

**МИНИСТЕРСТВО НАУКИ И ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение
высшего образования
«Национальный исследовательский
Нижегородский государственный университет им. Н.И. Лобачевского»

Н.Б. Мельникова,
А.А. Балакирева

**Радиофармацевтические препараты. Получение
и контроль качества**

Учебное пособие

Рекомендовано методической комиссией химического факультета для
студентов ННГУ, обучающихся по направлению подготовки 04.04.01 «Химия»

Нижний Новгород
2022

УДК 539.16.04

ББК 24.13

М48

М48 Мельникова Н.Б., Балакирева А.А.
РАДИОФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ. ПОЛУЧЕНИЕ И
КОНТРОЛЬ КАЧЕСТВА: Учебное пособие. – Нижний Новгород:
Нижегородский госуниверситет, 2022. – 132 с.

Рецензенты:

профессор **А.С. Раевский**,

доцент **О.В. Крашенинникова**

В настоящем пособии в краткой форме изложен материал, включающий современные методы получения радионуклидов и радиофармацевтических препаратов (РФП), применения и их физико-химический анализ. Первый раздел освещает радиохимические аспекты создания РФП для визуализации биологических объектов на основе ^{15}O , ^{13}N , ^{11}C , ^{18}F . Рассматриваются химические подходы органического синтеза для получения меченных биологически активных соединений. Вторая часть пособия посвящена радионуклидным генераторам и формированию из них РФП нового поколения. Большое внимание в этих разделах уделяется методикам получения безопасных РФП для больниц и аптек и выделения нужных для этой цели радионуклидов. 4-й раздел пособия включает в себя методы контроля качества РФП в соответствии требованиям, предъявляемым к препаратам (GMP). Для более успешного освоения материала, пособие содержит вопросы и задания для самостоятельной работы.

Учебное пособие предназначено для магистрантов I и II курсов ННГУ, обучающихся по направлению подготовки 04.04.01 «Химия» и студентов, специализирующихся на кафедре аналитической и медицинской химии ННГУ.

Ответственный за выпуск:

председатель методической комиссии химического факультета ННГУ, д.х.н.,
профессор **О.В. Нипрук**

УДК 539.16.04

ББК 24.13

Н.Б. Мельникова

А.А. Балакирева

© Нижегородский государственный
университет им. Н.И. Лобачевского, 2022

Оглавление

Список сокращений	Ошибка! Закладка не определена.
ВВЕДЕНИЕ	Ошибка! Закладка не определена.
РАЗДЕЛ 1. РАДИОХИМИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ СОЗДАНИЯ РФП ДЛЯ ВИЗУАЛИЗАЦИИ БИОЛОГИЧЕСКИХ ОБЪЕКТОВ	8
1.1. Основные понятия и терминология. Радионуклиды (РН) и радиофармацевтические препараты (РФП)	8
1.1.1. Основной закон радиоактивного распада	12
1.1.2. Меченые соединения	Ошибка! Закладка не определена.
1.2. Общие принципы действия приборов для визуализации и получение радионуклидов.....	Ошибка! Закладка не определена.
1.2.1. Виды медицинской визуализации	17
1.2.2. Получение радиоактивных изотопов	Ошибка! Закладка не определена.
1.3. Получение и свойства основных РН и РФП для ПЭТ и ОФЭКТ	25
1.3.1. Короткоживущие изотопы ^{15}O и ^{13}N	26
1.3.2. РФП на основе радионуклида ^{11}C	Ошибка! Закладка не определена.
1.3.3. Получение РФП на основе ^{18}F	Ошибка! Закладка не определена.
1.3.3.1. Электрофильное радиофторирование	Ошибка! Закладка не определена.
1.3.3.2. Нуклеофильное радиофторирование как основной метод введения фтора-18 в органические молекулы.....	42
1.4. Технология производства, выделения радионуклида и синтез различных классов РФП на их основе.....	Ошибка! Закладка не определена.
1.4.1. Автоматизация радиохимического синтеза [^{18}F]РФП....	Ошибка! Закладка не определена.
1.4.2. Методы выделения меченых соединений, используемых в качестве РФП	Ошибка! Закладка не определена.
Источни литературы по разделу 1	Ошибка! Закладка не определена.
РАЗДЕЛ 2. РАДИОНУКЛИДНЫЕ ГЕНЕРАТОРЫ	66
2.1. Общие свойства и классификация.....	66
2.2. Радиоактивное равновесие	70
2.3. Генераторные позитрон-излучатели	Ошибка! Закладка не определена.
2.3.1. Генератор ^{68}Ge ($T_{1/2} = 270,8$ сут)/ ^{68}Ga ($T_{1/2} = 68$ мин).....	76

2.3.2. Генератор ^{99}Mo ($T_{1/2} = 2,7477$ сут)/ $^{99\text{m}}\text{Tc}$ ($T_{1/2} = 6,006$ ч) Ошибка! Закладка не определена.	
2.3.2.1. Радиофармпрепараты с технецием-99m	94
2.3.3. Генератор ^{188}W ($T_{1/2} = 69$ сут)/ ^{188}Re ($T_{1/2} = 16,9$ ч).....	98
Источники литературы по разделу 2	104
РАЗДЕЛ 3. НЕКОТОРЫЕ КОМПОНЕНТЫ ДЛЯ СОЗДАНИЯ БЕЗОПАСНЫХ РФП (МИКРО- И НАНОСФЕРЫ).....	106
Источники литературы по разделу 3	115
РАЗДЕЛ 4. МЕТОДЫ КОНТРОЛЯ КАЧЕСТВА РФП	117
Источники литературы по разделу 4	123
ПРИЛОЖЕНИЕ 1 (П1)	Ошибка! Закладка не определена.
ПРИЛОЖЕНИЕ 2 (П2)	Ошибка! Закладка не определена.
ПРИЛОЖЕНИЕ 3 (П3)	Ошибка! Закладка не определена.
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	Ошибка! Закладка не определена.

Список сокращений

λ – постоянная распада радионуклида;

$T_{1/2}$ – период полураспада;

АФС – активная фармацевтическая субстанция или ингредиент (АФИ);

ВЭЖХ – высокоэффективная жидкостная хроматография;

ЛС – лекарственное средство – утверждённая законодательством композиция, содержащая АФС, вспомогательные и др. вещества, выполненные в виде растворов, сиропов, суппозиторий, капсул, таблеток и др.;

ЛВ – лекарственное вещество;

ЛП – лекарственный препарат – лекарственное средство, содержащее одно или несколько АФИ, вспомогательные вещества и выполненное в различных лекарственных формах;

ЛФ – лекарственная форма (суппозитории, таблетки, инъекции, кремы, мази и т.д.);

ОФЭКТ – однофотонная эмиссионная компьютерная томография;

ПЭТ – позитронно-эмиссионная томография;

РН – радионуклид;

РФП – радиофармацевтический препарат;

РНГ – радионуклидный генератор;

РНП – радионуклидная примесь;

РНЧ – радионуклидная чистота;

РХП – радиохимическая примесь;

РХЧ – радиохимическая чистота;

физиологический раствор – 0,9%-й раствор NaCl;

ФС – фармакопейная статья;

ЯМ – ядерная медицина.

ВВЕДЕНИЕ

Ядерная медицина – направление современной медицины, использующее радиоактивные вещества – радиофармпрепараты (РФП) и радионуклиды (РН) для диагностики и терапии в различных областях научной и практической медицины (рисунок 1).



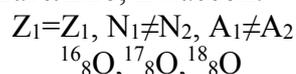
Рисунок 1. Схематическое изображение некоторых областей применения РФП



Напомним

Нуклид – это отдельный вид атомов какого-либо химического элемента с ядром, состоящим из строго определённого числа протонов (Z) и нейтронов (N), причём ядро находится в определённом энергетическом состоянии (основном состоянии или одном из изомерных состояний).

Изотопы – атомы одного и того же химического элемента, отличающиеся числом нейтронов, а, следовательно, и массой.



Радионуклиды, радиоактивные нуклиды (менее точно – радиоактивные изотопы, радиоизотопы) – нуклиды, ядра которых нестабильны и испытывают радиоактивный распад.

