентрации буферного агента в них. Весьма вероятно, что такой же эффект может возникнуть при анализе других РФП на основе металлов (таких как ^{111}In , ^{177}Lu и т.д.).

Нами была разработана новая процедура анализа ^{68}Ga -РФП с использованием модифицированной жидкой фазы. Было обнаружено, что использование лимонной кислоты вместо трифторуксусной позволяет полностью нейтрализовать наблюдавшийся и описанный ранее [1] захват во время ВЭЖХ-анализа.

[1] Ларенков и др. Радиохимия 2018;60(6), 535–542.

ДОСТОВЕРНОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ ЭНАНТИОМЕРНОЙ ЧИСТОТЫ РФП ГРУППЫ АМИНОКИСЛОТ ДЛЯ ПЭТ

О.С. Федорова¹, М.А. Надпорожский²

¹ФГБУ науки Институт мозга человека им. Н.П. Бехтеревой РАН, Санкт-Петербург,
e-mail: fedorova@ihb.spb.ru

²СПбГТИ (технический университет), Санкт-Петербург

Меченые ¹¹C и ¹⁸F аминокислоты являются важнейшим классом радиофармпрепаратов (РФП) для диагностики опухолей методом позитронной эмиссионной томографии (ПЭТ). Аминокислоты существуют в виде право- и левовращающих энантиомерных форм – D- и L-изомеров, причем только L-формы включаются в метаболизм живой клетки. Одним из параметров контроля качества РФП является энантиомерная чистота (ЭЧ), то есть содержание L-изомера целевой аминокислоты. Данный параметр строго нормируется, как например, для [¹¹C]метил метионина ЭЧ должна составлять не менее 90%. Наличие D-изомера может влиять на качество ПЭТ-изображения и увеличивать неспецифическую дозу облучения на пациента.

В мировой практике известны две распространенные ВЭЖХ методики для определения параметра ЭЧ – на колонке Crownpak(+) Daicel (силикагель с привитым краун-эфиром), или на колонке Chirobiotic T Astec (силикагель с привитым гликопротеином тейкопланином). При выполнении рутинных анализов ЭЧ двух РФП [¹¹C]метил метионина ([¹¹C]MET) и [¹⁸F]фторэтилтирозина ([¹⁸F]ФЭТ) нами было замечено, что значение параметра ЭЧ, полученное на колонке Crownpak, всегда на несколько процентов меньше, нежели чем на Chirobiotic. Расчеты площадей пиков выполнялись с поправкой на радиоактивный распад. Расхождение значений ЭЧ между двумя хроматографическими системами составляет от 2,4 до 3,9%, причем оно сохраняется при анализе аминокислот, содержащих как углерод-11, так и фтор-18. Показатель ЭЧ улучшается на 0,5 – 1,9% при 5-кратном разбавлении пробы РФП при анализе как на Crownpak, так и на Chirobiotic.

Целью данной работы является определение степени достоверности обеих хроматографических методик и пригодности их для рутинного контроля качества РФП. Работа выполнялась на хроматографе Dionex ICS 5000, снабженном УФ-детектором с переменной длиной волны и детектором по радиоактивности CarrolRamsay Associates, США. Характеристики и параметры методик соответствовали РФ 13, ОФС 1.1.0012.15 (Валидация аналитических методик). Был выполнен анализ нерадиоактивных растворов с заданными соотношениями D-и L-изомеров аминокислоты (калибровка по стандартам) в двух хроматографических системах с УФ-детектором и выявление закономерностей расхождения показаний ЭЧ.

В качестве стандартной аминокислоты был выбран метионин, детектирование выполнялось при 220 нм. На выборке разбавлений растворов стандартов L-метионина и L-D-метионина от 1 / 1 до 20 / 1 было показано, что существует достоверное отличие в результатах определения ЭЧ в двух хроматографических системах. Колонка Crownpak(+) Daicel показывает завышенное значение содержания D-изомера, тогда как Chirobiotic T Astec его занижает. Отклонение от рассчитанного (теоретического) значения составляет от 0,7 до 1,9%.

КОМБИНАЦИЯ МЕТОДОВ КАПИЛЛЯРНОГО ЭЛЕКТРОФОРЕЗА И РАДИО-ТСХ ПРИ КОНТРОЛЕ КАЧЕСТВА РФП

Ю.О. Антуганова, Д.О. Антуганов, К.Ю. Тимофеева, Т.А. Зыкова

ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова», Санкт-Петербург
e-mail: julia-antuganova@yandex.ru

Цели Развитие современных методов синтеза РФП требует развития методик контроля качества (КК). Мы представляем применение капиллярного электрофореза (КЭ) для рутинного КК химической чистоты для ^{68}Ga -PSMA-11, ^{68}Ga -DOTA-NOC, ^{18}F -FMISO в комбинации с методом радио-ТСХ, что исключает использование ВЭЖХ. Эти методы имеют преимущества для КК — высокая эффективность разделения, недоступная ВЭЖХ, низкая стоимость анализа, экологичность.

Методы Анализ КЭ был выполнен на системе "Капель-105M", которая оборудована УФ спектрофотометрическим детектором. Все операции выполнялись на кварцевом капилляре размером 60 см × 75 мкм. Анализ ^{68}Ga -PSMA-11: фоновый электролит (ФЭ) 30 мМ $\text{Na}_2\text{B}_4\text{O}_7$, ввод пробы 10 с под давлением 30 мбар, напряжение +20кВ, температура 30°C, 200 нм, время миграции Ga-PSMA-11 составляет 10,6 мин; PSMA 11,7 мин. Анализ ^{68}Ga -DOTA-NOC: ФЭ = 50мМ NaH_2PO_4 pH = 2,4; вводы пробы 5 с при давлении 30 мбар, напряжение +25 кВ, температура 20°C, 200 нм, время миграции Ga-DOTA-NOC 11,5 мин; DOTA-NOC 12,4 мин. Анализ ^{18}F -FMISO: ФЭ= 25 мМ $\text{Na}_2\text{B}_4\text{O}_7$; 250 мМ натрий 1-октансульфонат, ввод пробы 10 с при давлении 30 мбар, напряжение +10кВ, 20°C, 335 нм, время миграции FMISO 26,1 мин; десметилмизонидазол (DMM) 28,6 мин.

Метод радио-ТСХ использовали для определения радиохимической чистоты (РХЧ). Для препаратов ^{68}Ga -PSMA-11 и ^{68}Ga -DOTA-NOC использовали пластины iTLC-SG-Glass microfiber chromatography paper impregnated with silica gel Agilent Technologies. В качестве подвижной фазы - 0.2 М натрия цитрат (R_f : $^{68}\text{Ga}^{3+}$ - 0.0; $^{68}\text{Ga}_{\text{коллоид}}$ - 0.0; ^{68}Ga -ПСМА-11 - 0.7) и 0.5 М натрия ацетат в 50% метаноле (R_f : R_f : $^{68}\text{Ga}^{3+}$ - 0.9; $^{68}\text{Ga}_{\text{коллоид}}$ - 0.0; ^{68}Ga -ПСМА-11 - 0.0) [1]. Для ^{18}F -FMISO использовались пластины TCL Silica gel 60 F₂₅₄ Merck, в качестве элюента использовали этилацетат (R_f =0.49).

Результаты Была проведена сравнительная характеристика методов ТСХ и КЭ с методом ВЭЖХ для препарата ^{68}Ga -PSMA-11 на примере 10 синтезов. Показаны преимущества метода КЭ по сравнению с ВЭЖХ — хорошее разрешение пиков, большая эффективность разделения (310000 теоретических тарелок (ТТ) у КЭ; 6150 ТТ у ВЭЖХ). Проведена сравнительная характеристика работы УФ-детектора ВЭЖХ и КЭ для препарата ^{68}Ga -DOTA-NOC. Для препарата FMISO была показана зависимость длины волны от поглощения пиков основного продукта и химических примесей.

Выводы Проведена сравнительная характеристика методов КЭ и ВЭЖХ, показано преимущество комбинации радио-ТСХ и капиллярного электрофореза при контроле качества РФП.

PURIFICATION OF DOTAELA LABELED WITH ^{177}Lu

A.N. Gurin¹, E.T. Chakrova¹, P.J. Riss²

¹*The Institute of Nuclear Physics Ministry of Energy of the Republic of Kazakhstan, Almaty*
e-mail: gurin.andrey@inp.kz

²*University of Oslo, Oslo, Norway*

The labeling reactions of complex molecules having a large molecular weight, as a rule, are realized by means of bifunctional chelating agents, which can join molecules of a biologically active compound on the one hand and, on the other hand, have chelating groups capable of binding metal cations. One of the most important problems in obtaining labeled bioconjugates is the removal of impurities. Impurities are the remains of the starting reagents, products of side reactions. The chosen methods for the purification of labeled compounds depend on the chemical properties of the compounds, radioactive by-products and the composition of the chemical impurities.

The formation of chelate complexes is a reversible process. In addition to the thermodynamic stability of the complex, its kinetic properties are important. More kinetically inert chelates have lower rates of both association and dissociation. They are more resistant *in vivo*, although their labeling requires more stringent conditions, such as elevated temperature.

This abstract presents the results of studying the effect of ascorbic acid and DTPA on the stability of ^{177}Lu -DOTAELA.

The results of using solid phase extraction (Sep-Pac C18) at the stage of solution purification after radiolabeling, to remove unreacted ^{177}Lu , are also presented. It is shown that the use of Sep-Pac C18 during purification leads to the extraction of both ^{177}Lu and ascorbic acid from the solution.

The work was carried out with the support of G.2018 [No. AP05134384].

ПРОБЛЕМЫ МЕТРОЛОГИЧЕСКОГО ОБЕСПЕЧЕНИЯ И ПРИМЕНЕНИЯ ИСТОЧНИКОВ ИОНИЗИРУЮЩЕГО ИЗЛУЧЕНИЯ В ОБЛАСТИ ЯДЕРНОЙ МЕДИЦИНЫ

А.Б. Рогозов¹, Ю.А. Тычинкин¹, Э.А. Титов¹, Г.В. Жуков², И.А. Харитонов²

¹ЗАО «РИТВЕРЦ», Санкт-Петербург, e-mail: info@ritverc.com

²ФГУП «ВНИИМ им. Д.И. Менделеева», Санкт-Петербург, e-mail: khia@vniim.ru

Качество измерений в Ядерной медицине – это не только здоровье пациентов, но и здоровье медицинского персонала. Задача метрологии – обеспечить получение результатов измерений, пригодных для принятия управляющих решений, их сопоставимость на уровне требуемой точности и признание заинтересованными сторонами в соответствии с приказом Минздравсоцразвития № 81н от 21.02.2014 “Об утверждении Перечня измерений, относящихся к сфере государственного регулирования”. Метрология в медицине – жизненно необходима в прямом смысле слова.

