



Федеральное медико-биологическое агентство России



Юбилейная международная
научно-практическая конференция
«ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России:
75 лет на страже здоровья людей»

IV Международная научно-практическая конференция

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

РАДИОФАРМА-2021
30 сентября – 03 октября 2021 г.
г. Переславль-Залесский



ТЕЗИСЫ ДОКЛАДОВ

Москва, 2021

УДК 615.849+615.45(063)

ББК 52.81+53.6

A437

A437 Актуальные проблемы разработки, производства и применения радиофармацевтических препаратов: сборник тезисов докладов IV Международной научно-практической конференции «РАДИОФАРМА-2021» / под ред. Г.Е. Кодиной, А.А. Лабушкиной. – М.: ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, 2021. – 98 с.

Главной целью конференции «РАДИОФАРМА-2021» 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-2021».

ISBN 978-5-6046269-9-3

© ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна
ФМБА России, 2021

© Г.Е. Кодина, А.А. Лабушкина, 2021



Уважаемые коллеги, дорогие друзья!

Приветствую участников конференции «Радиофарма-2021»!

Ядерная медицина в Российской Федерации сегодня – это одно из наиболее динамично развивающихся направлений научной и практической деятельности. Последнее пятилетие ознаменовалось радикальным техническим перевооружением диагностических и лечебных подразделений, распространением передовых гибридных диагностических технологий и методов персонализированной радионуклидной терапии. Значительное

расширение как географии, так и видов радионуклидной диагностики и терапии потребовало не менее значительного развития отечественной радиофармацевтики.

Российская радиофармацевтика справилась и с не менее серьезным вызовом, а именно – с подготовкой кадров для открывающихся локальных производств, прежде всего – в ПЭТ-центрах. В настоящее время нет ни одного производственного комплекса, простаивающего по причине отсутствия квалифицированных специалистов по производству радиофармпродукции.

События последних лет особенно остро ставят перед отраслью задачу полного удовлетворения спроса на продукцию для ядерной медицины в условиях ограниченных и негарантированных поставок из-за рубежа. Успех в этом деле невозможен без конструктивного сотрудничества производителей и ученых, врачей и разработчиков диагностической аппаратуры.

Конференция «Радиофарма» уже стала заметным явлением в жизни ученых и производителей радиофармацевтической продукции, специалистов в области ядерной медицины и медицинской визуализации в целом, важным профессиональным форумом, который вносит значительный вклад в развитие и популяризацию современных достижений в области ядерной медицины и фармакологии.

Желаю Вам успешной и плодотворной работы на конференции «Радиофарма-2021»!

*Генеральный директор ФГБУ ГНЦ
ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России
Чл.-корр. РАН, д.м.н., профессор*

Самойлов А.С.

СОДЕРЖАНИЕ

Устные доклады.....	5
Производство радионуклидов и предшественников для ядерной медицины.....	5
Инновационные разработки в области создания радиофармацевтических лекарственных препаратов.....	15
Производство / изготовление и обеспечение качества радиофармацевтических лекарственных препаратов.....	35
Клиническое применение радиофармацевтических средств.....	47
Постерная сессия.....	57
Тезисы, представленные к публикации без включения в программу.....	71

УСТНЫЕ ДОКЛАДЫ

- 1. ПРОИЗВОДСТВО РАДИОНУКЛИДОВ И ПРЕДШЕСТВЕННИКОВ
ДЛЯ ЯДЕРНОЙ МЕДИЦИНЫ**

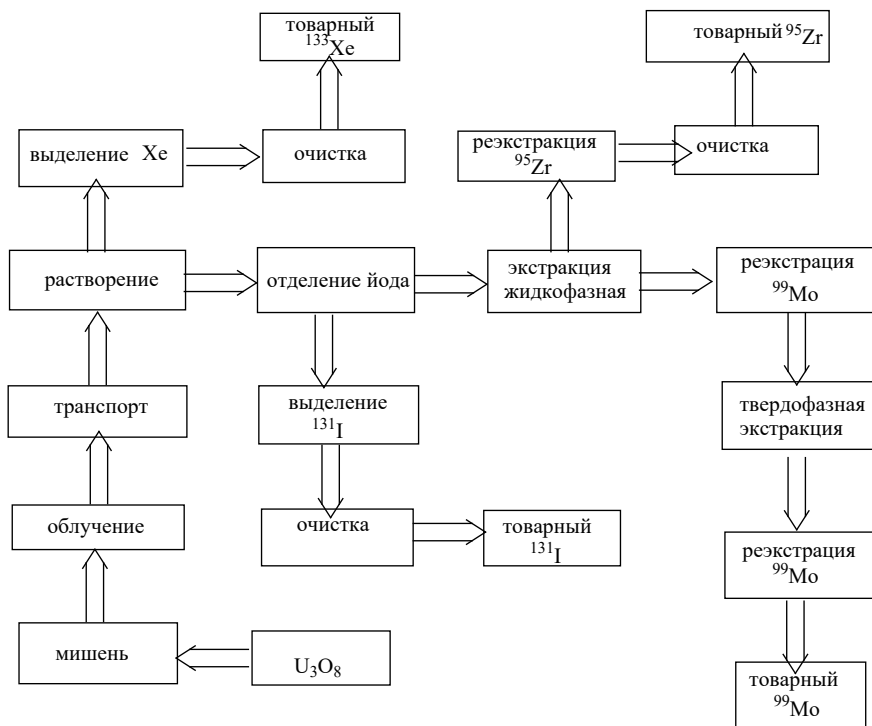
ПРОИЗВОДСТВЕННЫЙ ЦИКЛ ПОЛУЧЕНИЯ ^{99}Mo , ^{133}Xe , ^{131}I , ^{95}Zr ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО КАЧЕСТВА

А.Е. Петренко, В.И. Степанов

АО «НИФХИ им. Л.Я. Карпова», г. Обнинск
e-mail: petrenko@karpoviprc.ru

АО «НИФХИ им. Л.Я. Карпова» является крупнейшим производителем радиофармпрепаратов, радиоактивных субстанций для производства РФП и генераторов технеция-99 в РФ.

В докладе рассмотрен производственный цикл выделения из продуктов деления ^{235}U следующих изотопов: ^{99}Mo , ^{133}Xe , ^{131}I , ^{95}Zr фармацевтического качества.



Цикл переработки мишеней на основе ВОУ.

ИЗУЧЕНИЕ ВЛИЯНИЯ МЕТАЛЛИЧЕСКОЙ ОБОЛОЧКИ НА УДЕРЖАНИЕ ^{225}Ac И ЕГО ДОЧЕРНИХ ЭЛЕМЕНТОВ В НАНОНОСИТЕЛЯХ ТИПА ЯДРО-ОБОЛОЧКА

Т.Е. Карпов, М.В. Зюзин, А.С. Тимин, Д.О. Антуганов

ФГБУ «РНЦРХТ им. ак. А.М. Гранова» Минздрава России, г. Санкт-Петербург
e-mail: timofius39@mail.ru

Актуальность. Альфа-терапия является одним из самых перспективных методов лечения резистентного и микрометастатического рака, однако существует некоторое количество ограничений, препятствующих широкому внедрению альфа-терапии в клиническую практику. Одно из существенных ограничений заключается в высвобождении дочерних изотопов из альфа-излучателей, которое в дальнейшем может привести к негативным побочным эффектам и разрушению здоровых тканей и органов (особенно почек). В настоящее время для уменьшения высвобождения дочерних изотопов создано несколько типов нано- и микроносителей. Однако ни одна из используемых систем доставки радионуклидов не обеспечивает полного удержания α -излучателей, необходимого для снижения системного токсического воздействия на здоровые клетки организма. Поэтому разработка безопасной и эффективной технологии доставки радионуклидов, в частности для предотвращения распространения дочерних изотопов *in vivo* в здоровых органах, является чрезвычайно актуальной задачей.

Материалы и методы. В исследовании использовались сконструированные с помощью золь-гель метода наноносители типа «ядро-оболочка» на основе кремниевого ядра и оболочки из титана/золота, которые, благодаря их потенциально высокой удерживающей способности, могут быть применены для безопасной и эффективной доставки радионуклидов.

Результаты. Прямой и экологически безопасный синтез таких наноносителей типа «ядро-оболочка» позволяет контролировать их морфологию и размер, что открывает широкие возможности для использования данных частиц в качестве носителей радионуклидов. В данной работе в комплексных исследованиях *in vitro* и *in vivo* продемонстрированы данные, свидетельствующие о том, что структурные особенности носителей в достаточной мере обеспечивают отсутствие значительной утечки продуктов распада. Немодифицированные титановой/золотой оболочкой наночастицы кремния продемонстрировали утечку ^{225}Ac в количестве $20 \pm 3\%$ в первые 5 дней и $60\% - 70\%$ после 15-30 дней инкубации. Напротив, только $0,3\%$ и $2,6\%$ высвобождения ^{225}Ac было обнаружено в случае исследования наночастиц, покрытых титановой/золотой оболочкой, в течение 30 дней инкубации. *In vivo* исследования биораспределения продемонстрировали накопление основного пула наночастиц в печени и селезенке. Проведенный анализ гистологических срезов не выявил критических повреждений тканей, что свидетельствует о возможности применения носителей в клинической практике.

Работа выполнена при поддержке проекта Российского Научного Фонда «19-75-10010».

ВЫДЕЛЕНИЕ ОПЫТНЫХ ПАРТИЙ КРОТКОЖИВУЩИХ АЛЬФА-ЭМИТТЕРОВ ^{223}Ra И ^{227}Th МЕДИЦИНСКОГО НАЗНАЧЕНИЯ ИЗ ^{227}Ac

П.С. Буткалюк, И.Л. Буткалюк, А.С. Куприянов, О.И. Андреев, К.В. Ротманов

*АО ГНЦ НИИАР, г. Димитровград
e-mail: orip@niiar.ru*

Использование короткоживущих альфа-излучающих радионуклидов является перспективным методом в терапии злокачественных новообразований. В настоящее время препарат на основе ^{223}Ra уже применяется при лечении костных метастазов при раке предстательной железы, а радиофармпрепараты на основе ^{227}Th проходят клинические исследования.

В АО "ГНЦ НИИАР" для генерирования ^{223}Ra и ^{227}Th использовали долгоживущий материнский радионуклид ^{227}Ac , который в свою очередь получали облучением мишеней, содержащих ^{226}Ra , в высокопоточном реакторе СМ-3. Выделение ^{227}Th проводили методом анионообменной хроматографии из 8 М HNO_3 на сорбенте BioRad AG-1x8. Для дополнительной очистки раствор тория упаривали досуха, остаток растворяли в 8 М HNO_3 и проводили повторную анионообменную очистку. Торий с хроматографической колонки элюировали 0,1 М HCl .

Генерирование ^{223}Ra из ^{227}Ac проводили в три этапа: выделение ^{227}Th из выдержанного ^{227}Ac , накопление и выделение ^{223}Ra , дополнительная очистка ^{223}Ra от примесей методом катионообменной хроматографии. Преимуществом данного метода является дополнительная очистка от долгоживущего ^{227}Ac на первой стадии процесса.

После выдержки в течение 7 суток препарата ^{227}Th для накопления ^{223}Ra проводили выделение радия методом анионообменной хроматографии на сорбенте BioRad AG-1x8 аналогично разделению ^{227}Th и ^{227}Ac . Затем полученный азотнокислый раствор ^{223}Ra упаривали досуха и проводили катионообменную очистку на сорбенте BioRad AG-50x8. ^{223}Ra сорбировали из 1 М ацетатно-аммиачного буферного раствора с $\text{pH}=4,5$, содержащего 0,02 М ЭДТА. Колонку промывали тем же раствором, затем бидистиллированной водой и 0,5 М HNO_3 . Элюирование ^{223}Ra проводили 8 М HNO_3 . Полученные препараты ^{223}Ra и ^{227}Th анализировали методами альфа, гамма-спектрометрии и атомно-эмиссионного анализа.

По указанной схеме было получено три образца $^{227}\text{ThCl}_4$ с объемной активностью $7,04 \cdot 10^6$ Бк/мл, $6,06 \cdot 10^5$ Бк/мл и $5,72 \cdot 10^7$ Бк/мл соответственно и четыре опытных образца $^{223}\text{RaCl}_2$ объемной активностью $2,2 \cdot 10^7$ Бк/мл, $1,2 \cdot 10^7$ Бк/мл, $3,65 \cdot 10^7$ Бк/мл и $2,28 \cdot 10^7$ Бк/мл соответственно. Определение содержания долгоживущего ^{227}Ac в препаратах ^{223}Ra , ^{227}Th проводили с использованием химического выделения. Минимально достигнутые пределы обнаружения ^{227}Ac в препаратах $^{227}\text{ThCl}_4$ и $^{223}\text{RaCl}_2$ составили $8,57 \cdot 10^{-5} \%$ и $2,55 \cdot 10^{-8} \%$ соответственно. Более подробно характеристики полученных экспериментальных образцов представлены в докладе.

МЕТОДЫ ПОЛУЧЕНИЯ МЕДИЦИНСКИХ ИЗОТОПОВ ТЕРБИЯ НА ЦИКЛОТРОНЕ

А.Н. Моисеева, Р.А. Алиев

НИИ «Курчатовский Институт», г. Москва
e-mail: moiseeva.anzhelika94@gmail.com

В настоящее время существует несколько принципиальных задач, решение которых необходимо для дальнейшего развития ядерной медицины. Один из основных вопросов состоит в эквивалентности диагностического и терапевтического радиофармпрепаратов (РФП). Безусловно, конечной целью служат химически и, следовательно, биологически идентичные соединения. Для этого подходят как отдельные радионуклиды, по характеристикам распада применимые и для диагностики, и для терапии (например, при распаде ^{149}Tb происходит испускание α -частиц, применимых для терапии, и β^+ -частиц для ПЭТ), так и изотопы одного элемента (^{152}Tb (β^+) для ПЭТ или ^{155}Tb (мягкие γ -линии) для ОФЭКТ в совокупности с ^{161}Tb (β^-) для терапии). Однако их производство затруднено, несмотря на успешные результаты доклинических и клинических исследований РФП на основе ^{149}Tb и ^{152}Tb [1,2].

Таким образом, целью данной работы являлось изучение новых способов получения медицинских радиоизотопов ^{149}Tb , ^{152}Tb , и ^{155}Tb , а также отработка методик их выделения без носителя из облучённых европиевых и гадолиниевых мишеней. На циклотроне У-150 было проведено облучение тонких европиевых мишеней моноизотопного состава ^{151}Eu ядрами ^3He с энергией до 70 МэВ, а также облучение тонких гадолиниевых мишеней природного изотопного состава α -частицами с энергией до 60 МэВ. По результатам облучений был сделан вывод о пригодности данных методов для получения изотопов $^{149,152,155}\text{Tb}$. Кроме того, была продемонстрирована возможность быстрой хроматографической очистки тербия из материала мишени. Таким образом, изотопы могут быть использованы в дальнейших биологических исследованиях. Результаты описанных экспериментов представлены в публикациях [3,4].

Список литературы

- [1] C.A. Umbricht, U. Köster, P. Bernhardt, N. Gracheva, K. Johnston, R. Schibli, N.P. van der Meulen, C. Müller, Alpha-PET for Prostate Cancer: Preclinical investigation using ^{149}Tb -PSMA-617, *Sci. Rep.* 9 (2019) 17800. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-54150-w>.
- [2] R.P. Baum, A. Singh, M. Benešová, C. Vermeulen, S. Gnesin, U. Köster, K. Johnston, D. Müller, S. Senftleben, H.R. Kulkarni, A. Türler, R. Schibli, J.O. Prior, N.P. van der Meulen, C. Müller, Clinical evaluation of the radiolanthanide terbium-152: first-in-human PET/CT with ^{152}Tb -DOTATOC, *Dalt. Trans.* 46 (2017) 14638–14646. <https://doi.org/10.1039/C7DT01936J>.
- [3] A.N. Moiseeva, R.A. Aliev, V.N. Unezhev, V.A. Zagryadskiy, S.T. Latushkin, N. V. Aksenov, N.S. Gustova, M.G. Voronuk, G.Y. Starodub, A.A. Ogloblin, Cross section measurements of $^{151}\text{Eu}(^3\text{He},n)$ reaction: new opportunities for medical alpha emitter ^{149}Tb production, *Sci. Rep.* 10 (2020) 508. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-57436-6>.
- [4] A.N. Moiseeva, R.A. Aliev, V.N. Unezhev, N.S. Gustova, A.S. Madumarov, N. V. Aksenov, V.A. Zagryadskiy, Alpha particle induced reactions on ^{151}Eu : Possibility of production of ^{152}Tb radioisotope for PET imaging, *Nucl. Instruments Methods Phys. Res. Sect. B Beam Interact. with Mater. Atoms.* 497 (2021) 59–64. <https://doi.org/10.1016/j.nimb.2021.04.007>.

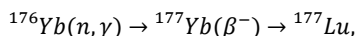
ПОЛУЧЕНИЕ РАДИОНУКЛИДА ^{177}Lu БЕЗ НОСИТЕЛЯ НА СРЕДНЕПОТОЧНОМ РЕАКТОРЕ ИРТ-Г

И.А. Ушаков, В.В. Зукау, Д.В. Кабанов

Томский политехнический университет, г. Томск
e-mail: mamay2008@bk.ru

В современном мире достаточно широко известен способ лечения опухолей костных тканей и внутренних органов путем их облучения радиофармпрепаратами на основе нуклида ^{177}Lu . Значительным преимуществом данного способа является достаточно низкое токсикологическое воздействие на организм пациента (максимальная энергия бета излучения составляет 497,1 кэВ для 79,3%, гамма-излучение составляет 113 кэВ и 208 кэВ с выходом 6,4% и 11% соответственно). Получение радионуклида Lu-177 возможно с помощью двух известных способов: облучение нейтронами мишени, содержащей Lu-176 (с носителем) или облучение нейтронами мишени, содержащей Yb-176 (без носителя). Более низкое токсикологическое воздействие на организм может быть достигнуто путем синтеза радиофармпрепаратов на основе нуклида ^{177}Lu без носителя.

Нуклид ^{177}Lu нарабатывается в активной зоне ядерного реактора путем нейтронного облучения иттербиевой мишени, обогащенной по ^{176}Yb не менее чем на 90%, по реакции:



В представленной работе был произведен теоретический расчет нарабатываемого ^{177}Lu из обогащенной до 99,59% иттербиевой мишени (рис. 1) для реактора ИРТ-Г (мощность 6 МВт, поток тепловых нейтронов $\sim 10^{14}$ нейтр/см²/сек). Также было произведено разделение радионуклидов на ионообменной колонке (рис. 2), заполненной катионообменником Dowex 50WX8, 200-400 меш, после 20-часового облучения Yb₂O₃ массой 3.4 мг, обогащенного по ^{176}Yb до 99,59%, в центральном канале реактора ИРТ-Г на мощности 6 МВт. Экспериментально установлено, что активность ^{177}Lu на конец облучения составила 497,42 МБк, ^{175}Yb – 97,95 МБк.

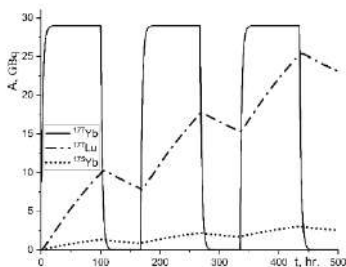


Рис. 1. Теоретическая активность лютеция и иттербия, нарабатываемая за три цикла из 10 мг облученной обогащенной (до 99,59%) иттербиевой мишени

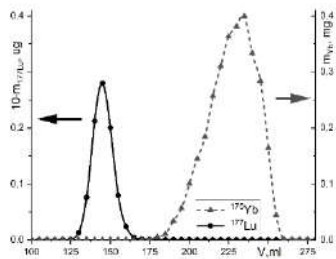


Рис. 2. Экспериментальное разделение наработанного лютеция от иттербиевой мишени на ионообменной колонке

ПОЛУЧЕНИЕ РАСТВОРОВ ЦИРКОНИЯ-89 ДЛЯ СИНТЕЗА РАДИОФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ

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

*ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, г. Москва
e-mail: bubenschikov2011@yandex.ru*

Цирконий-89 – крайне перспективный радионуклид в современной ядерной медицине, его часто называют радионуклидом нового поколения. Основной областью применения ^{89}Zr являются радиофармацевтические лекарственные препараты (РФЛП) на основе моноклональных антител (mAb) и их фрагментов для диагностики различных заболеваний и мониторинга их терапии. Для введения ^{89}Zr в структуру векторной молекулы (например, mAb) используют различные хелатирующие агенты, наиболее популярным из которых стал коммерчески доступный дефероксамин (DFO). При проведении синтеза комплексов и РФЛП цирконий-89 используют преимущественно в форме $[\text{}^{89}\text{Zr}]\text{Zr}$ -оксалата (ввиду особенностей процессов выделения из материала мишени), приемлемость которого, из-за потенциальной токсичности, является предметом постоянных дискуссий. Альтернативным вариантом является использование ^{89}Zr в форме $[\text{}^{89}\text{Zr}]\text{Zr}$ -хлорида в разбавленной соляной кислоте, однако, из-за низкой стабильности таких растворов во времени данный метод не получил широкого распространения. Целью данной работы являлось прямое сравнение различных методов получения растворов, а также выбор наиболее подходящей химической формы циркония-89 для синтеза РФЛП.

Мы провели сравнение различных методов получения растворов ^{89}Zr в форме $[\text{}^{89}\text{Zr}]\text{Zr}$ -оксалата, $[\text{}^{89}\text{Zr}]\text{Zr}$ -хлорида и $[\text{}^{89}\text{Zr}]\text{Zr}$ -цитрата. Для получения растворов ^{89}Zr были использованы in house колонки с сорбентами ZR (гидроксаматная смола, Triskem International), TBP (Triskem International), Chelex-100 (Sigma-Aldrich) или готовые анионообменные картриджи Chromafix- HCO_3 (Macherey-Nagel). Все реализованные методы позволили получать растворы ^{89}Zr с высоким радиохимическим выходом (>90%) и высокой объёмной активностью. Использование двухступенчатой очистки на смолах ZR и Chelex-100 позволяет получать растворы $[\text{}^{89}\text{Zr}]\text{Zr}$ -цитрата и $[\text{}^{89}\text{Zr}]\text{Zr}$ -оксалата со значением pH, близким к нейтральному, и изотонической концентрацией, тогда как при использовании смолы TBP происходит закисление конечных растворов и требуется дополнительная корректировка pH. Дополнительно нами были исследованы существующие методы контроля качества комплексов и препаратов ^{89}Zr и разработан метод анализа для исходных растворов ^{89}Zr и комплексов $[\text{}^{89}\text{Zr}]\text{Zr}$ -DFO. В ходе работы нами был отмечен ряд несоответствий между наиболее популярными методами получения и контроля качества ^{89}Zr . Например, мы наблюдали различное хроматографическое поведение образцов $[\text{}^{89}\text{Zr}]\text{Zr}$ -хлорида в зависимости от метода получения. Данные будут представлены более подробно. Согласно нашим результатам, $[\text{}^{89}\text{Zr}]\text{Zr}$ -хлорид и $[\text{}^{89}\text{Zr}]\text{Zr}$ -цитрат позволяют получать комплексы с DFO с высокой радиохимической чистотой и более высокой молярной активностью, по сравнению с $[\text{}^{89}\text{Zr}]\text{Zr}$ -оксалатом. Кроме того, получаемые растворы $[\text{}^{89}\text{Zr}]\text{Zr}$ -цитрата не уступают по стабильности растворам $[\text{}^{89}\text{Zr}]\text{Zr}$ -оксалата и являются физиологически приемлемыми.

ИЗУЧЕНИЕ РЕАКТОРНОГО И ФОТОЯДЕРНОГО МЕТОДОВ НАРАБОТКИ ПЕРСПЕКТИВНОГО ДЛЯ ТЕРАНОСТИКИ РАДИОНУКЛИДА ^{195m}Pt

А.Ш. Мадумаров, Н.В. Аксенов, Г.А. Божиков

ОИЯИ, г. Дубна

e-mail: al.madumarov@jinr.ru

Препараты на основе платины широко используются в химиотерапии для лечения различных онкологических заболеваний. Использование подходящего радионуклида платины в составе радиофармпрепарата, при условии адресной доставки в опухолевые клетки, позволяет добиться большего терапевтического эффекта при меньшем токсическом воздействии. Терапевтические изотопы платины известны, в первую очередь это ^{191}Pt , ^{195m}Pt , ^{197}Pt . Один из наиболее перспективных изотопов платины – ^{195m}Pt , причём высокий выход Оже-электронов ^{195m}Pt (33 электрона на распад) в комбинации с мягким γ -излучением (98,9 кэВ, 11,4 %) делает этот радионуклид подходящим для терапоники.

Основными методами получения ^{195m}Pt являются облучение обогащённого ^{194}Pt в ядерном реакторе и облучение обогащённого ^{192}Os α -частицами. Сечение реакции $^{194}\text{Pt}(n,\gamma)^{195m}\text{Pt}$ составляет 0,09 б и приводит к продукту с носителем и, следовательно, с низкой удельной активностью. Реакция $^{192}\text{Os}(\alpha,n)^{195m}\text{Pt}$ обеспечивает удельную активность на два порядка выше, чем в реакторе, но выход и сечение 3,7 мб намного ниже.

Следовательно, традиционные методы в настоящее время не могут обеспечить достаточную удельную активность для использования в радионуклидной терапии, поэтому целесообразно продолжать исследования путей получения ^{195m}Pt .

В данной работе рассматриваются два новых перспективных метода получения ^{195m}Pt : облучение обогащённого ^{193}Ir нейтронами и фотоядерный метод получения.

Метод облучения иридия основан на реакции $^{193}\text{Ir}(n,\gamma)^{194}\text{Ir}(n,\gamma)^{195m}\text{Ir}\beta \rightarrow ^{195m}\text{Pt}$. Чтобы сделать вывод о перспективах этого метода, важно знать сечения всех участвующих реакций. Поэтому целью данной работы было определение ранее неизвестных параметров реакции $^{194}\text{Ir}(n,\gamma)^{195m}\text{Ir}$. Две мишени из обогащенного иридия с оболочкой из кадмия и без нее, соответственно, облучались в течение 17 суток на реакторе ИБР-2 (ОИЯИ, Дубна). Из-за большого радиационного фона необходимо было выделить ^{195m}Pt из основной массы иридия радиохимически. Мишени перерабатывались отдельно, процедура включала электрохимическое растворение с последующим отделением платины без носителя от макроколичеств иридия с помощью экстракционной хроматографии на смоле TEVA. Затем на основе радиоактивности ^{195m}Pt в обеих мишенях и использования метода Сд разности для отделения эффекта резонансных нейтронов от эффекта тепловых нейтронов мы обнаружили, что образование целевого радионуклида на тепловых нейтронах пренебрежимо мало, и впервые оценили сечение на резонансных нейтронах реакции $^{194}\text{Ir}(n,\gamma)^{195m}\text{Ir}$, которое составило 2940 б.