Таким образом, **ядерная медицина (ЯМ)** дисциплина и уникальная сфера деятельности, в которой гармонично сочетаются знания физики, химии, биологии, фармации, высокой технологии и медицины, результатом которой является диагностика и лечение заболеваний с помощью РФП.

При подготовке пособия авторы столкнулись с обширным материалом по ЯМ, касающейся создания и анализа РФП для диагностики (ПЭТ, ОФЭКТ и сцинтиграфии), а также по терапевтическим РФП. Наиболее полно эта тема раскрыта авторами Санкт-Петербургской научной школы (работы Р.Н. Красикова, Н.Н. Рыжиков и др.), учёными МГУ им. Ломоносова (Г.А. Бадун, А.А. Ларенков), Федеральным медицинским биологическим центром Бурназяна А.И., школой нескольких НИИ в Обнинске и др. Поскольку в России имеется мощная база, включающая в себя ядерные реакторы, ускорители и радиохимические производства, то производителей разных РН для ЯМ гораздо больше, чем законченных безопасных РФП. Основные действующие Российские производители указаны в приложении 1 (П1).

В настоящем пособии дополнена информация по ЯМ, особенно в области получения безопасных лекарственных форм РФП, рассмотрены общие принципы приборов для визуализации биологических объектов и химических подходов к диагностике, синтез меченных РН и нано-коллоидных соединений с мечеными РН, получение и характеристика радионуклидных генераторов (РНГ), создание РФП в нужной лекарственной форме, контроль качества РФП и правила GMP при производстве РФП.

Раздел 1. РАДИОХИМИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ СОЗДАНИЯ РФП ДЛЯ ВИЗУАЛИЗАЦИИ БИОЛОГИЧЕСКИХ ОБЪЕКТОВ

1.1. Основные понятия и терминология. Радионуклиды (РН) и радиофармацевтические препараты (РФП)

Радионуклидная диагностика занимается выявлением структурно-функциональных изменений органов и тканей практически на клеточном уровне, позволяет диагностировать болезнь на самых **ранних стадиях**.

Регистрация ядерного излучения РН, входящего в состав РФП, даёт возможность легко следить за его поведением и распределением, что позволяет контролировать физиологические и биохимические процессы, не нарушая естественного их течения.

В зависимости от типа излучения **диагностические РН** могут быть использованы в различных приборах (таблица 1).

1. Однофотонная эмиссионная компьютерная томография (ОФЭКТ, англ. SPECT). К оптимальным радионуклидам для ОФЭКТ относятся излучатели с энергией квантов в пределах 100–200 кэВ с периодами полураспада от нескольких минут до нескольких дней. Подавляющее большинство диагностических процедур с помощью техники ОФЭКТ выполняется в течение последних 30 лет с технецием-99m (^{99m}Tc). Широко используются также таллий-201 (^{201}Tl), галлий-67 (^{67}Ga) и йод-123 (^{123}I). Характерной особенностью ОФЭКТ-процедур является их относительная дешевизна. Так, по литературным данным стоимость этой процедуры с ^{99m}Tc составляет от 100 до 3500 \$ [1.1 – 1.2].

2. Позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ, англ. PET). Для этой процедуры обычно используются β^+ -излучатели с периодами полураспада от нескольких секунд до нескольких часов. В основном используются позитрон-излучающие РН: углерод-11 (^{11}C), азот-13 (^{13}N), кислород-15 (^{15}O) и фтор-18 (^{18}F). Радионуклид ^{18}F применяется наиболее широко. Значительное количество

публикаций посвящено использованию генераторных радионуклидов, таких как галлий-68 (^{68}Ga), рубидий-82 (^{82}Rb). Стоимость ПЭТ-процедуры значительно выше, чем ОФЭКТ. Она меняется в пределах от 1000 до 35000 \$. По мнению специалистов, следует ожидать увеличения использования и других позитрон-излучающих радионуклидов, поскольку, несмотря на достаточно высокую стоимость ПЭТ, это направление бурно развивается [1.1 – 1.2].

Таблица 1. Методы, используемые в РН диагностике

Диагностические методы		
ОФЭКТ	ПЭТ	Сцинтиграфия
$^{99\text{m}}\text{Tc}$, ^{201}Tl , ^{67}Ga , ^{123}I и др.	^{18}F , ^{82}Rb , ^{11}C , ^{13}N , ^{15}O и др.	$^{99\text{m}}\text{Tc}$, ^{123}I , ^{111}In и др.
Кардиология, неврология; лимфома; щитовидная железа и др.	Онкология, кардиология, неврология и др.	Ангиология, онкология, кардиология и др.



Напомним

Альфа-излучение — корпускулярное излучение, состоящее из α -частиц (ядер ^4He), испускаемых при радиоактивном распаде ядер или при ядерных реакциях.

Бета-излучение — корпускулярное излучение с непрерывным энергетическим спектром, состоящее из отрицательно заряженных электронов (β^- -частицы) или положительно заряженных позитронов (β^+ -частицы) и возникающее при радиоактивном β -распаде ядер или нестабильных элементарных частиц. Характеризуется граничной (максимальной) энергией электронов (позитронов).

Гамма-излучение — фотонное излучение, возникающее при ядерных превращениях или аннигиляции частиц (диапазон энергий от десятков кэВ до нескольких МэВ).

Радионуклидная терапия — область медицины диссеминированных опухолей и отдалённых метастазов и **при незначительных побочных эффектах и минимальном повреждении нормальных тканей** [1.3].

В области радионуклидной терапии особые надежды возлагаются на **векторную** или **таргетную** терапию, в которой радионуклид, испускающий заряжённые частицы с малым пробегом, доставляется биологическими «транспортёрами», непосредственно к опухолевой клетке (Рисунок 2) [1.2].



Рисунок 2. Общая схема создания современных РФП

РН для безопасности необходимо включать в различные наноструктуры, такие как искусственные модульные нанотранспортеры (платформы, матриксы) и наноконтейнеры (липосомы, неосомы, микросферы альбумина, силильные, полимерные и др.) (раздел 3). Нанотранспортёры обычно представляют собой полипептидные структуры, или моноклональные антитела, обеспечивающие адресную транспортировку РН к пораженной клетке или, что еще лучше, к ядру клетки. Предполагается, что таким методом можно обеспечить лечение многих болезней на ранних стадиях: рака простаты, молочной железы, мозга, костей, желудка, поджелудочной железы, яичников, меланомы, лейкемии (раздел 3).

Кроме того, считается, что большие перспективы имеет **тераностика**, в которой диагностика может проводится с помощью того же РН что и терапия, и процесс строго контролируется в процессе всего лечения [1.2].

В препаратах для проведения терапии РН является основным лечебным средством, которое позволяет локализовать лечебную дозу излучения непосредственно в органе-мишени или в пораженных клетках и, соответственно, обеспечить минимальное облучение окружающих здоровых клеток органов и тканей [1.4]. В зависимости от характера и локализации патологического процесса для радиотерапии используют:

- β -излучатели с энергиями частиц в области 200–2000 кэВ;

- α -излучатели с высокой линейной передачей энергии и коротким пробегом частиц (50–100 мкм);
- радиоизотопы, распадающиеся электронным захватом (ЭЗ) или внутренней электронной конверсией (ВЭК). Классификация основных РН, используемых в ядерной медицине, приведена в таблице 2.

Таблица 2. Некоторые широко используемые радионуклиды ядерной медицины

Вид излучения	РН	Терапевтическое назначение
Бета-излучатели	^{198}Au , ^{192}Ir , ^{153}Sm , ^{32}P (14,3сут), ^{47}Sc (3,3сут), ^{64}Cu (0,5сут), ^{67}Cu (2,6сут), ^{89}Sr (50,5сут), ^{90}Y (2,7сут), ^{105}Rh (1,5сут), ^{111}Ag (7,5сут), $^{117\text{m}}\text{Sn}$ (13,6ч), ^{131}I (8,0сут), ^{149}Pm (2,2сут), ^{153}Sm (1,9сут), ^{166}Ho (1,1сут), ^{177}Lu (6,8сут), ^{186}Re (3,8сут), ^{188}Re (0,7сут), ^{55}Co (17,5ч), ^{64}Cu (12,7ч), ^{66}Ga (9,5ч), ^{68}Ga (1,1ч), ^{82}Rb (79с), ^{86}Y (14,7ч)	Щитовидная железа; меланома; карцинома; рак простаты, желудка, кишечника; глиобластома; костные метастазы, лимфома, эндокринные опухоли и другие опухоли.
Альфа-излучатели	^{223}Ra , ^{225}Ac , ^{212}Bi , ^{213}Bi , ^{211}At , ^{149}Tb	

Закрепление материала по разделу 1.1



1. Назовите изотопы, применяемые и в диагностике, и в терапии.
2. Пользуясь материалами методического пособия, а также интернет ресурсами объясните, по какому принципу производится выбор РН для проведения тех или иных исследований.
3. Пользуясь интернет ресурсами перечислите основные требования, предъявляемые к РН диагностического и терапевтического назначения.