Основными причинами, по которым не удаётся вывести измерения на нужный уровень, являются слабое метрологическое обеспечение, отсутствие достаточной номенклатуры контрольных источников, отсутствие метрологического надзора и контроля со стороны надзорных органов

ЗАО «РИТВЕРЦ» специализируется в разработке, аттестации калибровочных и контрольных источников, и повышения уровня метрологической значимости выпускаемой продукции, тесно сотрудничая с институтом метрологии им. Д.И. Менделеева (ФГУП ВНИИМ).

В настоящее время ядерная медицина шагнула довольно далеко и существует огромный перечень различного рода приборов, установок и приспособлений, связанных с использованием и измерением ионизирующего излучения.

В ядерной медицине активно используется ионизирующее излучение для диагностики и для лечения онкологических заболеваний. Одним из направлений является использование дозкалибраторов для отбора определенного количества препарата с радионуклидом для инъекции пациентам. Нами разработаны источники типа ОИДК-Р для обеспечения процедур контроля и калибровки Дозкалибраторов (CURIEMENTOR, РИС). Источники ОИДК-Р выпускаются как контрольные (суммарная погрешность 5 – 7%), так и калибровочные с оформлением сертификата о калибровке с погрешностью измерения активности до 3%.

Так же в перечень выпускаемой номенклатуры медицинских источников входят источники для калибровки ПЭТ/КТ, аналогичные поставляемым в комплекте. Актуальность данной продукции обусловлена сложностями, связанными с обязательной сертификацией импортных закрытых радионуклидных источников.

В докладе приводится спектр изделий, контрольных, калибровочных и эталонных источников и услуг, обеспечивающих высокое качество радиационно-физических измерений для Ядерной медицины.

ДОЛГОЖИВУЩИЕ РАДИОНУКЛИДНЫЕ ПРИМЕСИ В ПРОИЗВОДСТВЕ РАДИОФАРМПРЕПАРАТОВ, МЕЧЕННЫХ ^{18}F

Д.И. Бринкевич, В.О. Крот, С.Д. Бринкевич

Белорусский государственный университет, Минск, e-mail: BrinkevichSD@bsu.by

Наработка радионуклида ^{18}F для последующего производства радиофармпрепаратов (РФП) происходит по реакции $^{18}\text{O}(\text{p},\text{n})^{18}\text{F}$ при облучении обогащенной по ^{18}O воды протонами с энергией 18 МэВ. Вследствие активации мишени под действием высокоэнергетических протонов и нейтронов в облучаемой воде накапливаются долгоживущие радионуклиды (ДРН) с периодами полураспада от 1 до 312 суток. Целями настоящей работы являлись идентификация ДРН, определение путей их образования, а также выявление закономерностей в их распределении между регенерированной водой, картриджами сорбционной очистки и готовой лекарственной формой в процессе производства меченых ^{18}F РФП.

Установлено, что на циклотроне Cyclone 18/9 НС с ниобиевой мишенью и фольгой из сплава Navar основная активность в облученной $[\text{}^{18}\text{O}]\text{H}_2\text{O}$ по прошествии 2 суток приходится на радионуклиды ^3H , ^7Be , ^{51}Cr , ^{52}Mn , ^{54}Mn , ^{55}Co , ^{56}Co , ^{57}Co , ^{58}Co , ^{57}Ni . Радиоизотопы ^{65}Zn , $^{92\text{m}}\text{Nb}$, ^{95}Nb , ^{184}Re , ^{183}Re , ^{95}Tc и ^{96}Tc имели следовые значения активности, которые в сумме не превышали 2% от активности изотопов кобальта. Однако именно радиоизотопы рения и ниобия формировали основную активность ДРН в готовой лекарственной форме 2- $[\text{}^{18}\text{F}]$ фтордезоксиглюкозы (ФДГ). В условиях облучения $[\text{}^{18}\text{O}]\text{H}_2\text{O}$ под давлением 25-30 атмосфер основным механизмом поступления ДРН в облученную воду является выщелачивание продуктов активации из окна мишени (фольги Navar). Ниобиевая мишень является только источником $^{92\text{m}}\text{Nb}$, активность которого не велика (менее 1 кБк/мл). Радиоизотоп ^7Be образуется при активации протонами примесей ^7Li и ^{10}B , содержащихся в $[\text{}^{18}\text{O}]\text{H}_2\text{O}$. Увеличение накопленной мишенью дозы свыше 2500-4000 мкА $\times$ ч приводит к ускорению процессов коррозии материалов мишени и, соответственно, к интенсификации выщелачивания радионуклидов из тела и окна мишени. Это проявляется в росте более чем на порядок активности ДРН (за исключением ^7Be и ^3H) в регенерированной воде, на картриджах твердофазной экстракции и в готовой лекарственной форме. Особенно критично указанное обстоятельство при производстве $[\text{}^{18}\text{F}]\text{NaF}$; в готовой лекарственной форме активность ДРН может достигать для ^{51}Cr 10 кБк/мл, для ^{58}Co – 500 Бк/мл, для ^{183}Re , ^{96}Tc – 300 Бк/мл.

Показано, что на картридже QMA light осаждается свыше 90 % радионуклидов ^{51}Cr , ^{57}Ni и ^7Be , в то время как тритий, радионуклиды кобальта, марганца и никеля в основном (от 70 до 95%) удаляются с регенерированной водой $[\text{}^{18}\text{O}]\text{H}_2\text{O}$. Подавляющая доля активности (92-99%) изотопов кобальта, хрома, марганца и бериллия, сорбированных на картридже QMA light, не вымывается вместе с $[\text{}^{18}\text{F}]\text{фторид-анионами}$ раствором карбоната калия в водно-ацетонитрильном растворе (60:40).

Таким образом, уже на первом этапе производства препаратов – выделении $[\text{}^{18}\text{F}]\text{фторида}$ – достигается высокая эффективность очистки РФП (ФДГ, $[\text{}^{18}\text{F}]\text{фторхолин}$) от радионуклидов ^3H , ^7Be , ^{51}Cr , ^{52}Mn , ^{54}Mn , ^{55}Co , ^{56}Co , ^{57}Co , ^{58}Co . Формы нахождения изотопов рения, ниобия и технеция в водных растворах обуславливают низкую эффективность очистки ФДГ и ряда других РФП на основе ^{18}F от указанных ДРН.

ПОЛУЧЕНИЕ И КОНТРОЛЬ КАЧЕСТВА ПРЕПАРАТОВ $^{223}\text{RaCl}_2$ И $^{224}\text{RaCl}_2$

П.С. Буткалюк, И.Л. Буткалюк, А.С. Куприянов

АО «ГНЦ НИИАР», Димитровград, e-mail: Y90@list.ru

Среди всех известных изотопов радия, как минимум два имеют применение в области ядерной медицины. Препарат $^{223}\text{RaCl}_2$ применяется для паллиативной терапии костных метастазов и выпускается фирмой Байер под коммерческим названием «Xofigo». Микроисточники, содержащие ^{224}Ra , проходят клинические испытания для терапии злокачественных образований кожи и слизистых оболочек с использованием DaRT-подхода (Diffusing α -emitter radiation therapy), в рамках которого используется контролируемая миграция ^{220}Rn .

Для обоих указанных изотопов радия общим является то, что они могут быть получены из радионуклидных генераторов, содержащих долгоживущие материнские радионуклиды ^{227}Ac и ^{228}Th соответственно. При контроле качества препаратов важнейшим параметром является содержание соответствующего долгоживущего материнского радионуклида в готовом препарате. При этом прямое измерение методами альфа, бета или гамма-спектрометрии не позволяет достигнуть требуемых пределов обнаружения. В альфа-спектрах линии, соответствующие ^{227}Ac и ^{228}Th , лежат на низкоэнергетичном склоне альфа-пиков ^{223}Ra , ^{224}Ra и их дочерних продуктов. Для ^{227}Ac ситуация осложняется низким выходом альфа-излучения (1,38%), что дает предел обнаружения $\sim 1\%$ при набранной статистике в 1 млн. имп. в альфа-спектре. Предел обнаружения ^{228}Th в препарате ^{224}Ra в аналогичных условиях составляет $\sim 0,1\%$. Измерению активности ^{227}Ac по бета-излучению мешают электроны конверсии и бета-излучение дочерних продуктов распада ^{223}Ra , а именно, ^{211}Pb и ^{211}Bi . Измерению активности ^{228}Th методом гамма-спектрометрии мешает комптоновское рассеяние гамма-излучения ^{212}Pb и ^{208}Tl , а распад ^{227}Ac не сопровождается испусканием характеристического гамма-излучения.

В настоящее время существуют два основных подхода к определению долгоживущих материнских радионуклидов в ^{223}Ra и ^{224}Ra . Первый заключается в хранении отложенной пробы препарата в течение длительного времени для распада $^{223}\text{Ra}/^{224}\text{Ra}$ и измерении альфа/гамма-спектров. Второй основан на химическом выделении следов ^{227}Ac и ^{228}Th из аликвоты препарата и последующим измерением их активности.

В АО «ГНЦ НИИАР» проводятся эксперименты по получению опытных образцов препаратов $^{223}\text{RaCl}_2$ и $^{224}\text{RaCl}_2$. Для контроля содержания долгоживущих примесей от каждой партии отбирается аликвота с активностью от 10^7 до 10^8 Бк. Химическое выделение примесей проводится сорбцией изотопов радия на сильнокислом катионите BioRAD AG-50x8 в присутствии ЭДТУ в ацетатно-аммиачном буферном растворе. Актиний и торий в этих условиях образуют устойчивые комплексы и не сорбируются на катионите. Установлено, что присутствие в растворе ЭДТА, уксусной кислоты и ацетата аммония не влияет на качество получаемых альфа-спектров и пределы обнаружения примесей. Следовательно, анализ можно проводить без предварительного обессоливания или разбавления полученных растворов. Достиженные пределы обнаружения долгоживущих примесей составляют $\sim 10^{-5}\%$ от активности изотопов радия, что достаточно для их применения в ядерной медицине.

КОНТРОЛЬ КАЧЕСТВА РАДИОФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ, МЕЧЕННЫХ ИЗОТОПОМ ^{18}F

Г.Л. Кашапова^{1,2}, Т.Н. Светлакова¹, Д.Р. Сафина^{1,2}, С.Ю. Гармонов²

¹Республиканский клинический онкологический диспансер Министерства здравоохранения
Республики Татарстан, Казань
e-mail: radiochemkazan@mail.ru

²Казанский национальный исследовательский технологический университет, Казань
e-mail: serggar@mail.ru

Позитронная эмиссионная томография (ПЭТ) занимает важное место среди современных методов ядерной медицины. Методология ПЭТ основана на использовании радиофармацевтических препаратов (РФП), меченых позитрон-излучающими короткоживущими радионуклидами, при этом наиболее часто для ПЭТ-диагностики онкозаболеваний и оценки качества лечения используется 2-[^{18}F]фтор-2-дезоксид-D-глюкоза ([^{18}F]ФДГ) в виде парентерально-го лекарственного препарата.