Второй метод фотоядерного получения заключался в облучении смеси цисплатина и крипомелана на микротроне МТ-25 в ЛЯР ОИЯИ. Последний служил сборником ядер отдачи, более высокая удельная активность была достигнута за счет эффекта Сцилларда-Чалмерса.

УСТНЫЕ ДОКЛАДЫ

2. ИННОВАЦИОННЫЕ РАЗРАБОТКИ В ОБЛАСТИ СОЗДАНИЯ РАДИОФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ

СРАВНИТЕЛЬНОЕ ИЗУЧЕНИЕ АЦИКЛИЧЕСКИХ И МАКРОЦИКЛИЧЕСКИХ ПИКОЛИНАТНЫХ ПОЛИАМИНОВ ДЛЯ СВЯЗЫВАНИЯ КАТИОНОВ МЕДИ

Б.В. Егорова¹, А.Д. Зубенко², Т.П. Калмыкова¹, А.А. Шукина², В.А. Карноухова²,
О.А. Федорова², С.Н. Калмыков¹

¹*МГУ им. М.В. Ломоносова, г. Москва*

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

e-mail: bayirta.egorova@gmail.com

Многие изотопы меди являются перспективными для использования в ядерной медицине. Некоторые из них, включая ⁶⁴Cu, уже используются в составе радиофармпрепаратов (РФП) для диагностики онкологических заболеваний. Для получения РФП на основе катионов радионуклидов основным способом на данный момент является использование бифункциональных хелатирующих агентов. Наиболее исследованными и применяемыми в этих целях являются полиаминополиацетаты ациклического и макроциклического типа. В последнее время всё больший интерес привлекают пиколинатные лиганды, демонстрирующие связывание катионов различной химической природы. В данной работе нами были рассмотрены особенности комплексообразования катионов меди пиридин-бисамидными макроциклическими лигандами и родственными ациклическими лигандами с дополнительными пиколинатными группами.

Отсутствие бисамидного фрагмента в ациклических лигандах приводит к значительному повышению основности этих лигандов по сравнению с макроциклическими. В связи с этим значения констант комплексообразования с Cu^{2+} для ациклических лигандов на 3-4 порядка выше. Ввиду наличия большого числа донорных атомов по сравнению с ацетатными аналогами в случае пиколинатных лигандов как ациклического, так и макроциклического типа наблюдается образование биядерных комплексов. При этом помимо аминогрупп основной цепи в хелатировании принимают участие пиридин и карбоксил пиколинатной группы. Терминальные аминогруппы депротонируются только в сильнощелочной среде и не участвуют в координации катиона.

Для исследования устойчивости комплексов в конкурирующей среде в качестве тестовой системы нами была рассмотрена диссоциация в среде 10-кратного избытка сывороточных белков эмбриональной телячьей сыворотки. Для этого были получены меченные ⁶⁴Cu комплексы рассматриваемых лигандов. При получении меченых соединений ациклические лиганды образуют комплексы более эффективно, что может быть обусловлено их большей подвижностью и меньшей селективностью по отношению к примесным катионам. Показано, что, несмотря на более высокие значения $\text{lg}\beta$, комплексы с ациклическими лигандами диссоциируют существенно быстрее. При этом даже в отсутствие проявления макроциклического эффекта для комплекса с азакраун-эфиром, то есть координации катиона вне полости, достигается экранирование катиона от конкурирующих белков.

РАЗРАБОТКА И БИОЛОГИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ^{68}Ga -ФОЛАТ-РФП С МОДИФИЦИРОВАННОЙ ФАРМАКОКИНЕТИКОЙ

А.А. Ларенков^{1,2}, М.Г. Рахимов¹, К.А. Лунёва¹, А.С. Лунёв¹, А.Э. Мачулкин²

¹ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, г. Москва

²МГУ им. М.В. Ломоносова, г. Москва

e-mail: anton.larenkov@gmail.com

Рецепторы к фолатам (FR), сверхэкспрессируемые клетками злокачественных опухолей (включая опухоли яичников, шейки матки, эндометрия, легких, почек и т.д.), являются перспективной мишенью для создания радиофармпрепаратов (РФП). Основным недостатком данного типа соединений заключается в их высоком накоплении в почках. Данный факт является основным ограничением активного внедрения таких РФП в клиническую практику. На примере синтезированных молекул FA-I и FA-II [1], меченных ^{68}Ga , нами было показано, что введение в структуру молекулы фрагмента (His-Glu)₂ позволяет снизить накопление в почках в 4-6 раз. Результаты экспериментов на мышах pu/pu с перевитыми ксенографтами клеточной линии KB показали, что [^{68}Ga]Ga-FA-II накапливается в целевом очаге (гетеропическом опухолевом ксенографте) с коэффициентом дифференциального накопления 6-7 (~1,96 %/г – опухолевый очаг, ~0,28 %/г – интактная ткань) через 30 минут после внутривенного введения. Специфическое накопление [^{68}Ga]Ga-FA-II в очаге FR(+)-опухоли не уступает таковому для немодифицированного аналога [^{68}Ga]Ga-FA-I, а на более поздних сроках после введения может и превышать его.

Продолжая работы в данном направлении, нами была синтезирована новая молекула, содержащая вместо NODAGA (FA-II) хелатирующий агент CHX-A²-DTPA (FA-III, Рис. 1а).

Результаты исследования распределения *in vivo* (в норме), показали, что новая молекула ([^{68}Ga]Ga-FA-III) имеет накопление в почках ещё в 2 раза ниже своего аналога [^{68}Ga]Ga-FA-II (Рис. 1б). При этом, эксперименты *in vitro* показали, что [^{68}Ga]Ga-FA-III демонстрирует накопление в культуре FR(+)-клеток (KB) в 2,1-2,7 раз выше, по сравнению с ранее синтезированными нами аналогами (Рис. 1в).

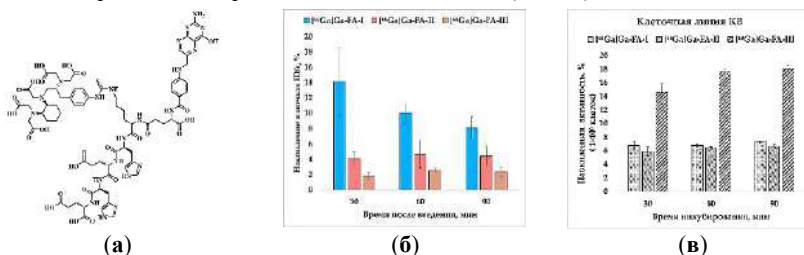


Рис. 1. а). Структурная формула молекулы FA-III; б). Величины накопления *in vivo* в почках синтезированных соединений у животных без модели патологии; в). Результаты накопления синтезированных соединений *in vitro* в культуре клеток KB.

В настоящее время идут исследования по изучению накопления [^{68}Ga]Ga-FA-III в патологических очагах *in vivo*, а также поиск вариантов дальнейшей модификации разработанных молекул.

Список литературы:

- [1] Larenkov, A.; Rakhimov, M.; Lunyova, K.; Klementyeva, O.; Maruk, A.; Machulkin, A. Pharmacokinetic Properties of ^{68}Ga -labelled Folic Acid Conjugates: Improvement Using HENЕ Tag. *Molecules* **2020**, *25*, 2712. <https://doi.org/10.3390/molecules25112712>.

ИЗУЧЕНИЕ МЕХАНИЗМА НАКОПЛЕНИЯ КОНЬЮГАТОВ ФОЛИЕВОЙ КИСЛОТЫ, МЕЧЕННЫХ Ga-68, В ОЧАГАХ ЮВЕНИЛЬНОГО ИДИОПАТИЧЕСКОГО АРТРИТА

К.А. Лунёва^{1,2}, М.Г. Рахимов¹, А.А. Ларенков^{1,3}, А.С. Лунёв¹, О.Е. Клементьева¹, А.Э. Мачулкин³, Ф.И. Василевич²

¹ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, г. Москва

²ФГБОУ ВО МГАВМиБ – МВА имени К.И. Скрябина, г. Москва

³МГУ им. М. Ломоносова, Москва

Введение. Фолатные рецепторы (FR) типа α чрезмерно экспрессируются на многих типах неопластических клеток, однако экспрессия этих рецепторов сильно ограничена в нормальных дифференцированных тканях [1-3]. Результаты имеющихся на сегодняшний день исследований *in vitro* и *in vivo* с производными фолиевой кислоты предполагают, что FR α могут быть потенциальной мишенью для визуализации опухолей [4]. Нами было выдвинуто предположение, что механизм накопления радиомеченных фолатов может также быть опосредован опухоль-ассоциированными макрофагами, экспрессирующими FR β .

Цель работы. Целью настоящей работы является исследование биораспределения *ex vivo* новых, ранее не изученных соединений на основе фолиевой кислоты, меченных диагностическим радионуклидом Ga-68, на модели ювенильного идиопатического артрита (ЮИА) крыс, характеризующегося выраженным макрофагальным иммунным ответом.

Материалы и методы. Объекты исследования – конъюгаты фолиевой кислоты FA-I, FA-II и FA-III, меченные галлием-68. ЮИА моделировали на самках крыс линии Wistar по методике, изложенной в Патенте [5]. Исследуемые соединения вводили системно, в хвостовую вену крыс.

Результаты. Были получены высокие значения коэффициентов дифференциального накопления (КДН) лапа с ЮИА/здоровая лапа для трёх исследуемых соединений: 4,5 для [⁶⁸Ga]Ga-FA-I, 4,2 для [⁶⁸Ga]Ga-FA-II и 3,7 для [⁶⁸Ga]Ga-FA-III.

Выводы. Полученные экспериментальные данные свидетельствуют об активном накоплении меченых конъюгатов фолиевой кислоты в очагах выраженного макрофагального иммунного ответа, что подтверждает теорию о двойственном механизме накопления исследуемых соединений в очагах злокачественных новообразований, опосредованном как наличием FR α на поверхности опухолевых клеток, так и FR β , экспрессируемых макрофагами, участвующими в злокачественном процессе.

Литературные источники:

1. Patel N.R., Piroyan A., Nack A.H., Galati C.A., McHugh M., Orosz S., Keeler A.W., O'Neal S., Zamboni W.C., Davis B., Coleman T.P., Mol. Pharm., 2016, 13, 1996–2009.
2. Siwowska K., Haller S., Bortoli F., Benešová M., Groehn V., Bernhardt P., Schibli R., Müller C., Mol. Pharm., 2017, 14, 523–532.
3. Sun L., Wu Q., Peng F., Liu L., Gong C., Colloids Surf., B, 2015, 135, 56–72.; Vlahov I.R., Leamon C.P., Bioconjugate Chem., 2012, 23, 1357–1369.
4. Fernández M., Javaid F., Chudasama V. Advances in targeting the folate receptor in the treatment/imaging of cancers // Chem. Sci., 2018, 9, 790–810. DOI: 10.1039/c7sc04004k
5. Способ создания биологической модели системного ювенильного идиопатического артрита в эксперименте. Патент RU 2 612 843 C1, опубликовано: 13.03.2017, Бюл. № 8.

APPROACHES TO DEVELOPMENT OF ENGINEERED SCAFFOLD PROTEINS FOR TARGETED RADIONUCLIDE THERAPY.

V. Tolmachev^{1,2}, J. Garousi^{1,3}, S. Lindbo³, J. Borin³, E. von Witting³, A. Vorobyeva^{1,2}, M. Oroujeni¹, K. Westerlund³, Y. Liu¹, T. Xu¹, A. Orlova^{1,2}, S. Hober³, A.E. Karlström³

¹*Uppsala University, Uppsala, Sweden*

²*Research Centrum for Oncotheranostics, Tomsk Polytechnic University, Tomsk, Russia*

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

e-mail: vladimir.tolmachev@igp.uu.se

The use of engineered scaffold proteins (affibody molecules, ADAPTs and DARPins) has demonstrated excellent results in radionuclide molecular imaging. However, a direct application of these targeting probes for radionuclide therapy is complicated because of their reabsorption in kidneys. Common methods for reduction of reabsorption, such as pre- or co-injection of positively charged amino acids or Gelofusine, have a marginal effect in the case of scaffold proteins.

To overcome the limitation of high renal reabsorption, we utilize two approach to the molecular design of therapeutic scaffold proteins-based targeting agents:

- reduction of glomerular filtration by fusion with albumin-binding domain (ABD) and non-covalent binding to host's albumin in vivo;
- radionuclide pretargeting.

Fusion of HER2-targeting ADAPT6 with ABD resulted in a 14-fold reduction of renal uptake and substantial increase of tumour uptake for the best variant, [¹⁷⁷Lu]Lu-DOTA-ADAPT6-ABD035. Experimental therapy in mice bearing HER2-expressing xenografts demonstrated more than two-fold increase of median survival even after a single injection of 18 MBq [¹⁷⁷Lu]Lu-DOTA-ADAPT6-ABD035 [1].

The use of PNA-mediated affibody-based pretargeting increased survival of mice bearing HER2-expressing xenografts without causing renal toxicity [2]. Further, we investigated how lengths and composition of secondary (radiolabelled) targeting probes influences their targeting properties. This resulted in a new molecular design, which enabled us to increase an absorbed dose to tumour two-fold while keeping the same absorbed dose to kidneys [3].

We have also shown that anti-tumour efficacy of PNA-mediated pretargeting is higher than the efficacy of trastuzumab, but combinations of trastuzumab and pretargeting provides the best treatment outcome in a preclinical model [4].

Summarising, our approaches to reduction of renal uptake might make the targeted radionuclide therapy using scaffold proteins possible.

This work was funded by Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation (075-15-2019-1925).

1. Garousi et al. *Biomaterials*. 2021;266:120381
2. Westerlund et al. *J Nucl Med*. 2018;59:1092-1098.
3. Tano et al. *Cancers*. 2021;13:500.
4. Oroujemi et al. *J Nucl Med*, in press

TERANOSTICS FOR PROSTATE CANCER: APPROACHES TO DEVELOPMENT OF GRPR- AND PSMA-TARGETED RADIONUCLIDE PROBES FOR DIAGNOSTIC IMAGING AND THERAPY

A. Orlova^{1,2}, A. Abouzaed¹, F. Lundmark¹, B. Mitran¹, S.S. Rinne¹, A.E. Karlström³, J. Sörensen¹, V. Chernov², V. Tolmachev^{1,2}, U. Rosenström¹

¹*Uppsala University, Uppsala, Sweden*

²*Research Centrum for Oncotheranostics, Tomsk Polytechnic University, Tomsk, Russia*

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

e-mail: anna.orlova@ilk.uu.se

There is a clinical need to improve further therapy of disseminated prostate cancer (PCa). The most promising therapies for disseminated cancer are based on molecular recognition of cancer-associated phenotype abnormalities (targeted therapy approaches). Overexpression of gastrin-releasing peptide receptor (GRPR) and prostate-specific membrane antigen (PSMA), receptors and antigens closely associated with PCa, can be used for targeted therapy of PCa. Radionuclide molecular imaging in PCa might serve as a non-invasive phenotyping method, crucial in the therapy selection.

We have developed several imaging probes for detection of GRPR overexpression both for PET and SPECT (1) that in preclinical model of PCa demonstrated high tumour-to-non tumour contrast shortly after administration. Optimization of molecular design, including detailed study of influencing of charge and composition of radiometal-chelator complex on targeting and biodistribution of radiolabelled GRPR-targeting peptide RM26, resulted in identification of several imaging probes, [⁶⁸Ga]Ga-NOTA-PEG2-RM26, [⁵⁵Co]Co-DOTA-PEG2-RM26 for PET and [^{99m}Tc]Tc-maSSS-PEG2-RM26 for SPECT (1, 2). Phase I clinical studies of this probes are ongoing or in preparation.

We have reported that RM26 labelled with therapeutic radiometal Lu-177 could efficiently inhibit tumour growth in preclinical model (3), however pharmacokinetic of this peptide required multiple injections. We are developing therapeutic GRPR-targeting agent with prolonged blood circulation with the aim to improve therapeutic outcome by increasing tumour uptake (4).

GRPRs are overexpressed in primary prostate cancer (up to 100%) and lymph node metastases (>85%), but decreasing with PCa progression. On the opposite, PSMA expression increases and is significantly up-regulated as tumours dedifferentiate into higher grade, in androgen-insensitive and spread metastatic lesions. Combination of GRPR- and PSMA-targeting parts in one pseudo-peptide should provide an imaging probe that should improve sensitivity for PCa and diagnostic accuracy, as well as delivery of cytotoxic radionuclide/drugs to PCa lesions and thereby improve therapy outcome. We have reported development of several GRPR- and PSMA-targeting heterodimers that are capable to binding to both targets *in vivo* (5). We are preparing Phase I clinical study with our clinical partners. Currently we investigate factors that are influencing affinity of heterodimer to its targets.

This work was funded by Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation (075-15-2019-1925).

1. Mitran et al. *Curr Med Chem*, 2020;27(41):7090-7111.
2. Abouzaed et al. *Pharmaceutics* 2021, 13, 182.
3. Mitran et al. *Int J Cancer*. 2019 Dec 15;145(12):3347-3358.
4. Abouzayed et al. *Pharmaceutics* 2020, 12, 977.
5. Lundmark et al. *Pharmaceutics* 2020, 12, 614

МЕТОДЫ ПОЛУЧЕНИЯ РАЗЛИЧНЫХ КЛАССОВ РАДИОАКТИВНЫХ СИНТОНОВ ДЛЯ НЕПРЯМОГО ВВЕДЕНИЯ ФТОРА-18 В СЛОЖНЫЕ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫЕ МОЛЕКУЛЫ

Р.Н. Красикова

ИМЧ РАН, г. Санкт-Петербург

Фтор-18 ($T_{1/2}$ 110 мин, (97% β^+ , 0.63 МэВ) по своим ядерно-физическим характеристикам считается практически «идеальным» радионуклидом для ПЭТ диагностики. Возможность получения сотен ГБк изотопа в водной мишени циклотрона в форме [^{18}F]фторида, и разработка эффективных методов нуклеофильного радиофторирования обеспечили доступность таких важнейших радиофармацевтических лекарственных препаратов (РФЛП), как [^{18}F]ФДГ, [^{18}F]ФЛТ, [^{18}F]ФЭТ и др., в том числе и их доставку на достаточно большие расстояния. Однако используемые в синтезе условия реакций прямого радиофторирования (щелочная среда, высокие температуры, органические растворители) чаще всего непригодны для введения метки в сложные биологически активные молекулы, такие, как пептиды, протенины, биополимеры и др., составляющих огромную группу перспективных РФЛП. Для этой цели необходимы так называемые «непрямые» методы синтеза, где метку вводят в простые реакционноспособные соединения с различными функциональными группами (синтоны, простетические групп), процесс конъюгации которых с целевой молекулой не требует жестких условий.

Классические «непрямые» методы включают реакции фторалкилирования и фторацелирования, однако, для селективного введения метки в биомолекулы различной химической природы необходимо расширение арсенала методов. За последние годы разработаны синтоны, способные вступать в реакции образования оксимов (оксимного лигирования), реакции кросс-сочетания типа Сузуки, Соногаширы и Бухвальда-Хартвига, катализируемые палладием, реакции [3+2]-циклоприсоединения и другие, однако, лишь немногие из них внедрены в синтез РФЛП. Одной из проблем является необходимость использования на промежуточной стадии очистки синтона трудоемкого и длительного метода полупрепаративной ВЭЖХ, что приводит к увеличению времени синтеза и сложностям в автоматизации. На примере различных РФП в докладе будут рассмотрены основные методы «непрямого» введения метки в биологически активные молекулы с использованием различных синтонов и возможности их автоматизации с применением на стадии промежуточной очистки современных технологий твердофазной экстракции.

Работа поддержана грантом РФФИ-Германия, проект № 20-53-12030/20.

КОНЬЮГАТЫ УЛЬТРАКОРОТКИХ ПЕПТИДОВ ДЛЯ ТЕРАПИИ И ДИАГНОСТИКИ ОПУХОЛЕЙ, ЭКСПРЕССИРУЮЩИХ РЕЦЕПТОРЫ СОМАТОСТАТИНА

А.О. Федотова, Б.В. Егорова, Г.А. Посыпанова, Д.С. Хачатрян, А.В. Колотаев,
В.Н. Осипов, С.Н. Калмыков

МГУ им. М.В. Ломоносова, Химический факультет, г. Москва
e-mail: angie.chem.msu@gmail.com

Соматостатин (SST) – пептидный гормон, который связывается с семейством рецепторов (SSTR), высокоэкспрессирующихся на поверхности различных типов опухолей. Из-за быстрой биодegradации природного SST были разработаны его более короткие аналоги с увеличенным временем жизни в крови, и предполагается, что наличие аминокислотной последовательности Phe–D-Trp–Lys–Thr является важным фактором для сохранения биологической активности таких производных. При этом короткие пептиды обладают не только более длительным периодом полувыведения, но и удобны с точки зрения их производства.

Конъюгат Thz–Phe–D-Trp–Lys–Thr–DOTA (DOTA-P4), включающий упомянутую ключевую последовательность аминокислот и хелатор DOTA, был синтезирован и помечен катионами $^{44}\text{Sc}^{3+}$, $^{90}\text{Y}^{3+}$, $^{152}\text{Eu}^{3+}$ и $^{207}\text{Bi}^{3+}$. Выбранные катионы Bi^{3+} и Ln^{3+} образуют стабильные комплексы с DOTA и являются либо перспективными для ядерной медицины (^{44}Sc , ^{90}Y), либо долгоживущими аналогами «медицинских» катионов (^{152}Eu , ^{207}Bi). Все комплексы M-DOTA-P4 были охарактеризованы с помощью тонкослойной и высокоэффективной жидкостной хроматографии. Были найдены оптимальные условия мечения M-DOTA-P4: 90°C; 0,2 мМ, pH 5, 20 мин (M = ^{44}Sc); 0,1 мМ, pH 4, 20 мин (M = ^{90}Y); 0,2 мМ, pH 8, 10 мин (M = ^{152}Eu); 0,2 мМ, pH 6, 10 мин (M = ^{207}Bi).

Исследования устойчивости *in vitro* проводили в физиологическом растворе, бычьей сыворотке и с биологически значимыми катионами металлов. Все комплексы демонстрируют устойчивость в течение 4–24 часов.

Сродство к рецепторам соматостатина типов 2 и 5 анализировали методом конкурентного связывания с клетками IMR-32 (человеческая нейробластома) при 4°C. Специфическое связывание DOTA-P4 с IMR-32 достигает насыщения при 5 нМ, при этом неспецифическое связывание составляет 26% от общего. Кажущиеся константы диссоциации равны 0,10 и 2,25 нМ.

Вторичную структуру конъюгатов ультракоротких пептидов с разным положением хелатора DOTA исследовали с помощью спектроскопии кругового дихроизма. Спектры DOTA-P4 и Sc-DOTA-P4 демонстрируют наличие отрицательного пика при 225 нм, что может указывать на наличие структуры β-петли, требуемой для сродства к SSTR.

Изменение положения хелатора относительно аминокислотной последовательности положительно влияет как на мечение катионами с разными ионными радиусами, так и на вторичную структуру самих пептидов. Впервые продемонстрировано связывание DOTA-конъюгата короткого пептида линейного типа с рецепторами SST. Полученные результаты перспективны для дальнейших экспериментов с DOTA-P4 *in vivo* на мышах с привитыми опухолями.

СТРАТЕГИЯ РАЗРАБОТКИ КЛЕТОЧНЫХ ОБЪЕКТОВ, ПРЕДНАЗНАЧЕННЫХ ДЛЯ ТЕСТИРОВАНИЯ РАДИОИММУНОКОНЬЮГАТОВ

М.П. Самойлович^{1,2}, О.А. Шашкова¹, Л.А. Терехина¹, А.А. Пиневиц^{1,2}, И.Ю. Крутецкая¹,
И.С. Малахов¹, Н.Л. Вартамян¹, К.О. Авров¹, Д.И. Антуганов¹, С.В. Шатик¹

¹ ФГБУ «РНЦРХТ им. ак. А.М. Гранова» Минздрава России, г. Санкт-Петербург

² Санкт-Петербургский государственный университет, г. Санкт-Петербург
e-mail: mpsamoylovich@gmail.com

На всех этапах создания радиоиммуноконъюгатов, направленных против мембранных клеточных антигенов, проводят тестирование их специфической активности. *In vitro* оценивают сохранение активности модифицированных хелатирующими агентами и меченных радионуклидами (РН) конъюгатов, а также их стабильность. Испытание специфичности радиоиммуноконъюгатов на лабораторных животных представляет самостоятельную задачу. В качестве клеток для тестирования обычно используют перевиваемые линии опухолевых клеток. Такие клетки, как правило, не несут мембранные антигены-мишени в достаточно высокой плотности, что затрудняет определение фракции конъюгатов, меченных РН, сохранивших антиген-связывающую активность. Решением проблемы может быть создание клеточных тест-объектов с помощью методов генной инженерии.

Цель работы состояла в создании и испытании клеток, предназначенных для тестирования специфической активности радиоиммуноконъюгатов.

Поиск клеток-доноров для выделения генов белков интереса проводили методом ПЦР в реальном времени среди культур постоянных линий опухолевых клеток. Гены белков интереса встраивали в ретровирусные векторы, которыми трансфицировали клетки-упаковщики Platinum E. Реципиентами генетического материала служили культивируемые клетки линии С6 глиомы крыс и культивируемые клетки СТ-26 карциномы кишечника мышей. Присутствие рекомбинантных маркерных белков человека на трансдуцированных клетках и на клетках опухолей, полученных из привитых животным клеток, выявляли методом проточной цитофлуориметрии.