Термины в фармакопее:

Радиофармацевтический препарат (РФП) (Radiopharmaceutical) – лекарственный препарат, который в готовой для использования лекарственной форме содержит один или несколько радионуклидов (радиоактивных изотопов), имеющих качественные характеристики, пригодные для диагностического и/или терапевтического применения. К РФП относят препараты, зарегистрированные в реестре ЛС и удовлетворяющие требованиям фармакопейной статьи или, в случае ее отсутствия, требованиям нормативной документации.

Срок годности радиофармацевтического лекарственного препарата (Storage time of Radiopharmaceutical) – время, в течение которого радиофармацевтический лекарственный препарат удовлетворяет требованиям фармакопейной статьи.

Закрепление материала по разделу 1.1



1. Дайте определение радионуклида, изотопа, РФП?
2. Покажите различия между методами диагностики ПЭТ и ОФЭКТ.
3. Дайте определение α -, β - и γ -излучению.
4. В чём отличие РФП от РН?
5. В чём сущность определения РФП, есть ли отличия этого определения в мировых фармакопеях?

1.1.1. Основной закон радиоактивного распада

За счет процессов распада и накопления число радиоактивных ядер непрерывно изменяется, что необходимо учитывать на различных этапах работы с РН. Зная законы радиоактивного распада и накопления, можно рассчитать число ядер, распадающихся (накапливающихся) в течение выбранного промежутка времени. Следует иметь в виду, что эти законы носят вероятностный характер, т. е. они справедливы для совокупности большого числа ядер. Экспоненциальные законы радиоактивного распада были впервые сформулированы Э. Резерфордом и Ф. Содди в 1902 г. для объяснения полученных результатов эволюции радионуклидов ториевого ряда.

Основной закон радиоактивного распада в дифференциальной форме записывают так:

$$-dN/dt = \lambda N \quad (1.1),$$

где N — число имеющихся радиоактивных ядер; λ — константа, характеризующая неустойчивость ядер данного радионуклида и называемая постоянной радиоактивного распада; $-dN/dt$ — скорость распада (минус указывает на уменьшение числа ядер во времени).

Таким образом,

закон радиоактивного распада отражает скорость радиоактивного распада ядер строго пропорционален числу этих ядер, а постоянная распада характеризует вероятность этого распада в единицу времени.

Интегрирование (1) при условии $t = 0, N = N_0$ приводит к выражению

$$N = N_0 e^{-\lambda t} \quad (1.2).$$

Активность радионуклида: это отношение числа ядерных превращений радионуклида dN , происходящих за интервал времени dt .

Скорость радиоактивного распада dN/dt называют **абсолютной активностью** A препарата:

$$A = dN/dt \quad (1.3),$$

где A (число ядерных превращений) определена как положительная величина (нет знака «-»), соответствующая убыли наличного числа ядер.

В практической работе абсолютная активность препаратов, как правило, не определяется непосредственно. Измерительные приборы обычно дают величину, пропорциональную A ; эту величину называют регистрируемой активностью I .



Термины в фармакопеи:

Активность радиоактивного вещества (Activity of radioactive material)

Активность молярная (Activity, molar) — для определённого изотопа: активность соединения (A), отнесённая к его количеству в молях (n).

Обозначается: $A_m = A/n$.

Активность объемная (Activity, concentration, Volume activity) — отношение активности (A) радионуклида в препарате (образце) к объёму (V) препарата (образца). **Обозначается:** $A_v = A/V$.

Активность удельная (Activity, specific) — для определённого изотопа или смеси изотопов: активность вещества (A), отнесённая к его массе (m).

Обозначается: $A = A/m$.

Таким образом,

$$A = I/K_p \quad (1.4),$$

где K_p — коэффициент пропорциональности, который мы будем называть коэффициентом регистрации.

Регистрируемая активность I выражается, например, числом электрических импульсов в единицу времени (имп/с), соответствующих регистрации прибором ядерных частиц или квантов [1.5].



Термины в фармакопеи:

Постоянная радиоактивного распада (Decay constant) радионуклида: вероятность распада его ядра в единицу времени связана с периодом полураспада соотношением:

$$\lambda = \frac{\ln 2}{T_{1/2}} \approx \frac{0.693}{T_{1/2}} \quad (5)$$

Активность радионуклида убывает со временем по экспоненциальному закону:

$$A_t = A_0 \times e^{-\lambda t} = A_0 \times e^{-\frac{0.693}{T_{1/2}} t} \quad (6),$$

где A_t и A_0 – активности в момент времени t и 0 .

Пример на закрепление материала по разделу 1.1.

Сколько у человека крови?

В кровь человека ввели небольшое количество раствора, содержащего ^{24}Na активностью $A = 300$ Бк. Активность $1,0 \text{ см}^3$ крови, взятой через 30 часов, составила $0,015$ Бк. **Найти объём крови человека.** Период полураспада $^{24}\text{Na} = 15$ часов.

Закон радиоактивного распада

$$dN = -\lambda N dt$$

Постоянная распада λ характеризует вероятность распада атомного ядра в единицу времени.

число частиц $N(t) = N_0 e^{-\lambda t}$

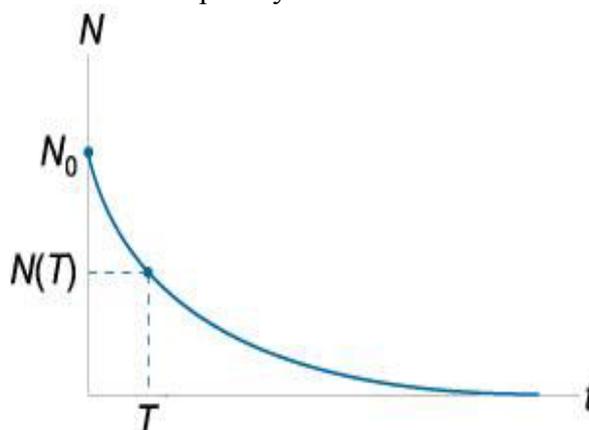
период полураспада $T_{1/2} = \ln 2 / \lambda$

активность $A(t) = \lambda N(t) = A_0 e^{-\ln 2 t / T_{1/2}}$

$$\frac{A(t)/V}{1 \text{ см}^3} = \frac{A_0/V}{V} 2^{-\frac{t}{T_{1/2}}}$$

$$\frac{0,015 \text{ Бк}}{1 \text{ см}^3} = \frac{300 \text{ Бк}}{V} 2^{-\frac{30}{15}}$$

$V = 5000 \text{ см}^3$ – объём циркулирующей крови у человека



Напомним (Приложение 2 (П2)):

Беккерель – единица измерения активности радиоактивного источника (СИ). Один беккерель определяется как активность источника, в котором за одну секунду происходит в среднем один радиоактивный распад.

Бк = с⁻¹.

Грэй — единица поглощенной дозы излучения в системе СИ. Единица названа в честь британского учёного Льюиса Грэя в 1975 году.

1 Гр = поглощенной дозе излучения, при которой облученному веществу массой 1 кг передается энергия ионизирующего излучения 1 Дж.

1 Гр = 1 Дж/кг = 100 рад.

Рад — внесистемная единица дозы излучения, поглощенной веществом. 1 рад = доза радиации на 1 кг массы тела, эквивалентная энергии в 0.01 джоуля.