Целью работы являлась разработка способов контроля качества РФП, меченых изотопом ^{18}F и предназначенных для диагностических исследований методом позитронно-эмиссионной томографии, гармонизированных с современными фармакопейными требованиями.

Радиосинтез 2-[^{18}F]фтор-2-дезоксид-D-глюкозы проводился в автоматизированном модуле синтеза FastLab (GE Healthcare) с одноразовой готовой к использованию кассетой с картриджами SepPack. Радиоактивным сырьем являлся радионуклид ^{18}F , нарабатываемый по ядерной реакции $^{18}\text{O}(\text{p},\text{n})^{18}\text{F}$ в мишени циклотрона PetTrace 600 (GE healthcare) при облучении воды высокой химической чистоты, обогащенной кислородом-18, протонами с энергией 16,5 МэВ и током пучка до 60 мкА. Для контроля качества использованы высокоэффективная жидкостная хроматография с рефрактометрическим детектированием и тонкослойная хроматография с использованием радиометра-спектрометра гамма-изотопов, потенциометрия, спектрофотометрия, кинетический хромогенный метод с тест-системой Endosafe PTS.

Проведен сравнительный анализ уровня требований отечественных и зарубежных нормативных документов к качеству РФП, меченых изотопом ^{18}F . Предложены новые методики контроля качества РФП, при этом обоснованы методические приемы, позволяющие улучшить хроматографическую селективность, унифицировать состав используемых элюентов и проводить одновременное определение подлинности по препарату и радиохимической чистоты при эффективном разделении как химических, так и радиохимических примесей. С помощью портативной тест-системы Endosafe-PTS разработана методика проведения рутинного анализа на содержание бактериальных эндотоксинов в РФП для ПЭТ-диагностики.

Разработаны способы и методики фармацевтического анализа и оценки качества РФП, меченых ^{18}F для ПЭТ-диагностики в результате проведенного комплекса исследований радиохимических свойств препаратов. Разработанные подходы позволяют повысить эффективность обеспечения безопасности РФП путем использования высокопроизводительного, чувствительного и экспрессного контроля их качества с учетом современных принципиальных требований к аналитическим методам и их валидации в фармацевтическом анализе.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ БАКТЕРИАЛЬНЫХ ЭНДОТОКСИНОВ В РФЛП ¹¹C-L-МЕТИОНИН

Г.Л. Кашапова^{1,2}, Т.Н. Светлакова¹, Д.Р. Сафина^{1,2}, С.Ю. Гармонов²

¹Республиканский клинический онкологический диспансер Министерства здравоохранения
Республики Татарстан, Казань
e-mail: radiochemkazan@mail.ru

²Казанский национальный исследовательский технологический университет, Казань
e-mail: serggar@mail.ru

На сегодняшний день LAL-тест с использованием портативной тест-системы Endosafe PTS (Charles River, США) является единственным способом, подходящим для экспресс-контроля качества готового РФЛП по показателю «бактериальные эндотоксины» (БЭ).

Целью работы являлся выбор условий проведения LAL-теста для серийного контроля готового РФЛП ¹¹C-L-Метионин (¹¹C-Meth) в РКОД МЗ РТ, в том числе:

- оценка ингибирующих или усиливающих свойств препарата, влияющих на реакцию LAL -реактива с эндотоксинами;
- расчет предельного содержания бактериальных эндотоксинов (ПСБЭ) для готового препарата;
- устранение мешающих факторов, способных искажать реакцию между эндотоксинами и LAL-реактивом;
- выбор чувствительности картриджа для проведения теста;
- выбор рабочего разведения препарата.

Для РФЛП, вводимых парентерально, ПСБЭ рассчитывается как $175/V$, где V – максимальная допустимая доза для внутривенного введения, равная 10 мл. Таким образом, значение ПСБЭ для всех РФЛП, вводимых парентерально, равно $175/10 = 17,5$ ЕЭ/мл.

Для устранения мешающих факторов проводили разведение готового препарата LAL-водой в соотношениях 1:100, 1:350, 1:500.

Значение максимально допустимого разведения (МДР) рассчитывали по формуле $МДР = ПСБЭ / \lambda$, где λ – чувствительность картриджа, ЕЭ/мл. Для картриджей с диапазоном измерения 0,5 – 0,005 ЕЭ/мл МДР равно $17,5/0,005=3500$; для картриджей с диапазоном 5,0 – 0,05 ЕЭ/мл МДР равно $17,5/0,05= 350$.

Результаты испытания считаются достоверными (Test Pass), если значение положительного контроля (Spike Recovery) препарата находится в пределах 50-200%, что служит доказательством отсутствия мешающих факторов. Оптимальное значение Spike Recovery соответствует 100%.

При разведении 1:500 при использовании картриджей с чувствительностью 0,5-0,005 ЕЭ/мл значение Spike Recovery составляло 90-120%. Значение CV (коэффициента вариации измеренного значения времени реакции в парных каналах для препарата и положительного контроля) не превышало 25%.

Результаты проведенных испытаний подтвердили воспроизводимость и специфичность метода LAL-тест. Для проведения анализа на БЭ препарата ¹¹C-Meth выбрано разведение 1:500 и картриджи чувствительностью 0,5-0,005 ЕЭ/мл.

АНАЛИЗ РАДИОХИМИЧЕСКОЙ ЧИСТОТЫ ПРЕПАРАТОВ НА ОСНОВЕ ^{89}Zr

А.Г. Макичян, В.Б. Бубенщиков, А.А. Ларенков

ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А. И. Бурназяна ФМБА России, Москва

e-mail: makbez@gmail.com

В настоящее время, одним из перспективных радионуклидов для применения в ядерной медицине является цирконий-89. Благодаря своим ядерно-физическим свойствам он является весьма привлекательным для проведения ПЭТ-исследований процессов, характеризующихся медленной кинетикой. Низкая максимальная энергия испускаемых позитронов позволяет получать ПЭТ-изображения с более высоким разрешением. Множество работ ежегодно публикуется в области исследований радиофармпрепаратов (РФП) на основе ^{89}Zr . Очевидно, что при разработке РФП важным показателем является радиохимическая чистота (РХЧ) получаемого препарата. Однако, для анализа препаратов ^{89}Zr на данный момент не существует какой-либо универсальной методики определения РХЧ. Целью данной работы было изучение существующих методов анализа препаратов ^{89}Zr методом ТСХ.

Все реагенты и растворители были высокочистого или фармацевтического качества и были приобретены у Sigma-Aldrich или Panreac. Анализ проводили с помощью хроматографии ТСХ. В качестве неподвижных фаз использовали полоски iTLC-SG (Agilent Technologies), iTLC-SA (Agilent Technologies), ватман-2, RP-18 (Merck, 5559), силикагель на алюминиевой подложке (Merck, 5553), силикагель на алюминиевой подложке с модифицированной поверхностью NH_2^+ (Merck, 5533), целлюлозу на алюминиевой подложке (Merck, 5574). В качестве подвижной фазы был исследован ряд различных элюентов. Для изучения распределения радиоактивности по хроматографическим полоскам использовали радио-ТСХ-сканер PET-MiniGita. $[\text{}^{89}\text{Zr}]\text{ZrCl}_4$ в 5 М HCl был приобретен у ЗАО «Циклотрон» (Россия).

Нами были исследованы различные опубликованные хроматографические методы анализа ^{89}Zr . Однако большинство из таких методов являются узконаправленными или непригодны для рутинного определения РХЧ. Наиболее популярной системой в настоящее время является ТСХ система 0,05 М Na-ДТПА (pH=7) / iTLC-SG. Принято считать, что коллоидная форма циркония-89 и комплексы с деффероксамином (ДФО) в данной системе остаются на старте ($R_f=0$), а ионные формы движутся с фронтом ($R_f=1$). В ходе исследований нами было обнаружено, что в некоторых случаях данный метод анализа не отражает истинное содержание ^{89}Zr в несвязанной «активной» форме. Нами была разработана методика ТСХ с использованием системы 4% ТФУ, 50% CH_3OH / iTLC-SG, которая позволила более точно определять содержание гидролизованного ^{89}Zr . Подробные экспериментальные результаты будут представлены в докладе.

Работа выполнена при поддержке Министерства Образования и Науки Российской Федерации – Государственный контракт № 14.N08/11/0162.

**ОТ ДОКЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ
К КЛИНИЧЕСКИМ**

ADAPTS, A NOVEL CLASS OF TARGETING PROTEINS DERIVED FROM ALBUMIN-BINDING DOMAIN

V. Tolmachev¹, J. Garousi¹, S. Lindbo², J. Borin², E. von Witting², A. Vorobyeva¹, M. Altai¹, M. Åstrand², M. Oroujeni¹, H. Honarvar¹, A. Orlova¹, O. Bragina³, V. Chernov³, S. Hober²

¹ Uppsala University, Uppsala, Sweden; e-mail: vladimir.tolmachev@igp.uu.se

² KTH - Royal Institute of Technology, Stockholm, Sweden

³ Tomsk National Research Medical Center Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia

Engineered scaffold proteins are promising type of targeting agents for radionuclide molecular imaging. Due to small size, they localize rapidly in tumours, and an unbound tracer is excreted promptly via kidneys. Albumin-binding domain (ABD) from streptococcal protein G has been used earlier for modification of pharmacokinetics of biopharmaceuticals and has been found non-toxic and non-immunogenic. We have demonstrated that randomization of 11 amino acids in the ABD scaffold permits generation of combinatorial libraries enabling selection of high-affinity binders to different proteins [1]. This novel class of binders has been designated as ADAPTs.

For imaging application, ADAPT6 binding to human epidermal growth factor (HER2) with affinity of 1.13 ± 0.05 nM has been selected [2]. The residual binding to albumin was eradicated to permit a quick blood clearance. A proof-of-principle study in mice showed that ¹¹¹In- and ⁶⁸Ga-labelled DOTA-conjugated ADAPT6 permit highly specific targeting of HER2-expressing xenografts in mice [2]. Already at 1 h p.i. the tumour-to-blood ratios of 43 ± 11 and 17 ± 2 were obtained ¹¹¹In- and ⁶⁸Ga-labelled variants, respectively. We have also shown that ^{99m}Tc(CO)₃-H₆-ABDAP6 enables high-contrast SPECT imaging of HER2-expressing xenografts [3].

In a series of studies, the molecular design of ADAPT6-based targeting agents was further optimised. Effects of N-terminal amino acid sequence [4], position and residualizing properties of labels [5], chemical nature of radiometal label [6,7], tracer dimerization [8] and chemical nature of chelators [9] on biodistribution and tumour-targeting properties of ADAPT6 have been investigated. The optimisation enabled to improve tumour-to-liver ratio 5-fold and tumour-to-bone ratio 2.5-fold, which should enhance a sensitivity of imaging of frequently encountered hepatic and bone metastases of breast cancer [7].

On-going clinical study demonstrates that injections of ^{99m}Tc(CO)₃-H₆-ADAPT6 are well tolerated by patients and the tracer provides high-contrast images of HER2-expressing primary breast cancer tumours and auxiliary metastases.