В результате трансдукции клеток С6 векторами, несущими гены маркерных белков, и последующей селекции на антибиотиках были созданы клеточные линии, экспрессирующие мембранные белки CD105, G1TR, VEGFR-2, CTLA-4 и PD-L1. Количество маркерных белков на клеточных линиях составляло 1–13 млн/клетку для разных культур. Была оценена стабильность экспрессии маркерных белков на мембранах клеток. Клеточные линии, созданные на основе клеток С6, были эффективно использованы в качестве тест-объектов для определения специфической активности модифицированных хелатирующими агентами, а также меченных РН антиген-связывающих молекул. При подкожной прививке этих клеток крысам выросли опухоли, которые вследствие иммунологической реакции быстро теряли антигены человека.

В результате трансдукции клеток СТ-26 векторами, несущими гены маркерных белков человека, были созданы клеточные линии, пригодные для тестирования радиоиммуноконъюгатов *in vitro*. При прививке сублетально облученным мышам эти клетки формировали опухоли, которые сохраняли на мембранах антигены человека. Были проведены пилотные испытания таких клеток.

В процессе разработки иммуноконъюгатов для их тестирования целесообразно использовать клеточные тест-объекты, создаваемые методами генной инженерии.

Работа выполнена в рамках государственного задания Минздрава РФ.

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ РАСЧЕТНЫХ ЗНАЧЕНИЙ ПОГЛОЩЕННЫХ ДОЗ, СОЗДАВАЕМЫХ РАЗЛИЧНЫМИ ТЕРАПЕВТИЧЕСКИМИ РАДИОНУКЛИДАМИ В СОСТАВЕ РФЛП-АНАЛОГОВ

А.С. Лунёв

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

Применение радионуклидного метода визуализации различных патологий, а также их лечения, обладает явными преимуществами перед другими методами, где получение изображения зачастую связано с морфо- и патофизиологическими изменениями. Однако, несмотря на эти явные преимущества, использование радиофармацевтических лекарственных препаратов (РФЛП) как в радионуклидной диагностике, так и в терапии сопряжено с риском развития ряда осложнений, напрямую связанных с ионизирующим излучением. Поэтому в процессе разработки и биологических испытаний РФЛП в первую очередь необходимы сведения о создаваемых ими поглощенных дозах в патологических очагах, нормальных органах и тканях и во всем организме. Это важно с точки зрения оценки безопасности применения РФЛП.

В стремительно развивающемся мире ядерной медицины используется всё больше новых медицинских радионуклидов для достижения диагностических и терапевтических целей. Однако оправдано ли такое внедрение с точки зрения ядерно-физических характеристик этих радионуклидов? Можно ли заменить их уже существующими и широко применяющимися радионуклидами?

В докладе будут отражены ответы на данные и другие вопросы путем рассмотрения терапевтических пар радионуклидов ($^{177}\text{Lu}/^{153}\text{Sm}$, $^{188}\text{Re}/^{90}\text{Y}$, $^{211}\text{At}/^{131}\text{I}$ и др.), сравнения их ядерно-физических характеристик и создаваемых ими доз в составе одних и тех же или близких по химическому составу РФЛП, имеющих схожее поведение в организме.

ПРИМЕНЕНИЕ ПЭТ-КТ С ^{11}C -ХОЛИНОМ ДЛЯ ВИЗУАЛИЗАЦИИ ГЛИОБЛАСТОМЫ МАЛОГО РАЗМЕРА (ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ)

Н.А. Костеников, В.Ф. Дубровская.

ФГБУ «РНЦРХТ им. ак. А.М. Гранова» Минздрава России, г. Санкт-Петербург

Мультиформная глиобластома (МГБ) является наиболее часто встречающейся злокачественной опухолью головного мозга, при которой продолжительность жизни больных в среднем не превышает 12-14 месяцев. Для подтверждения наличия МГБ используют метод магнитно-резонансной томографии (МРТ) с контрастным усилением (КУ) и метод позитронной эмиссионной томографии с опухолетропными радиофармпрепаратами (РФП), совмещенной с компьютерной томографией (ПЭТ-КТ). Одним из способов повышения чувствительности ПЭТ-КТ при выявлении злокачественных опухолей головного мозга является увеличение вводимой активности радиофармпрепарата ^{11}C -холина.

Целью данного исследования явилось экспериментальное изучение возможности получения изображения глиобластомы (ГБ) малого размера (до 4 мм) методом ПЭТ-КТ с ^{11}C -холином.

Материалы и методы. Исследование выполнено на 24 крысах с имплантированной внутримозговой опухолью «Глиома С6» (глиобластомой). Животным выполняли магнитно-резонансную томографию (МРТ) с контрастным усилением (КУ) и ПЭТ-КТ с ^{11}C -холином на протяжении 21 суток после трансплантации опухоли.

Результаты. Показано, что с помощью двух методов: МРТ с КУ и ПЭТ-КТ с ^{11}C -холином глиобластома размерами до 4 мм может быть убедительно визуализирована.

Заключение. Полученные данные могут иметь решающее значение для раннего выявления глиобластомы, обоснования лечебной тактики, оценки эффективности терапии и прогнозирования исхода заболевания.

ВОЗМОЖНОСТИ ТАРГЕТНОЙ РАДИОНУКЛИДНОЙ ВИЗУАЛИЗАЦИИ HER2-ПОЗИТИВНОГО РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ С ПРИМЕНЕНИЕМ АЛЬТЕРНАТИВНЫХ КАРКАСНЫХ БЕЛКОВ

О.Д. Брагина^{1,2}, В.М. Чернов^{1,2}, С.М. Деев^{2,3}, В.М. Толмачев^{2,4}

¹Томский НИМЦ РАН, г. Томск

²ФГАОУ ВО НИ ТПУ, г. Томск

³ИБХ РАН, г. Москва

⁴Уппсальский университет, г. Уппсала, Швеция

e-mail: bragina_od@mail.ru

Актуальность: в настоящее время для диагностики злокачественных образований исследуются таргетные радионуклидные методы, где в качестве «нацеливающего» модуля используется новый класс белковых молекул – альтернативные каркасные белки (АКБ), меченные различными изотопами.

Целью исследования является демонстрация результатов первой фазы клинических исследований меченных технецием – ^{99m} альтернативных каркасных белков DARPInG3 и ADAPT6 в различных дозировках для радионуклидной диагностики рака молочной железы с гиперэкспрессией HER2/neu у человека, выполненных в отделении радионуклидной диагностики НИИ онкологии Томского НИМЦ.

Материал и методы. В исследование были включены больные раком молочной железы ($T_{1-4}N_{0-2}M_0$) с различной экспрессией HER2/neu до проведения системного лечения. Во всех случаях выполнены морфологическое, иммуногистохимическое исследования, а также FISH анализ первичной опухоли. Всем больным было выполнено радионуклидные исследования в объеме планарной сцинтиграфии и ОФЭКТ ОГК через 2, 4, 6 и 24 часов после введения препаратов «^{99m}Tc – DARPInG3» (в дозировках 1000, 2000 и 3000 мкг) и «^{99m}Tc – ADAPT6» (в дозировках 250, 500 и 1000 мкг).

Результаты. Оба соединения продемонстрировали безопасность клинического использования у больных раком молочной железы, быструю элиминацию из организма пациентов, а также низкую лучевую нагрузку. Также в обоих случаях отмечалось высокое соотношение опухоль/фон у больных с HER2-позитивными опухолями ($p < 0.005$, Mann-Whitney U test).

Заключение. Клинические исследования препаратов «^{99m}Tc – DARPInG3» и «^{99m}Tc – ADAPT6» являются перспективными агентами для радионуклидной диагностики рака молочной железы с гиперэкспрессией HER2/neu.

СРАВНИТЕЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ КОМПЛЕКСОВ САМАРИЯ-153 И ЛЮТЕЦИЯ-177 С ФОСФОРИЛИРОВАННЫМИ ДОТА-ПРОИЗВОДНЫМИ

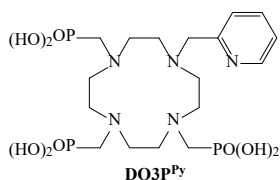
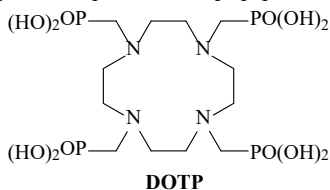
Ю.А. Митрофанов¹, Г.Е. Кодина¹, Г.С. Цебрикова², В.Е. Баулин²

¹ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, г. Москва

²ИФХЭ им. А.Н. Фрумкина РАН, г. Москва

e-mail: mitrofanoff.yura@yandex.ru

В области радионуклидной терапии широко используются β^- -излучающие радионуклиды (РН) ^{153}Sm и ^{177}Lu . Для паллиативной терапии метастатических поражений скелета разрабатывают и используют радиофармацевтические лекарственные препараты (РФЛП) на основе комплексов данных радионуклидов с полифосфоновыми кислотами. В данной работе выполнено сравнительное исследование условий синтеза на выход и стабильность комплексов двух лигандов – 1,4,7,10-тетраазациклододекан-1,4,7,10-тетракис(метиленфосфоновой кислоты) (**ДОТР**) и 1,4,7,10-тетраазациклододекан-1-(2-пиридилметилен)-4,7,10-трис(метиленфосфоно-вой кислоты) (**ДОЗР^{Py}**) – с самарием-153 (производства НИФХИ им. Л.Я. Карпова) и лютецием-177 (производства ГП «RADIOPREPARAT» ИЯФ АН РУз, поставлен ООО «Центр Молекулярных Исследований»). **ДОЗР^{Py}** был синтезирован через получение монопиридил производного с последующим введением фосфоновых фрагментов посредством реакции с параформом и фосфористой кислотой аналогично синтезу **ДОТР**.



В случае ^{153}Sm для достижения радиохимической чистоты (РХЧ) $\geq 90\%$ необходимо не менее 0.5 мМ ДОТР/ДОЗР^{Py} и не менее 1.0 мМ этих лигандов в случае ^{177}Lu . Более 95% ^{153}Sm в реакционной смеси сохраняется в форме комплексов с ДОТР и ДОЗР^{Py} в течение 2 суток, в то время как для смесей [^{177}Lu]Lu-DOTP отмечается резкое падение РХЧ до 70% даже при концентрации ДОТР 10 мМ. В случае ДОЗР^{Py} РХЧ препарата ^{177}Lu с концентрацией 10 мМ сохраняется на уровне 96% даже спустя 14 суток.

Изучено влияние кислотности среды в диапазоне рН 2–12. РХЧ препаратов ^{153}Sm увеличивается с ростом рН и достигает максимальных значений ($\geq 99\%$) при рН ~12 для обоих лигандов. Та же тенденция сохраняется в случае [^{177}Lu]Lu-DOTP, однако для [^{177}Lu]Lu-DOЗР^{Py} оптимальным является диапазон рН 5–6.

Стабильность полученных комплексов была исследована как в сыворотке крови, так и при проведении так называемого «ДТПА-челленджа». Обнаружено, что комплексы с ДОТР более стабильны в сыворотке, чем в присутствии 1 мМ ДТРА в случае обоих РН, в то же время в сыворотке комплексы [^{177}Lu]Lu-DOTP менее стабильны, чем [^{153}Sm]Sm-DOTP. Если в смесях с ДТРА комплексы ^{177}Lu и ^{153}Sm с ДОТР показывают примерно одинаковую стабильность, то в случае ДОЗР^{Py} комплексы ^{177}Lu оказались более стабильными. В сыворотке препараты ДОЗР^{Py} с обоими РН демонстрируют высокую стабильность: спустя двое суток образуется менее 10% примесей.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФ (грант №19-13-00294).

NANORADIOPHARMACEUTICALS

I. Zavestovskaya^{1,2}, A. Kabashin^{2,3}

¹*P.N. Lebedev Physical Institute, Moscow, Russia*

²*MEPhI, PhysBio Inst., Moscow, Russia*

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

e-mail: Zavestovskayain@lebedev.ru

Challenges continue to exist in the modern world: deadly diseases, including cancer, the mortality rate from which, according to WHO, is 15-16% of all deaths. Methods of early detection of cancer and its metastasis are still insufficiently developed. Surgical intervention and methods of classical therapy are effective only at the early stages of the tumours development and cannot guarantee the complete elimination of metastasis.

Recent advances in cancer diagnosis and treatment have focused on the development of new radiopharmaceuticals based on targeted delivery. Targeted radiopharmaceuticals should concentrate in the tumor area and selectively destroy cancer cells with a minimum dose of radiation to healthy tissues. This ensures high therapeutic effectiveness with minimal side effects. Targeted technologies allow us to create theranostic radiopharmaceuticals that simultaneously act as therapeutic and diagnostic tools. Targeted treatment technologies form the basis of personalized medicine and provide an opportunity for therapy planning by evaluating individual pharmacokinetic and dosimetric data for each patient.

The field of nuclear medicine can be significantly expanded by integrating with nanomedicine, which uses nanoparticles for the diagnosis and therapy of cancer. Such properties of nanoparticles as an increased ratio of surface area to volume, the ability of passive/active guidance and high load capacity, a large cross-section of interaction with biological tissues, unique properties of the surface of nanomaterials, easy giving of many functions to nanomaterials, etc. are used.

Tumor-targeted nuclear nanomedicine covers both cancer therapies with injected radionuclides and with injected non-radioactive materials that can be activated externally using various external sources of nuclear particles to produce radioactivity in situ.

New laser ablation technologies for the production of nanoradiopharmaceuticals combine ease of production with exceptional purity and rapid biodegradability, as well as additional imaging or therapy functions.

We apply methods of femtosecond laser ablation/fragmentation in deionized water to fabricate stable aqueous dispersion of ¹⁵²Sm-enriched samarium oxide nanoparticles. After a long (300 minutes) laser fragmentation all nanostructures were converted into spherical NPs with energy depended size (increase of laser fragmentation energy leads to decrease of NPs size).

¹⁵²Sm-enriched samarium oxide nanoparticles can capture neutrons to become ¹⁵³Sm beta-emitters for nuclear therapy. The final product presents dispersed solutions of samarium oxide NPs with relatively narrow size distribution, having spherical shape, a controlled mean size between 7 and 70 nm and high colloidal stability.

The technology used allows us to obtain a new generation of radiopharmaceuticals based on preparation of nanoformulations labeled with a radioisotope by neutron activation method.

The research was carried out with the financial support from the Russian Science Foundation (grant № 19-72-30012) and Russian foundation for basic research (grants № 20-02-00861), and State Corporation “Rosatom” (agreement of September 05, 2019 № 313/1655-D).

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ СПЕЦИФИЧНОСТИ ФТОРИРОВАННОГО L-ТИРОЗИНА

О.Е. Клементьева¹, К.А. Лунёва¹, А.С. Лунёв¹, Е.Е. Лебедева², Т.Ю. Еськина²,
М.А. Кузнецов², В.М. Савинов²

¹ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, г. Москва

²ООО «РадиоМедСинтез», г. Москва

Введение. В отличие от производных глюкозы, поглощение и накопление аминокислот в макрофагах и других воспалительных клетках намного ниже. Вследствие чего, аминокислотные трейсеры можно рассматривать, как более специфичные маркеры для визуализации неопластических процессов, в особенности, головного мозга, чем 2-[¹⁸F]фтор-2-дезоксид-глюкоза (ФДГ) [1]. Учитывая способность меланомы кожи метастазировать в головной мозг [2] возникает необходимость дифференциальной ПЭТ визуализации опухолевого очага и воспаления, возникающего вследствие ранее проведенной стереотаксической радиохирургии.

Цель работы. Оценить специфичность [¹⁸F]фторэтил-L-тирозина (ФЭТ) с использованием экспериментальных моделей метастазов меланомы в головной мозг и повреждения ткани головного мозга, имитирующего последствия радиохирургического лечения.

Материалы и методы. Исследование выполнено с использованием ФЭТ, синтезированного в ООО «РадиоМедСинтез». Мышам C57Bl/6 с моделью метастазов меланомы B16F10 внутривенно вводили 5,2 МБк ФЭТ в 0,05 мл, мышам C57Bl/6 с моделью повреждения головного мозга - 4,0 МБк ФЭТ в том же объеме. Через 60 и 120 минут после введения, животных подвергали эвтаназии методом частичной декапитации. Накопление ФЭТ в отобранных пробах органов и тканей определяли по результатам прямой радиометрии с использованием автоматического гамма-счетчика Wizard 2480 (PerkinElmer, USA). Специфичность ФЭТ оценивали по значениям коэффициента дифференциального накопления (КДН, соотношение активности в очаге патологии головного мозга и интактном органе) и индекса селективности (Is, соотношение накопления в очагах меланомы и неопухолевого поражения головного мозга).

Результаты. При проведении количественной оценки накопления активности в органах и тканях обнаружено, что при наличии опухолевого очага, препарат активно проникает через гематоэнцефалический барьер и активно накапливается в очагах злокачественного роста. Накопление в головном мозге с опухолевым очагом составило 4,97±1,50%/г и 6,05±1,54%/г от введенной активности через 60 и 120 минут, соответственно. При неопухоловом повреждении головного мозга накопление в головном мозге составило 2,53±0,37%/г и 1,73±0,60%/г от введенной активности через 60 и 120 минут. КДН для меланомы был практически равен 3, для повреждения головного мозга не превышал значения 1,1. Значения Is составили 2 и 4 через 60 и 120 минут соответственно.

Выводы. Подтверждена специфичность ФЭТ в отношении экспериментальных моделей злокачественного и доброкачественного поражений головного мозга.

Литературные источники:

1. Del Sole A, Falini A, Ravasi L, Ottobriani L, De Marchis D, Bombardieri E, et al. Anatomical and biochemical investigation of primary brain tumours. *Eur J Nucl Med* 2001; 28: 1851– 72
2. Е.П. Харченко, И.А. Соловьев Метастазирование и раковая спячка // *Онкология. Журнал им. П.А. Герцена*, 5, 2016, с. 72 – 77

СИНТЕЗ РАДИОФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ РАДИОНУКЛИДНОГО ГЕНЕРАТОРА $^{44}\text{Ti}/^{44}\text{Sc}$

А.Г. Макичян, А.А. Ларенков

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

^{44}Sc является перспективным радионуклидом для применения в ПЭТ-диагностике. Данный факт обусловлен, как привлекательными ядерно-физическими характеристиками, так и прогрессом разработок в области методов его получения и синтеза РФП, достигнутым в последние годы. Как правило, циклотронные методы получения данного радионуклида являются более подходящими, но в условиях отсутствия циклотронно-радиохимического комплекса удобной альтернативой является применение радионуклидного генератора $^{44}\text{Ti}/^{44}\text{Sc}$.

В рамках данной работы было проведено исследование концепции радионуклидного генератора $^{44}\text{Ti}/^{44}\text{Sc}$ на основе твердофазного экстрагента TEVA. Созданный прототип генератора с активностью 5 МБк демонстрирует высокую эффективность разделения ^{44}Ti и ^{44}Sc на протяжении года его активного использования (более 130 элюирований). Выход ^{44}Sc в 1 мл элюата (раствор 0,1 М шавелевой кислоты в 0,2 М соляной кислоте) составляет $91 \pm 6\%$. Проскок ^{44}Ti не превышает $1,5 \times 10^{-5}\%$ (при среднем значении $6,5 \times 10^{-6}\%$).

Высокая концентрация шавелевой кислоты в элюате оказывает негативное влияние на процесс инкорпорирования ^{44}Sc в структуру векторных молекул. В связи с этим было рассмотрено два метода дополнительного кондиционирования элюата. *Метод 1* заключается в декарбоксилировании шавелевой кислоты в присутствии перекиси водорода упариванием и дальнейшем растворении ^{44}Sc в 0,1 М HCl. Выход ^{44}Sc в данном случае составляет $87 \pm 3\%$. Применение *метода 1* позволяет достичь выхода реакции мечения $[^{44}\text{Sc}]\text{Sc-PSMA-617}$ более 95% в присутствии 2 нмоль прекурсора в течение 15 минут. Несмотря на это, *метод 1* является не технологичным, а также не подходящим для внедрения его в модуль для синтеза. В связи с чем был разработан *метод 2*, идея которого заключается в последовательном применении двух смол: хелатной Presep® PolyChelate и твердофазного экстрагента ТК221. Очистка данным методом занимает не более 15 минут в ручном режиме, а выход ^{44}Sc в конечном растворе составляет более 90%. Применение *метода 2* позволило достичь выхода реакции мечения более 95% в присутствии 5 нмоль прекурсора для препаратов $[^{44}\text{Sc}]\text{Sc-PSMA-617}$ и $[^{44}\text{Sc}]\text{Sc-PSMA-I\&T}$. В ходе работы было показано, что применение микроволнового нагрева для синтеза указанных радиофармацевтических препаратов вместо обычного конвекционного позволяет существенно повысить выход реакции мечения, а также воспроизводимость результатов, сокращая при этом необходимое время инкубирования.

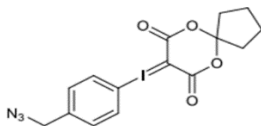
ПОЛУЧЕНИЕ ТРЕЙСЕРА, СОДЕРЖАЩЕГО ИЗОТОП ^{18}F , ДЛЯ МЕЧЕНИЯ АПТАМЕРОВ

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

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

Аптамеры – это короткие одноцепочечные молекулы на основе нуклеиновых кислот с уникальной структурой, проявляющие высокую специфичность при связывании с целевыми соединениями. Они нашли широкое применение в областях науки и техники, включая молекулярную визуализацию с радиоизотопами. Для подобных работ активно используется изотоп ^{18}F .

Целью настоящего исследования является подбор удобного способа получения радиоактивной метки, дающего хороший радиохимический выход и обеспечивающего использование трейсера в дальнейшей конъюгации с аптамерами, с апробацией на имеющемся оборудовании. В результате анализа данных литературы был отобран метод получения метки 1-азидометил-4- ^{18}F -бензола (4-[^{18}F]-фторбензилазида). В качестве предшественника используются спироциклические соединения гипервалентного йода (III) (в литературе известен как метод SCIDY).



прекурсор для SCIDY

Синтез радиотрейсера осуществляется в ПЭТ-центре НМИЦ нейрохирургии на исследовательском модуле Eckert & Ziegler, состоит из нескольких этапов (см. схему): 1) получение изотопа ^{18}F на циклотроне; 2) загрузка в модуль, азетропная осушка ^{18}F фторид-иона; 3) мечение предшественника; 4) очистка ВЭЖХ и концентрирование продукта методом твердофазной экстракции (картридж С-18).

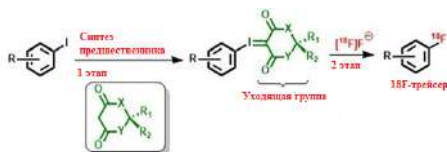


Схема получения ^{18}F -трейсеров по SCIDY

В рамках работы также планируется синтез метки 4-[^{18}F]-фторбензальдегида, применяемой для конъюгации с аптамерами, имеющими оксимную модификацию. Это будет осуществлено на имеющемся оборудовании. К настоящему моменту удалось получить [^{18}F]-фторбензилазид с удельной активностью 1500÷2300 МБк/мл, работа продолжается.

Работа выполнена при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации по соглашению № 075-15-2020-809 (вн. номер 13.1902.21.0030).

ПОЛУЧЕНИЕ КОНЬЮГАТА ^{18}F -БЕНЗИЛ АЗИДА С АПТАМЕРОМ, ДЛЯ ПРОВЕДЕНИЯ ИССЛЕДОВАНИЙ НА ЖИВОТНЫХ

Е.В. Пыжик, И.Н. Пронин, А.Б. Балахонов,

П.А. Костин, В.А. Ильин, Е.В. Щербатова, М.А. Кирюшин, А.А. Кузнецов

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

Аптамеры – олигонуклеотидные или пептидные молекулы, специфически связывающиеся с определёнными молекулами-мишенями.

Областью применения результатов данного исследования является использование модифицированных и немодифицированных аптамеров в терапии онкологических заболеваний мозга человека. Одним из подтверждений эффективности данного вида терапии будет являться накопление аптамера (меченного ^{18}F) в опухолях головного мозга модельных животных, выявленное при диагностике методом ПЭТ.

Прежде, чем использовать аптамеры в методах визуализации (ПЭТ), необходимо соединить их с определенными радиоактивными метками, на основе ^{18}F . В основном используются методики получения меченного фтором-18 аптамера с помощью различных техник клик-химии. На основе литературных данных были выбраны наиболее перспективные радиоактивные метки и связанные с ними методы конъюгации с аптамерами.



Рис. 1. Конъюгация 1-(азидометил)-4-(фтор-18F)бензола с модифицированным терминальной гексинильной группой аптамером

Проведены «холодные» конъюгации 4-фтор-бензил азида и аптамера для отработки методики и выбора оптимальных условий. Контроль результатов проводился методом ВЭЖХ. Параллельно велась работа по синтезу радиоактивной метки.

После получения воспроизводимых результатов по синтезу ^{18}F -бензил азида (высокая удельная активность и радиохимическая чистота) приступили к получению аптамера, меченного ^{18}F (конъюгата) и его очистке на колонке NAP-5 для смены фазы и удаления примесей (ацетонитрил).

Для перехода к исследованиям с животными (крысы) разработаны критерии приемлемости для ^{18}F -трейсера и меченного ^{18}F аптамера.

Целью экспериментов является получение коэффициента конверсии аптамера на уровне 75-80% и активности ^{18}F – аптамера, достаточной для проведения исследований на модельных животных. В настоящий момент работа продолжается.

Работа выполнена при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации по соглашению № 075-15-2020-809 (вн. номер 13.1902.21.0030).

ОПЫТ КОМПАНИИ РАДИОМЕДСИНТЕЗ: ВЧЕРА, СЕГОДНЯ, ЗАВТРА.

М.А. Кузнецов, В.М. Савинов, А.А. Еникеев.

ООО «РМС», г. Москва
e-mail: info@rmsintez.ru

В докладе подведены итоги работы компании за 10 лет. Компания была создана в 2011 г. АО «Роснано» и частными инвесторами для реализации проекта по созданию национальной сети центров ядерной медицины. На первом этапе планировалось строительство центра в г. Уфа Республики Башкортостан, а последующим этапом строительство нескольких центров в Центральном Федеральном Округе.

Центр в г. Уфа был запущен в 2014 г. и начато изготовление радиофармпрепарата (далее РФЛП) – «Фтордезоксиглюкоза, 18F» (далее ФДГ). Изготовление ФДГ в г. Елец Липецкой области начато в 2015 г. Также в 2015 г. реализована схема по ежедневной доставке радиофармпрепаратов автотранспортом.

В 2015-2017 г., в связи с открытием новых диагностических центров в г. Москва, Екатеринбург, Самара, Тольятти начаты поставки ФДГ автотранспортом на расстояние более 500 км, а также реализуются поставки авиатранспортом.