1 рад = 0,01 Гр

Зиверт — единица эквивалентной дозы излучения в системе СИ. Единица названа в честь шведского учёного Рольфа Зиверта.

1 Зв = эквивалентная доза излучения, при которой: -поглощенная доза излучения равна 1 грэю; и -коэффициент качества излучений равен 1.

1 Зв = 1 Дж/кг = 100 бэр.

Кюри (русское обозначение: **Ки**; международное: **Сi**) — внесистемная единица измерения активности радионуклида.

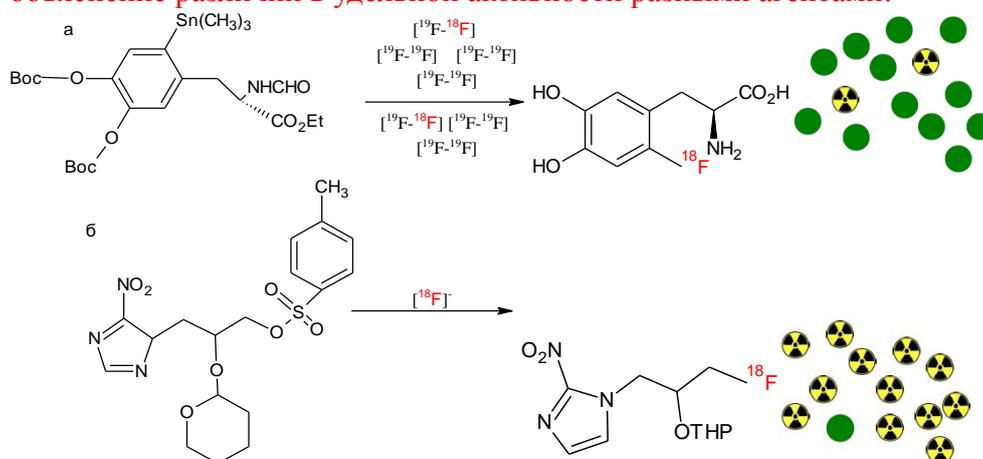
1 Ки = 3,7 · 10¹⁰ Бк (точно),

1 Бк ≈ 2,7027 · 10⁻¹¹ Ки.

Закрепление материала по разделу 1.1.1



1. Напишите выражение абсолютной активности (A) радиоактивного вещества. Укажите единицы измерения и обоснуйте принятую величину A как положительную.
2. Поясните физический смысл молярной, объёмной и удельной активностей, их размерность. Почему в фармакопейном анализе используют данные величины?
3. Исходная активность РН составляет а). $37 \cdot 10^9$ Бк, б). $50 \cdot 10^9$ Бк, в). $47 \cdot 10^9$ Бк, г). $23 \cdot 10^9$ Бк. Какое значение активности будет через а). 6 часов, если $T_{1/2} = 13$ ч?
4. Приведены две схемы реакции мечения фтором-18 в циклотроне: а. газовая мишень $^{18}\text{O}_2 + \text{F}_2$ (0.5-1%) б. в виде F^- в водной мишени циклотрона. В каком случае наблюдается высокая удельная активность? Дайте объяснение различий в удельной активности разными агентами.



5а. В радиофармации готовят дозу меченого I-123 РФП (период полувыведения 12 часов) для клиники. Если 10 мКи нужно ввести в 13:00, сколько активности нужно ввести в шприц в 7 утра?

Решение: $A = A_0 \cdot e^{-0,693 \cdot t / T_{1/2}}$, таким образом, $10 = A_0 \cdot e^{-0,693 \cdot 6 \text{ ч} / 12 \text{ ч}}$
 $A_0 = 10 / e^{-0,693 \cdot 6 \text{ ч} / 12 \text{ ч}} = 10 / 0,707 = 14,1$ мКи.

5б. Персонал клиники ядерной медицины тестировал своё оборудование с источником кобальта-57 (270 дней период полураспада), который был откалиброван для содержания 200 МБк на 1 января этого года (2022г). Сколько активности осталось на 1 сентября (243 дня)?

$A = A_0 \cdot e^{-0,693 \cdot t / T_{1/2}}$, таким образом, $A = 200 \cdot e^{-0,693 \cdot 243 \text{ дня} / 270 \text{ дней}} = 200 \times 0,536 = 107$ МБк.

5в. Персонал клиники ядерной медицины тестировал своё оборудование с источником фтора-18 (190 минут период полураспада), который был откалиброван для содержания 183 МБк на 1 февраля этого года (2022г). Сколько активности осталось на 1 сентября (210 дня)?

5г. Персонал клиники ядерной медицины тестировал своё оборудование с источником водорода-3 (12,4 лет период полураспада), который был откалиброван для содержания 156 МБк на 3 марта этого года. Сколько активности осталось на 1 декабря (271 день)?

5д. В горах, на высоте 4500 м эквивалентная доза облучения 3 мЗв/год, а на вершине Эвереста 8 бэр/год. Где эквивалентная доза выше?

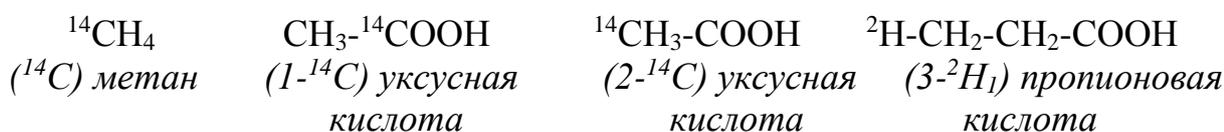
1.1.2. Меченые соединения

Меченые соединения – химические соединения, в которых атомы одного или нескольких элементов имеют изотопный состав, отличающийся от природного.

Номенклатура меченых соединений

Два типа изотопно-модифицированных соединений:

1. Изотопно-замещённые (isotopically substituted). Все молекулы соединения содержат в указанных положениях определённый нуклид. Во всех остальных положениях изотопный состав не отличается от природного.



2. Изотопно-меченные (isotopically labeled). Производные изотопно-замещённых, смесь изотопно-немодифицированного соединения с одним или более его изотопно-замещёнными аналогами (таблица 3) [1.4].

Таблица 3. Типы изотопно-меченных соединений

Тип	Написание формулы
Специфично-меченные	$\text{C}\text{H}_3\text{C}[^2\text{H}_3]$ [$1\text{-}^2\text{H}_3$] этан
Селективно-меченные	[$1\text{-}^2\text{H}$] $\text{C}\text{H}_3\text{C}\text{H}_3$ [$1\text{-}^2\text{H}$] этан
Неселективно-меченные	[^2H] $\text{C}\text{H}_3\text{C}\text{H}_3$ [^2H] этан
Равномерно-меченные	[$\text{U}\text{-}^2\text{H}$] $\text{C}\text{H}_3\text{C}\text{H}_3$ [$\text{U}\text{-}^2\text{H}$] этан
Обще-меченные	[$\text{G}\text{-}^2\text{H}$] $\text{C}\text{H}_3\text{C}\text{H}_3$ [$\text{G}\text{-}^2\text{H}$] этан
Изотопно-дефицитные	[def- ^2H] $\text{C}\text{H}_3\text{C}\text{H}_3$ [def- ^2H] этан



Напомним:

Равномерно-меченные соединения (uniformly labeled compounds) – тип селективно-меченных соединений, в которых к изотопно-немодифицированному соединению добавлена смесь изотопно-замещённых соединений в эквимольных количествах «U».

Обще-меченные соединения (generally labeled compounds) – меченые соединения, в которых имеется случайное (то есть неоднородное и неопределённое) распределение изотопных меток в различных положениях. В таких соединениях многие потенциальные положения молекулы не содержат изотопных меток «G».

Изотопно-меченое соединение называется **изотопно-дефицитным**, когда содержание одного или нескольких нуклидов меньше природного, обозначается «*def*».

Закрепление материала по разделу 1.1.2.



1. Напишите названия изотопно-замещённых соединений:

1. ^{14}C CH₃CH₃, 2. CH₃-CH₂-CH₂- ^{14}C COOH, 3. ^{14}C CH₃-CH₂-COOH

4. ^2H -CH₂-CH₂-CH₂-COOH

2. Напишите формулы и поясните символы в квадратных скобках:

[*def* ^{13}C] хлороформ, [U- ^{14}C] пропионовая кислота, [^{13}C] бутановая кислота, [2,3- ^{14}C] масляная кислота.