In conclusion, ADAPTs are very promising tracers for radionuclide molecular imaging.

- [1] Nilvebrant et al., Comput Struct Biotechnol J 2013;6, e201303009.
- [2] Garousi et al., Cancer Res 2015;75, 4364-4371.
- [3] Lindbo et al., Bioconjug Chem 2016;27, 716-726.
- [4] Garousi et al. Bioconjug Chem 2016;27, 2678-2688.
- [5] Lindbo et al. J Nucl Med 2018;59, 93-99.
- [6] Garousi J et al. Sci Rep 2017;7, 14780.
- [7] Lindbo S et al. Mol Pharm 2018, 15:2674-2683.
- [8] Garousi J et al. Eur J Pharm Biopharm 2019, 134:37-48.
- [9] von Witting E et al. ADAPT6. Submitted.

СОЗДАНИЕ И ИССЛЕДОВАНИЕ ПРЕПАРАТА ДЛЯ РАДИОНУКЛИДНОЙ ТЕРАПИИ НЕЙРОЭНДОКРИННЫХ ОПУХОЛЕЙ: СИНТЕЗ, УСТОЙЧИВОСТЬ В ФИЗИОЛОГИЧЕСКИХ СРЕДАХ И ЦИТОТОКСИЧНОСТЬ

А.Г. Демченко¹, Б.В. Егорова², К.В. Коков^{3,4}, А.В. Люндуп¹, В.Я. Панченко^{3,4}, Ю.А. Перминов³,
М.А. Прошин³, И.В. Решетов^{1,3}, Д.Ю. Чувилин^{3,4}

¹Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва

²Химический факультет МГУ имени М.В. Ломоносова, Москва

³НИЦ «Курчатовский институт», Москва

⁴Физический факультет МГУ имени М.В. Ломоносова, Москва

e-mail: kykokov@yandex.ru

Таргетная альфа-терапия в настоящее время является одним из наиболее многообещающих и динамично развивающихся методов лечения онкологических заболеваний. Определенный интерес для радионуклидной терапии представляет бета-эмиттер ^{212}Pb , дочерние нуклиды (^{212}Bi и ^{212}Po) которого подвергаются α -распаду, благодаря чему ^{212}Pb рассматривается как *in vivo* генератор альфа-эмиттеров.

В связи с этим разработан и реализован новый метод производства радионуклида ^{212}Pb для исследований в области ядерной медицины. Также реализован метод синтеза меченого ^{212}Pb комплекса на основе синтетического пептида Туг³-октреотат, конъюгированного с бифункциональным хелатирующим агентом DOTA (DOTATATE). Данное соединение специфично к рецепторам соматостатина типа SSTR2, сверхэкспрессия которых наблюдается в клетках ряда опухолей.

Радионуклид ^{212}Pb получали с помощью разработанного генератора $^{228}\text{Th}/^{212}\text{Pb}$. Принцип работы генератора основан на удалении из объема с ^{228}Th -содержащей ионообменной смолрой с потоком воздуха газообразного ^{220}Rn в отдельный объем-накопитель. После распада ^{220}Rn образуется ^{212}Pb , который вымывается из накопителя раствором 0,1 М HCl. Благодаря такому разделению фаз обеспечивается высокая радионуклидная чистота препарата, что играет одну из ключевых ролей при применении в ядерной медицине.

Проведены исследования по зависимости радиохимического выхода реакции мечения DOTATATE радионуклидом ^{212}Pb в случае различных молярных активностей, времен синтеза и величин pH. Также проведены исследования на предмет диссоциативной устойчивости синтезированного препарата в изотоническом растворе. Показано, что целостность комплекса сохраняется на уровне более чем 90% на протяжении всего периода полураспада ^{212}Pb (10,64 ч). Вместе с этим проведены эксперименты по определению устойчивости комплекса в сыворотке крови человека. Сыворотка была получена из крови здорового донора. Эксперименты показали, что на протяжении времени вплоть до 10 ч устойчивость [^{212}Pb]DOTATATE составляет величину порядка 80-85%.

Проведены исследования цитотоксичности комплекса [^{212}Pb]DOTATATE на клетках рака поджелудочной железы (клеточная линия Rin-m5F) с использованием МТТ-теста. Цитотоксический эффект наблюдался спустя 22 ч и 46 ч после начала воздействия препарата на исследуемые клетки. В перспективе планируется проведение исследований по биораспределению препарата, а также других доклинических испытаний.

МЕТОДЫ ДИНАМИЧЕСКОЙ ОФЭКТ С ^{99m}Tc -ДТПА И ДИНАМИЧЕСКОЙ МРТ С КОМПЛЕКСАМИ ГАДОЛИНИЯ ДЛЯ ПЛАНИРОВАНИЯ НЕЙТРОН-ЗАХВАТНОЙ ТЕРАПИИ ОПУХОЛЕЙ ГОЛОВНОГО МОЗГА

В.Ю. Усов^{1,2}, М.И. Бахметьева³, Т.Н. Трофимова⁴, Ю.Б. Лишманов^{1,2}, А.Р. Вагнер²,
Н.В. Савелло⁵, О.Ю. Бородин⁶, Н.Л. Шимановский⁷

¹НИИ кардиологии Томского НИМЦ РАН, Томск; ²Национальный исследовательский Томский политехнический университет, Томск; ³Механико-математический факультет МГУ им. М.В. Ломоносова, Москва; ⁴ГБОУ ВПО Первый Санкт-Петербургский Государственный медицинский Университет им. И.П. Павлова, Санкт-Петербург; ⁵Р-Фарм, Санкт-Петербург;

⁶Томский областной онкологический диспансер, Томск; ⁷Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва
e-mail: ussov1962@yandex.ru

^{57}Gd – эффективный нейтрон-акцептор для нейтрон-захватной терапии (НЗТ). Однако методов планирования НЗТ опухолей по данным МРТ и/или ОФЭКТ пока не разработано. **Цель** Количественно оценивали кинетику Gd-ДТПА в глиальных опухолях мозга при МРТ в сравнении с кинетикой ^{99m}Tc -ДТПА, для планирования НЗТ.

Материалы и методы Предполагалось, что кинетика Gd-ДТПА, и ^{99m}Tc -ДТПА в глиомах линейна, и описывается уравнением вида $dC_{\text{опухоль}}(t)/dt = k_{\text{плазма-опухоль}} * C_{\text{плазма}}(t) - k_{\text{опухоль-плазма}} * C_{\text{опухоль}}(t) \{1\}$, где $C_{\text{опухоль}}$ – концентрация препарата в опухоли, а $C_{\text{плазма}}$ – в плазме крови, $k_{\text{плазма-опухоль}}$ и $k_{\text{опухоль-плазма}}$ – константы переноса из крови в опухоль и из опухоли в кровь. Для этого случая очевидно решение, $C_{\text{опухоль}}(T) = k_{\text{плазма-опухоль}} * \int C_{\text{плазма}}(t) * \exp(-k_{\text{оп-пл}}(T-t)) dt \{2\}$. Построив по данным динамической МРТ или ОФЭКТ зависимости $C_{\text{опухоль}}(t)$ и $C_{\text{плазма}}(t)$, можно рассчитать скорости переноса Gd, и обеспечение Gd в опухоли для эффективной НЗТ. **МРТ-исследования.** Использовалась динамическая МРТ головы с Gd-ДТПА у 17 пациентов, в динамическом Т1-взв. спин-эхо режиме (TR=15 мс, TE=500 мс, 256x392, кадр 15-30 с), для расчета $k_{\text{плазма-опухоль}}$ и $k_{\text{опухоль-плазма}}$. **ОФЭКТ с ^{99m}Tc -ДТПА** проводилась при инфузии 370-740 МБк в течение 3-5 мин, с ежеминутной записью 24 планарных проекций по 5 сек /360, в матрицу 64x64.

Результаты. Задержка Gd-ДТПА и ^{99m}Tc -ДТПА в тканях зависела от соотношения прямой и обратной диффузии, и была длительной в – опухолях мозга, где это соотношение было наибольшим — как для гадоверсетамида – $k_{\text{плазма-опухоль}} = 5,87 \pm 0,31 \text{ мл/мин/100 см}^3$; $k_{\text{опухоль-плазма}} = 0,91 \pm 0,23 \text{ мл/мин/100 см}^3$, так и ^{99m}Tc -ДТПА – $k_{\text{плазма-опухоль}} = 5,96 \pm 0,69 \text{ мл/мин/100 см}^3$; $k_{\text{опухоль-плазма}} = 0,98 \pm 0,24 \text{ мл/мин/100 см}^3$. Можно рассчитать оптимальную схему дозирования Gd для обеспечения эффекта НЗТ, из: $MD_{\text{из}} = (\Phi * C_{\text{опухоль}} * N_a * \sigma * E * K) / M$, где $MD_{\text{из}}$ – мощность дозы продуктов реакции захвата n^0 атомами Gd, сГр/с; Φ – плотность потока n^0 в зоне опухоли, н/см²·с; $C_{\text{опухоль}}$ – концентрация Gd в опухоли, г/г ткани; σ – сечение реакции захвата n^0 , барн; E – энергия продуктов реакции захвата n^0 ; N_a – число Авогадро, 1/моль; M – молекулярная масса Gd, г/моль; K – коэффициент согласования размерностей, сГр·Т/МэВ.

Заключение Количественный анализ кинетики ^{99m}Tc -ДТПА при ОФЭКТ или гадоверсетамида при МРТ обеспечивает расчет оптимального режима НЗТ с Gd для критерия максимума дозы на опухоль.

**НОРМАТИВНОЕ РЕГУЛИРОВАНИЕ ОБРАЩЕНИЯ
РФЛП В РФ И ЕАЭС**

РЕГИСТРАЦИЯ РАДИОФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ (анализ собственного опыта)

С.В. Лосева, А.В. Зверев

«Завод Медрадиопрепарат» филиал ФГУП «Федеральный центр по проектированию и развитию объектов ядерной медицины» ФМБА России, Москва, loseva.sv@fcpr.ru

В соответствии с п. 1 статьи 13 Федерального закона от 12.04.2010 № 61-ФЗ (ред. от 04.06.2018) «Об обращении лекарственных средств» (далее №61-ФЗ), «В Российской Федерации допускаются производство, изготовление, хранение, перевозка, ввоз в Российскую Федерацию, вывоз из Российской Федерации, реклама, отпуск, реализация, передача, применение, уничтожение лекарственных препаратов, если они зарегистрированы соответствующим уполномоченным федеральным органом исполнительной власти».