В 2016 г. на производственные площадки в г. Елец и г. Уфа были получены лицензии Минпромторга на производство лекарственных средств. Компания подтвердила высокое качество провидимой продукции в соответствии с стандартами GMP и смогла производить РФЛП для его реализации.

В 2019 г. компания организовала контрактное производство ФДГ на производственной площадке в г. Балашиха.

В 2020 г. компаний, совместно с партнерами, приняты решения о строительстве трех новых центров: ст. Павловская Краснодарского края, г. Нижний Новгород и г. Екатеринбург. В станции Павловской Краснодарского края запуск производственной площадки планируется уже в 2022 г. Ведется набор и обучение персонала для новых центров.

В 2020 г. было принято решение о сосредоточении ресурсов компании на производстве РФЛП и расширении номенклатуры производимой продукции. Для этих целей компания была переименована, а также изменен логотип компании.

В 2021 г. компания начала контрактное производство радиофармпрепарата ФДГ на производственной площадке в г. Ставрополь.

В 2021 г. компания достигла рекордных показателей в части снабжения радиофармпрепаратами отдаленных диагностических центров, а именно была поставлена партия ФДГ из Москвы в Новокузнецк Кемеровской обл. Препарат был доставлен на расстояние более 3 000 км за срок около 10 часов.

Сегодня в активе компании 4ре производственные площадки (2 собственные и 2 контрактные) с ежедневной суммарной отгрузкой ФДГ на всех площадках около 2 000 ГБк. По оценкам наших экспертов, компания РМС производит более 60% объема производимой и изготавливаемых в РФ ФДГ.

На данный момент уже проведены доклинические и ожидается разрешение Минздрава на клинические испытания с целью последующей регистрации дополнительно двух новых радиофармпрепаратов. Компания приступила к разработке еще 4-х новых радиофармпрепаратов.

Компания ведет переговоры по взаимодействию в части научных разработок с ведущими научными организациями, а также ведет активный поиск партнеров по разработке новых РФЛП для ПЭТ. Идет активный поиск и подготовка кадров для новых производственных площадок и выполнению научных работ.

УСТНЫЕ ДОКЛАДЫ

3. ПРОИЗВОДСТВО / ИЗГОТОВЛЕНИЕ И ОБЕСПЕЧЕНИЕ КАЧЕСТВА РАДИОФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ

ПРОВЕДЕНИЕ ВХОДНОГО КОНТРОЛЯ СЫРЬЯ НА ПРОИЗВОДСТВЕ В ФГБУ «РНЦРХТ ИМ. АКАД. А.М. ГРАНОВА» (Г. САНКТ-ПЕТЕРБУРГ)

Ю.О. Антуганова, Н.А. Снигирева, М.А. Надпорожский, Д.О. Антуганов.

ФБГУ «РНЦРХТ им. ак. А.М. Гранова» Минздрава России, г. Санкт-Петербург
e-mail: julia-antuganova@yandex.ru

Проведения процедуры входного контроля является неотъемлемой частью производства и изготовления лекарственных средств. В настоящей работе представлены подходы, используемые при проведении входного контроля исходных реагентов и вспомогательных материалов на примере следующего сырья: кассета FastLab для производства ^{18}F -ФДГ (GE Healthcare), пептиды ДОТАНОК и ДОТАТАТЕ (АО «Фарм-Синтез») и др.

Руководствуясь приказом Минпромторга России от 14.06.2013 N916 (п.410), во внутренней спецификации предприятия на исходное сырье минимально должен присутствовать показатель «подлинность». Для оценки «подлинности» рекомендуются методы ВЭЖХ, ГХ, ТСХ, качественные (специфические) реакции. В то же время, приоритетным считается метод ИК-спектроскопии.

На примере проведения входного контроля кассеты FastLab для ^{18}F -ФДГ продемонстрированы аналитические методики определения подлинности во флаконах с трифлатом маннозы, элюентом (K_2CO_3 /криптофикс 2.2.2.), ацетонитрилом, натрия гидроксидом, фосфорной кислотой.

Определение подлинности во флаконах с элюентом и с натрия гидроксидом проводится методом *капиллярного электрофореза*: капилляр из плавленого кварца без покрытия с внутренним диаметром 75 мкм и эффективной длиной 50 см, фоновый электролит 5 мМ винная кислота, 20 мМ бензимидазол, ввод пробы гидродинамический (30 мбар, 5 с), 254 нм, напряжение +25 кВ. Подлинность по калию, криптофиксу, натрию устанавливается по соответственно времен миграции с соответствующим стандартом.

Определение подлинности во флаконе с трифлатом маннозы проводится методом ВЭЖХ: 0,1 М натрия гидроксид, колонка CarboPac PA10 (25×0,4 см), 220 нм, 1,0 мл/мин, объем пробы 20 мкл. Испытуемый образец смешивают с натрия гидроксида раствором 1М в соотношении 1:1, выдерживают в шейкере в течение 4 минут. Идентификацию проводят по пику Д-глюкозы, образуемому в результате щелочного гидролиза.

Определение подлинности во флаконе с ацетонитрилом проводится методом рефрактометрии. Показатель преломления (n_d^{20}) должен находиться в диапазоне 1,3440-1,3445.

Определение подлинности во флаконе с фосфорной кислотой проводится по ОФС.2.1.3.1 «Качественные реакции». Испытуемый раствор нейтрализуется до pH около 7,0, добавляется несколько капель серебра нитрата раствора 2%. Образуется желтый осадок, растворимый в азотной кислоте, разведенной до 16% и в аммиака растворе 10%.

На примере входного контроля пептидов ДОТАНОК и ДОТАТАТЕ (производство АО «Фарм-Синтез») продемонстрированы методики входного контроля по показателю «чистота образца». Входной контроль проводится по условиям, предоставленным АО «Фарм-Синтез», подобранным при проведении выпускающего контроля качества (произведена сравнительная оценка результатов анализов, полученных в 2 организациях).

РАДИОХИМИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ СИНТЕЗА И АНАЛИЗА ТЕРАПЕВТИЧЕСКИХ РАДИОФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ [^{177}Lu]Lu-PSMA-617 и [^{177}Lu]Lu-PSMA-I&T

А.А. Ларенков¹, М.Г. Рахимов¹, Е.П. Павленко¹, Д.С. Диринько², Г.Е. Кодина¹

¹ ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, г. Москва

² ООО «Центр молекулярных исследований», г. Москва
e-mail: anton.larenkov@gmail.com

Злокачественные опухоли предстательной железы (рак предстательный железы, РПЖ) – являются одной из наиболее актуальных проблем современной онкологии. В России РПЖ находится на втором месте в структуре онкологической заболеваемости мужского населения. Направленная (рецепторспецифичная) радионуклидная терапия (РНТ) с использованием низкомолекулярных лигандов к рецептору PSMA признана эффективным и обоснованным методом лечения РПЖ. На сегодняшний день DOTA-PSMA-617 и DOTAGA-PSMA-I&T (далее PSMA-617, PSMA-I&T) являются наиболее часто клинически применяемыми низкомолекулярными лигандами для PSMA-РНТ и радионуклидной диагностики РПЖ. Эти молекулы имеют один и тот же векторный фрагмент и оба содержат хелаторы DOTA или DOTAGA, которые способны образовывать прочные комплексы с терапевтическими или диагностическими радионуклидами. В настоящее время меченные лютецием-177 молекулы PSMA-I&T и PSMA-617 находятся по отдельности II и III фазах клинических испытаний.

В ходе данной работы было проведено прямое *in vitro* сравнение препаратов [^{177}Lu]Lu-PSMA-617 и [^{177}Lu]Lu-PSMA-I&T в аспекте кинетики и эффективности реакции комплексообразования, а также стабильности получаемых комплексов. Экспериментальные данные позволяют сделать вывод, что хелатирующий агент DOTAGA (PSMA-I&T) значительно быстрее образует комплекс с ^{177}Lu по сравнению с DOTA (PSMA-617). Влияние метода и температуры нагревания, а также его длительности на выход реакции меченя значительно слабее для лиганда PSMA-I&T, чем для PSMA-617. Также показано, что применение микроволнового нагрева во время синтеза [^{177}Lu]Lu-PSMA-617 и [^{177}Lu]Lu-PSMA-I&T позволяет достигнуть практически количественных выходов реакции меченя (> 99%) всего за 1 минуту. Реализация процесса в столь короткие сроки позволяет проводить синтез препаратов с клинической активностью ($\geq 5\text{ГБк}$) даже без использования радиопротектора в реакционной смеси. В отношении радиолитической стабильности препаратов [^{177}Lu]Lu-PSMA-617 и [^{177}Lu]Lu-PSMA-I&T можно заключить, что [^{177}Lu]Lu-PSMA-I&T медленнее и в меньшем количестве образует минорные фрагменты (радиохимические примеси) в процессе радиолитического распада, чем [^{177}Lu]Lu-PSMA-617. Установлена зависимость величины радиолитической дегградации препаратов от концентрации буферного агента. Показано, что применение в качестве буферного агента ацетата натрия с концентрацией $\geq 0,3\text{ М}$ позволяет снизить радиолитическую дегградацию молекул [^{177}Lu]Lu-PSMA-617 и [^{177}Lu]Lu-PSMA-I&T. Данный факт крайне важен при проведении сравнительных исследований по выбору подходящего радиопротектора (антиоксиданта) для готовых лекарственных форм [^{177}Lu]Lu-PSMA-617 и [^{177}Lu]Lu-PSMA-I&T. Изучена эффективность различных антиоксидантов (в том числе этанола, маннитола, гетизиновой кислоты, аденина, цистеина, добезиловой кислоты) по подавлению радиолитического распада в данных препаратах. Данные будут представлены подробно в докладе.

Оба соединения показали одинаково высокую стабильность в среде раствора Рингера, PBS и плазмы крови человека; РХЧ сохраняется на уровне $\geq 98\%$ в течение не менее семи дней. С точки зрения радиохимической чистоты синтезируемого РФП молекула PSMA-I&T обладает определёнными преимуществами по сравнению с PSMA-617. Однако вопрос, какая из молекул имеет лучший фармакокинетический профиль остаётся открытым.

ОСОБЕННОСТИ КОНТРОЛЯ КАЧЕСТВА $^{68}\text{Ga}/^{177}\text{Lu}/^{225}\text{Ac}$ -ПСМА

Д.О. Антуганов, Ю.О. Антуганова, М.А. Надпорожский, Н.А. Снигирева

ФГБУ «РНЦРХТ им. ак. А.М. Гранова» Минздрава России, г. Санкт-Петербург
e-mail: julia-antuganova@yandex.ru

ВВЕДЕНИЕ В соответствии с концепцией тераностики радиофармацевтические препараты (РФП) на основе ^{177}Lu и ^{225}Ac являются терапевтическими аналогами РФП, содержащих изотоп ^{68}Ga . В то же время, различие в характеристиках изотопов приводит к появлению ряда особенностей при рутинном контроле качества. В данной работе рассмотрены особенности контроля качества таких препаратов на примере РФП $^{68}\text{Ga}/^{177}\text{Lu}/^{225}\text{Ac}$ -ПСМА.

МЕТОДЫ Общие методы контроля качества, подобранные для трех РФП $^{68}\text{Ga}/^{177}\text{Lu}/^{225}\text{Ac}$ -ПСМА: визуальный (описание), ионметрия (рН), гель-тромб тест (БЭ), метод прямого посева (стерильность), теоретическая осмолярность (ОФС. 1.2.1.0003.15), объемная активность, подлинность по радионуклиду (ОФС. 1.11.0001.15), этанол и остаточные органические растворители (газовая хроматография).

Для определения подлинности, РХЧ и химических примесей в РФП ^{68}Ga -ПСМА подобран метод ВЭЖХ: н.ф. - колонка C18 (150×0,46 см), п.ф. - 50 мМ фосфатный буфер (рН=2,4):АСН=75:25, 205 нм, 1,5 мл/мин. Разрешение между пиками ПСМА и Ga-ПСМА не менее 3,0. Определение показателей «подлинность», «хим. примеси» нельзя применить для контроля качества ^{177}Lu -ПСМА, т.к. пики ПСМА и Lu-ПСМА не разделяются. Были подобраны альтернативные условия ВЭЖХ: н.ф. - Gemini C18 (250×0,46 см), п.ф А – 0,01 % ТФУ, п.ф В – 0,01 % ТФУ на АСН, градиентное элюирование (0-5 мин: 15%В, 5-15 мин: 15→55% В, 15-16 мин: 55% В, 16-17 мин: 55→15% В, 17-18 мин: 15% В), 220 нм, 1,0 мл/мин. Разрешение между пиками ПСМА и Lu-ПСМА не менее 4,0.

Определение показателей «подлинность», «РХЧ» не удалось переложить на РФП ^{225}Ac -ПСМА в системе ВЭЖХ с детектором «GABI-Nova» – детектор не регистрирует радиоактивные пики. Сложность определения подлинности РФП ^{225}Ac -ПСМА также связана с отсутствием стабильных изотопов и невозможностью приобретения стандартов. Для определения «подлинности» и «РХЧ» в РФП ^{225}Ac -ПСМА подобран метод ТСХ. *Тест 1* (подлинность, РХЧ): ТСХ пластинка со слоем силикагеля, п.ф. – 50% АСН, проявитель – йод (в качестве стандарта используется ПСМА). *Тест 2 (определение свободного актиния)*: ТСХ пластинка со слоем силикагеля, п.ф. – 0,2 М лимонная кислота (рН=5,0). Данные методики также возможно использовать при контроле качества ^{177}Lu -ПСМА, используя при определении подлинности аналитический стандарт Lu-ПСМА.

Подобраны условия одновременного проведения контроля качества по показателям «хим. примеси», «аскорбиновая кислота» для $^{177}\text{Lu}/^{225}\text{Ac}$ -ПСМА методом капиллярного электрофореза: капилляр из плавленного кварца с внутренним диаметром 75 мкм и эффективной длиной 50 см, 10 мМ бура/NaOH (рН=10,5), ввод пробы 5с×30 мбар, T=30 °С. Разрешение между пиками аскорбиновой кислоты и PSMA не менее 5,0.

Для каждого из трех РФП подобраны условия определения натрия хлорида методом капиллярного электрофореза, что необходимо для расчета теоретической осмолярности. Инструментальное определение осмолярности криоскопическим методом для данных РФП не корректно из-за высокого содержания этанола в конечном продукте.

РЕЗУЛЬТАТЫ Разработаны аналитические методики контроля качества трех РФП: ^{68}Ga -ПСМА, ^{177}Lu -ПСМА, ^{225}Ac -ПСМА.

НОВЫЙ ПОДХОД К КОНТРОЛЮ КАЧЕСТВА ПЭТ - РАДИОФАРМПРЕПАРАТОВ

А. Лебедев, Р. Мирагае, Ш. Ченг, Н. Гонзалез

Трейс-Абилити, Инк. Лос-Анжелес, США
e-mail: artem@indiechemistry.com

Мотивация. В рутинном производстве радиофармпрепаратов (РФП) для позитронной эмиссионной томографии (ПЭТ) контроль качества вносит непропорционально большой вклад в конечную стоимость продукции. Это обусловлено разнообразием необходимых тестов и, как следствие, разнообразием необходимого оборудования и навыков оператора. В зависимости от применяемого фармацевтического стандарта при производстве ^{18}F -ФДГ необходимо измерить от 9 до 12 параметров и использовать от 4 до 6 различных аналитических приборов. Каждый из них требует калибровки, обслуживания, поверки и обучения оператора. По статистике США, большинство нареканий регуляторных органов, так или иначе, связано именно с ненадлежащим контролем качества.

Многие компании пытались создать универсальный прибор контроля качества, объединяющий все необходимые технологии. Однако, в связи с разнообразием необходимых детекторов и сложностью пробоподготовки, описанные в литературе приборы не нашли своего применения.

Подход. Разработка набора тестов, основанных на минимальном наборе детекторов, может упростить их интеграцию и удешевить необходимое оборудование. Большой набор оптических методов анализа уже успешно интегрирован в коммерчески доступном оборудовании – микропланшетных ридерах. Поэтому мы разработали набор тестов, анализирующих те же параметры качества, что и обычные методы, но использующих оптические методы анализа.

Результаты. Разработаны новые методы измерения pH, прозрачности и мутности, радиохимической чистоты, периода полураспада, объемной активности, пироженности, а также концентрации ацетонитрила, этанола и криптана K222. Все эти параметры анализируются с помощью стандартного микропланшетного ридера, работающего либо в режиме измерения спектров поглощения, либо в режиме измерения люминесценции. Пробоподготовка для всех методов оптимизирована для работа-пипетки и включает только вертикальные операции стандартной жидкостной пипеткой. Большинство предложенных методов используют стандартные расходные материалы, и только измерение радиохимической чистоты и периода полураспада требуют специальной модификации расходных микропланшетов.

Предложенный набор методов полностью перекрывает требования фармстандартов США к контролю качества ^{18}F -ФДГ, ^{13}N -Аммиака и ^{18}F -фторида натрия. Дополнительная интеграция с ВЭЖХ позволяет анализировать подавляющее большинство коммерческих РФП в соответствии с фармстандартами Евросоюза и США.

РАЗРАБОТКА И ВАЛИДАЦИЯ МЕТОДА КОЛИЧЕСТВЕННОГО ОПРЕДЕЛЕНИЯ ЛИГАНДА В ЛИОФИЛИЗАТЕ ДЛЯ ПРИГОТОВЛЕНИЯ ПРЕПАРАТА «ДОТА-ПСМА, ⁶⁸Ga»

А.А. Марук, Г.Е. Кодина

ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, г. Москва
maruk@oncoinvent.com

Ингибиторы простат-специфического мембранного антигена (PSMA, ПСМА) являются перспективным направлением разработки как диагностических, так и терапевтических радиофармацевтических препаратов.

В рамках фармацевтической разработки препарата «ДОТА-ПСМА, ⁶⁸Ga» был предложен состав лиофилизата для приготовления раствора для внутривенного введения, содержащий лиганд ДОТА-ПСМА в количестве от 15 до 25 мкг/флакон. Разработана методика количественного определения лиганда в лиофилизате, включающая процесс пробоподготовки и анализа методом ВЭЖХ. На первом этапе выбраны следующие параметры хроматографирования: колонка C18 (250x4,6 мм), изократический режим, соотношение компонентов подвижной фазы А : Б = 25 : 75; скорость потока – 1,0 мл/мин; температура термостата колонки – 40 °С; время интегрирования – 10,0 мин; детектирование при длине волны 220 нм. В качестве элюентов использовали 0,1% (об.) раствор трифторуксусной кислоты (ТФУ) в ацетонитриле (раствор А) и 0,1% (об.) раствор ТФУ в воде (раствор Б). Для приготовления испытуемого раствора во флакон с лиофилизатом «ДОТА-ПСМА, ⁶⁸Ga» добавляли 200 мкл раствора, полностью идентичного элюирующей смеси. В выбранных условиях лиганд ДОТА-ПСМА имеет основной пик с временем удерживания 6,2±0,6 мин. Проведена валидация разработанной методики. Методика 1 является селективной по отношению к лиганду ДОТА-ПСМА. Количественные результаты представлены в таблице 1.

Таблица 1 – Результаты исследования параметров методики 1

Этап валидации	Линейность	Повторяемость	Внутри-лабораторная прецизионность	Точность
Параметр	Коэффициент корреляции	Коэффициент вариации	Коэффициент вариации	Относительная систематическая погрешность
Значение параметра	0,9984	2,13%	1,33%	2,0%

Однако дальнейшее исследование методики с использованием различных партий исходной субстанции (лиганда) показало более низкие параметры воспроизводимости (>5%), в первую очередь за счет уширения хроматографического пика определяемого вещества, что привело к необходимости доработки методики.

В методике 2 был использован градиентный режим хроматографирования: 0-5-7-10 мин = 20-80-20-20% Б. Концентрация ТФУ в элюентах А и Б была снижена до 0,01% (об.). Время удерживания пика ДОТА-ПСМА – 5,8±0,5 мин. Для приготовления испытуемого раствора содержимое флакона с лиофилизатом растворяли в 200 мкл воды очищенной. Прочие параметры остались неизменными. Использование методики 2 позволило уменьшить ширину хроматографического пика в два раза (на высоте 10%) и, как следствие, значительно повысить воспроизводимость. Была проведена предварительная валидация методики 2. Коэффициент корреляции линейной зависимости составил 0,9935. Коэффициент вариации, полученный при проведении измерений в условиях повторяемости, не превышал 2,5%.

ПРОБЛЕМЫ ОБЕСПЕЧЕНИЯ КАЧЕСТВА РАДИОФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ ПРИ ИЗГОТОВЛЕНИИ В МЕДИЦИНСКОЙ ОРГАНИЗАЦИИ

Г.Е. Коди́на, А.О. Ма́лышева

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

gkodina@yandex.ru

Одним из основных условий, определяющих успешное применение технологий ядерной медицины, является получение и введение пациенту радиофармацевтического лекарственного препарата (РФЛП) гарантированно высокого качества. В целях совершенствования нормативно-правового регулирования вопросов обращения радиофармацевтических лекарственных препаратов Минздравом России в 2020 г. подготовлены и 01 января 2021 г. вступили в силу: Приказ от 31.07.2020 г. № 708н «Об утверждении видов аптечных организаций», а также Приказ от 12.11.2020 г. № 1218н «Об утверждении порядка изготовления в медицинских организациях радиофармацевтических лекарственных препаратов для медицинского применения». Однако к настоящему времени нет никаких документов, в которых изложены конкретные требования к такому подразделению, как аптека с правом изготовления радиофармацевтических лекарственных препаратов (РФП), а также к системе обеспечения качества изготовления РФП в медицинских организациях.

По состоянию на конец 2020 г. в России процедуры изготовления РФП на основе генератора технеция-99м проводились в ~ 120 медицинских организациях (точные сведения отсутствуют по причине приостановки деятельности или закрытия некоторых отделений в связи с пандемией или по другим причинам). ПЭТ-РФП изготавливают в 25 медицинских организациях, имеющих циклотроны, при этом 3-4 из них работают и с генератором галлия-68, отдельные организации имеют некоторый опыт работы по изготовлению капсул с иодом-131. С 2021 г. в некоторых медицинских центрах начались работы по изготовлению РФП на основе лютеция-177 и актиния-225. Следует отметить, что большинство работающих ПЭТ-центров, оснащены современным технологическим и аналитическим оборудованием, а также имеют квалифицированный персонал с базовой подготовкой в области фармацевтики и/или радиохимии. Выполняется регулярный контроль качества готовой продукции и соблюдаются основные принципы системы обеспечения качества – персонал, помещения и оборудование, процедуры, инструкции и другая документация. На базе таких центров может быть организован контроль качества и других РФП (для ОФЭКТ и/или РНТ), а впоследствии создана общая система обеспечения качества.

Для контроля качества РФП технеция-99м разработаны новые методики экспресс-анализа радиохимической чистоты с применением высокоскоростной тонкослойной хроматографии (ITLC-SG и ITLC-SA). В качестве подвижной фазы предлагается использовать, в основном, растворы натрия хлорида и этилового спирта, вполне доступные в медицинской организации. Это позволяет значительно сократить время и упростить процедуру контроля по сравнению с фармакопейными методиками. Разработаны макеты документации по изготовлению и обеспечению качества для каждого вида РФП.

В 2022 г. МБУ ИНО ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна запланировано введение цикла образовательной программы для применения в системе дополнительного профессионального образования (ДПО) с целью подготовки специализированного персонала (радиохимик-радиофармацевт, провизор-радиофармацевт), ответственного за изготовление и обеспечение качества РФЛП.

РАЗРАБОТКА АНАЛИТИЧЕСКИХ МЕТОДИК ОСТАТОЧНОГО СОДЕРЖАНИЯ ЭТАНОЛА, АЦЕТОНА, НЕПЕС, ДОТА-НОК, ДОТА-ТАТЕ НА ПОВЕРХНОСТИ ОБОРУДОВАНИЯ МОДУЛЯ СИНТЕЗА GERAT13 МЕТОДАМИ ГАЗОВОЙ ХРОМАТОГРАФИИ, КАПИЛЛЯРНОГО ЭЛЕКТРОФОРЕЗА И ВЭЖХ

М.А. Надпорожский, Ю.О. Антуганова, Н.А. Снигирева, Д.О. Антуганов,
ФГБУ «РНЦРХТ им. ак. А.М. Гранова» Минздрава России, г. Санкт-Петербург
e-mail: julia-antuganova@yandex.ru

ВВЕДЕНИЕ. При производстве лекарственных средств важнейшим правилом GMP является подтверждение эффективности методики очистки оборудования. Целью настоящей работы является разработка аналитических методик определения остаточного содержания этанола, ацетона, НЕПЕС, ДОТА-НОК, ДОТА-ТАТЕ на поверхности оборудования модуля синтеза Gerat 13 для изготовления РФП на основе изотопа ⁶⁸Ga после проведения процессов технологической очистки.

МЕТОДЫ. Для каждого компонента рассчитывали МАС: для ацетона и этанола – 5,3 мкг/мл, для НЕПЕС – 0,021 мкг/мл, для ДОТА-НОК и ДОТА-ТАТЕ – 0,005 мкг/мл.

Определение остаточного содержания ацетона и этанола проводили методом газовой хроматографии: колонка 30м×0,32мм×1,8мкм (Restek, кат.№10970), газ носитель – гелий, скорость газа-носителя – 1,5 мл/мин, скорость газа делителя потока – 22,5 мл/мин, деление потока – 1:15, детектор – ПИД, температура испарителя – 200°C, температура детектора 200°C- температура колонки – градиентный режим (0-1 мин: 70°C, 1-4 мин: 70→100°C, 4-10 мин: 100°C), объем вводимой пробы 1 мкл. Для количественных расчетов использовали метод внутреннего стандарта.

Определение ДОТА-НОК и ДОТА-ТАТЕ проводили методом ВЭЖХ: неподвижная фаза – колонка 25×0,46 мм, 5 μm, Gemini ® C18 (Phenomenex), подвижная фаза А – 0,01% трифторуксусная кислота, подвижная фаза В – 0,01% раствор трифторуксусной кислоты на ацетонитриле, режим элюирования – градиентный (0-4 мин: 35→15%, 15→35%, 4-5 мин: 5-9 мин: 15%), 200 нм, 1 мл/мин, объем пробы – 300 мкл.