1.2. Общие принципы действия приборов для визуализации и получение радионуклидов

Радионуклидная диагностика позволяет получать динамическое изображение органов, и оценивать их функциональные изменения на тканевом и клеточном уровнях. Характер распределения РФП в организме определяется способами его введения, интенсивностью кровотока, объёмом циркулирующей крови, типом метаболического процесса. К методам радионуклидной медицины относится функциональная *in vivo* (сцинтиграфия, одно- и двухфотонная эмиссионная томография и лабораторная *in vitro* диагностика (радиоиммунологическое исследование) [1.1].

1.2.1. Виды медицинской визуализации

Для диагностики с использованием РФП применяют три основных метода:

- **Сцинтиграфия** – метод радионуклидного исследования внутренних органов, основанный на визуализации с помощью сцинтилляционной гамма-камеры распределения, введённого в организм.
- **Однофотонная эмиссионная томография (ОФЭКТ)** (используются гамма-испускающие нуклиды).

- **Позитронная эмиссионная томография (ПЭТ)** (позитроны при аннигиляции дают два фотона).

В настоящее время наиболее часто используемыми методами в диагностики являются ПЭТ и ОФЭКТ (Рисунок 3).

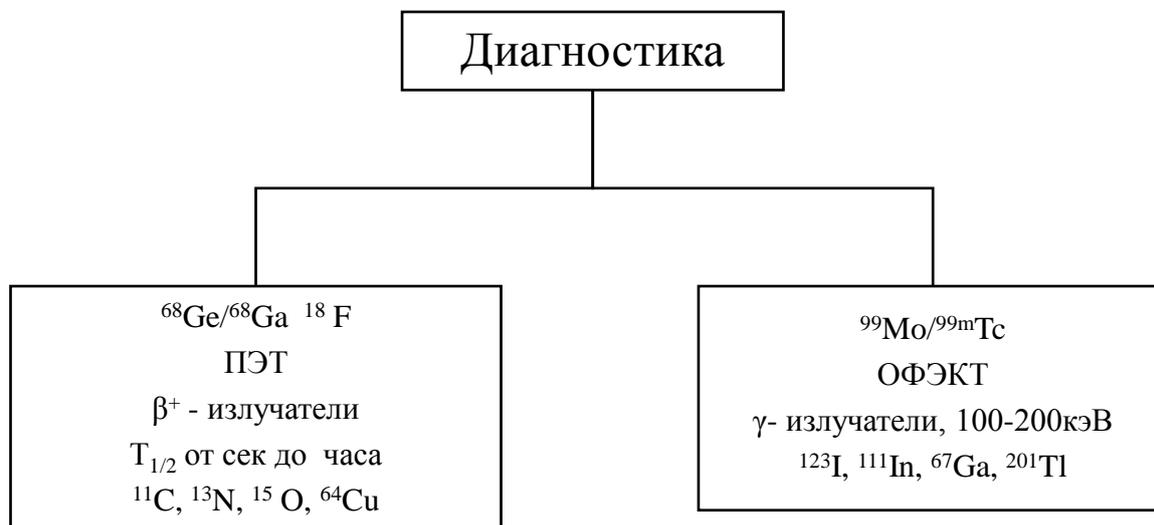


Рисунок 3. Радионуклиды, применяемые в диагностики

В таблице 4 более подробно представлены характеристики РН ^{99m}Tc и ¹⁸F.

Таблица 4. Примеры радионуклидов, являющихся лидерами в использовании в ядерной медицине (в диагностике)

Радионуклид	^{99m} Tc	¹⁸ F
T _{1/2}	6ч	1,8ч
Тип распада	ИП	Бета ⁺
Энергия гамма-квантов	140кэВ (удобно для регистрации)	511кэВ
Получение	Изотопный генератор	Циклотрон
Образуется из	⁹⁹ Mo не сразу распадается на ⁹⁹ Tc, а часть образует метастабильное состояние	¹⁸ O (облучение его протонами)

В радионуклидной терапии визуализацию органов осуществляют путем сканирования и сцинтиграфии.

Сцинтиграфия, ОФЭКТ, ПЭТ

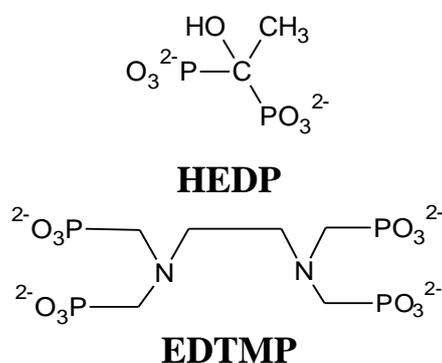
Пациенту при **сцинтиграфии** вводят радиоиндикатор (РФИ) — препарат, состоящий из молекулы-вектора (рисунок 2) и радиоактивного маркера (радиоактивной меткой, радионуклида). Молекула-вектор поглощается

определённой структурой организма (орган, ткань, жидкость). Радиоактивная метка служит «передатчиком»: испускает гамма-лучи, которые регистрируются гамма-камерой, например, гамма-излучающими РН: ^{99m}Tc , ^{186}Re , ^{123}I , ^{111}In и др. В качестве молекулы-вектора могут выступать биологически активные вещества (например, лекарственные вещества, такие как гидроксиметилендифосфонат), полимеры и др. а также наноразмерные частицы или контейнеры (ниосомы, липосомы и др.). Для снижения токсичности РН его используют в виде хелатов, координационных соединений, например, EDTMP (этилендиаминтетраметиленфосфонат), либо в виде бисфосфонатов - гидроксиэтилиден-1,1-дифосфоната (рисунок 4) [1.1, 1.6, 1.7, 1.8].

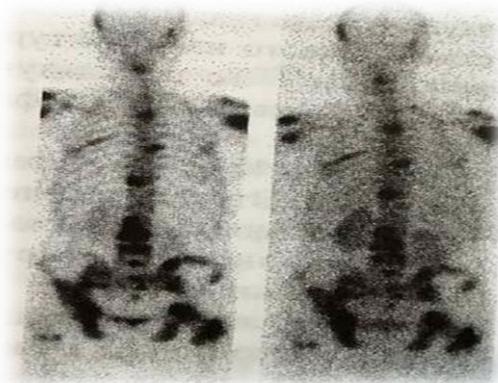
а).



б).



в).



г).

Рисунок 4. Сцинтиграфическая диагностика.

а). Общий вид томографа и гамма-камеры

б). БАВ – гидроксиметилендифосфоната ^{99m}Tc или гидроксиэтилиден-1,1-дифосфоната ^{186}Re ; EDTMP -пример лиганда для РН

в). Визуализация скелета после применения гидроксиметилендифосфоната ^{99m}Tc

г). После применения гидроксиэтилиден-1,1-дифосфоната ^{186}Re (терапия)

Закрепление материала по разделу 1.2.1



1. Какие препараты из класса бисфосфонатов Вы можете предложить в качестве лигандов для нуклидов, предназначенных в сцинтиграфии? Средство к какому органу или ткани обеспечивают бисфосфонаты?

Гамма-камера сцинтилляционная (фиксирующая появление световых вспышек) представляет собой многоканальный коллиматор (Рисунок 5); на выходе каждого из каналов установлены ФЭУ (фотоэлектронные умножители), сигналы которых обрабатывают на компьютере [1.1, 1.6, 1.7].