В соответствии с п. 5 статьи 13 № 61-ФЗ, данное требование не распространяется на радиофармацевтические лекарственные препараты (РФЛП), изготовленные непосредственно в медицинских организациях в порядке, установленном уполномоченным федеральным органом исполнительной власти. В настоящее время данный порядок установлен Приказом Минздрава России № 211н от 27.04.2015 «Об утверждении порядка изготовления радиофармацевтических лекарственных препаратов непосредственно в медицинских организациях». Приказ Минздрава России № 211н распространяется исключительно на РФЛП, которые изготавливаются и непосредственно применяются в том же медицинском учреждении, в то время как все остальные РФЛП подпадают под действие п. 1 статьи 13 № 61-ФЗ и, следовательно, должны быть зарегистрированы, т.е. должны иметь регистрационное удостоверение и соответствовать требованиям регистрационного досье. Кроме этого, в соответствии с п.4 статьи 45 и статьей 56 № 61-ФЗ и Письмом Росздравнадзора от 14.12.2012 № 04И-1220/12, при производстве и изготовлении лекарственных препаратов должны использоваться только фармацевтические субстанции, включенные в Государственный реестр лекарственных средств (ГРЛС). Это требование распространяется и на изготовление РФЛП в условиях, при которых фармацевтическая субстанция может быть выделена или вводится на отдельной стадии технологического цикла производства.

На сегодняшний день Завод «Медрадиопрепарат» осуществляет производство, реализацию и транспортирование 7 видов РФЛС, имеет действующие регистрационные удостоверения на 13 видов РФЛП и 2 внесенные в ГРЛС фармацевтические субстанции для приготовления РФЛП. Предприятие имеет большой опыт в области регистрации РФЛС и разработки нормативной документации на РФЛС.

В работе представлен анализ опыта Завода «Медрадиопрепарат» по внесению изменений в регистрационные досье на РФЛП в различных лекарственных формах и проведении процедуры внесения в ГРЛС новой фармацевтической субстанции для приготовления РФЛП «Лютеция хлорид, ¹⁷⁷Lu». Представлены алгоритмы и сроки работы с уполномоченными федеральными органами исполнительной власти, осуществляющими и регулируемыми процессы регистрации и внесения изменений в регистрационное досье. Проанализированы особенности подготовки нормативной документации и документов, входящих в состав регистрационного досье на лекарственное средство, и сложности, с которыми пришлось столкнуться в процессе регистрации РФЛС.

КВАЛИФИКАЦИЯ СИСТЕМЫ ГАЗОВ, ОБЕСПЕЧИВАЮЩЕЙ ФУНКЦИОНИРОВАНИЕ ПЭТ-ЦЕНТРА

А.Г. Белинский

ООО «ЛабПромИнжиниринг», Минск, Республика Беларусь, e-mail: belinskyi@lpi.by

Поскольку производство радиофармацевтических лекарственных средств необходимо осуществлять в соответствии с требованиями Надлежащей производственной практики, то задействованные в этом процессе системы и оборудование подлежат квалификации. Квалификация – это есть подтверждение путем проведения документируемых проверок того, что система или оборудование соответствуют своему назначению и способны давать ожидаемые результаты. Основные подходы к квалификации изложены в Приложении 15 Надлежащей производственной практики. Разделяют следующие основные этапы квалификации: DQ (квалификация проекта), IQ (квалификация монтажа), OQ (квалификация функционирования), PQ (квалификация эксплуатации).

В отношении систем процессных газов, обеспечивающих функционирование ПЭТ-центра, базово применимы те же подходы, что и при квалификации систем процессных газов при производстве обычных стерильных лекарственных средств. В фокус рассмотрения на основании документированного анализа рисков попадают те системы, которые вступают в непосредственный контакт с производимым продуктом и могут оказать влияние на здоровье пациента и качество лекарственного средства.

Ключевыми параметрами для систем процессных газов являются следующие: содержание твердых частиц, содержание влаги (точка росы), содержание масел и микробиологическая чистота. Укрупненно критерии приемлемости в отношении частиц и содержания жизнеспособных микроорганизмов в отношении сжатых газов должны быть не хуже, чем эти же параметры в помещениях и/или зонах, куда процессные газы подаются.

Так, если мы проводим асептическое наполнение, то в соответствии с требованиями Приложения 1 Надлежащей производственной практики дозирование должно осуществляться под ламинарным потоком в зонах класса А.

Вместе с тем, производство радиофармацевтических лекарственных средств всё же имеет свою специфику. Для дозирования зачастую используются инертные сжатые газы – тот же гелий – в нём сомнительна перспектива микробной контаминации. Но по содержанию твердых частиц без применения стерилизующего фильтра добиться соответствия классу А вряд ли получится. Сжатый воздух может использоваться только для работы пневмоавтоматики и подаваться на уплотнения оборудования, т.е. не вступает в прямой контакт с продуктом в норме, несмотря на то, что зачастую проходит фильтрацию на стерилизующих фильтрах перед подачей в оборудование. Это всё позиции для анализа рисков, в соответствии с которыми принимается решение об объеме квалификации.

Разбору этих частных ситуаций, а также описанию методологии проведения испытаний по ключевым параметрам и посвящен настоящий доклад.

ВАЛИДАЦИЯ МЕТОДИК ОПРЕДЕЛЕНИЯ СОДЕРЖАНИЯ РАДИОХИМИЧЕСКИХ ПРИМЕСЕЙ В РАДИОФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТАХ

А.О. Малышева, Г.Е. Кодина, Е.А. Лямцева, Н.А. Таратоненкова

*ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И.Бурназяна ФМБА России, Москва
e-mail: an-malysheva@yandex.ru*

При изготовлении радиофармацевтических лекарственных препаратов (РФЛП) на основе технеция-99m в их составе могут присутствовать следующие радиохимические примеси (РХП): пертехнетат-ионы (TcO_4^-), не восстановленные двухвалентным оловом, и гидролизированный восстановленный технеций-99m (ГВТ). Для определения содержания РХП обычно используется комбинирование двух хроматографических систем, одна из которых позволяет определить только содержание пертехнетат-ионов, а вторая – только содержание ГВТ. Детектирование примесей проводят радиометрическим методом измерения.

При государственной регистрации РФЛП заявитель должен представить регистрационное досье, в состав которого включаются данные о валидации аналитических методик (валидационный протокол). Валидация аналитических методик – это экспериментальное доказательство того, что методика пригодна для решения предполагаемых задач. Использование валидированных методик – это уверенность в достоверности результатов. В соответствии с ОФС.1.1.0012.18 «Валидация аналитических методик», валидации подлежат методики количественного определения радиохимических примесей по следующим характеристикам: специфичность, предел количественного определения, аналитическая область, линейность, правильность, прецизионность (повторяемость и внутрилабораторная прецизионность), устойчивость (может определяться при необходимости).

Для оценки специфичности валидируемых методик в отношении определяемых примесей использовали следующие модельные растворы: раствор натрия пертехнетата, получаемый из генератора $^{99}\text{Mo}/^{99m}\text{Tc}$, и образец, содержащий ГВТ, полученный химически модифицированным способом. Предел количественного определения (ПКО) рассчитывали по формуле $\text{ПКО} = 10 \times S/b$, где S – стандартное отклонение аналитического сигнала (площадь пика), b – коэффициент чувствительности. Значения S и b оценивали методом наименьших квадратов в соответствии с ОФС.1.1.0013.18 «Статистическая обработка результатов химических экспериментов». В связи с невозможностью синтезировать РФЛП с точно заданным содержанием радиохимических примесей при оценке линейности валидируемых методик использовали метод добавок алиquot модельных растворов к приготовленному раствору РФЛП. Для оценки правильности валидируемых методик использовали хроматографирование растворов РФЛП, к которым предварительно было добавлено известное количество определяемых примесей в виде модельных растворов.

Необходимо отметить, что валидация методик определения содержания радиохимических примесей в РФЛП значительно отличается от валидации любых методик для обычных лекарственных средств, так как первая связана с облучением персонала. С этой точки зрения необходимо пересмотреть подход к валидации и рассмотреть возможность отмены проведения некоторых тестов, которые фактически подтверждают возможности средств измерения, а не возможности используемых методик.

АНАЛИЗ ДЕЙСТВУЮЩИХ НОРМ И ПРАВИЛ ПРОВЕДЕНИЯ ДОКЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ РАДИОФАРМПРЕПАРАТОВ

А.С. Лунёв, О.Е. Клементьева

*ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, Москва
e-mail: mr.alekslunev@gmail.com*

На сегодняшний день в России, несмотря на статус ядерной державы и всё большие дискуссии о необходимости расширения списка предоставления гражданам медицинских услуг радионуклидной диагностики и терапии за счет открытия новых Центров ядерной медицины, лишь единичные организации проводят доклинические исследования радиофармацевтических лекарственных препаратов (РФЛП). С одной стороны, такое положение дел снижает конкуренцию тематической научной деятельности, однако в то же время увеличивает нагрузку на вопросы постоянно дискуссионных тем.

В устном докладе будут рассмотрены и проанализированы наиболее важные нормативные документы и санитарные правила, которыми должны руководствоваться компетентные организации для проведения доклинических исследований РФЛП, так как этот список обязательно должен быть дополнен правилами, касающимися радиационной безопасности и обращения с радиоактивными отходами. В докладе будут также рассмотрены стандарты и подходы к аналогичным задачам в странах Европы и США и проведены параллели с отечественной документацией.

В настоящее время в Российской Федерации отсутствуют Методические рекомендации по проведению доклинических исследований радиофармацевтических препаратов, учитывающие новые технические (аппаратурные) возможности и методические подходы, определяемые требованиями Надлежащей лабораторной практики и других нормативных документов, регламентирующих проведение доклинических исследований. Это существенно осложняет процедуру планирования объема необходимых и достаточных исследований в дизайне доклинических исследований радиофармпрепаратов. Так, в частности, выполнение токсикологических исследований новых РФЛП в соответствии с Руководством по проведению доклинических исследований лекарственных средств под ред. А.Н. Миронова зачастую приводит к неоправданному увеличению объема экспериментальных работ и, как следствие, необоснованному использованию лабораторных животных, значительной пролонгации и существенному удорожанию доклинических исследований.

Для решения проблем, связанных с совершенствованием нормативно-правовой базы и научно-методического сопровождения доклинических исследований РФЛП, целесообразно создать межведомственную рабочую группу, в состав которой должны быть включены ведущие специалисты, компетентные в области доклинических и клинических исследований радиофармацевтических препаратов.

ПЕРСПЕКТИВЫ И ПРОБЛЕМЫ ВКЛЮЧЕНИЯ ОФС И ФС НА РФЛП В ГФ РФ И ФАРМАКОПЕЮ ЕАЭС

Г.Е. Кодина, А.О. Малышева

ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, e-mail: gkodina@yandex.ru

Методы и приемы работы с радиофармацевтическими препаратами (РФЛП) в процессе контроля их качества и клинического применения обусловлены в первую очередь требованиями радиационной безопасности. Объем производства и сроки годности РФЛП обуславливают необходимость применения в контроле качества методов, обеспечивающих возможность надежного определения показателей качества при минимальных объемах проб с минимальными затратами времени.