Для приготвления стандартного раствора пептида (ДОТА-НОК, ДОТА-ТАТЕ) использовали реактивы производства АО «Фарм-Синтез». Индивидуальную фасовку лиофилизата (масса пептида – 25 мкг) растворяли в воде для хроматографии. Полученный раствор разбавляли последовательно в 100 и в 50 раз водой для хроматографии для получения концентрации 0,005 мкг/мл. Раствор использовали свежеприготовленным в течение 30 минут.

Определение НЕПЕС проводили методом капиллярного электрофореза: капилляр из плавленного кварца без покрытия с внутренним диаметром 75 мкм и эффективной длиной 50 см, фоновый электролит: 10 мМ сорбиновая кислота, 30 мМ диэтаноламин, 1 мМ ЦТА-ОН, ввод пробы – электрокинетический (10 сек, -5 кВ), напряжение: -20 кВ (обратная полярность), 254 нм, температура – 20°C. Показано, что данную чувствительность нельзя достигнуть при гидродинамическом вводе пробы. Подобраны оптимальные условия промывки капилляра для хорошей воспроизводимости времен миграции пика НЕПЕС.

РЕЗУЛЬТАТЫ Разработаны аналитические методики определения остаточного содержания этанола, ацетона, НЕПЕС, ДОТАНОК, ДОТАТАТЕ, которые обладают необходимой чувствительностью и могут быть рекомендованы при проведении процесса валидации очистки технологического оборудования модуля синтеза Great 13 для изготовления РФП на основе изотопа ⁶⁸Ga.

СОВРЕМЕННЫЕ ВЫЗОВЫ ПРОИЗВОДСТВАМ РФЛП ДЛЯ ПЭТ-ДИАГНОСТИКИ В НЕЙРОХИРУРГИИ

А.Б. Балахонов, И.Н. Пронин, Н.Б. Вихрова, Е.В. Пыжик

Е.В. Щербатова, М.А. Кирюшин, А.А. Кузнецов, П.А. Костин, В.А. Ильин

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

Нейрохирургия в 21 веке представляет собой сложную интеграцию фундаментальных наук и технологий. В НМИЦ нейрохирургии им. ак. Н.Н. Бурденко Минздрава России, основываясь на принципе мультидисциплинарного подхода к осуществляемой деятельности, ведется ряд научных работ, связанных с диагностикой методом позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ).

Самым первым значимым научным проектом, реализуемым с 2019 г. на базе ПЭТ-Центра НМИЦ нейрохирургии им. ак. Н.Н. Бурденко Минздрава России, стало исследование нового радиофармпрепарата – [^{18}F]Флударабин ([^{18}F]-FDB), который показал высокую эффективность в дифференциальной диагностике лимфомы ЦНС. [^{18}F]Флударабин получали на исследовательском модуле синтеза фирмы Eckert&Ziegler, в соответствии с адаптированной методикой, разработанной LDM-TEP (Cyceron platform). Препарат [^{18}F]-FDB соответствует параметрам качества: радиохимическая чистота $\geq 99\%$. Средний выход, без коррекции на распад - $17\pm 2\%$.

В этом же году следующим вектором научной деятельности стали и остаются до сих пор исследования с использованием РФЛП на основе изотопа кислорода-15 - ([^{15}O]H₂O), который исторически является золотым стандартом оценки мозгового кровотока. Перспективным является сравнение методик измерений перфузии (КТ-перфузия, ASL-перфузия) с эталонным ПЭТ/КТ исследованием – перфузия с [^{15}O]H₂O.

Не менее амбициозным направлением исследований на данный момент времени является работа, выполняемая в рамках проекта создания платформы аптатераностики для диагностики и лечения глиом мозга человека, старт которой был дан в августе 2020 г. В рамках этой тематики происходит подбор удобного способа получения радиоактивной метки, обеспечивающего использование трейсера ^{18}F для дальнейшей конъюгации с аптамерами. Изучаются неизвестные нам свойства аптамерных соединений в разрезе экспериментов по конъюгации с радиоактивной меткой. Работа выполняется при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации.

Современные научные задачи и цели предъявляют серьезные требования к технологическому оснащению циклотронно-радиохимического комплекса для достижения максимальной гибкости. В марте 2020 г. в НМИЦ нейрохирургии им. ак. Н.Н. Бурденко Минздрава России был произведен апгрейд циклотрона Siemens до версии RD+HP, что незамедлительно дало ощутимый качественный сдвиг в рутинной практике и сняло множество сомнений в рамках интерпретации результатов научной деятельности. Перед коллективом стоит множество организационно-технических и логистических задач, без решения которых невозможно добиваться результатов. По всем вышеперечисленным научным направлениям готовятся публикации статей.

АВТОРАДИОЛИТИЧЕСКОЕ РАЗЛОЖЕНИЕ [¹⁸F]ФДГ

О.В. Тугай¹, И.А. Ковалёв¹, С.Д. Бринкевич², В.О. Крот¹

¹РНПЦ ОМР им. Н.Н. Александрова, г. Минск, Республика Беларусь

e-mail: tugay.olya@mail.ru

²ООО «МИГ Сколково Ядерная Медицина», г. Москва

e-mail: s.brinkevich@medinvest-group.ru

Для снижения себестоимости индивидуальной дозы [¹⁸F]ФДГ этот РФП в последнее время синтезируют партиями с активностью в сотни ГБк и транспортируют к потребителям до 10-12 часов. Оба этих фактора приводят к интенсификации разложения [¹⁸F]ФДГ, проявляющегося в первую очередь накоплением [¹⁸F]фторида. Ранее нами было показано, что снижение объемной активности и увеличение концентрации примесей остаточных растворителей позволяют ингибировать авторадиилиз [¹⁸F]ФДГ. Настоящая работа посвящена исследованию молекулярных механизмов радиационно-индуцированных превращений [¹⁸F]ФДГ, а также влияния эффектов оксигенации и заморозки растворов на интенсивность авторадиилитического разложения РФП с начальной объемной активностью 6,3 ГБк/мл.

С использованием стационарного радиолита растворов нерадиоактивного [¹⁹F]ФДГ (и ряда модельных соединений) были идентифицированы конечные молекулярные продукты её радиолита и предложены механизмы свободнорадикального дегалогенирования. Было отмечено, что насыщение растворов [¹⁹F]фторорганических веществ кислородом снижало радиационно-химический выход [¹⁹F]фторида примерно в 2 раза.

Защитный эффект кислорода проявлялся и при хранении самого РФП. Так, О₂ значительно ингибирует дегалогенирование [¹⁸F]ФДГ, уменьшая содержание [¹⁸F]фторида в конце срока хранения (8 часов) в 3 раза по сравнению с раствором, насыщенным азотом. Увеличение объема фасовки РФП при сохранении объемной активности лишь незначительно увеличивает концентрацию [¹⁸F]фторида как в атмосфере азота, так и кислорода. Отмечено, что стеклование раствора [¹⁸F]ФДГ и его последующее хранение при -20°C приводит к значительному снижению скорости авторадиилита по сравнению с контролем (при +20°C).

Полученные данные позволяют выдать следующие практические рекомендации по уменьшению авторадиилитического разложения радиофармпрепарата [¹⁸F]ФДГ. В составе готовой лекарственной формы нужно обеспечивать достаточные концентрации остаточных растворителей, глюкозы и других органических соединений, защищающих меченое соединение от воздействия радикальных продуктов радиолита воды. Для снижения скорости авторадиилитического образования [¹⁸F]фторида желательно хранить растворы с меньшей объемной активностью; насыщать РФП кислородом или воздухом при фасовке; при невозможности насыщения кислородом транспортировать [¹⁸F]ФДГ в замороженном состоянии при -20°C.

Работа выполнена при финансовой поддержке БРФФИ, проект Наука-М Х20М-038.

ОПЫТ ВНЕДРЕНИЯ ТЕХНОЛОГИИ ИЗГОТОВЛЕНИЯ «ФТОРЭСТРАДИОЛ, ¹⁸F» НА МОДУЛЯХ СИНТЕЗА FASTLAB DEVELOPER GE

А.Ю. Бабкин¹, М.Р. Рамазанова¹, И.А. Власенко¹, П.П. Кузнецов¹, О.С. Федорова²

¹ООО «ПЭТ-Технологджи Балашиха», г. Балашиха

²ИМЧ РАН, г. Санкт-Петербург

Для внедрения в производство радиофармацевтического лекарственного препарата (РФЛП) Фторэстрадиол, ¹⁸F (ФЭС, ¹⁸F), который применяется для диагностики злокачественных опухолей и метастазов эстроген-зависимого рака молочной железы, нами была выбрана технология компании АВХ с использованием модуля синтеза Fastlab Developer GE. В технологии задействован распространённый метод синтеза ФЭС, ¹⁸F – стереоселективное ¹⁸F-фторирование циклического предшественника, 3-О-метоксиметил-16,17-О-сульфурил-16-эпиэстриол (ММСЕ), с последующим кислотным гидролизом.

Наработка радионуклида ¹⁸F осуществлялась в мишени циклотрона PETtrace 880 Nb-27SS по реакции ¹⁸O(p,n)¹⁸F. Максимальная стартовая активность составляла 210 ГБк. Радионуклид ¹⁸F сорбировался на QMA-картридж, после чего ¹⁸F элюировался с QMA-картриджа в реакционный сосуд раствором ТВАНСО₃. ¹⁸F-фторирование предшественника осуществлялось в безводном ацетонитриле при температуре 135°C, гидролиз проводили в смеси раствора HCl и CH₃CN в течение 18 мин при T=110°C. Фасовка ФЭС, ¹⁸F производилась в объеме стандартной серии 4-5 флаконов. При тестовых наработках показатель радиохимической чистоты (РХЧ) варьировался от 87,4% до 98,2%, причем показатели были нестабильны. Для улучшения качества РФЛП ФЭС, ¹⁸F при внедрении технологии были внесены следующие изменения:

- уменьшение времени гидролиза с 18 до 8 минут, что позволило получить стабильный показатель РХЧ более 95%. Высокое значение РХЧ было подтверждено двумя методами: ТСХ (пластины TLC Silica gel 60 F254, элюент CH₃CN:H₂O 95:5) и ВЭЖХ с использованием УФ-детектора на диодной матрице (колонка Eclipse Zorbax C-18, 250x4,0 mm, элюент CH₃CN:H₂O, скорость потока 1 мл/мин, λ= 280 нм: 0 - 1,0 мин 20% CH₃CN; 1,0 - 9,0 мин 20 - 90% CH₃CN линейное увеличение; 9,0 - 9,2 мин 90 - 20% CH₃CN линейное снижение; 9,2 - 15,0 мин 20% CH₃CN изократический режим).

- замена типа стерилизующего фильтра при проведении фасовки ФЭС, ¹⁸F.

При проведении дозирования ФЭС, ¹⁸F во флаконы с использованием стандартных одноразовых наборов системы фасовки Cluo Someseg для стерилизации применялся плоский вентилируемый фильтр Sterifix Paed 0.2 um (B Braun). Было замечено, что состав продукта распределялся неравномерно во флаконах серии. Данный тип фильтра специфически сорбировал липофильный ФЭС, ¹⁸F, оставляя в растворе гидрофильные радиоактивные примеси. Максимальная сорбция происходила при фасовке первого флакона, но продолжалась во втором и последующих флаконах, ухудшая РХЧ препарата во всем объеме. Были протестированы еще два типа стерилизующих фильтров: Millex GS и Cathivex-GV (Millipore, для липофильных соединений). Их применение показало потери активности ФЭС, ¹⁸F: на фильтре Cathivex-GV около 10% ФЭС, ¹⁸F, на фильтре Millex GS – около 15%, но при этом не происходило снижения РХЧ. Данные типы фильтров сорбируют целевой продукт и примеси одинаково. Было подтверждено, что для стерилизации ФЭС, ¹⁸F возможно использование стерилизующего фильтра Cathivex-GV при проведении фасовок серии более одного флакона. Целостность фильтров подтверждалась методом «bubble point test». В результате внедрения технологии удалось подобрать оптимальный режим работы модуля синтеза и тип стерилизующего фильтра для получения качественного РФЛП Фторэстрадиол, ¹⁸F с выходом 30%, и стабильным показателем РХЧ более 95%.

УСТНЫЕ ДОКЛАДЫ

4. КЛИНИЧЕСКОЕ ПРИМЕНЕНИЕ РАДИОФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ СРЕДСТВ

СХЕМА ОБОРОТА I-131 В УСЛОВИЯХ СПЕЦИАЛИЗИРОВАННОГО ОНКОЛОГИЧЕСКОГО ЦЕНТРА. ОПЫТ РАБОТЫ ОТДЕЛЕНИЯ ЯДЕРНОЙ МЕДИЦИНЫ МИНСКОГО ГОРОДСКОГО КЛИНИЧЕСКОГО ОНКОЛОГИЧЕСКОГО ЦЕНТРА

Р.С. Привада, А.А. Худык, Д.А. Алехнович, Ю.В. Ермакович-Савчук

*УЗ «Минский городской клинический онкологический центр», г. Минск
ruslanprivadaonco@gmail.com*

Цель работы. Определение основных проблем и разработка рекомендаций по организации процессов оборота йода I-131, применяемого при радиойодтерапии рака щитовидной железы для проведения радиойодтерапии и диагностики с применением I-131, касающихся организации процессов лечения и оборота I-131 в онкологическом центре.

Материалы и методы. Отделение ядерной медицины является структурным подразделением республиканского центра опухолей щитовидной железы. В период с 01.2018 по 08.2021 проведены радиойодтерапия и радиойоддиагностика более 5000 пациентам с раком щитовидной железы. В указанный период использован I-131, активностью более 20 ТБк.

Результаты. С учетом накопленного опыта и в соответствии с международными и республиканскими нормами и законодательством, была разработана схема использования радиоактивного йода I-131 в качестве препарата для диагностики и лечения дифференцированного рака щитовидной железы, начиная с поставки, заканчивая процессом сбора, учета, хранения и утилизации радиоактивных отходов. Была разработана схема логистики, налажен требуемый объем поставок, с учетом социально-экономических факторов и клинических рекомендаций. Также была предложена и реализована структура отделения ядерной медицины, а именно: стационар на 20 «активных палат» для пациентов, проходящих курсы радионуклидной диагностики и терапии; блок обеспечения радиофармпрепаратами; кабинеты радионуклидной диагностики; вакуумная система сбора и выдержки жидких радиоактивных отходов, поступающих из отделения ядерной медицины; хранилище твердых радиоактивных отходов; административные, санитарно-бытовые и технические помещения.

Разработан алгоритм обращения с радиоактивными отходами, содержащими I-131, а также разработаны инструкции по действиям персонала в аварийных ситуациях при работе с I-131.

Сформирован план по оснащению помещений системы сбора жидких радиоактивных отходов, которая обеспечивает как выполнение своего функционального назначения, так и радиационную защиту персонала и населения от внешнего облучения, поступления радионуклидов в помещения отделения, а также в окружающую среду.

Были проанализированы дополнительные факторы, проблемы и особенности ведения пациентов, проходящих радиойодтерапию (запланированная активность I-131, переданная пациенту; продолжительность пребывания в специализированной палате; количество последующих курсов терапии).

Вывод. Разработанный комплекс рекомендаций по организации, поставкам, радиационной безопасности и проведению терапии с применением I-131 позволяет в значительной степени оптимизировать процессы терапии и диагностики, а также увеличить количество пролеченных пациентов с дифференцированным раком щитовидной железы.

ПЕРВЫЙ В РОССИИ ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ОТЕЧЕСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА Lu-177 ДОТА-ПСМА ПРИ МЕТАСТАТИЧЕСКОМ КАСТРАЦИОННО-РЕЗИСТЕНТНОМ РАКЕ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

В.В. Крылов, В.М. Петриев, Т.Ю. Кочетова, А.Ю. Шуринов, К.М. Петросян, Г.А. Давыдов, М.А. Сигов, О.Н. Спиченкова, В.Ф. Степаненко, В.В. Богачева, А.Д. Петухов, Т.В. Колыженков, О.П. Власова, О.Б. Карякин, В.А. Бирюков, П.В. Шегай, С.А. Иванов, А.Д. Каприн

МРНЦ им. А.Ф. Цыба филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, г. Обнинск

Актуальность. Рак предстательной железы (РПЖ) занимает 2-м место в структуре онкологической заболеваемости мужчин. Заболеваемость и смертность от РПЖ неуклонно растет. После первоначального ответа на антиандрогенную терапию почти у всех пациентов с метастазами развивается кастрационно-резистентный РПЖ (мКРРПЖ), который имеет наихудший прогноз и хуже всего поддается лечению.

Обоснование. В МРНЦ им. А.Ф. Цыба филиал НМИЦ радиологии Минздрава России был создан отечественный радиофармпрепарат (РФЛП) «¹⁷⁷Lu-ДОТА-ПСМА» и проведены доклинические исследования его безопасности и эффективности. Были выполнены исследования общетоксических свойств РФЛП при его однократном применении мышам («острая» токсичность), токсичности модельного препарата «Lu-ДОТА-ПСМА» при его многократном внутривенном введении мелким грызунам, алергизирующих свойств модельного препарата «Lu-ДОТА-ПСМА», местнораздражающего действия «¹⁷⁷Lu-ДОТА-ПСМА» при его однократном внутривенном применении, иммунотоксических свойств модельного препарата «Lu-ДОТА-ПСМА», специфической безопасности РФЛП «¹⁷⁷Lu-ДОТА-ПСМА» (прогнозный расчет поглощенных доз внутреннего облучения опухоли, критических органов и всего тела после однократного внутривенного введения РФЛП «¹⁷⁷Lu-ДОТА-ПСМА»), исследована фармакокинетика, изучена его эффективность при однократном внутривенном введении мышам. Проведенные работы стали основой для начала клинических исследований.

Изготовление РФЛП выполнялось в МРНЦ им. А.Ф. Цыба на основании Приказа Минздрава России № 1218н от 12 ноября 2020 года «Об утверждении порядка изготовления радиофармацевтических лекарственных препаратов непосредственно в медицинских организациях».

Цели и задачи. В задачи данного исследования входило изучение безопасности и переносимости РФЛП «¹⁷⁷Lu-ДОТА-ПСМА» при однократном введении пациентам с мКРРПЖ, исследование фармакокинетики путем посттерапевтической сцинтиграфии в режиме «все тело» и ОФЭКТ/КТ, радиометрии крови и мочи пациентов, выполнение дозиметрических исследований.

Материалы и методы. В исследование были включены пациенты старше 18 лет; с гистологическим подтверждением рака предстательной железы; с множественными метастазами (более 3-х), подтвержденные методом ПЭТ-КТ с

гиперфиксацией ^{18}F -ПСМА или ^{68}Ga -ПСМА; с прогрессированием заболевания на фоне ранее проводимого стандартного лечения.

РФЛП вводили путем медленной внутривенной инфузии. Инфузии выполнялись через предварительно установленный 2-х портовый ангиокатетер. Предварительно вводили 200 – 250 мл физиологического раствора с целью гидратации, после чего через 2-й порт ангиокатетера выполнялась инфузия РФЛП « ^{177}Lu -ДОТА-ПСМА». После окончания введения РФЛП « ^{177}Lu -ДОТА-ПСМА» порт промывали 3-5 мл физиологического раствора. Затем продолжается введение физиологического раствора 400 – 600 мл.

Введения были выполнены 8 пациентам. Первым 3-м пациентам были введены активности по 1 Гбк для оценки фармакокинетики препарата в организме пациентов и сравнения данных с результатами ПЭТ-сканирования. Следующим 3-м пациентам было введено по 2,5 Гбк для исследования переносимости препарата. На 3-м этапе 2 пациентам было введено по 2,5 Гбк (одному из них — повторно) и одному - 5 Гбк.

Результаты. У всех пациентов распределение и накопление лечебного РФЛП « ^{177}Lu -ДОТА-ПСМА» при посттерапевтическом ОФЭКТ - сканировании оказалось идентичным полученному при предшествующей ПЭТ диагностике с ^{18}F -ПСМА или ^{68}Ga -ПСМА. Осложнений и нежелательных явлений, вызванных лечебным РФЛП, не отмечено. При дозиметрических исследованиях проведена оценка поглощенных доз в очагах (до 31 Гр) и лучевой нагрузки на критические органы (более, чем в 10 раз ниже допустимых).

У одного пациента, получившего 5 Гбк « ^{177}Lu -ДОТА-ПСМА», было повторно выполнено ПЭТ/КТ с ^{18}F -ПСМА через 8 нед после терапии. Отмечено уменьшение размеров очагов более, чем на 30% (некоторые очаги более, чем на 50 %) – частичный эффект по критериям RECIST 1.1. Отмечено значительное снижение показателей SUVmax (в большинстве очагов более, чем на 50 %). Уровень ПСА снизился с 0,21 нг/мл до 0,12 нг/мл.

Заключение. Новый отечественный РФЛП « ^{177}Lu -ДОТА-ПСМА» продемонстрировал необходимые качества: стабильность соединения в теле пациента, соответствие фармакокинетики заданным параметрам, высокая тропность к опухолевой ткани, безопасность в исследованных дозовых режимах, оптимальные клиничко-дозиметрические показатели, безопасность для персонала.

РФЛП « ^{177}Lu -ДОТА-ПСМА», разработанный в МРНЦ им. А.Ф. Цыба, показал свою перспективность для применения в радиолигандной терапии больных мКРРПЖ.

DESIGNED ANKYRIN REPEAT PROTEINS (DARPIINS) - FROM CONCEPT TO CLINICAL TRIAL

A. Vorobyeva^{1,2}, A. Schulga^{2,3}, E. Konovalova³, G. Proshkina³, O. Bragina^{2,4},
A. Orlova^{1,2}, V. Chernov^{2,4}, V. Tolmachev^{1,2}, S. Deyev^{2,3}.

¹*Uppsala University, Uppsala, Sweden*

²*Research Centrum for Oncotheranostics, Tomsk Polytechnic University, Tomsk, Russia*

³*Molecular Immunology Laboratory, Shemyakin & Ovchinnikov Institute of Bioorganic Chemistry, Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia*

⁴*Tomsk National Research Medical Center Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia*
e-mail: anzhelika.vorobyeva@jgu.uu.se

Preclinical data show that the use of engineered scaffold proteins for radionuclide molecular imaging offers numerous advantages compared to the use monoclonal antibodies and their fragments. Designed ankyrin repeat proteins (DARPIINS) are scaffold proteins consisting of 4 or 5 repeat modules containing 33 amino acids each (14-18 kDa). We evaluated the use of radiolabelled DARPIINS for imaging of human epidermal growth factor receptor 2 (HER2) overexpressed in breast, gastric and ovarian cancers, and epithelial cell adhesion molecule (EpCAM), a pancarcinoma antigen and marker of cancer stem cells.

We performed a comparative evaluation of HER2-binding DARPIINS 9-29 (five repeats) and G3 (four repeats) labelled using [^{99m}Tc]Tc(CO)₃ and ¹²⁵I (as a surrogate for ¹²³I and ¹²⁴I). Our study demonstrated that a three-fold increase in tumour uptake and five-fold reduction in the liver uptake was achieved with ^{99m}Tc-labelled DARPIIN G3 in comparison to 9_29. To select a variant for clinical translation, an influence of position (N-or C-terminus) and composition (H₆ or (HE)₃) on biodistribution of [^{99m}Tc]Tc(CO)₃-labeled G3 was evaluated. We found that (HE)₃-G3 provides 3-folds higher tumour-to-liver ratio compared to other variants.

We found that G3 is slowly internalized by cancer cells. This created a precondition for the use of non-residualizing radioiodine labels for this protein. In a series of studies, we compared biodistribution of G3, which was radioiodinated directly and indirectly, using [¹²⁵I]I-iodo-[(4- hydroxyphenyl)ethyl]maleimide (HPEM) and [¹²⁵I] N-succinimidyl-para-iodobenzoate (PIB). We found that [¹²⁵I]-PIB label provides the best imaging. [¹²⁵I]I-PIB-(HE)₃-G3 had the tumour-to-organ ratio 88 ± 26 (at 6 h p.i.), which is much higher than the best ratio for radioiodinated anti-HER2 antibody trastuzumab (1.3 ± 0.4, 72 h p.i.) in the same SKOV-3 model.

We have demonstrated that radioiodinated DARPIIN Ecl can image EpCAM expression in pancreatic, renal, prostate, colorectal and triple negative breast cancer models. The tumour-to-blood ratio of 50 ± 17 (6 h p.i., BxPC-3 xenografts) was better than any value reported so far for EpCAM imaging. Our further studies showed that C-terminus is a preferable site for labelling with ⁶⁸Ga, ¹¹¹In and ⁵⁵Co using DOTA chelator because it provides the best imaging contrast.

Phase I clinical trial have demonstrated that injection of ^{99m}Tc-(HE)₃-G3 DARPIIN is safe, well tolerated and provides low effective dose (0.011± 0.004 mSv/MBq). Imaging using ^{99m}Tc-(HE)₃-G3 permitted discrimination between HER2-positive and HER2-negative tumours.

This research was funded by Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation (075-15-2019-1925).

ГЕНЕРАТОР $^{82}\text{Sr}/^{82}\text{Rb}$ И ЕГО ПРИМЕНЕНИЕ В НЕЙРООНКОЛОГИИ

Н.А. Костеников¹, Б.Л. Жуйков²

¹ФГБУ «РНЦРХТ им. ак. А.М. Гранова» Минздрава России, г. Санкт-Петербург
²ИИЯ РАН, г. Москва

В докладе продемонстрирована возможность применения ПЭТ с радиофармпрепаратом “Рубидий хлорид, ^{82}Rb из генератора” для диагностики опухолей головного мозга.

Материалы и метод. В процессе работы было обследовано 23 пациента с различными опухолями головного мозга и неопухолевыми поражениями головного мозга.

Результаты визуализации и дифференциальной диагностики злокачественных и доброкачественных опухолей, и неопухолевых заболеваний ГМ, таких как АВМ, позволили выявить преобладание высокого поглощения (гиперфиксации) радиофармпрепарата в злокачественных глиомах по сравнению с доброкачественной глиомой и артериовенозными мальформациями, при которых ^{82}Rb -хлорид накапливается в сосудистой фазе, но в последующем не удерживался. Таким образом можно различать злокачественные и незлокачественные глиомы, но не менингиомы. Ультракороткий период полураспада радионуклида ^{82}Rb (76 с) наряду с низкой поглощенной дозой облучения с хлоридом ^{82}Rb при внутривенном введении создают новую уникальную возможность последовательного использования двух или более радиофармпрепаратов для обследования одних и тех же пациентов. Например, ПЭТ-исследование с использованием ^{18}F -ФДГ, ^{11}C -метионина, ^{11}C -холина или любого другого радиофармпрепарата может быть проведено уже через 15-20 минут после инъекции ^{82}Rb -хлорида. Доза ^{82}Rb , вводимая пациенту при использовании 2D-ПЭТ сканнера составляет лишь 820-1500 МБк, что позволяет применять тот же генератор после его использования в кардиологических исследованиях.