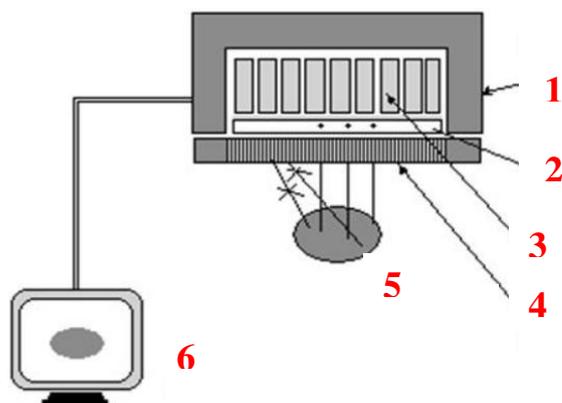


Рисунок 5. Принцип получения сцинтиграммы на гамма-камере
 1—экранирующий корпус;
 2—монокристаллы (NaI);
 3—набор фотоэлектронные умножители (ФЭУ);
 4—многоканальный коллиматор (свинцовый);
 5—объект исследования;
 6—дисплей компьютера

После введения в организм препарата, меченого РН, с помощью гамма-камеры можно получить на экране картину распределения препарата в исследуемом органе, а также наблюдать в динамике процесс его выведения. Гамма-камера предназначена для визуализации и исследования кинетики накопления РФП во внутренних органах и физиологических системах организма пациента. Она регистрирует количество фотонов, испускаемых исследуемым органом, и формирует карту вспышек каждого из них в пространстве, строя изображение органа. Статические изображения отображают данные, полученные в конкретной точке в течение исследования, динамические изображения отображают изменения результатов измерения с течением времени.

К характеристикам гамма-камеры относится полезное поле видения детектора, степень неоднородности поля видения, энергетическое разрешение, пространственное разрешение, нелинейное искажение, быстродействие гамма-камеры. Обычно гамма-камера обеспечивает хорошее пространственное разрешение и высокую скорость визуализации γ -излучения от РФП, введенного в организм пациента.

Гамма-камера состоит из детектора (большого сцинтилляционного кристалла, обычно из NaJ(Tl)), световода, набора ФЭУ, сменных свинцовых многоканальных коллиматоров и блока аналоговых электронных устройств, обеспечивающих определение координат и амплитуд сигналов, компьютера и консоли оператора (Рисунок 5). Система для диагностики всего тела требует наличия подвижного детектора, который проходит вдоль тела пациента, либо подвижного стола, который движется под неподвижным детектором.

Во избежание погрешностей, приносимых излучением от посторонних источников, детектор помещают в защитный кожух, выполненный из свинца или его сплавов. Пространство, с которого на детектор поступает излучение, ограничивается и формируется сменными диафрагмами (коллиматорами) из свинца, которые имеют разную форму в зависимости от типа исследования. Толщина свинцовой защиты зависит от применяемых изотопов. Излучение должно ослабляться защитой в 1000 раз. Для излучения с энергией 140 кэВ достаточно свинцовой защиты толщиной 10 мм, а для энергии 500 кэВ необходимо 50 мм.

Поступающие через отверстия в коллиматоре γ -кванты от РФП, распределенного в теле пациента, возбуждают в кристалле световые вспышки — сцинтилляции. ФЭУ преобразуют фотоны видимого излучения в импульс тока, который регистрируется спектрометрической аппаратурой. Амплитуда импульса пропорциональна поглощённой в сцинтилляторе энергии γ -кванта, поэтому возможно отделение от фона вспышек, вызванных γ -квантами с энергией, характерной для используемого маркера [1.1, 1.6, 1.7].

Эмиссионная компьютерная томография, в отличие от сцинтиграфии заключается в построении трёхмерных изображений скоплений РФП и, следовательно, биологических объектов, которые они декорируют.

Эмиссионная томография позволяет визуализировать протекание биологических процессов *in vivo*. Она реализуется путём интеграции двух методик: кинетического варианта метода меченых атомов и компьютерной томографии. Анализ кинетики накопления и выведения молекулярного зонда, в

качестве которого используется меченное радионуклидом БАВ, проводится в рамках математических моделей, описывающих динамику перераспределения РФП при его вовлечении в биологический процесс.

Томография – позитронная эмиссионная томография (ПЭТ) и однофотонная эмиссионная томография (ОФЭКТ), различаются по типу радиоизотопа: в **ОФЭКТ** исследованиях используются **РФП, меченные изотопом**, являющимся **источником γ -излучения**, а в ПЭТ — **β^+ -излучения**.

Принцип ПЭТ

Используются ядра ультра-короткоживущих изотопов, в которых количество протонов превышает количество нейтронов. При переходе ядра в устойчивое состояние ($z^A X \rightarrow z_{-1}^A Y + \beta^+$) излучается позитрон ($p \rightarrow n + \beta^+$), свободный пробег которого заканчивается столкновением с электроном и последующей **аннигиляцией**. Принцип ПЭТ заключается в одновременной регистрации двух γ квантов, образованных при аннигиляции позитрона и электрона ткани, разлетающихся под углом 180° с энергией 511 кэВ (рисунок 6).

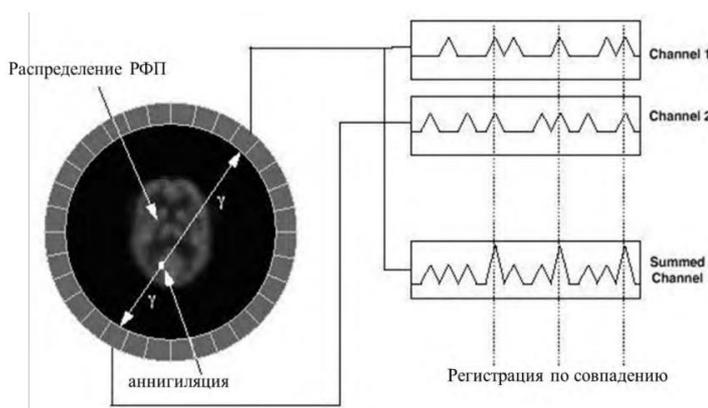


Рисунок 6. Принцип работы ПЭТ

Гамма-кванты регистрируются с помощью системы парных детекторов (кристаллов), расположенных по кольцу томографа. Если два детектора одновременно зарегистрируют сигнал (так называемое “совпадение”), то можно утверждать, что точка аннигиляции (источник излучения) находится на линии, соединяющей детекторы (рисунок 7) [1.2, 1.9].

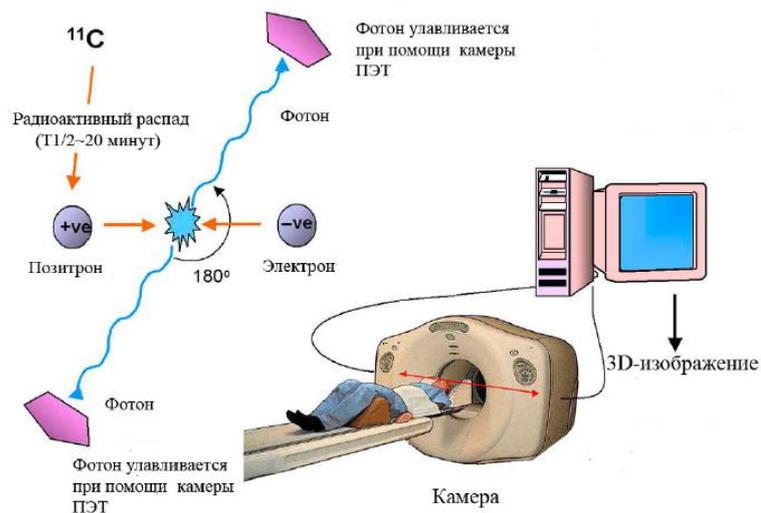


Рисунок 7. Схематическое изображение работы ПЭТ

Основные этапы получения РФП (радиофармпрепаратов) для ПЭТ

1. Получение радионуклида (циклотрон)
2. Синтез РФП в горячей камере
3. Очистка методом ТФЭ или ВЭЖХ
4. Контроль качества РФП
5. Получение стерильной инъекционной формы
6. Дозирование или транспортировка (для некоторых возможна).

1.2.2. Получение радиоактивных изотопов

Циклотронные радионуклиды (^{67}Ga , ^{123}I , ^{111}In , ^{201}Tl , ^{199}Tl , ^{15}O , ^{18}F , ^{13}N) производят на циклотроне бомбардировкой мишени α -частицами, протонами или дейтронами (рисунок 8). Эти изотопы распадаются в основном путём электронного захвата с испусканием γ -излучения, которое является оптимальным для проведения радиодиагностических исследований. Недостатком таких радионуклидов является высокая стоимость их производства [1.4].