Основными показателями качества РФЛП, представленными в Фармакопеях ведущих стран, являются объемная активность (или общая активность фасовки), радионуклидные примеси, радиохимическая чистота. Количественное значение первых двух показателей жестко связано со временем изготовления препарата. Специальные требования предъявляются к упаковкам и правилам транспортирования РФЛП. Маркировка первичной упаковки РФЛП должна содержать минимум информации в целях обеспечения минимальной лучевой нагрузки на глаза медперсонала. Полная информация приводится в паспорте на препарат и инструкции по его медицинскому применению. Результаты контроля РФЛП по показателям «стерильность», «бактериальные эндотоксины» и некоторым другим могут быть получены после использования препарата. Таким образом, РФЛП представляют собой отдельный достаточно специфический класс препаратов.

Сведения о первых отечественных РФЛП были включены еще в ГФ X. В процессе работы над следующим изданием ГФ XI Институту биофизики МЗ СССР была поручена разработка и подготовка к публикации общих статей (теперь это ОФС) «Радиоактивность» и «Определение примесей химических элементов в радиофармацевтических препаратах». Частные ВФС (временные фармакопейные статьи) и впоследствии ФС были разработаны на все радиофармацевтические препараты, промышленно выпускаемые вплоть до 2000-х годов.

ОФС «Радиофармацевтические препараты» была составлена на основе аналогичной статьи Европейской фармакопеи и действующей ранее ОФС «Радиоактивность» и впервые включена в ГФ XII. Впоследствии эта статья с незначительными изменениями была представлена также в XIII и XIV изданиях ГФ РФ.

Необходимость включения в Фармакопею ЕАЭС и национальные фармакопеи государств-участников ЕАЭС ряда ОФС, регулирующих производство и/или изготовление РФЛП, очевидна. Это особенно важно для таких массово применяемых РФЛП, как [^{18}F]ФДГ, натрия пертехнетат, $^{99\text{m}}\text{Tc}$ и другие $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -РФЛП, натрия йодид, ^{131}I . Однако в процессе работы созданных рабочих групп и комиссий разного уровня в течение нескольких лет не удастся достичь единства по следующим вопросам:

- определение перечня первоочередных нормативных документов;
- порядок построения и изложения текста нормативных документов;
- необходимость и целесообразность внесения дополнительных параметров качества без четкого понимания возможности выполнения соответствующих определений;
- идентичность по форме и/или содержанию национальных нормативных документов, общих для ЕАЭС и ведущих фармакопей мира.

В докладе рассматриваются конкретные примеры и пути решения спорных ситуаций.

ПРАКТИКО-ОРИЕНТИРОВАННАЯ ОБРАЗОВАТЕЛЬНАЯ ПРОГРАММА ПО ЯДЕРНОЙ МЕДИЦИНЕ

И.Н. Бажукова, С.И. Бажуков, В.Ю. Иванов, Н.С. Демина

Уральский федеральный университет, Екатеринбург, e-mail: i.n.sedunova@urfu.ru

В настоящее время клиническое применение радионуклидных диагностических и терапевтических методов активно расширяется. Реализация этих медицинских процедур требует высокой квалификации как врачей, так и технических специалистов, сопровождающих этот процесс. К таким специалистам относятся медицинские физики, которые непосредственно участвуют в процедурах диагностики и планирования терапии, технологи, занимающиеся производством и контролем качества радиофармацевтических препаратов, а также инженеры, разрабатывающие и обслуживающие приборы ядерной медицины. Кроме того, подготовка научных кадров также очень важна для разработки новых методов ядерной медицины. Целью нашей работы является разработка практико-ориентированного подхода к разработке университетской образовательной программы по ядерной медицине.

Одной из основных особенностей зарубежных образовательных программ по ядерной медицине является наличие медицинского, физического, химического и биологического факультетов в структуре одного университета. Совместные усилия различных отделов по разработке новых высокотехнологичных лекарственных средств и фармацевтических препаратов сосредоточены в университетской клинике. В России медицинские университеты и университеты, которые готовят специалистов в области естественных и технических наук, принадлежат разным администрациям. Таким образом, мы должны преодолеть эту разобщенность ведомств. Признавая этот факт, Уральский федеральный университет (УрФУ, Екатеринбург) начал в 2013 году создание инновационного производственного, образовательного и научного центра – Циклотронного центра ядерной медицины (ЦЦЯМ) и принял на себя последующее развитие проекта в форме организации университетской клиники. Основной технологической и производственной базой для реализации настоящей образовательной программы является ЦЦЯМ. Такой масштабный проект впервые создан в российских вузах. ЦЦЯМ оснащен циклотроном TR24 (ASCI, Канада), радиохимическим комплексом для производства радиофармпрепаратов (IBA, Бельгия, Comescor, Италия) и их контроля качества (Raytest, Германия). Центр планируется, во-первых, для синтеза препаратов на основе ^{18}F и ^{123}I , а во-вторых, для производства радионуклидов $^{99\text{m}}\text{Tc}$, ^{68}Ge , ^{89}Zr , ^{64}Cu , ^{124}I .

В Уральском регионе развитие ядерной медицины будет, в основном, связано с крупными медицинскими центрами и Циклотронным центром ядерной медицины, поэтому востребованность выпускников, обладающих данными компетенциями, будет актуальна для региона. Результат синергии фундаментальных достижений физики, химии и современных информационных технологий, фармацевтики, биофизики, общей медицинской диагностики и терапии позволит подготовить квалифицированных специалистов. Успешная реализация образовательной программы в области технологий ядерной медицины позволит в последующем разрабатывать программу профессиональной переподготовки в данной области.

СОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ ПОДХОДОВ К ОЦЕНКЕ КАЧЕСТВА РАДИОФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

Р.Д. Рузиев, Е.В. Ланкина, А.И. Лутцева, А.И. Беланова, А.М. Калинин

ФГБУ НЦЭСМП Минздрава России, Москва, e-mail: lankina@expmed.ru

В последние годы ведется активная государственная поддержка развития ядерной медицины. Запускаются в эксплуатацию центры позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ), которые практикуют изготовление радиофармацевтических лекарственных препаратов (РФЛП) и оказание медицинских услуг. Количество исследуемых пациентов растет с каждым годом. В связи с этим существует необходимость совершенствования нормативно-правовых актов, в том числе при оценке качества радиофармацевтических лекарственных средств (РФЛС).

Согласно ГФ XIV ОФС.1.11.0001.15 «Радиофармацевтические лекарственные препараты», РФЛП должен отвечать следующим требованиям: описание, pH, объемная активность, радионуклидные примеси, радиохимическая чистота, химические примеси, бактериальные эндотоксины, стерильность.

По данным официального источника информации зарегистрированных РФЛС – Государственного реестра лекарственных средств, количество выданных регистрационных удостоверений Министерством здравоохранения России на данную группу лекарственных средств составляет более 60, в том числе на лекарственные препараты приходится 95 %, на фармацевтические субстанции — 5 %. Из них более 80 % лекарственные формы в виде растворов для парентерального применения.

Требования к качеству лекарственных средств для парентерального применения и РФЛП определены ведущими Фармакопеями мира, в том числе описаны в Государственной фармакопее Российской Федерации XIV издания.

Согласно ГФ XIV ОФС.1.4.1.0007.15 «Лекарственные формы для парентерального применения», в отличие от ГФ XIII этой же статьи, отсутствует преамбула «Требования настоящей общей фармакопейной статьи не распространяются на иммунобиологические лекарственные препараты, препараты крови человека и радиофармацевтические препараты, предназначенные для парентерального применения». Таким образом, основными показателями качества являются: описание, стерильность, бактериальные эндотоксины, pH, механические включения (видимые и невидимые), однородность дозирования/извлекаемый объем, прозрачность и цветность раствора. В связи с этим возникает вопрос, в какой мере необходимо распространение требований в отношении показателей качества парентеральных форм на РФЛП в этой же лекарственной форме.

Хорошо известно, что механические включения (МВ) связаны с неблагоприятным воздействием посторонних частиц на организм больного. Осложнения могут проявляться в виде флебитов, головной боли, аллергических реакций, закупорки вен вплоть до некроза тканей, гранулематозного воспаления легких, иногда со смертельным исходом [1].

Контроль по МВ в РФЛП подтверждается и монографиями зарубежных фармакопей, где в маркировке должна быть фраза: «Do not use if cloudy or if it contains particulate matter».

При этом нормативная документация отечественных РФЛП не содержит контроль по данному показателю.

Помимо вопроса о включении дополнительных показателей качества для контроля РФЛП, открытым встает вопрос и в отношении отбора проб. Необходимо отметить, что при

должном подходе и грамотно выстроенной системе обеспечения качества препарата на всем цикле его производства, в том числе подтвержденными данными отлаженного валидационного процесса, может дать возможность проводить такой контроль раз в несколько серий. Прежде чем вводить данные показатели в нормативную документацию производителей, следует дать сравнительную оценку уровня организации технологического процесса в ПЭТ-центрах и на промышленных предприятиях. Провести комплексное исследование качества РФЛП выпущенных в гражданский оборот заводского производства и изготовленные непосредственно в Медицинских организациях (ПЭТ-центрах).

РФЛП представляют собой отдельный, чрезвычайно специфический класс лекарственных препаратов, к которым, порой, невозможно применение общих требований, однако совершенствование подходов, с применением международных стандартов, позволяет поэтапно решать возникающие трудности.

1. Моисеева и др. Химико-фармацевтический журнал. 2002;36(12), 31-36.

К ВОПРОСУ О МЕТРОЛОГИЧЕСКОМ ОБЕСПЕЧЕНИИ ИЗМЕРЕНИЙ АКТИВНОСТИ РАДИОФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ

С.В. Коростин¹, Г.В. Жуков²

¹ООО «НТЦ Амплитуда», Зеленоград, e-mail: s.korostin@amplituda.ru

²ФГУП «ВНИИ метрологии им. Д.И. Менделеева», Санкт-Петербург
e-mail: g.v.zhukov@vniim.ru

Одним из подходов измерений активности радиофармацевтических лекарственных препаратов (РФЛП) радиометрами на основе колодцевых ионизационных камер токового типа (дозкалибраторов) является их градуировка эталонными источниками с долгоживущими радионуклидами, не применяемыми в ядерной медицине, с дальнейшим расчётом кривой чувствительности. На этой основе формируется библиотека большого числа радионуклидов. Такой метод применяется в дозкалибраторах импортного производства.

Другой подход развит в Российской Федерации ФГУП «ВНИИ метрологии им. Д.И. Менделеева» и ООО «НТЦ Амплитуда». Данный подход заключается в передаче единицы активности каждого радионуклида, применяемого в ядерной медицине, от Государственного первичного эталона активности радионуклидов к рабочим дозкалибраторам, применяемым при производстве и использовании РФЛП. Такой подход обеспечивает полноценное метрологическое обеспечение измерений активности РФЛП в полном соответствии законодательным требованиям в области обеспечения единства измерений, принятым в Российской Федерации.