Заключение. Исследования показали высокую эффективность применения ^{82}Rb -хлорида в качестве диагностического средства в нейроонкологии. Разработан способ дозирования и введения производимого генератором радиофармпрепарата. Генератор зарекомендовал себя как надежный и простой в использовании. С помощью одного российского генератора ^{82}Rb GR-01, который был разработан в ИИЯ РАН, можно провести до 800 ПЭТ-исследований ГМ. Интерес к ^{82}Rb -хлориду, как к радиофармпрепарату, используемому для выявления и дифференциальной диагностики опухолей, возрос в связи с активным применением современных устройств, таких как ПЭТ/КТ в рутинной клинической практике.

К ВОПРОСУ О БЕЗОПАСНОСТИ ПЕРСОНАЛА В ОТДЕЛЕНИИ ЯДЕРНОЙ МЕДИЦИНЫ

С.А. Рыжов^{1,2}, А.В. Водватов³, Ю.В. Дружинина¹

¹НПКЦ ДиТ ДЗМ, г.Москва

²НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева

³ФБУН НИИРГ им. П.В. Рамзаева

e-mail: mosrg@mail.ru

По данным различных международных организаций ежегодно в мире выполняется 37-40 миллионов процедур ядерной медицины и 7,5 миллиона радиотерапевтических процедур, а спрос на радиоизотопы ежегодно увеличивается на 5%, что примерно соответствует общему приросту оборудования и исследований. Данный показатель существенно зависит от страны и в отдельных случаях может составлять 15-20% прироста в год и более.

По оценке МАГАТЭ в отделениях ядерной медицины во всем мире работает более 100 тыс человек, при этом в последние годы наблюдается значительный рост количества исследований при относительно стабильном количестве персонала, что приводит к увеличению интенсивности труда медицинских работников и, как следствие, может приводить к увеличению лучевой нагрузки.

На этом фоне в 2011 году МКРЗ в 10 раз был снижен порог поглощенной дозы для хрусталика глаза, в настоящее время равный 0,5 Гр. Это потребовало снижение годового дозового предела для эквивалентной дозы в хрусталиках глаз со 150 мЗв до 20 мЗв за год. Новый дозовый предел уже введен в ряде зарубежных стран, в Российской Федерации также предполагается введение данного дозового, что создаст опасения возможного превышения дозовых пределов в отделениях ядерной медицины (ОЯМ). Целью данной работы являлось проведение анализа вероятности превышения дозовых пределов в ОЯМ и оценка уровня радиационных рисков для персонала.

По результатам радиационного контроля установлено, что максимальные дозы облучения персонал получает при проведении 4 операций: а) фасовка РФЛП (10%), б) введение (20%), в) укладка пациента и проведение исследования (10%), а также г) общение с пациентом (50%), на долю остальных манипуляций приходится менее 10%.

Наибольшие дозы получает средний персонал, при работе с F18-ФДГ доза составляет от 4 до 7 мкЗв/пациент, а в ряде случаев может достигать до 20 мкЗв/пациент (среднее значение $5,9 \pm 1,2$ мкЗв/пациент). В пересчете на значение дозы на единицу активности значение находится в диапазоне 17-26 мкЗв/ТБк. Усредненные значения ежеквартальных эффективных доз для медицинских сестер составляет $0,8 \pm 0,15$ мЗв. В пересчете на годовую эффективную дозу, с учетом различий в рабочей нагрузке в конкретном отделении, дозы облучения находятся в диапазоне 2 - 6 мЗв в год.

Исходя из вышеизложенного следует предположить отсутствие необходимости дополнительной защиты персонала в настоящее время, однако, предложенное МКРЗ и МАГАТЭ снижение предела эквивалентной дозы на хрусталик глаза с 150 мЗв до 20 мЗв, вызывает необходимость дополнительной оценки эквивалентных доз в последующих работах.

УНИВЕРСАЛЬНЫЙ РФЛП БУДУЩЕГО: 18F-FDG ИЛИ ⁶⁸Ga-FAPi?

М.Т. Джаканова

*Корпоративный Фонд «University Medical Center», Нур-Султан, Казахстан
e-mail: Marita.Dzhakanova@umc.org.kz*

На международном уровне доступность безопасных, эффективных и качественных современных радиофармацевтических препаратов для диагностики и лечения основных заболеваний остается реальной проблемой. Следовательно, чрезвычайно важно решать проблемы производства, регистрации, логистики и рентабельной клинической полезности РФЛП по доступным ценам для ядерной медицины. Циклотронные РФЛП являются одними из дорогостоящих препаратов, для производства которых требуется радиохимический комплекс. На сегодняшний день в мире быстро развивается применение генераторных РФЛП и для диагностики, и для терапии.

В диагностике достаточно распространенных онкозаболеваний методом ПЭТ/КТ исследования с использованием ⁶⁸Ga являются более информативными чем, например, с 18F-FDG. Преимущества ⁶⁸Ga: удобный и экономичный генераторный способ получения, хорошие ядерно-физические свойства и химические свойства в целом, высокая точность исследования.

Цель работы: оценить диагностическую эффективность ⁶⁸Ga-FAPi ПЭТ/КТ при первичных и метастатических поражениях злокачественных новообразований по сравнению с ПЭТ/КТ 18F-FDG.

Материалы и методы: изучены литературные данные и научные публикации в период с 1 января 2018 года по 10 августа 2021 года в базах данных PubMed, MedLine и Embase по ключевым словам: "ПЭТ/КТ", "фибробласт", "раково-ассоциированные фибробласты", "CAF", "молекулярная визуализация" и "визуализация фибробластов". Всего было проанализировано 23 исследования, из них 6 – с неонкологическими и 17 – с онкологическими данными.

⁶⁸Ga-DOТА-FAPi-04 – радиофармпрепарат, состоящий из FAPi-04, индикатора, нацеленного на белок активации фибробластов (FAP) на основе хинолина, принадлежащего к группе ингибиторов FAP (FAPi), конъюгированный через макроциклический хелатор 1,4,7,10-тетраазациклододекан-1, 4,7,10-тетрауксусной кислоты (DOТА) к радиоизотопу галлия Ga⁶⁸. После введения галлия ⁶⁸Ga-DOТА-FAPi-04, фрагмент FAPi-04 нацеливается на FAP-экспрессирующие САF и связывается с ними. После связывания клетки, экспрессирующие FAP, можно обнаружить во время ПЭТ/КТ-исследования. САFs представляют собой чрезвычайно гетерогенную и пластичную популяцию клеток, характеризующуюся различным происхождением, функциями и поверхностными маркерами. FAPi сверхэкспрессируется на клеточной мембране и строге САFs примерно в 90% эпителиальных новообразований. FAPi также является маркером заживления ран и других активных процессов ремоделирования внеклеточного матрикса, включая цирроз печени и инфаркт миокарда. В патогенезе рака FAPi присутствует на функционально важных стромальных клетках ТМЕ, способствует опухолевому эффекту САFs и может быть напрямую связана со злокачественным фенотипом

трансформированных клеток. Поэтому FAPi представляется подходящей мишенью, как для онкологической, так и для неонкологической визуализации.

Результаты: В анализ были включены 6 неонкологических исследований, из них три были посвящены ССЗ (287 пациентов), одно - системному склерозу (21 пациент), а оставшиеся 53 пациента были с заболеваниями, связанными с IgG-4. Siebermair et al. продемонстрировали корреляцию между поглощением ^{68}Ga -FAPi миокардом и заболеванием коронарных артерий, возрастом и фракцией выброса левого желудочка у 32 пациентов, которым проводилась ПЭТ/КТ с ^{68}Ga -FAPi для стадирования опухоли. Neckmann и др. показали значимую корреляцию между поглощением ^{68}Ga -FAPi левым желудочком и повышенным уровнем тиреотропного гормона ($>4\text{мМЕ/мл}$), факторами сердечнососудистого риска (высокий индекс массы тела и диабет), химиотерапией в анамнезе и предшествующим облучением грудной клетки у 185 пациентов с метастазированным раком. Данные подтверждены в валидной когорте из 44 пациентов. Finke et al. обнаружили более высокое поглощение ^{68}Ga -FAPi миокардом у пациентов с подозрением на миокардит, вызванный ингибиторами контрольных точек ($n=3$), чем у пациентов без признаков сердечного заболевания ($n=3$). Bergmann et al. представили данные о динамическом процессе активации фибробластов в исследовании случай-контроль, включавшем 21 пациента с легочным фиброзом, предлагая использовать ^{68}Ga -FAPi PET/CT для оценки риска прогрессирования системного склероз-ассоциированного интерстициального заболевания легких.

Пациенты с раком желудка, двенадцатиперстной кишки и толстой кишки, одновременно получали 18F-FDG и ^{68}Ga -FAPi PET/CT, и были проанализированы ретроспективно. Поглощения 18F-FDG и ^{68}Ga -FAPi сравнивали с использованием критерия знакового ранга Вилкоксона. Тест Макнемара использовался для сравнения диагностической эффективности двух сканирований. Нацеливание на FAP – это новый диагностический подход для визуализации стромы опухоли, а меченные ^{68}Ga -FAPi представляют собой многообещающую альтернативу 18F-FDG.

Выводы: ^{68}Ga -FAPi-PET-визуализация открывает новую главу в молекулярной визуализации при онкологических и неонкологических заболеваниях, в частности, сердечнососудистых и ревматологических заболеваниях. Диагностическая эффективность оказалась превосходной при первичных поражениях и оценке отдаленных метастазов.

ПОСТЕРНАЯ СЕССИЯ

СРАВНЕНИЕ БИОРАСПРЕДЕЛЕНИЯ МЕЧЕННЫХ РАДИОНУКЛИДАМИ АНТИТЕЛ, FАВ-ФРАГМЕНТОВ И НАНОАНТИТЕЛ

К.О. Авров¹, И.В. Смирнов¹, И.С. Малахов¹, Д.О. Антуганов¹, С.В. Шатик¹,
А.А. Станжевский¹, М.П. Самойлович^{1,2}

¹ФГБУ «РНЦРХТ им. ак. А.М. Гранова» Минздрава России, г. Санкт-Петербург

²Санкт-Петербургский государственный университет, г. Санкт-Петербург
e-mail: kirillavrov@hotmail.com

Радиофармпрепараты, предназначенные для диагностики опухолевых заболеваний и созданные на основе антител или их фрагментов, должны обеспечивать адресную доставку радионуклидов (РН) к очагам опухолевого роста. Радиоиммуноконъюгаты помимо связывания с клетками-мишенями, распределяются по другим тканям организма и вызывают их облучение. Цель работы состояла в получении сравнительной информации о биораспределении в организме мышей радиоиммуноконъюгатов, созданных на основе полных молекул антител, их Fab-фрагментов и рекомбинантных наноантител (VНН).

Радиоиммуноконъюгаты получали мечением РН ⁶⁸Ga или ⁸⁹Zr моноклонального антитела против эндоглина (CD105) человека, Fab-фрагмента этого антитела и VНН против PDL-1. Для мечения в молекулы вводили хелатирующую группу дефероксамин через скваратный линкер, присоединяющийся по первичным аминогруппам. Качество меченых препаратов исследовали *in vitro* с помощью физико-химических методов, специфическую активность определяли, оценивая долю меченных РН антигенсвязывающих молекул, сохранивших иммунореактивные свойства, используя клетки, несущие мембранные антигены-мишени. Меченные РН препараты вводили внутривенно intactным мышам F1(DBAxBALB).

Через 1 и через 4 часа после введения антител, меченных как ⁸⁹Zr, так и ⁶⁸Ga, максимальная активность присутствовала в крови, меньшая - в легких, селезенке и в печени. Через 24 часа меченные ⁸⁹Zr антитела выявляли в крови, следующим органом по уровню удельной активности была печень, затем легкие и селезенка. Такая же по профилю картина сохранялась через 48 и 96 часов. При этом в опытах с мечеными ⁸⁹Zr и ⁶⁸Ga Fab-фрагментами уже через 1 час после их введения максимальная активность выявлялась в почках, активность в крови, так же как в легких и в печени, была низкой. В почках, через которые происходило выведение меченных ⁸⁹Zr Fab-фрагментов, высокая радиоактивность сохранялась через 96 часов. Исследование биораспределения меченных ⁶⁸Ga VНН антител через час после введения выявило незначительную радиоактивность в крови (1,4% в 1 г ткани от величины введённой дозы) и печени (2,1%) и высокое содержание метки в почках (61,8%). Через 4 часа удельная радиоактивность в крови и печени резко снижались, но в почках оставалась значительной – 26,2%. Таким образом, главными особенностями биораспределения радиоиммуноконъюгатов являются задержка в крови меченых целых антител и накопление в почках меченых Fab-фрагментов и, особенно, VНН антител. Эти различия обусловлены в первую очередь отличиями молекулярных масс данных молекул.

Одной из важнейших задач дальнейших исследований должно быть решение проблемы задержки меченных РН фрагментов антител в почках.

Работа выполнена в рамках государственного задания Минздрава РФ.

РАЗРАБОТКА НОВЫХ РАДИОФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ НА ОСНОВЕ АПТАМЕРОВ

А.В. Озерская^{1,2}, К.В. Белугин², Н.А. Токарев², Н.Г. Чанчикова²

¹ФГАОУ ВО НИ ТПУ, г. Томск

e-mail: ozerskaya_av@skc-fmba.ru

²ФГБУ ФСНКЦ ФМБА России, г. Красноярск

e-mail: belugin_kv@skc-fmba.ru

Разработка новых радиофармацевтических лекарственных препаратов (РФЛП) является сегодня достаточно перспективным направлением ядерной медицины и онкологии.

Одним из перспективных направлений в указанной области является применение такого класса веществ как аптамеры в качестве молекулы-носителя.

Аптамеры – одноцепочечные ДНК- или РНК- олигонуклеотиды, которые благодаря своей уникальной пространственной конформации имеют высокую специфичность и сродство к заданным мишеням.

На сегодняшний день не существует универсальной технологии синтеза РФЛП на основе аптамеров, поэтому целью работы являлось создание фармацевтической субстанции для синтеза РФЛП на основе ДНК-аптамеров, высокоаффинных к асцитным клеткам карциномы Эрлиха. В качестве радиоактивной метки был выбран ультракороткоживущий радионуклид - ^{11}C ($T_{1/2} = 20,38$ минут), применяемый для синтеза РФЛП для проведения позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ).

Синтез включал в себя стадию введения метки ^{11}C в молекулу – ДНК-олигонуклеотида. В результате был получен комплекс 3'- ^{11}C -праймер-аптамер AS-14.

Модели опухолей были сформированы путем инокуляции 1 миллиона клеток карциномы Эрлиха в бедренную мышцу мышей, метастазы образовывались при внутривенном введении 0,3 миллиона клеток карциномы Эрлиха в хвостовую вену мышей.

Полученный комплекс 3'- ^{11}C -праймер-аптамер AS-14 вводился мышам ICR с привитой карциномой Эрлиха. Визуализация накопления комплекса проводилась на ПЭТ/КТ – томографе (Рис. 1а).

На полученных изображениях видны области накопления комплекса 3'- ^{11}C -праймер-аптамер AS-14 в печени, легких, тимусе и кишечнике животного, которые соответствуют опухолевым очагам.

Кроме этого, наличие опухолей у мыши подтверждалось гистологическими исследованиями (Рис. 1б).

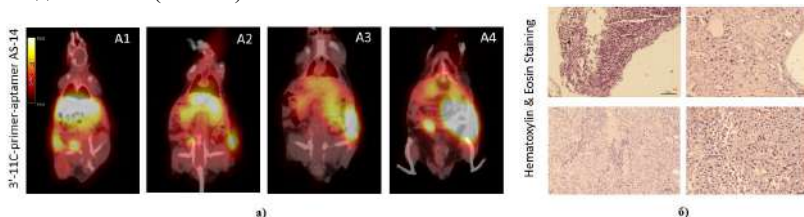


Рис. 1. а) Визуализация методом ПЭТ/КТ с применением комплекса 3'- ^{11}C -праймер-аптамер AS-14; б) Изображения гистологических срезов тканей мышей

МЕТОДЫ КОНТРОЛЯ КАЧЕСТВА «ФТОРЭСТРАДИОЛ, ^{18}F »

И.А. Власенко, И.Н. Кульбакова

ООО «РадиоМедСинтез», г. Москва

^{18}F -фторэстрадиол (^{18}F FES), аналог эстрогена, является радиофармацевтическим лекарственным средством, используемым в позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ-КТ), для прогнозирования ответа на гормональную терапию у пациентов с рецидивирующим или метастатическим раком молочной железы. Поскольку не существует фармакопейной монографии (EP, USP) [^{18}F] FES для стандартизации критериев контроля качества этого препарата, нами были опробованы различные методы контроля качества [^{18}F] FES.

Для определения этанола и ацетонитрила были подобраны условия для ГХ с использованием ПИД. Химические примеси были анализированы методом ТСХ (тетрабутиламмония гидроксид) и методом ВЭЖХ с использованием УФ-детектора на диодной матрице (предшественник 3-О-метоксиметил-16,17-О-сульфурил-16-эпиэстриол). Для подтверждения подлинности, анализа радиохимической чистоты и химических примесей были испытаны метод ВЭЖХ с использованием УФ-детектора на диодной матрице с градиентным потоком (метод представлен в статье Федорова О.С., Николаева В.С., Красикова Р.Н. «Использование метода твердофазной экстракции для очистки 16- α - ^{18}F фтор-17 β -эстрадиола, радиотрейсера для ПЭТ диагностики рака молочной железы») и изократическим потоком подвижной фазы. Для анализа радиохимической чистоты были также испытан метод ТСХ с разными видами подвижной и стационарной фаз.

В ходе работы были подтверждены наилучшие условия для подтверждения подлинности, анализа радиохимической чистоты и химических примесей методом ВЭЖХ с использованием УФ-детектора на диодной матрице (колонка Eclipse Zorbax C-18, 250x4,0 mm, элюент $\text{CH}_3\text{CN}:\text{H}_2\text{O}$, скорость потока 1 мл/мин, $\lambda = 280$ нм: 0 - 1,0 мин 20% CH_3CN ; 1,0 - 9,0 мин 20 - 90% CH_3CN линейное увеличение; 9,0 - 9,2 мин 90 - 20% CH_3CN линейное снижение; 9,2 - 15,0 мин 20% CH_3CN изократический режим). Для анализа радиохимической чистоты методом ТСХ с использованием пластин TLC Silica gel 60 F₂₅₄ и элюента $\text{CH}_3\text{CN}:\text{H}_2\text{O}$ 95:5. Анализ химических примесей методом ТСХ (пластины POLYGRAM SIL G/UV₂₅₄, элюент $\text{CH}_3\text{OH}:\text{NH}_4\text{OH}$ (9:1), детектирование в йодной камере).

УСТОЙЧИВОСТЬ КОМПЛЕКСОВ СВИНЦА С БЕНЗОАЗАКРАУН-ЭФИРАМИ – ПОТЕНЦИАЛЬНЫМИ КОМПОНЕНТАМИ *in vivo* ГЕНЕРАТОРОВ ДЛЯ ТЕРАПИИ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Л. Замуруева¹, Б. Егорова¹, А. Зубенко², А. Пашанова²

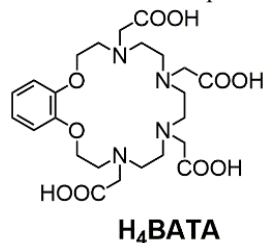
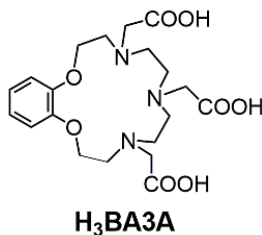
¹МГУ им. М.В. Ломоносова, Химический факультет, г. Москва

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

e-mail: Lyubovzam@mail.ru

В последние годы в области ядерной медицины растет интерес к альфа-излучающим радионуклидам. Их воздействие на опухолевые ткани эффективнее за счет меньшего пробега в тканях и большей линейной передачи энергии, чем у бета-излучателей. В настоящее время ведется несколько доклинических и клинических испытаний радиофармпрепаратов с использованием ^{212}Pb ($T_{1/2}=10,6$ ч) качестве материнского радионуклида для генерирования альфа-излучателя ^{212}Bi ($T_{1/2}=61$ мин) *in vivo*. Много работ с данной генераторной парой посвящено хелатору DOTA, который широко применяется в ядерной медицине, так как образует устойчивые соединения со множеством катионов. Однако, он обладает долгой кинетикой связывания и требует повышенных температур при мечении, что ограничивает его использование для короткоживущих радионуклидов и биологических векторов, не обладающих устойчивостью к нагреванию. К тому же, в результате распада ^{212}Pb , происходит высвобождение трети дочернего радионуклида висмута, что вносит нежелательную дозовую нагрузку на здоровые ткани. Эту проблему может решить использование хелаторов с быстрой кинетикой связывания катионов при температуре организма.

В данной работе изучалось комплексообразование катионов свинца с бензоазакраун-эфирами, отличающимися между собой размером гетероцикла, а также наличием карбонильных и карбоксильных групп. Константы устойчивости шести лигандов определялись методом потенциометрического титрования. Отсутствие карбонильных фрагментов, увеличение размера макроцикла, а затем и добавление дополнительных хелатирующих ацетатных групп закономерно повышали как основность лигандов, так и $\lg\beta$ образуемых комплексов. Для комплексов с наибольшими константами ($\lg\beta(\text{PbBA3A})=17,2$; $\lg\beta(\text{PbBATA})=20,1$) была изучена кинетика связывания спектрофотометрическим методом. Было показано, что при одинаковых условиях связывание изучаемых лигандов с катионами свинца происходит на порядки быстрее, чем с известным хелатором DOTA. Для данных комплексов была изучена устойчивость в средах биологического значения. Оба комплекса оказались устойчивыми в изотоническом растворе, растворах катионов микроэлементов и в девятикратном избытке сыворотки крови в течение 24 часов.



Работа выполнена при поддержке гранта РФФ 18-73-10035-П.

ПРОТОННЫЕ ИОННЫЕ ЖИДКОСТИ – ПЕРСПЕКТИВНЫЕ БУФЕРЫ ДЛЯ СИНТЕЗА ^{68}Ga -МЕЧЕННЫХ РАДИОФАРМАПРЕПАРАТОВ

Ю.А. Кондратенко¹, М.А. Надпорожский², Д.О. Антуганов²

¹*ИХС РАН, г. Санкт-Петербург, Россия*

²*ФГБУ «РНЦРХТ им. ак. А.М. Гранова» Минздрава России, г. Санкт-Петербург*

Одним из наиболее приоритетных направлений является использование протонных ионных жидкостей (ПИЖ) в качестве буферных агентов в синтезе радиофармацевтических препаратов (РФП), в частности, соединений, меченных изотопом ^{68}Ga . Изотоп галлий-68 является одним из наиболее важных и ценных в ПЭТ-диагностике благодаря его оптимальному периоду полураспада и простому связыванию с хелатирующими группами биоактивных молекул. В то же время образование связи Ga-хелатор возможно только в довольно узком pH диапазоне (3,5-4,5), поэтому необходимо использовать буферы для поддержания нужного pH. Буфер HEPES (2-[4-(2-гидроксиэтил)пиперазин-1-ил]этансульфоновая кислота) наиболее часто используется для получения ^{68}Ga -меченных РФП. Однако Европейская фармакопея определяет 200 мкг HEPES как максимально допустимую суточную дозу в растворах для парентерального введения. Наши предыдущие исследования показали, что алканоламмониевые ПИЖ, в частности соли триэтаноламмония (TEA), трис(гидроксиэтил)метиламмония (TRIS), N-фенилдиэтаноламмония (PDA) и трис(2-гидроксипропил)аммония (TPA), являются эффективными буферными агентами в реакциях радиомечения хелаторов и клинически значимых пептидов изотопом ^{68}Ga . Их эффективность значительно превосходит буфер HEPES в условиях низкотемпературного радиомечения (37°C). Было обнаружено, что использование алканоламмониевых ПИЖ одноосновных карбоновых кислот, в частности бензойной, коричной, 2-метилфеноксиуксусной и 4-хлор-2-метилфеноксиуксусной, позволяет достигать значений РХК > 90% в условиях высокотемпературного радиомечения вне зависимости от состава катиона.

В данном исследовании мы провели новый скрининг ПИЖ в реакциях радиомечения бифункциональных хелатирующих агентов (БХА) и пептидов изотопом ^{68}Ga . В качестве объектов исследования были выбраны пятнадцать диэтаноламмониевых (DEA) солей карбоновых кислот. Методом рентгеноструктурного анализа удалось установить кристаллическую структуру двух солей - DEA бензоата и 1-гидрокси-2-нафтоата. Было обнаружено, что для DEA катионов характерны две конформации, отличающиеся ориентацией двух гидроксиэтильных групп относительно аммонийных атомов водорода.

Проведенные исследования показали, что среди тестируемых соединений DEA бензоат наиболее перспективен в качестве буфера в реакциях радиомечения циклических и ациклических БХА изотопом ^{68}Ga . Синтез клинически значимых ^{68}Ga -меченных пептидов (NOTA-AMBA, DOTA-AMBA, NOTA-JR11, DOTA-JR11, DOTA-NOC, DOTA-TATE, PSMA-617) в низкотемпературных условиях демонстрирует эффективность DEA бензоата над буфером HEPES. Для DEA бензоата были измерены его профиль pH, диапазон буферизации и буферная емкость. Эти результаты подтвердили, что в водных средах синтезированный буфер - DEA бензоат сохраняет свой буферный потенциал.

Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда (проект № 20-73-00033).