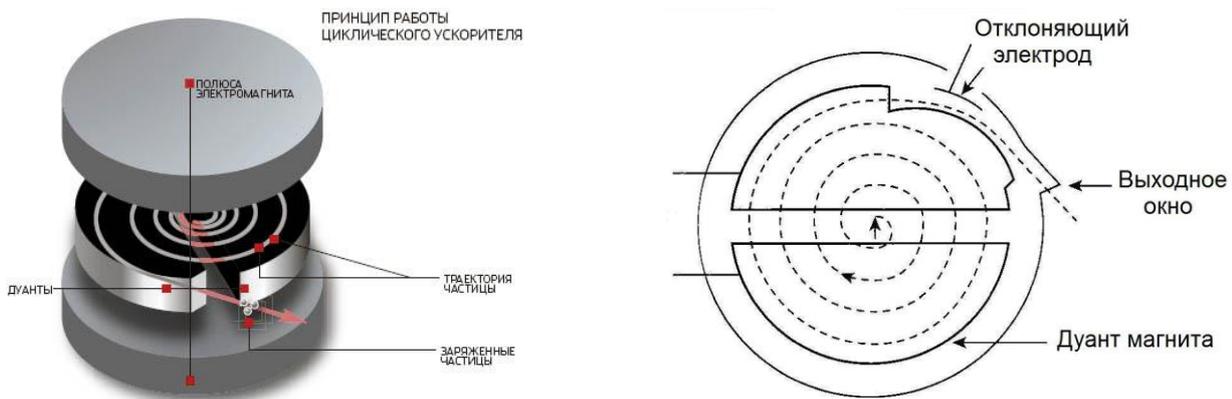


Рисунок 8. Схематическое изображение циклотрона

Реакторные нуклиды (^{131}I , ^{133}Xe) производят, либо помещая мишень из стабильного вещества в нейтронный канал реактора, либо выделяя продукты распада из ОЯТ (отработанное ядерное топливо) или урановых мишеней. Эти нуклиды обычно β -излучатели, обладают довольно высокой радиотоксичностью, поэтому реакторные радионуклиды непопулярны в ядерной диагностике.

Генераторные радионуклиды ($^{99\text{m}}\text{Tc}$, $^{113\text{m}}\text{In}$, $^{81\text{m}}\text{Kr}$) являются короткоживущими и образуются из изотопов с длительным периодом полураспада, помещённых в свинцовый контейнер (генератор). Преимуществом использования генераторов является возможность их транспортировки на большие расстояния с последующим выделением дочернего нуклида непосредственно в диагностической лаборатории.

Закрепление материала по разделу 1.2.



1. Покажите общее в принципах диагностики и приборах для сцинтиграфии, ОФЭКТ и ПЭТ анализа.
2. Пользуясь интернет-ресурсами и рекомендованной литературой укажите РН, РФП для диагностики ряда заболеваний методом ПЭТ и ОФЭКТ:
 - а. рак молочной железы;
 - б. рак простаты;
 - в. заболевания печени;
 - г. миеланомы.

1.3. Получение и свойства основных РН и РФП для ПЭТ и ОФЭКТ

Основные фармакопейные требования к РФП для использования в ПЭТ и ОФЭКТ изложены в разделе 4.

РФП для ПЭТ должен удовлетворять следующим требованиям [1.10]:

1. Иметь высокие параметры качества, а именно высокую радиохимическую чистоту (РХЧ), высокую химическую чистоту, которая определяется содержанием предшественника, межфазного катализатора, органического растворителя, и других примесей;
2. Раствор РФП должен быть изотоничным, стерильным, апиrogenным с низким содержанием эндотоксинов;
3. Общее время получения РФП, включающее транспорт РН в «горячую камеру», процедуру синтеза и очистки препарата, а также контроль качества, не должно превышать трех периодов полураспада РН; синтез должен состоять не более чем из двух стадий (желательно), а методы очистки должны быть эффективными и экспрессными одновременно;
4. Возможность автоматизации всех этапов синтеза для работы с высоким уровнем активности для получения стабильного и воспроизводимого радиохимического выхода.

Экстремально высокое стехиометрическое отношение ($>10^4$) концентрации предшественника (субстрата) и радиоактивного нуклида (например, фтор-18) в «безносительных» (нано- и пикомолярных) количествах характерно для реакций псевдопервого порядка, протекающих с высокими скоростями:

$$r = k[A][B] = k'[A] \quad (1.7),$$

где r – скорость реакции, а $[A]$ и $[B]$ количества радиоизотопа фтор-18 и субстрата, соответственно.

Поэтому реакции получения соединений, меченных «безносительным» фтор-18, протекают намного быстрее, чем реакции получения их «холодных» аналогов. При использовании микрофлюидных реакторов, систем капиллярных каналов с большой площадью поверхности, реакции получения

радиофторированных соединений протекают в течение нескольких секунд практически без нагрева.

Радионуклиды ^{15}O , ^{13}N , ^{11}C , ^{18}F , получают в циклотронах. Свойства приведены в таблице 5. Получение и свойства изотопа ^{68}Ga , генерируемые в изотопном реакторе будут рассмотрены в другом разделе.

Таблица 5. Характеристика РН, используемых в ПЭТ

Радионуклид	^{15}O	^{13}N	^{11}C	^{18}F	^{68}Ga
T_{1/2}	2.04	9.96	20.39	109.77	67.71
Тип распада	β^+ (99.9%), Е-захват (0.1%)	β^+ (99.8%), Е-захват (0.2%)	β^+ (99.9%), Е-захват (0.2%)	β^+ (96.9%), Е-захват (3.1%)	β^+ (90.0%), Е-захват (10%)
Макс. энергия β^+, МэВ	1.70	1.20	0.96	0.64	1.89
Макс. Пробег, мышца, мм	8.20	5.40	4.10	2.39	9.30
Ядерная реакция	$^{14}\text{N}(d,n)^{15}\text{O}$	$^{16}\text{O}(p,\alpha)^{13}\text{N}$	$^{14}\text{N}(p,\alpha)^{11}\text{C}$	$^{18}\text{O}(p,n)^{18}\text{F}$	$^{68}\text{Ge} \rightarrow ^{68}\text{Ga}$
Метод получения	Циклотрон				Изотопный генератор

*Е-захват – электронный захват ($P^+ + e^- \rightarrow n + \nu_e$) конкурирует с позитронным распадом при разнице между энергетическими уровнями материнского и дочернего атомов более 1.022 МэВ.

Закрепление материала по разделу 1.3



1. Назовите общие требования, предъявляемые к РН и РФП для ПЭТ и ОФЭКТ.
2. Напишите ядерную реакцию для получения изотопов, приведённых в таблице 5.

1.3.1. Короткоживущие изотопы ^{15}O и ^{13}N

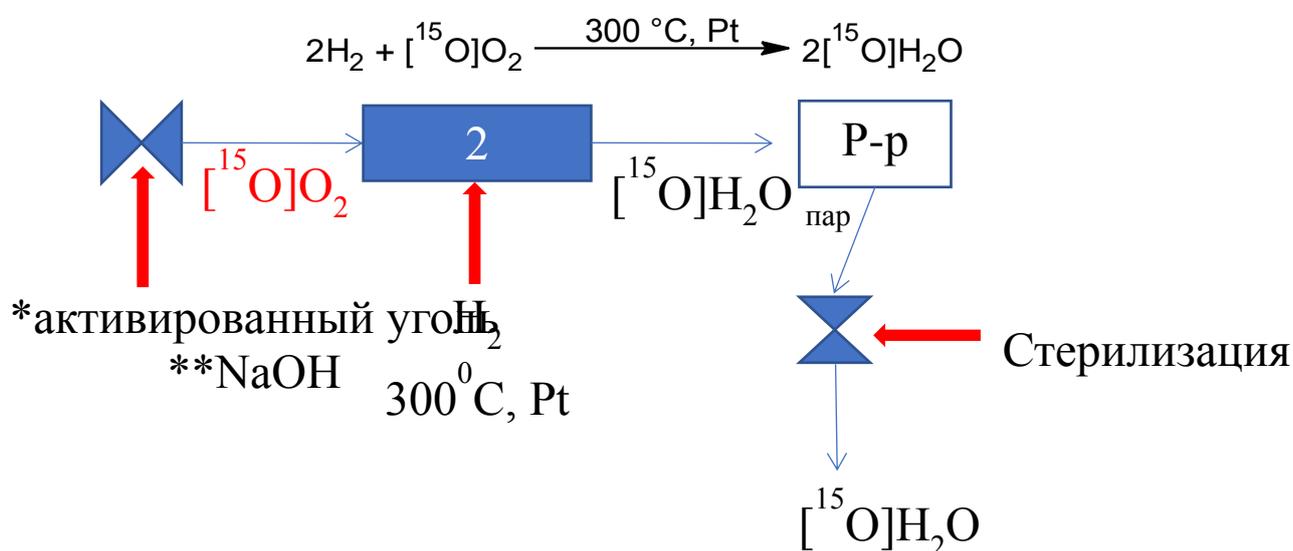
Период полураспада ^{15}O 2,0 мин $E_{\beta^+}(\text{max}) = 1,74$ МэВ и позитронов максимальный пробег в воде: 8 мм, накладывает ограничения на дальнейший синтез веществ и их применение. В таблице 6 представлены характеристики получения кислорода-15.