В докладе приводятся результаты исследовательских работ по измерениям активности некоторых радионуклидов (Sm-153, F-18, Ga-68) выполненных в рамках реализации метрологического обеспечения измерений активности РФЛП. По результатам измерений был проведен анализ результатов измерений импортными дозкалибраторами.

В докладе также рассмотрены проблемы использования источников на основе долгоживущих радионуклидов для контроля качества измерений РФЛП на основе разработанного ООО «НТЦ Амплитуда» стандарта ПНСТ 188-2017 «Измерительные процедуры оперативного контроля исправности средств измерений активности».

АВТОРСКИЙ УКАЗАТЕЛЬ

Abouzayed A.	45	Orlovskaya V. V.	14, 15, 37
Altai M.	45, 70	Oroujeni M.	70
Åstrand M.	70	Petrieve V.	8, 49
Barré L.	36	Postnov A.	8
Borin J.	70	Proshkina G.	45
Bragina O.	45, 70	Rinne S.	45
Buijs J.	45	Riss P.J.	62
Chakrova E.T.	62	Schulga A.	45
Chernov V.	45, 70	Tolmachev V.	45, 70
Craig A.S.	37	von Witting E.	70
Deyev S.	45	Vorobyeva A.	45, 70
Fedorova O.S.	14, 15, 37, 60	Zavestovskaya I.	8
Garousi J.	45, 70	Zlatopolskiy B.D.	37
Guillouet S.	36		
Güler R.	45	Авалишвили Г.А.	40
Gurin A.N.	62	Авдеев Д.В.	18, 20
Hober S.	70	Алёшин Г.Ю.	47
Honarvar H.	70	Антуганов Д.О.	13, 15, 48, 61
Kabashin A.	8	Антуганова Ю.О.	13, 48, 61
Konovalova E.	45	Арефьева Е.С.	44
Krasikova R.N.	14, 15, 37	Афанасьев С.А.	12
Kuznetsova O.F.	10, 37	Бадрин Е.А.	17
Lindbo S.	70	Бадун Г.А.	19, 53
Löfblom J.	45	Бажуков С.И.	79
Mitran B.	45	Бажукова И.Н.	79
Neumaier B.	37	Бакулева Н.П.	19
Orlova A.	7, 45, 70	Балахонов А.Б.	36, 39

Барсамян Р.Т.	16	Гармонов С.Ю.	66, 67
Баулин В.Е.	16, 43, 50, 52	Гомзина Н.А.	10
Бахметьева М.И.	72	Гуржий В.В.	9
Безлепкии А.И.	12	Демина Н.С.	79
Беланова А.И.	80	Демченко А.Г.	71
Белинский А.Г.	75	Егорова Б.В.	18, 20, 47, 71
Белкин С.А.	17	Едимечева И.П.	38
Белугин К.В.	17	Ермолаев С.В.	25, 26, 27
Беянин М.Л.	12	Жогин Е.А.	50
Бетенеков Н.Д.	26	Жуйков Б.Л.	25, 26
Болдырев П.П.	31	Жуков Г.В.	63, 82
Болонкин А.С.	49	Жукова М.В.	24, 50
Борисенко А.Р.	23	Заводовская В.	55
Бородин О.Ю.	12, 72	Зверев А.В.	74
Брагина О.Д.	11	Зельчан Р.В.	11, 56
Бринкевич Д.И.	64	Зобнин В.А.	29
Бринкевич С.Д.	38, 51, 64	Зоркальцев М.	55
Брускии А.Б.	40	Зубенко А.Д.	47
Бубенщиков В.Б.	24, 30, 68	Зыков М.П.	13, 48
Буткалюк И.Л.	22, 65	Зыкова Т.А.	13, 61
Буткалюк П.С.	22, 65	Иванов В.	55
Вагнер А.Р.	72	Иванов В.Ю.	79
Варламова Н.В.	57	Иванова И.С.	16
Васильев А.Н.	25, 26, 29	Ильин В.А.	36, 39
Васильев В.Г.	19	Илюхин А.Б.	16
Ваулина Д.Д.	10	Калинин А.М.	80
Викторов Н.Б.	10	Калмыков С.Н.	18, 20
Власова О.П.	49	Касперович А.В.	53

Кашапова Г.Л.	66, 67	Лунёва К.А.	46
Кириленко О.Г.	51	Лутцева А.И.	80
Кирюшин М.А.	36, 39	Лучич М.	12
Кичкайло А.С.	17	Лущик А.	55
Клементьева О.Е.	43, 46, 49, 50, 77	Людуп А.В.	71
Коваленко А.Ю.	12	Лямцева Е.А.	50, 76
Кодина Г.Е.	24, 43, 50, 52, 59, 76, 78	Макичян А.Г.	24, 30, 44, 68
Коков К.В.	71	Маковеева К.А.	31
Кондратенко Ю.А.	48	Малышева А.О.	43, 50, 76, 78
Кондруцкий Д.А.	28	Марук А.Я.	43, 52, 54, 59
Конопкина Е.А.	47	Матазова Е.В.	20, 47
Коростин С.В.	82	Мачулкин А.Э.	54
Костин П.А.	36, 39	Медведева А.А.	11
Красикова Р.Н.	14, 15, 37	Медведева З.В.	35
Крот В.О.	64	Милютин В.В.	28
Кузнецов А.А.	36, 39, 49	Мирославов А.Е.	9
Кузнецова О.Ф.	10, 37	Митрофанов Ю.А.	52
Кулаков А.В.	35	Монстаков Д.А.	33
Куприянов А.С.	22, 65	Надпорожский М.А.	60
Курочкин А.В.	31	Некрасова Н.А.	28
Ланкина Е.В.	80	Нерозин Н.А.	49
Лапшина Е.В.	25, 26	Нестеров Е.А.	41, 56
Ларенков А.А.	24, 30, 40, 43, 44, 50, 52, 54, 59, 68	Озерская А.В.	17
Ларькина М.	55	Орловская В.В.	14, 15, 37
Лишманов Ю.Б.	12, 72	Осипов В.Н.	18, 20
Лосева С.В.	74	Панченко В.Я.	71
Лумпов А.А.	9	Пахомов Г.А.	40
Лунёв А.С.	77	Пашанова А.В.	47

Перминов Ю.А.	71	Соловьев В.П.	16, 43, 50
Першина А.	55	Стасюк Е.С.	11, 32, 41, 55, 56
Петриев В.М.	8, 49	Степанова Е.С.	9
Пронин И.Н.	36, 39	Степченков Д.В.	49
Прошин М.А.	31, 71	Сулим Е.В.	49
Пыжик Е.В.	36, 39	Таратоненкова Н.А.	76
Пятова Е.Н.	16	Терновская К.Э.	46
Рагулин В.В.	43, 50, 52	Тимофеев В.В.	13, 15, 48
Рахимов М.Г.	40, 54	Тимофеева К.Ю.	13, 48, 61
Решетов И.В.	71	Титов Э.А.	63
Рогов А.С.	32, 41, 55, 56	Титченко Н.А.	18, 20
Рогозов А.Б.	63	Ткачев С.В.	49
Рузиев Р.Д.	80	Тогаева Н.Р.	49
Савелло Н.В.	12, 72	Токарев Н.А.	17
Садкин В.Л.	41, 56	Трофимова Т.Н.	72
Самбуров О.П.	13	Тугай О.В.	38
Сафина Д.Р.	66, 67	Тычинкин Ю.А.	63
Светлакова Т.Н.	66, 67	Тюпина М.Ю.	9
Семенова А.А.	49	Удодов В.	55
Сивак К.В.	10	Усов В.Ю.	12, 72
Сидоренко Г.В.	9	Федорова О.С.	14, 15, 37, 60
Сильченков А.В.	46	Фетцов В.И.	23
Синилкин И.Г.	11	Филимонов В.Д.	12
Скасырская А.К.	27	Харитонов И.А.	63
Скребкова А.С.	51, 53	Хачатрян Д.С.	18, 20
Скуридин В.С.	32, 41, 55, 56	Цебрикова Г.С.	16, 43, 50, 52
Сладкова А.А.	38	Цивадзе А.Ю.	16, 43, 50
Смирнов М.Н.	33	Чакрова Е.Т.	35

Чанчикова Н.Г.	17	Шелихова Е.А.	55, 57
Чашин И.С.	19	Шимановский Н.Л.	72
Чернов В.И.	11	Шимчук Г.Г.	40, 46
Чернышева М.Г.	19, 53	Шимчук Гр.Г.	40, 46
Чувиллин Д.Ю.	31, 71	Щербатова Е.В.	36, 39
Чудаков В.М.	29	Якушева А.О.	18, 20
Шаповалов В.В.	49	Янцевич А.	55
Шевцова Н.	55		



Государственный
научный центр
Федеральный
медицинский
биофизический
центр имени
А.И. Бурназяна
ФМБА России



Ядерная медицина

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Государственный научный центр Российской Федерации — Федеральный медицинский биофизический центр имени А.И. Бурназяна» ФМБА России — мощный научно-клинический кластер в системе Федерального медико-биологического агентства. ФМБЦ является флагманским учреждением российского здравоохранения в области биофизики, радиационной и ядерной медицины и безопасности, хирургии и трансплантологии, нейрохирургии, гематологии, онкологии, урологии и андрологии, неврологии и нейрореабилитации, реаниматологии, а также современной диагностики заболеваний и инновационных биомедицинских технологий.

Ведущая роль Центра в области радиационной медицины признана мировым сообществом — в 1997 году ему был присвоен статус сотрудничающего Центра ВОЗ по данной проблеме. В ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России были разработаны практически все

препараты, применяемые сегодня в российских отделениях радионуклидной диагностики и терапии. Центр также является ведущим учреждением в области создания инновационных средств и технологий современной ядерной медицины.

ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России благодаря активной позиции и профессионализму сотрудников успешно удерживает позиции, и в марте 2019 года наш статус действующего СЦ ВОЗ был подтверждён до 2023 года.