ПОЛУЧЕНИЕ МЕДИЦИНСКИХ ИЗОТОПОВ В РЕАКЦИЯХ НА ЯДРАХ ГОЛЬМИЯ И ЭРБИЯ ПОД ДЕЙСТВИЕМ АЛЬФА-ЧАСТИЦ

Е.С. Кормазева, И.А. Хоменко, Р.А. Алиев

НИЦ «Курчатовский институт», г. Москва
e-mail: ekaterinakormazeva@gmail.com

Для расширения спектра применяемых в медицинских целях изотопов необходимы многочисленные экспериментальные данные в области ядерной физики [1]. Так одним из представляющих интерес для медицины является изотоп ^{167}Tm ($T_{1/2}=9.25$ дней): благодаря испускаемым электронам Оже его можно применять в терапии [2], а мягкие гамма-лучи можно использовать для визуализации [3].

В данной работе описаны результаты экспериментов по облучению альфа-частицами с максимальной энергией 60 МэВ ядер гольмия и эрбия с натуральным природным составом с применением метода стопки фольг. Облучение проводилось на изохронном циклотроне У-150 (НИЦ «Курчатовский институт»), изотопы-продукты определялись гамма-спектрометрическим методом. Были определены сечения реакций $^{166,167,169}\text{Yb}$, $^{165,166,167\text{cum},168}\text{Tm}$ и $^{165}\text{Ho}(\alpha, xn)^{163,165,166,167,168}\text{Tm}$, которые хорошо соотносятся с полученными другими авторами результатами. По полученным сечениям были рассчитаны выходы ядерных реакций (рис. 1, 2).

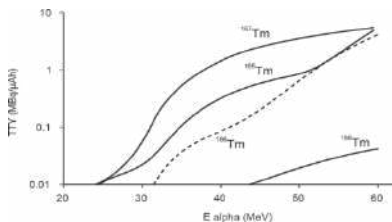


Рис. 1. Выход реакций $^{nat}\text{Er}(\alpha, xn)$

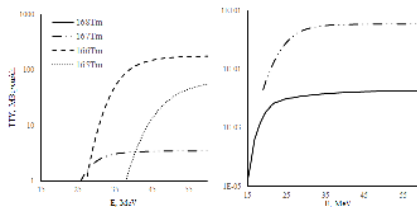


Рис. 2. Выход реакций $^{165}\text{Ho}(\alpha, xn)$

Среди продуктов изученных ядерных реакций особый интерес для медицины представляют ^{169}Yb , ^{165}Er , получающийся в результате распада ^{165}Tm и уже упомянутый выше ^{167}Tm . Данные способы производства этих изотопов были сопоставлены с другими возможностями их производства. Разработана методика хроматографического разделения Er, Tm и Yb [4].

Список литературы:

1. Rösch F. Radiolanthanides in endoradiotherapy: An overview // Radiochim. Acta. 2007. Vol. 95, № 6. P. 303–311.
2. Uusijärvi H. et al. Electron- and positron-emitting radiolanthanides for therapy: aspects of dosimetry and production. // J. Nucl. Med. 2006. Vol. 47, № 5. P. 807–814.
3. Yano Y., Chu P. Cyclotron-produced thulium-167 for bone and tumor scanning // Int. J. Nucl. Med. Biol. 1975. Vol. 2. P. 135–139.
4. Aliev R.A., Khomenko I.A., Kormazeva E.S. Separation of ^{167}Tm , ^{165}Er and ^{169}Yb from erbium targets irradiated by 60 MeV alpha particles // J. Radioanal. Nucl. Chem. 2021. Vol. 329, № 2. P. 983–989.

КОМПЛЕКСЫ БИСПИДИНОВЫХ ЛИГАНДОВ С КАТИОНАМИ МЕДИ, ИТТРИЯ И СКАНДИЯ

М.Д. Крайнова

МГУ им. М.В. Ломоносова, г. Москва
e-mail: kraynovamarie@yandex.ru

Радиофармпрепараты третьего поколения включают в себя изотоп, биологический вектор, способный селективно взаимодействовать с рецепторами клетки, и лиганд, обеспечивающий связь между радионуклидом и биомолекулой. Это необходимо для адресной доставки радиоактивности к опухолевым клеткам. В настоящее время широко исследуется связывание изотопов меди, иттрия и скандия лигандами в устойчивые комплексы, которые в дальнейшем могут образовывать конъюгаты с биологическим вектором. Одно из главных требований к таким комплексам – высокие значения константы устойчивости, поскольку в противном случае возможно перехелатирование изотопа другими биомолекулами (белками крови и другими пептидами). Есть и кинетические требования к таким комплексам: они должны быстро образовываться, ввиду короткого периода полураспада медицинских радионуклидов, при невысоких температурах, что важно для чувствительных к нагреву биомолекул.

Важным преимуществом ^{44}Sc , который, как и ^{64}Cu , используется как изотоп для ПЭТ, является его относительная доступность для медицинских центров, поскольку он является генераторным радионуклидом. Данные катионы могут использоваться не только при диагностике, но и для терапии раковых заболеваний, ввиду наличия терапевтических изотопов ^{47}Sc и ^{67}Cu . Среди изотопов иттрия также есть потенциальная радиотераностическая пара изотопов, которая в последнее время широко исследуется: ^{90}Y , являющийся чистым β^- -эмиттером (уже давно используется в радионуклидной терапии наряду с такими изотопами как ^{131}I и ^{177}Lu) и ^{86}Y , который является наиболее подходящим позитронным эмиттером ($T_{1/2} = 14,7$ часов).

Биспидиновые лиганды, будучи бициклическими, т.е. частично жёсткими, образуют с переходными металлами устойчивые комплексы, которые в дальнейшем могут найти применение в ядерной медицине. При этом такой вид лигандов возможно довольно легко модифицировать, чтобы придавать определенные свойства. Ранее было исследовано комплексообразование Cu^{2+} с двумя биспидиновыми лигандами, содержащими 2 и 4 ацетатные и аминогруппы L1 и L2. Было установлено, что связывание катионов меди в комплекс с L1 приводит к уменьшению накопления радиоактивности в органах и быстрому клиренсу из организма по сравнению с свободным катионом. В связи с чем было решено исследовать комплексообразование катионов Y^{3+} и Sc^{3+} , которые являются более жёсткими катионами, но сравнимы с катионом Cu^{2+} по размеру иона.

Константы устойчивости комплексов Sc^{3+} и Y^{3+} определяли методом потенциометрического титрования. Для наиболее устойчивых комплексов $\lg\beta$ (YL2)=22,5 $\lg\beta$ (ScL2)=25,4 были подобраны условия синтеза меченных ^{90}Y и ^{44}Sc соединений: концентрации лигандов, pH. Для каждого комплекса были подобраны условия проведения ТСХ для контроля меченой фракции. В условиях *in vitro* оказалось, что комплексы стабильны в присутствии сывороточных белков. Ввиду высокой устойчивости *in vitro* были проведены исследования в условиях *in vivo*, в ходе которых была установлена перспективность использования исследуемых комплексов в качестве компонентов РФЛП.

ПРОИЗВОДСТВО В АО «ГНЦ РФ – ФЭИ» ГЕНЕРАТОРОВ РЕНИЯ-188 ДЛЯ ЯДЕРНОЙ МЕДИЦИНЫ

А.А. Кузнецов, Н.А. Нерозин, Е.В. Сулим, А.С. Фомин

*АО «ГНЦ РФ – ФЭИ», г. Обнинск
e-mail: akuznetsov@ippe.ru*

Создание в АО «ГНЦ РФ – ФЭИ» конкурентоспособного отечественного комплекса производства радиоизотопной продукции имеет огромный потенциал: на предприятии проводится модернизация существующего производства радиоизотопной продукции для сертификации производства медицинской продукции в соответствии с требованиями «Правил надлежащей производственной практики Евразийского экономического союза». Имеется опыт выполнения международных договоров на разработку технологий получения радионуклидов и их поставку для технических и медицинских целей; на ранее разработанные технологии получения радионуклидов оформлены патенты РФ на изобретения. Объем производства может удовлетворить потребности российских и зарубежных клиник в радиоизотопной продукции медицинского назначения.

АО «ГНЦ РФ – ФЭИ» является разработчиком технологии и первым производителем сорбционных генераторов рения-188 в России с 1995 года. Преимуществом разработанного генератора рения-188 ГРЕН-1 является получение элюата с низким содержанием химических и радионуклидных примесей, удобство и радиационная безопасность при эксплуатации. Внедренный способ получения генераторного радионуклида рения-188 в 2011 году защищен патентом РФ на изобретение. Научно-производственный комплекс изотопов и радиофармпрепаратов АО «ГНЦ РФ – ФЭИ» завоевал на российском и международном рынках репутацию надежного поставщика радиоизотопной продукции, так, начиная с 2004 года в различные медицинские и научно-исследовательские учреждения России, Голландии, Китая, Иран и Индии поставлено более 50 генераторов рения-188.

Перспективность генераторов рения-188 ГРЕН-1 обусловлена широким спектром применения разрабатываемых радиофармпрепаратов (РФЛП), паст и медицинских аппликаторов на основе элюата из генератора, терапевтической эффективностью препаратов и их ценовой доступностью для пациентов. Производство генераторов рения-188 в АО «ГНЦ РФ – ФЭИ» обеспечит развитие отечественного производства инновационных радиофармпрепаратов и даст возможность синтезировать новые РФЛП, что поможет вывести российскую ядерную медицину на новый уровень развития.

С апреля 2021 года генераторы рения-188 ГРЕН-1 производства АО «ГНЦ РФ – ФЭИ» допущены к обращению на территории России (Федеральной службой по надзору в сфере здравоохранения выдано Регистрационное удостоверение на медицинское изделие).

ХРОМАТОГРАФИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ АНАЛИЗА РАДИОХИМИЧЕСКОЙ ЧИСТОТЫ ПРЕПАРАТОВ НА ОСНОВЕ РАДИОНУКЛИДОВ РЕДКОЗЕМЕЛЬНЫХ ЭЛЕМЕНТОВ

М.Г. Рахимов, Е.П. Павленко, А.А. Ларенков

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

На сегодняшний день рецепторспецифичная радионуклидная терапия, направленная против первичного рака, а также отдаленных метастазов признана эффективным и обоснованным методом лечения онкологических заболеваний. Среди уже применяемых и активно разрабатываемых терапевтических радиофармпрепаратов (РФП) подавляющее большинство основано на β^- -излучающих радионуклидах редкоземельных элементов: ^{47}Sc , ^{90}Y , ^{153}Sm , ^{166}Ho , ^{177}Lu , ^{161}Tb , ^{169}Er , ^{175}Yb , ^{170}Tm , ^{159}Gd и др. Критическим моментом как разработки, так и производства радиофармацевтических препаратов терапевтического назначения является контроль количества радиохимических примесей, на первом месте среди которых стоит содержание несвязанного радионуклида. Это вызвано более высокими требованиями к радиохимической чистоте (РХЧ) терапевтических препаратов ($\geq 98\%$) по сравнению с диагностическими. В работе было исследовано хроматографическое поведение клинически применяемых радионуклидов ^{44}Sc , ^{177}Lu , ^{153}Sm , а также ^{88}Y , ^{152}Eu , $^{166\text{m}}\text{Ho}$ (в качестве модельных), и их комплексов с векторными молекулами PSMA-617 и DOTA-TATE, в фармакопейной системе iTLC-SG / AcONH₄ 1 М в смеси MeOH:H₂O (1:1), наиболее часто используемой для анализа радиохимической чистоты рецепторспецифичных РФП. Полученные данные указывают на неэффективность использования данной системы для анализа радиохимической чистоты РФП, меченных радионуклидами иттрия и лантаноидов ввиду частичного или полного перекрытия на хроматограмме пиков несвязанного радионуклида и целевого комплекса. Единственным элементом, хроматографическое поведение радионуклидов которого схоже с таковым у галлия-68 и допускает использование данной системы, является скандий. В ходе исследования нами была найдена альтернативная система для анализа данного класса РФП: силикагель на алюминии (5553) с использованием смеси MeCN:H₂O (1:1) в качестве элюента. В данной системе для всех использованных в работе радионуклидов фактор удерживания для пика несвязанного радионуклида составляет $R_f = 0$. Также в данной системе были выполнены анализы радиохимической чистоты следующих препаратов: [^{177}Lu]Lu-DOTA-TATE, [^{177}Lu]Lu-PSMA-617 и [^{177}Lu]Lu-PSMA I&T. Для данных препаратов фактор удерживания R_f пика меченого соединения составил 0,3-0,4, 0,7-0,8 и 0,75-0,85 соответственно. Таким образом, имеются основания считать данную хроматографическую систему универсальной для анализа РХЧ пептидных радиофармпрепаратов на основе радионуклидов редкоземельных элементов. Важно отметить, что как ширина на полувысоте получаемых пиков, так и низкое фоновое удержание активности в промежутке между характеристическими значениями R_f , позволяют достигать краеве высокой разрешающей способности ($> 4\sigma$), а также точности и воспроизводимости. Стоит отметить невозможность отказа от метода ВЭЖХ при анализе РХЧ данных препаратов из-за необходимости контроля содержания дополнительных радиохимических примесей, появление которых обусловлено процессом радиолиза. Дополнительным преимуществом предложенной хроматографической системы служит корреляция результатов анализа РХЧ, полученных при наблюдении процесса радиолитического разложения [^{177}Lu]Lu-PSMA-617 с данными, полученными методом ВЭЖХ.

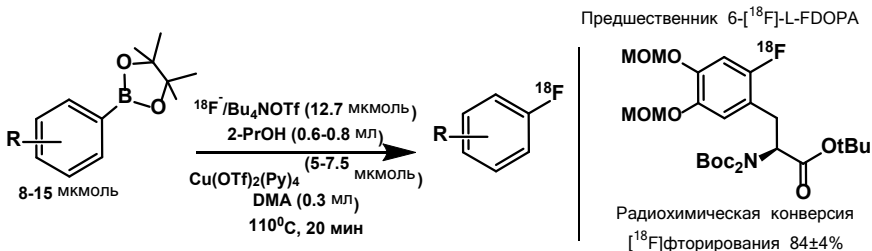
АКТИВАЦИЯ [¹⁸F]ФТОРИДА В РЕАКЦИЯХ КАТАЛИТИЧЕСКОГО РАДИОФТОРИРОВАНИЯ АРИЛПИНАКОЛБОРОНАТОВ: ПРИМЕНЕНИЕ К СИНТЕЗУ 6-L-[¹⁸F]FDOPA

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

ИМЧ РАН, г. Санкт-Петербург

Катализируемое медью радиофторирование пинаколовых эфиров арилбороновой кислоты (ArylBPin) с использованием комплекса $\text{Cu}(\text{OTf})_2(\text{Py})_4$ является удобным подходом для введения фтора-18 ($T_{1/2}=110$ мин) в неактивированные арены и гетероарены. В последние годы возможности данного подхода активно исследуется для применения к синтезу различных классов ПЭТ-радиофармпрепаратов, содержащих ¹⁸F в ароматическом кольце. Ввиду сложности механизма каталитических процессов и большого различия в реакционной способности ArylBPin субстратов условия радиофторирования подбираются индивидуально для каждого РФП. Особую роль играет выбор межфазного катализатора (МФК), необходимого для активации [¹⁸F]фторида, поскольку известно, что ArylBPin-предшественники нестабильны в щелочных условиях, реализуемых в случае «классических» МФК – криптофикс 222/ K_2CO_3 или Bu_4NCO_3 . Для решения этой проблемы нами был впервые применен нейтральный МФК, тетрабутиламмоний трифлат (Bu_4NOTf). Используя спиртовой раствор Bu_4NOTf для элюирования [¹⁸F]фторида с ионообменного картриджа и тот же спирт в качестве со-растворителя на следующем этапе синтеза, нами разработан общий протокол, обеспечивающий высокую эффективность фторирования серии прекурсоров ArylBPin. Для семи из восьми изученных субстратов радиохимическая конверсии (РХК) превышала 80%. Особенно большое значение данный подход имеет в синтезе 6-L-[¹⁸F]FDOPA, важнейшего РФП для ПЭТ диагностики паркинсонизма, а также ряда нейроэндокринных опухолей и церебральных глиом. Традиционно для введения фтора-18 в неактивированное бензольное кольцо молекулы 6-L-[¹⁸F]FDOPA нуклеофильным методом используется длительный многостадийный синтез, сложный в автоматизации.

Предложенный нами новый протокол синтеза 6-L-[¹⁸F]FDOPA, исходя из коммерчески доступного ArylBPin предшественника, отличается простотой: двухстадийный синтез без использования промежуточных этапов азетропной осушки и смены растворителей, который легко адаптируется во все известные модули синтеза РФП. Благодаря выбору использованию Bu_4NOTf в качестве МФК и изопропанола в качестве растворителя на стадии элюирования и радиофторирования, а также оптимального соотношения реагентов, РХК достигала 84%. После очистки методом полупрепаративной радиоВЭЖХ выход 6-L-[¹⁸F]FDOPA составил $14,5 \pm 0,5\%$ при времени синтеза 70 мин; радиохимическая, химическая и энантиомерная чистота РФП соответствовала критериям, необходимым для клинического применения.



БИОЛОГИЧЕСКИЕ МОДЕЛИ ДЛЯ ТЕСТИРОВАНИЯ МЕЧЕННЫХ РАДИОИЗОТОПАМИ АНТИТЕЛ ПРОТИВ ЭНДОГЛИНА (CD105)

О.А. Шашкова¹, К.О. Авров¹, И.В. Смирнов¹, И.С. Малахов¹, Д.О. Антуганов¹, С.В. Шатик¹, А.А. Пиневич^{1,2}, Л.А. Терехина¹, И.Ю. Крутецкая¹, Н.Л. Вартамян¹, М.П.Самойлович^{1,2}

¹ФГБУ «РНЦНХТ им. ак. А.М. Гранова» Минздрава России, г. Санкт-Петербург

²Санкт-Петербургский государственный университет, г. Санкт-Петербург
e-mail: ujinolga@yandex.ru

Эндоглин (CD105) – белок, экспрессируемый с высокой плотностью на эндотелии сосудов растущих опухолей. CD105 рассматривают в качестве мишени для визуализации и таргетной терапии опухолей с помощью меченных радионуклидами (РН) моноклональных антител (МКАТ). При создании таких препаратов оценивают *in vitro* долю меченных РН МКАТ, сохранивших иммунореактивные свойства, – иммунореактивную фракцию (ИРФ). Способность препаратов выявлять мишени *in vivo* проверяют на лабораторных животных. Испытания *in vivo* и *in vitro* обычно проводят с первичными или перевиваемыми клетками человека, использование которых часто затруднено из-за низкого уровня и гетерогенной экспрессии ими антигена-мишени и необходимости прививать клетки иммунодефицитным мышам.

Целью работы являлся подбор клеточных моделей для тестирования радиоиммуноконъюгатов на основе нескольких МКАТ против CD105.

Методом ПЦР и проточной цитометрии исследовали экспрессию CD105 в первичных и иммортализованных культурах клеток человека. Методом геной инженерии на основе линии клеток глиомы крысы С6 созданы клетки С6-hLEng, несущие на мембране CD105 человека. МКАТ против разных эпитопов CD105 конъюгировали с РН металлов (⁶⁸Ga и ⁸⁹Zr). ИРФ определяли *in vitro* на живых клетках при постоянной концентрации меченых МКАТ и последовательно увеличивающемся количестве CD105⁺ клеток. Меченные РН МКАТ вводили внутривенно аутбредным крысам с подкожными опухолями С6 и С6-hLEng и оценивали распределение радиоактивной метки с помощью ПЭТ-КТ. Экспрессию CD105 в развившихся опухолях определяли иммуногистохимически.

Среди первичных и иммортализованных культур наиболее высокая экспрессия CD105 выявлена на клетках EA.hy926, однако плотность CD105 оказалась недостаточной для количественной оценки радиоиммуноконъюгатов. Плотность молекул CD105 на генно-инженерных клетках С6-hLEng составляла в среднем 2×10^6 молекул на клетку, что на порядок выше, чем в культуре EA.hy926. Клетки С6-hLEng были успешно использованы для определения ИРФ меченных РН МКАТ. Рост опухоли С6-hLEng у крыс сопровождался снижением в ней экспрессии CD105 вследствие развития иммунного ответа на эндоглин человека, что не позволило использовать клетки С6-hLEng в опытах *in vivo* на крысах. Среди тестируемых препаратов выявлены МКАТ, перекрестно распознающие CD105 человека и крысы, конъюгаты которых с РН способны визуализировать растущую опухоль С6 и окружающую ткань за счет взаимодействия с CD105 крысы на эндотелии сосудов, питающих новообразование.

Таким образом, подобрана стандартизованная клеточная модель для тестирования *in vitro* специфической активности меченных РН МКАТ против CD105 – генно-инженерные клетки С6-hLEng. Использование клеток С6-hLEng для визуализации опухолей *in vivo* возможно только в экспериментах на иммунодефицитных животных.

Работа выполнена в рамках государственного задания Минздрава РФ.

**ТЕЗИСЫ, ПРЕДСТАВЛЕННЫЕ К ПУБЛИКАЦИИ БЕЗ ВКЛЮЧЕНИЯ В
ПРОГРАММУ**

ИННОВАЦИОННЫЕ ХИМИЧЕСКИЕ ПРЕДШЕСТВЕННИКИ ДЛЯ ТЕРАНОСТИКИ КАСТРАЦИОННО-РЕЗИСТЕНТНОГО РАКА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ НА ПРИМЕРЕ МОЛЕКУЛ DOTA-PSMA-1201 И DOTA-PSMA-415.

С.А. Дороватовский, О.В. Фёдоров, В.Е. Фёдоров

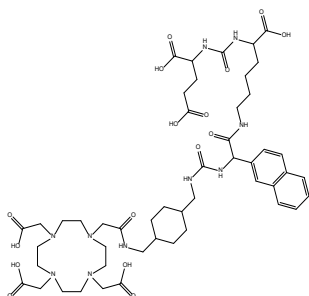
АО «Фарм-Синтез», г. Москва
e-mail: Sidorovat@gmail.com

Применение метода радиолигандной тераностики (РЛТ) при кастрационно-резистентном раке предстательной железы (КРРПЖ) нашло широкое применение за рубежом и постепенно «приживается» в России.

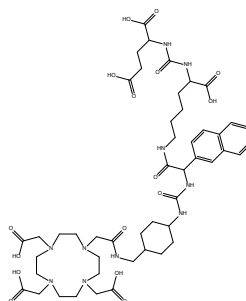
В мировой литературе наибольшее число публикаций по использованию метода РЛТ при КРРПЖ посвящено применению в клинической практике РФЛП на основе комплекса молекулы *PSMA-617* (Vipivotide tetraacetan, CAS: 1702967-37-0) и радионуклида трехвалентного металла (^{68}Ga , ^{90}Y , ^{111}In , ^{177}Lu , ^{213}Bi , ^{225}Ac или др.). Молекула *PSMA-617* за счет сродства к клеткам РПЖ способствует повышенному накоплению радионуклида в непосредственной близости к клеткам-мишеням с целью визуализации локализации последних, либо цитотоксического воздействия на них.

Взаимодействие молекулы *PSMA-617* с цинксодержащим гликопротеином клеточной мембраны, гиперэкспрессирующимся при РПЖ, происходит за счет связывающего мотива (Glu-urea-Lys), в котором мочевиный фрагмент ответственен на взаимодействие с Zn^{2+} в составе металлофермента GSP(II). Эта особенность взаимодействия и легла в основу нашей разработки по ЗИЗ № ЕА 202100204 от 03.08.2021, в которой потенциальные химические предшественники *DOTA-PSMA-1201* (а) и *DOTA-PSMA-415* (б), в отличие от *PSMA-617*, содержат в своем составе два мочевиновых фрагмента, что может способствовать улучшению фармакологических характеристик потенциальных РФЛП на их основе, по сравнению с РФЛП на основе *PSMA-617* (РИ № ЕА 037778 В1 от 20.05.2021).

В настоящее время отработана методика синтеза и радиомечения соединений (а) и (б), далее планируется изучение различий в *in vitro* и *in vivo* биораспределении по сравнению с молекулой *PSMA-617*, а также между металлокомплексами на их основе.



DOTA-PSMA-1201 (a)



DOTA-PSMA-415 (б)

ОПТИМИЗАЦИЯ СХЕМЫ СИНТЕЗА ^{18}F -PSMA -1007 НА МОДУЛЕ SYNTHRA RNPLUS

И.А. Ковалёв, О.В. Тугай, В.О. Крот, Е.Д. Сухоруков, А.В. Касперович

*РНПЦ ОМР им. Н.Н. Александрова, г. Минск, Республика Беларусь
e-mail: igor.alex.kovalev@gmail.com*

Одним из наиболее востребованных радиофармацевтических препаратов (РФП) в диагностике рецидивов рака предстательной железы с помощью ПЭТ/КТ-исследований на сегодняшний день является ^{18}F -PSMA-1007. Однако данный препарат является и самым дорогостоящим РФП в Республике Беларусь. Одним из вариантов снижения стоимости РФП является увеличение количества доз препарата, полученных за один синтез, или использование меньшего количества прекурсора, как самого дорогого реагента для синтеза ^{18}F -PSMA-1007.

Целью данной работы была разработка схемы синтеза и оптимизация методики получения ^{18}F -PSMA-1007 с применением полупрепаративной высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ), позволяющей увеличить количество доз данного РФП с использованием стандартного количества прекурсора.

^{18}F фторид получали двумя отдельными последовательными облучениями обогащенной воды (H_2^{18}O) пучком ускоренных протонов с энергией 18 МэВ, на циклотроне Cyclone 18/9 НС, ИВА и пропускали через два разных картриджа QMA Light, стандартно прекодиционированных. ^{18}F Фторид элюировали водно-этанольным раствором ТВАНСО₃ (0,075М). Для реакции нуклеофильного замещения использовали два отдельных карбоновых реактора. Азеотропную сушку осуществляли в токе гелия. 1,6 мг прекурсора растворяли в 2 мл ДМСО и отбирали по 1 мл раствора для каждого синтеза в разные флаконы. После фторирования добавляли 30% раствор EtOH. Полученную смесь вводили в колонку Nucleodur C18 Pyramid с зернением 5 мкм. Продукт элюировали с помощью буфера (45% этанольного раствора, содержащего 0,01 М NaH_2PO_4). К собранному продукту добавляли 10 мл изотонического раствора NaCl, содержащего 150-200 мг аскорбата натрия. После первого синтеза промывку колонки и системы ВЭЖХ осуществляли 50% водно-этанольным раствором, затем снова уравнивали систему буферным раствором не менее 30 минут и проводили повторный синтез к необходимому времени.