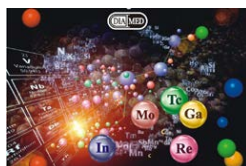
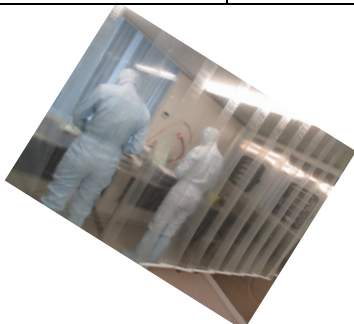
123182, Москва, ул. Живописная, 46
+7 (499) 190 95 00
fmbc-fmba@bk.ru, www.fmbafmbc.ru

На правах рекламы



НАША ПРОДУКЦИЯ И ПЛАНЫ

Наименование лиофилизата	Диагностическое назначение РФП
Бромезида, ^{99m}Tc	сцинтиграфия печени, желчного пузыря и желчевыводящих путей
Макротех, ^{99m}Tc	визуализация лёгких (ТЭЛА)
Пентатех, ^{99m}Tc	Исследование функции почек, радионуклидная ангиография и визуализация новообразований головного мозга
Пирфотех, ^{99m}Tc	сцинтиграфия скелета, острого инфаркта миокарда, злокачественных опухолей, мечение эритроцитов <i>in vivo</i>
Теоксим, ^{99m}Tc	исследование перфузии головного мозга и мечение лейкоцитов
Технемаг, ^{99m}Tc	динамическая сцинтиграфия почек
Технемек, ^{99m}Tc	статическая сцинтиграфия почек
Технетрил, ^{99m}Tc	исследование перфузии миокарда и визуализация опухолей
Технефит, ^{99m}Tc	сцинтиграфия печени, селезёнки и костного мозга
Технефор, ^{99m}Tc	сцинтиграфия скелета
Фосфотех, ^{99m}Tc	сцинтиграфия скелета
Нанотех, ^{99m}Tc	Клинические исследования - наноколлоид
Медроскан, ^{99m}Tc,	Разработка технологии производства РФП на основе MDP для сцинтиграфии скелета
РФП на основе ^{188}Re, ^{68}Ga	Различные стадии внедрения



На правах рекламы



Единое решение для реализации проектов молекулярной визуализации

Компания GE Healthcare более 20 лет реализует проекты в области позитронно-эмиссионной томографии и однофотонной эмиссионной компьютерной томографии, оказывая комплексную поддержку по следующим направлениям:



Консультационные услуги



Финансовые решения



Комплексное сопровождение на всех этапах проекта



Планировочные решения в соответствии с GMP



Оснащение оборудованием



Многоэтапное обучение¹ персонала



Сервисная поддержка



Возможность научного взаимодействия после завершения проекта

¹Обучение не включает образовательные программы, требующие наличия у ООО «Джиги Хэлскеа» образовательной лицензии.

GE Healthcare Россия и СНГ
БЦ «Башня на Набережной», Москва-Сити
123112 г. Москва, Пресненская наб., 10С
Тел.: (495) 739 69 31, факс: (495) 739 69 32
www.gehealthcare.ru

Сервисный центр

Тел.: +7 800 333 69 67 (бесплатный номер для звонков из регионов России)

© Компания General Electric, 2019 г. Все права защищены. Реклама.

JB47524RU



ООО «НТЦ АМПЛИТУДА» - ведущий отечественный разработчик и производитель оборудования и приборов для обеспечения радиационной безопасности: от средств измерений ионизирующих излучений и радиоизотопной продукции различного назначения до технологического радиационно-защитного оборудования, предназначенного для работы с радиоактивными веществами и другими источниками ионизирующего излучения.

ПРОДУКЦИЯ И УСЛУГИ ДЛЯ ЯДЕРНОЙ МЕДИЦИНЫ

ООО «НТЦ Амплитуда» обладает большим опытом по разработке проектной документации, строительству и комплексному оснащению объектов использования атомной энергии, в том числе – объектов ядерной медицины и лучевой терапии.

Компания производит радиационно-защитное технологическое оборудование и измерительные приборы для обеспечения безопасного обращения с радиоактивными веществами на всех стадиях работы с РФП, включая производство, контроль качества, фасовку, хранение и применение, а также обращение с РАО.

СЕРВИСНЫЙ ЦЕНТР

Выполняет все виды работ по сервисному обслуживанию и ремонту поставляемого оборудования, включая периодическую поверку и калибровку средств измерений.

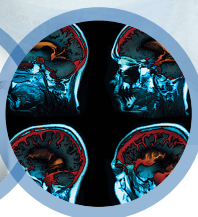
УЧЕБНЫЙ ЦЕНТР

Осуществляет свою деятельность в области дополнительного профессионального образования и повышения квалификации по направлениям:

- радиационная безопасность и радиационный контроль;
- радиационная безопасность персонала и пациентов при работе с радиоактивными веществами и радионуклидными источниками;
- радиационная безопасность персонала и пациентов при эксплуатации рентгеновского оборудования;
- обучение работе по медицинским методикам и мастер-классы от ведущих отечественных специалистов в области радиоизотопной диагностики, ПЭТ и радионуклидной терапии.

Продукция для ядерной медицины

- ✓ Кислород-18
- ✓ Реагенты для производства РФП
- ✓ Генераторы Ge-68/Ga-68
- ✓ Генераторы Tc-99m
- ✓ Лиофилизаты для Tc-99m
- ✓ Йод-131
- ✓ Йод-125
- ✓ Лютеций-177
- ✓ ПСМА-лиганды
- ✓ Оборудование Eckert & Ziegler
и другие материалы



- ✓ Высокое качество продукции
- ✓ Опыт более 20 лет
- ✓ Поставки в ПЭТ центры более 30-ти стран мира
- ✓ Клиент-ориентированный сервис
- ✓ Качественная доставка по всей России и за рубежом

ООО «Центр Молекулярных Исследований»

Тел.: +7 (495) 662-94-92

info@isotope-cmr.com www.isotope-cmr.com

Произведено совместно
с ООО «Глобальные научные технологии» и ООО «Диамед»



На правах рекламы.

АО «ПРИБОРЫ» работает в России с 1978 года и предлагает широкий ассортимент оборудования от ведущих мировых производителей для медицинских, радиологических, биологических и микробиологических исследований, а также оборудование радиационного контроля и модульную электронику.

Основным партнером компании, в части оснащения лабораторий радиоизотопной диагностики и ПЭТ-центров, является фирма LabLogic (Великобритания). Компания специализируется на производстве радиометров для ВЭЖХ, ТСХ и газовой хроматографии. Специально разработанное программное обеспечение может осуществлять управление не только радиодетектором, но и хроматографом в целом, а также проводить анализ данных, согласно требованиям GMP.

Для реализации контроля всего производственного цикла РФП, фирмой LabLogic была разработана лабораторная информационная управляющая система для лабораторий синтеза и контроля качества РФП РЕТга, которое позволяет:

- осуществлять подготовку и сбор информации;
- управлять циклотроном и модулями синтеза;
- осуществлять контроль качества РФП;
- получить препарат и создать финальный отчет.

Контактная информация:

АО «ПРИБОРЫ»

109028, г. Москва, Певческий пер., д. 4, 3-й этаж, офис Pribori Oy

Тел.: +7 (495) 937-45-94

Факс: +7 (495) 937-45-92

E-mail: info@pribori.com

Сайт: <http://www.pribori.com>

Основным направлением деятельности предприятия является производство и поставка закрытых радионуклидных источников различного назначения, в том числе для ядерной медицины

Поставка Источников Ионизирующего излучения:

- ^{68}Ge для калибровки ПЭТ-КТ производства GE Healthcare, Philips Healthcare, Siemens Medical Solutions
- ^{22}Na для калибровки ПЭТ-КТ с возможностью визуализации
- ^{57}Co для применения в СPECT-томографии для выделения интересующих областей во время обследования
- тип ОИДК: ^{137}Cs , ^{133}Ba , ^{57}Co , ^{60}Co для калибровки и контроля стабильности показаний дозкалибраторов
- радионуклидный препарат ^{124}I , используемый для ПЭТ-сканирования и фармацевтических исследований



Услуги

- транспортировка грузов 7 класса опасности
- приемка на утилизацию
- ответственное хранение
- испытания источников
- конструирование транспортных контейнеров
- экспорт/импорт радионуклидной продукции

АО «РИТВЕРЦ»
194223, г. Санкт-Петербург
ул. Курчатова, д. 10

Тел.: (812) 297-44-63
E-mail: info@ritverc.com
www.ritverc.com

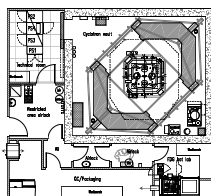
INTEGRALAB® ONE

ФДГ В СООТВЕТСТВИИ С GMP? ЛЕГКО!



ВАШЕ РАДИОФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЕ ПРОИЗВОДСТВО

1 ПРОЕКТ



- ПРОЕКТ СОГЛАСНО GMP
- ПОДРОБНЫЙ ТЕХНИЧЕСКИЙ ПАСПОРТ ПОМЕЩЕНИЙ И НАБОР СООТВЕТСТВУЮЩИХ ЧЕРТЕЖЕЙ
- ПРОРАБОТКА И ОПРЕДЕЛЕНИЕ ПАРАМЕТРОВ ИНЖЕНЕРНЫХ СИСТЕМ

2 КОМПЛЕКС ОБОРУДОВАНИЯ



- CYCLONE® KIUBE
- ДВЕ КОНИЧЕСКИЕ МИШЕНИ NIRTA®



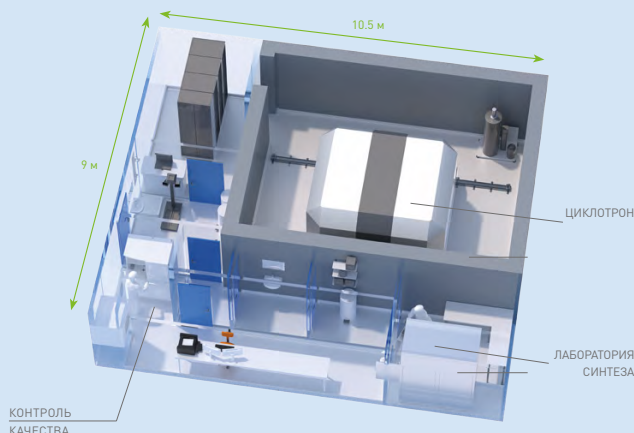
- ДВА МОДУЛЯ SYNTHERA® И ФАСОВОЧНЫЙ МОДУЛЬ В ОДНОЙ «ГОРЯЧЕЙ КАМЕРЕ»



- КОНТРОЛЬ КАЧЕСТВА
- РАДИАЦИОННЫЙ МОНИТОРИНГ
- ЛАБОРАТОРНОЕ ОБОРУДОВАНИЕ

< 100 м²

Площадь
ПЭТ-центра



ИВА в России и странах СНГ

на правах рекламы

119435, Россия, г.Москва, Саввинская набережная, дом 15

Тел.: +7 495 648 69 00

info-russia@iba-group.com

www.iba-worldwide.com



HUAYI ISOTOPIES

**Производство, поставки технологического
оборудования и расходных материалов
для ядерной медицины**

ОБОРУДОВАНИЕ

для синтеза и фасовки РФЛП

ТЕХНОЛОГИИ

производства инновационных РФЛП

КИСЛОРОД - 18

в любой химической форме

ПРЕДШЕСТВЕННИКИ

для синтеза диагностических и
терапевтических РФЛП, а также
частный синтез предшественников

ХИМИЯ

для проведения контроля качества

РАСХОДНЫЕ МАТЕРИАЛЫ

для фасовки РФЛП:

- флаконы стерильные всех типов;
- наборы для автоматических систем и
ручных методов фасовки

107023, РФ, Москва, Медовый переулок, дом 5

Телефон: +7 (495) 963 94 83

e-mail: info@nucmed.pro

www.nucmed.pro

на правах рекламы