Предложенная методика синтеза позволила добиться приемлемого радиохимического выхода ($35\% \pm 5\%$, $n=10$) готового продукта при малом количестве прекурсора 0,8 мг с высокой радиохимической чистотой $>98\%$. Кроме того, разработанная схема синтеза позволяет проводить два последовательных синтеза без дополнительного доступа персонала между синтезами в горячую камеру с использованием одной единицы коммерчески доступного набора для синтеза ^{18}F -PSMA-1007 и одного флакона прекурсора массой 1,6 мг (ABX, Германия). Дополнительно к набору производителя требуется только картридж QMA Light и флакон с раствором ТВАНСО₃ (0,075М).

Предложенные модификации позволяют увеличить количество доз вводимого препарата в день и дают возможность уменьшить конечную стоимость ^{18}F -PSMA-1007. Кроме того, оптимизированная методика синтеза обеспечит получение более 20 ГБк препарата на момент выгрузки за один синтез, что обеспечит полноценную работу двух смен медицинского персонала (15-18 пациентов в смену).

ОПРЕДЕЛЕНИЕ РАДИОХИМИЧЕСКОЙ ЧИСТОТЫ РФП «ТЕХНЕТРИЛ, ^{99m}Tc »

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

ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, г. Москва
e-mail: n.taratonenkova@mail.ru

Радиофармацевтический препарат (РФП) «Технетрил, ^{99m}Tc » представляет собой комплекс технеция-99м с 2-метоксиизобутилонитрилом (МИБИ). Препарат применяется для оценки перфузии миокарда и визуализации новообразований молочной железы методом ОФЭКТ. РФП «Технетрил, ^{99m}Tc » изготавливается непосредственно в медицинских организациях из лиофилизата (неактивный реагент в лиофилизированном виде) и раствора натрия пертехнетата, ^{99m}Tc , получаемого из генератора $^{99}\text{Mo}/^{99m}\text{Tc}$ путем его элюирования 0,9 % раствором NaCl. В результате изготовления РФП, наряду с образованием комплекса, в его составе могут присутствовать следующие радиохимические примеси: пертехнетат-ионы (TcO_4^-), не восстановленные двухвалентным оловом и не вступившие в реакцию комплексообразования, гидролизированный восстановленный технеций-99м (ГВТ) и комплекс технеция-99м с пентаМИБИ-диметилвинилонитрилом. Контроль качества РФП по показателю РХЧ уже много лет выполняется в аккредитованной лаборатории технологий и методов контроля радиофармпрепаратов ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России в соответствии с действующей НД производителя. Для определения РХЧ используется метод ТСХ на пластинках с тонким слоем силикагеля с пластиковой подложкой (фирма «Merck», кат № 1.05748.0001) размером 15x100 мм с нанесенной линией старта на расстоянии 15 мм от одного из концов полоски. В качестве растворителя используют смесь ацетонитрила и этанола в объемном соотношении 9:1. В указанном режиме хроматографирования R_f комплекса ^{99m}Tc -МИБИ составляет $0,5 \pm 0,1$; R_f пертехнетат-ионов (TcO_4^-) - 1,0, ГВТ остается на старте с $R_f = 0$ (рис. 1а). Время хроматографирования около 20 мин.

В Фармакопее США и Европейской Фармакопее для анализа препарата, содержащего комплекс ^{99m}Tc -МИБИ, используется тонкослойная хроматография (ТСХ) на пластинках силикагеля с обращенной фазой в смеси ацетонитрила-метанола-ацетата аммония и тетрагидрофурана. Время хроматографирования 60 мин. Для определения содержания примеси комплекса технеция-99м с пентаМИБИ-диметилвинилонитрилом применяется ВЭЖХ, где в качестве подвижной фазы используется смесь метанола-сульфата аммония-ацетонитрила.

В медицинских организациях за рубежом для контроля качества РФП перед его введением пациенту используется ТСХ на полосках с тонким слоем оксида алюминия на алюминиевой подложке (Baker-flex Alox 1В-F, фирмы J.T. Baker, кат. № 4467-04) размером 10 x 75 мм в этаноле. В указанном режиме хроматографирования R_f комплекса ^{99m}Tc -МИБИ составляет $0,8 - 1,0$; R_f пертехнетат-ионов (TcO_4^-) - $0,6 - 0,7$, а ГВТ остается на старте (рис. 1б).

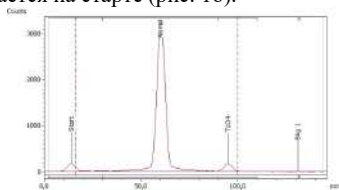


Рис. 1а

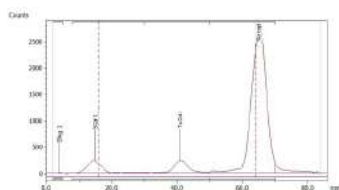


Рис. 1б

Для контроля качества РФП можно использовать все перечисленные выше системы. Однако в клиниках предпочтительнее последняя система, как наиболее скоростная.

РФП «ПЕНТАТЕХ, ^{99m}Tc» - ОПРЕДЕЛЕНИЕ РАДИОХИМИЧЕСКОЙ ЧИСТОТЫ

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

*ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, г. Москва
e-mail: lena1746364.91@mail.ru*

Радиофармацевтический препарат «Пентатех, ^{99m}Tc» представляет собой комплекс технеция-99m с диэтиленetriаминпентауксусной кислотой (ДТПА). Препарат применяется для динамической сцинтиграфии почек при различных заболеваниях мочевыводящих путей (гломерулонефрит, пиелонефрит, мочекаменная болезнь и т.п.), при подозрении на новообразование головного мозга, а также при патологии сердца и крупных артериальных сосудов методом ОФЭКТ. Радиофармацевтический препарат (РФП) изготавливают из дифилизата (неактивный реагент в лиофилизированном виде) и раствора натрия пертехнетата, ^{99m}Tc, получаемого из генератора ⁹⁰Mo/^{99m}Tc путем его элюирования 0,9% NaCl. В результате изготовления РФП, наряду с образованием комплекса, в его составе могут присутствовать радиохимические примеси: пертехнетат-ионы (TcO₄⁻), не восстановленные двухвалентным оловом и не вступившие в реакцию комплексообразования, и гидролизированный восстановленный технеций-99m (ГВТ). Контроль качества РФП по показателю РХЧ уже много лет выполняется в аккредитованной лаборатории технологий и методов контроля радиофармпрепаратов ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России в соответствии с действующей НД производителя. Для определения РХЧ используется метод высоковольтного электрофореза в агарозном геле при градиенте потенциала 50 В/см, в качестве электролита - трис-барбитуратный буферный раствор с рН от 8,5 до 8,7. Время электрофореза 15 мин. В указанном режиме продвижение комплекса ДТПА-^{99m}Tc составляет 36 ± 4 мм. Метод надежный и позволяет получать достоверные результаты, но в связи с его сложностью и трудностью приобретения прибора для высоковольтного электрофореза его невозможно использовать в медицинских организациях.

В Фармакопее США используется электрофорез на полосках размером 2,5 x 17,0 см из полиацетата целлюлозы в фосфатном буфере. Время электрофореза от 10 до 60 мин. В указанном режиме электрофореза комплекс ДТПА-^{99m}Tc движется с R_f 0,9, пертехнетат с R_f 0,7, а ГВТ остается на старте. В Европейской Фармакопее используется сочетание двух хроматографических систем: ИТLC-SG в 0,9% растворе хлористого натрия для определения ГВТ и ИТLC-SG в метилэтилкетоне для определения пертехнетат-ионов.

Нами был проведен поиск хроматографической системы, удобной для применения в медицинских организациях. В качестве неподвижной фазы использовали: хроматографическую бумагу Ватман 3ММ (фирмы «Whatman»), хроматографические пластины с алюминиевой подложкой с тонким слоем силикагеля (5553, фирмы «Merck»), хроматографические полоски из стекловолокна, импрегнированные силикагелем (ИТLC-SG, фирмы «Agilent»), хроматографические полоски из стекловолокна, импрегнированные кремниевой кислотой (ИТLC-SA, фирмы «Agilent»). В качестве растворителя были опробованы: ацетонитрил, МЭК, раствор хлористого натрия, уксусная кислота, этанол. Определение проводили на хроматограмм-сканерах Scan-RAM и Mini-scan Bioscan.

Среди опробованных хроматографических систем интерес представляет система ИТLC-SA – 20% NaCl, позволяющая одновременно определять РХЧ препарата и содержание примесей. В указанной системе комплекс ДТПА-^{99m}Tc движется с R_f 0,8, пертехнетат с R_f 1,0, а ГВТ остается на старте. Данную систему можно рекомендовать для контроля качества препарата вместо электрофореза.

ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИЕ И БИОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА КОМПЛЕКСОВ МЕДИ(II) С 2-ОКСИФЕНИЛФОСФОНОВЫМИ КИСЛОТАМИ: ТОКСИЧНОСТЬ, ЛОКАЛИЗАЦИЯ И НАКОПЛЕНИЕ *IN* *VITRO*

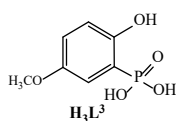
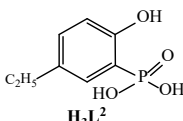
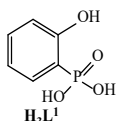
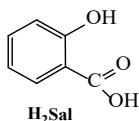
Г.С. Цебрикова¹, М.А. Лапшина^{1,2}, Ю.И. Рогачева^{1,2}, В.Е. Баулин^{1,2}, В.П. Соловьев¹,
Л.И. Демина¹, А.Ю. Цивадзе¹

¹ИФХЭ РАН им. А.Н. Фрумкина, г. Москва

²ИФАВ РАН, г. Черноголовка

e-mail: mager1988@gmail.ru

Радионуклиды меди представляют несомненный интерес для применения в позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) и радионуклидной терапии. Соответственно поиск органических лигандов для связывания катионов меди и изучение особенностей биологического распределения комплексов меди в тканях живых организмов является актуальной задачей. В настоящей работе впервые синтезированы кристаллические комплексы меди(II) с 2-оксифенилфосфоновыми кислотами H_3L , H_3L^1 , H_3L^2 , которые являются фосфорильными аналогами известного биологически активного соединения – салициловой кислоты (H_2Sal), в которой карбоксильная группа заменена фосфоновым фрагментом.



Полученные комплексы $[Cu(H_2L^{2-3})(H_2O)_2]$ ограниченно растворимы в воде и малополярных органических растворителях и хорошо растворимы в этаноле, диметилформамиде и диметилсульфоксиде. По данным РСА, согласующимся с результатами DFT-расчетов и анализа ИК-спектров, в координации с катионом меди(II) участвуют атомы кислорода фенольной и монодепротонированной фосфоновой группы. При изучении ЭСП растворов полученных комплексов в ДМСО, который часто используют в качестве растворителя при исследовании биологических свойств, установлено, что комплексы стабильны, по крайней мере, в течение 48 часов. Обнаружено, что комплексы обладают заметной флуоресценцией. Методом потенциометрического титрования определены константы протонирования кислот H_3L^{2-3} и константы устойчивости их комплексов с Cu^{2+} в воде.

Установлено, что кислота H_3L^1 является малотоксичным соединением - практически не оказывает влияния на жизнеспособность клеток аденокарциномы шейки матки - HeLa и клеток нейробластомы - SHSY5Y в диапазоне концентраций от 1 до 150 μM после 48 ч воздействия. Комплекс $[Cu(H_2L^1)_2(H_2O)_2]$ ингибировал рост клеток линии HeLa на 30%. Методом флуоресцентной микроскопии проведена оценка способности $[Cu(H_2L^1)_2(H_2O)_2]$ проникать в клетки HeLa. Показано, что комплекс проникает и аккумулируется с характерным распределением в перинуклеарном пространстве клеток и цитоплазме, что является основополагающим фактом для дальнейшего изучения биологических свойств данного соединения *in vitro* с перспективой создания радиофармпрепаратов диагностического и терапевтического назначения.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФ (грант №19-13-00294, синтез лигандов; 21-43-00020, биологические исследования).

ОЦЕНКА НОВЫХ ФОСФОНОВЫХ КИСЛОТ В КАЧЕСТВЕ КОМПОНЕНТОВ ОСТЕОТРОПНЫХ РАДИОФАРМПРЕПАРАТОВ ^{68}Ga

Г.С. Цебрикова¹, В.Е. Баулин^{1,2}, В.В. Рагулин², В.П. Соловьев¹, Ю.А. Митрофанов³, А.А. Ларенков³, А.О. Малышева³, О.Е. Клементьева³, Г.Е. Кодина³, А.Ю. Цивадзе¹

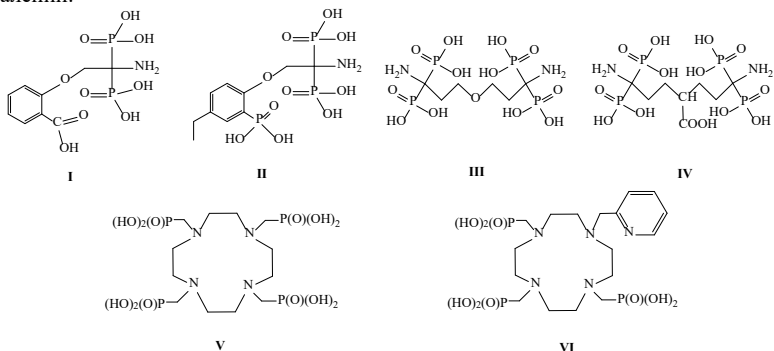
¹ИФХЭ РАН, г. Москва

²ИФАВ РАН, г. Черноголовка

³ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, г. Москва
e-mail: tsebrikova@yandex.ru

Современные РФП представляют собой комплексные соединения иона радиометалла с органическим лигандом. Органический лиганд селективно связывает 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. Одним из наиболее перспективных диагностических радионуклидов является ^{68}Ga .

В настоящей работе получены фосфоновые кислоты **I-VI**, в состав которых входят хорошо известные координирующие фрагменты – салициловой кислоты (**I**) и её аналога – 2-оксибензилфосфоновой кислоты (**II**), амидифосфоновых кислот (**III-IV**) и циклена (**V, VI**). Изучено комплексообразование полученных соединений со стабильным катионом Ga^{3+} методами ЯМР ^1H , ^{13}C и ^{31}P . В отличие от кислот в **III-IV**, для которых растворе существует смесь нескольких форм комплексов с различной степенью протонирования и с различным характером взаимодействия катиона металла с донорными атомами в зависимости от pH, изменения в ЯМР спектрах для кислот **V-VI** однозначно указывают на присутствие в структуре комплексов связанных с катионом галлия фосфорильных фрагментов. Методом потенциометрического титрования определены константы протонирования кислот **I-V** и константы устойчивости их комплексов с Ga^{3+} . Установлено, что устойчивость комплексов Ga^{3+} растет в ряду **I-V**, что согласуется с данными ЯМР. Методом радио-ТСХ исследовано взаимодействие полученных кислот с ^{68}Ga и стабильность полученных комплексов в изотоническом растворе и сыворотке крови. На основании изучения характера биологического распределения *in vivo* методом прямой радиометрии обнаружено, что комплексы $^{68}\text{Ga-III}$, $^{68}\text{Ga-IV}$, $^{68}\text{Ga-V}$, $^{68}\text{Ga-VI}$ накапливаются в костной ткани и в местах костных переломов – моделях онкологических патологий. Комплекс $^{68}\text{Ga-II}$ может быть использован для визуализации воспалений.



Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ (грант № 19-03-00262). Синтез фосфоновых кислот осуществлен за счет средств РНФ (грант № 19-13-00294).

ПОЛУЧЕНИЕ Zr-89 ДЛЯ ИММУНО-ПЭТ С ПОМОЩЬЮ УСКОРИТЕЛЕЙ ЭЛЕКТРОНОВ

В.А. Желтоножский¹, М.В. Желтоножская¹, П.Д. Ремизов¹, А.П. Черняев¹,
В.Н. Яценко², О.В.Яценко²

¹МГУ им. М.В. Ломоносова, Физический факультет, г. Москва
²ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, г. Москва
e-mail: pd.remizov@physics.msu.ru

Иммуно-ПЭТ – новейшая методика диагностики, использующая в качестве радиофармпрепаратов моноклональные антитела. Поскольку антитела имеют время жизни в организме от нескольких дней до недель, а оптимальное соотношение сигнала в опухоли к фону достигается через 2-4 дня после инъекции, то оптимальным периодом полураспада обладает ПЭТ-изотоп ⁸⁹Zr (78,41 ч). Его дочерним изотопом является стабильный ⁸⁹Y, и в 22,74 % случаев распада испускается позитрон.

Традиционно ⁸⁹Zr получают на циклотронах в реакции (p, n). Преимуществом метода является использование в качестве мишени иттрия, химически неактивного металла, состоящего из единственного стабильного изотопа ⁸⁹Y. Однако особую проблему представляет образование ⁸⁸Zr (83,4 дней), образующегося в (p, 2n)-реакции, и его дочернего изотопа ⁸⁸Y (106 дней). Поэтому поиск альтернативных способов получения ⁸⁹Zr является актуальной задачей.

Одним из возможных вариантов является получение ⁸⁹Zr в фотоядерных реакциях на ускорителях электронов, которые обладают неоспоримыми преимуществами: небольшие размеры установки, простота в обслуживании и дешевизна по сравнению с ускорителями тяжёлых заряженных частиц.

Нами проведены серии облучений мишеней: естественного ниобия (100% ⁹³Nb), естественного молибдена (15,86% ⁹²Mo, 9,12% ⁹⁴Mo, 15,70% ⁹⁵Mo, 16,50% ⁹⁶Mo, 9,45% ⁹⁷Mo, 23,75% ⁹⁸Mo и 9,62% ¹⁰⁰Mo) и молибдена, обогащенного по изотопу Mo-94, на ускорителях электронов при максимальной энергии пучка 20 и 55 МэВ. В результате получены выходы ⁸⁹Zr на ниобии 3,6 мбн × МэВ и при облучении молибдена – 2,2 мбн × МэВ. Оценки показывают, что при облучении пучком с граничной энергией 55 МэВ 1 г ниобия током 1 мкА в течение 1 ч образуется 300 кБк ⁸⁹Zr, тогда как активность используемых в ПЭТ-диагностике источников составляет ~1 мКи (37 МБк).

При облучении природных молибденовых мишеней и обогащённых по молибдену-94 на ускорителе с максимальной энергией пучка 20 МэВ выход целевого изотопа ⁸⁹Zr оказался равным 2 мб МэВ. В подобных условиях при облучении мишени ⁹⁴Mo массой около 10 г и током 0,1 мА в течение одного периода полураспада может набираться активность ⁸⁹Zr порядка 10¹¹ Бк.

Полученные результаты показывают перспективность использования фотоядерных реакций с вылетом альфа-частиц при облучении мишеней молибдена тормозными гамма-квантами с энергией 20 МэВ, так как этот способ получения циркония-89 может позволить организовать ПЭТ-диагностику в онкоцентрах Российской Федерации на имеющихся линейных медицинских ускорителях с максимальной энергией пучка 20 МэВ.

РАДИАЦИОННЫЕ АВАРИИ В ЯДЕРНОЙ МЕДИЦИНЕ

С.А. Рыжов^{1,2}, А.В. Водоватов³, Л.А. Читига³, П.С. Дружинина³, Ю.В. Дружинина¹

¹НПКЦ ДиТ ДЗМ, г. Москва

²НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, г. Москва

³ФБУН НИИРГ им. П.В. Рамзаева, г. Санкт-Петербург

e-mail: mosrg@mail.ru

По данным обзора научной литературы следует, что ежегодно в мире происходит более 17 радиационных аварий, из них 8 аварий в год произошли в лучевой терапии, и 6 ежегодно – в лучевой диагностике и ядерной медицине (более 80 % в целом). В РФ подобных случаев за последние 20 лет официально зарегистрировано не было, однако отдельные публикации свидетельствуют, что официальные данные не отражают реального состояния дел. Это означает, что необходимо разработать и внедрить новые механизмы выявления и классификации радиационных аварий в медицине, сформулировать требования к проведению обязательного расследования и порядка реагирования на подобные ситуации.

В российской практике выявляются ситуации, не характерные для западных стран. Так по итогам анализа базы данных Роспотребнадзора за последние 7 лет выявлено 34 случая имеющих отношение к медицинскому облучению: 26 случаев выявления пациентов с превышением мощности амбиентного эквивалента дозы после радионуклидной терапии; 4 случая утери/хищения ИИИ (2 радионуклидных, 2 генерирующих); 2 случая разгерметизации ИИИ (бой флаконов с РФП) и 2 случая переоблучения пациента вследствие технической неисправности аппарата в лучевой терапии. Однако указанные случаи не имели широкого обсуждения в профессиональном сообществе.

В нормативно-методических документах Роспотребнадзора отсутствует классификация радиационных аварий по степени воздействия на персонал/население/пациентов. В документах МАГАТЭ (SSG-46) введено понятие непреднамеренного или аварийного медицинского облучения. К таким ситуациям должны быть отнесены любые процедуры, проводимые либо не тому пациенту, либо не для той области (ткани), либо не тем радиофармацевтическим препаратом, либо с разовой дозой или суммарной дозой, существенно отличающейся от значений, предписанных врачом и т.д. Что можно использовать в России.

Необходимо обеспечить внедрение новых механизмов в регуляторную практику, разработать рекомендаций по идентификации и предотвращению случаев аварийных ситуаций в медицине. Предложенный подход позволит своевременно идентифицировать аварийные ситуации, разрабатывать меры по их предотвращению/профилактике и аварийному реагированию без чрезмерного давления со стороны надзорных органов.

ВОЗМОЖНОСТИ ПО ДЛЯ УЧЕТА ДОЗ ПАЦИЕНТОВ В ЯДЕРНОЙ МЕДИЦИНЕ

С.А. Рыжов^{1,2}, М.П. Шатёнок¹, К.В. Толкачев¹, Ю.В. Дружинина¹

¹НПКЦ ДиТ ДЗМ, г. Москва

²НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, г. Москва

e-mail: mosrg@mail.ru

Программное обеспечения для контроля доз пациентов позволяет снизить человеческие затраты и оптимизировать систему радиационной безопасности, выявить случаи существенного превышения контрольных и референтных уровней. На основе полученных данных корректируются действия по обеспечению РБ, включая изменение методик, что позволяет снизить среднюю дозовую нагрузку пациента, сократить количество ошибок и неправильных действий персонала. Внедрение подобных систем также позволит автоматизировать процессы сбора и оформления ряда отчетных форм и позволит повысить качество оказываемых медицинских услуг.

В настоящее время в Российской Федерации учет дозовой нагрузки пациентов лучевых методов исследований ведется в ручном режиме с целью заполнения государственных отчетных форм. Существующая система обеспечивает фиксацию эффективной дозы пациента, но ограничивает возможность оптимизации проведения исследования с целью получения минимальной дозовой нагрузки при достаточном качестве исследований. Регистрация дозы в бумажных журналах приводит к затруднению составления отчетности отделений и анализу суммарной эффективной дозы, полученной пациентом.

С развитием технологий и ежегодным увеличением количества рентгенологических исследований актуальной становится информатизация процессов обеспечения безопасности в отделениях лучевой диагностики посредством внедрения информационных систем для автоматизированного мониторинга дозы пациентов и персонала. На рынке программных продуктов представлены различные решения, позволяющие проводить мониторинг доз и оборудования для лучевой диагностики.

Целью исследования являлось проведение сравнительного анализа возможностей имеющихся на рынке программных продуктов для мониторинга доз, формирование списка ключевых технических параметров для выбора оптимального решения и дальнейшего внедрения в практику.

По результатам проведенного сравнительного анализа установлено, что большинство программных решений позволяет оптимизировать ручной труд, увеличить точность получаемых результатов и быстрее реагировать на возникающие отклонения от нормальной эксплуатации оборудования, что позволяет своевременно принимать адекватные управленческие решения. Исходя из количества баллов, основных плюсов и минусов, а также наличия уникальных характеристик был составлен общий рейтинг.

Современные программы мониторинга доз обладают широким спектром возможностей для автоматизированного сбора, хранения и контроля данных по дозовым нагрузкам пациентов в отделениях ядерной медицины. Внедрение оптимального программного решения для контроля дозы пациента позволит снизить человеческие затраты и оптимизировать систему радиационной безопасности.

Радиационно-защитное оборудование



ШВР-500-01А
Бокс радиационно-защитный



ШВР-200-01А
Шкаф вытяжной для работы с РФП



ЛРБ-01А
Бокс ламинарный радиационно-защитный



ЛРБ-02А
Бокс ламинарный микробиологической и радиационной защиты



ЗС-310А



ЗС-321А



ЗС-210А



Диоген
Система дозирования радиофармпрепаратов



КС-301А
Контейнер для шприцев с РФП



КС-220А



КС-121А



КС-230А



КС-110А



КС-200А

- ✳️ **Поставка оборудования**
- ✳️ **Сервисное обслуживание**
- ✳️ **Проектирование**
- ✳️ **Поверка, калибровка**
- ✳️ **Учебный центр**
- ✳️ **Лаборатория радиационного контроля**

Оборудование радиационного контроля



РИС-2А РИС-3А РИС-4А

Радиометр РИС-А ДОЗКАЛИБРАТОР



РИС-1А



МКС/СРП-08А

Поисковый
Дозиметр-радиометр



МКС/СРП-08А

Медицинский
Дозиметр-радиометр



Гаммаскан - 02А



Гаммаскан - 01А

Радиометр активности радионуклидов
для тонкослойной и бумажной
хроматографии



Радикал

Устройство гамма-детектирующие

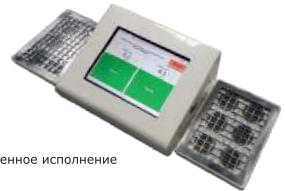


КС - 401А
Мобильный контейнер
для сбора твердых РАО



МКС-100А "Чистотел"

Установка контроля поверхностного
радиоактивного загрязнения персонала



Настенное исполнение

+7(495)777-13-59
124460, Москва, Зеленоград
пр-кт Генерала Алексева, д. 15
www.amplituda.ru | info@amplituda.ru

Формат 60x90/16, Объем: 5,25 п.л.,
Бумага 80 г/м2 офсетная, Гарнитура Times New Roman,
Тираж 500 экз., Заказ № И672

Подписано в печать 20.09.2021
Отпечатано в ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России
123098, г. Москва, ул. Живописная, д. 46
тел.: 8 (499) 190-94-09, 190-93-90
tatipif@mail.ru, lochin59@mail.ru
www.fmbafmbc.ru