Таблица 6. Получение РН кислорода-15

Ядерная реакция	Тип мишени	Облучаемый материал	Химическая форма стабилизации дочернего радионуклида
$^{14}\text{N}(\text{d},\text{n})^{15}\text{O}$	газовая	$\text{N}_2+1-2\%\text{O}_2$	$[\text{O}^{15}]\text{O}_2$
$^{16}\text{O}(\text{p},\text{pn})^{15}\text{O}$	водная	H_2O	$[\text{O}^{15}]\text{H}_2\text{O}$
$^{15}\text{N}(\text{p},\text{n})^{15}\text{O}$	газовая	$\text{N}_2+0,1\%\text{O}_2$	$[\text{O}^{15}]\text{O}_2$

По реакции $^{14}\text{N}(\text{d},\text{n})^{15}\text{O}$ кислород-15 получается в виде газа, но чаще ^{15}O необходим в виде воды, чтобы можно было посмотреть перфузию (например, движение крови).

Поэтому осуществляют синтез $[\text{O}^{15}]\text{H}_2\text{O}$ из $[\text{O}^{15}]\text{O}_2$ по реакции (рисунок 9):



1 – фильтры,
для удаления примесей: ^{13}N и ^{11}C ;
2 – стеклянная печь.

Рисунок 9. Иллюстрация высокотемпературного синтеза $[\text{O}^{15}]\text{H}_2\text{O}$ в стеклянной печи с Pt

Общая схема получения $[\text{O}^{15}]\text{H}_2\text{O}$ в циклотроне представлена ниже рисунком 10. Циклотронная мишень выгружается и перезагружается шприцем объемом 200 мл, приводимым в движение пневматическим цилиндром. Ловушка, охлаждаемая вихревой трубкой, задерживает воду, пар. Шестипортовый клапан V1 переключает ловушку между шприцем-мишенью и линией доставки гелия. Электрический ток, приложенный к ловушке повторно испаряет воду для доставки в потоке гелия.

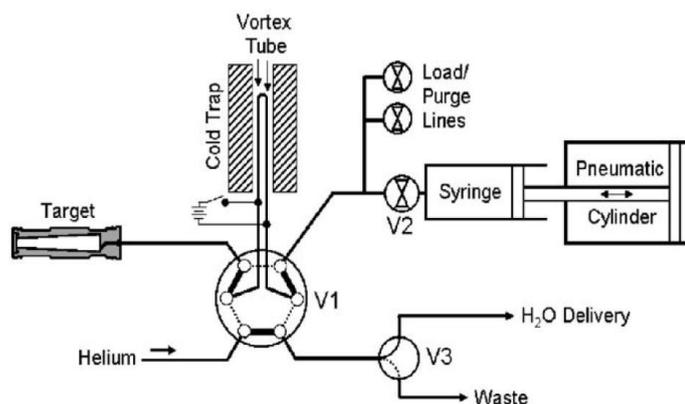


Рисунок 10. Схема системы производства и разделения $[^{15}\text{O}]$ воды в низкоэнергетическом протон циклотроне [1.11]

$[^{15}\text{O}]\text{H}_2\text{O}_2$ может быть получено также по схемам, приведённым ниже (рисунок 11):

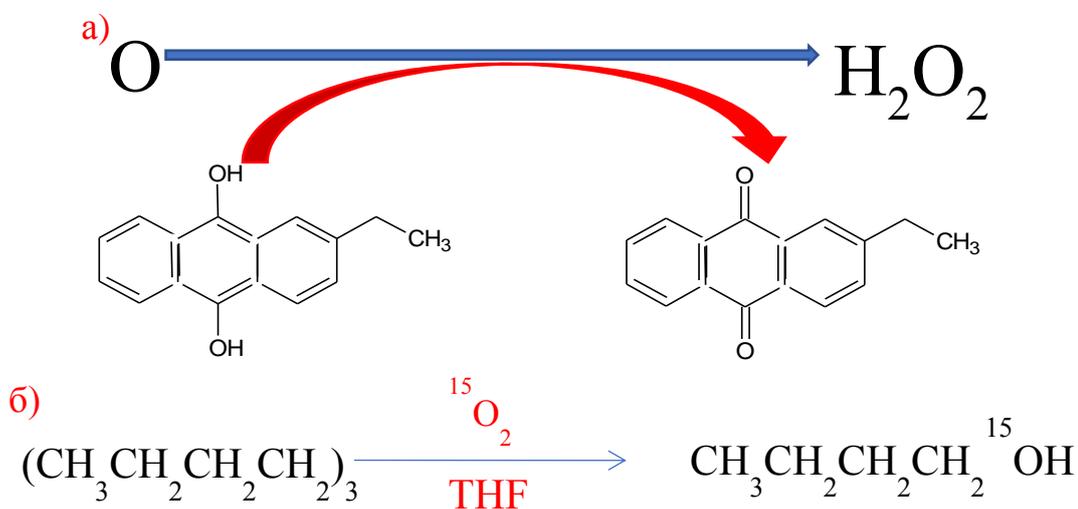


Рисунок 11. Синтез а). $[^{15}\text{O}]\text{H}_2\text{O}_2$, б). $[^{15}\text{O}]$ бутанола

Закрепление материала по разделу 1.3.1



1. Обоснуйте какой метод синтеза РН будет оптимальный и при каких условиях.
2. Приведите примеры РФП с ^{15}O . Укажите метод синтеза.

Для радионуклида ^{13}N , характеризующимся периодом полураспада 10 мин, $E_{\beta^+}(\text{max}) = 1,2$ МэВ, максимальный пробег позитронов в воде: 5,4 мм, способы синтеза осложняются необходимостью стабилизации восстановленной и «оксоионной» форм (таблица 7).

Таблица 7. Получение азота-13

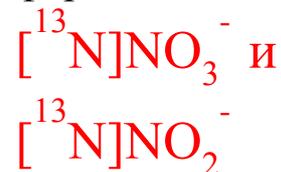
Ядерная реакция	Порог реакции, МэВ	Максимальное сечение, мбарн	Природное содержание исходного изотопа
$^{12}\text{C}(\text{d},\text{n})^{13}\text{N}$	0,3	150	98,89 %
$^{16}\text{O}(\text{p},\alpha)^{13}\text{N}$	5,5	19	99,76 %
$^{14}\text{N}(\text{p},\text{pn})^{13}\text{N}$	8,9	44	99,63 %
$^{13}\text{C}(\text{p},\text{n})^{13}\text{N}$	3,2	211	Обогащённый

Первичная форма стабилизации (восстановленная форма):



Длительное облучение

Радиологическое окисление. оксоанионные формы:



Существует два способа повышения выхода восстановленной формы $[^{13}\text{N}]\text{NH}_4^+$:

1. Химическое восстановление.

Получение смеси окисленных и восстановленных форм, пропусканием облучённого раствора в присутствии NaOH через сплав Дебарда [Cu 50%, Al 45%, Zn 5%]. Недостатками данного процесса являются дополнительная стадия и период полураспада короткий.

$[^{13}\text{N}]\text{NH}_3$ отгоняют в токе гелия, сложный синтез в специальном модуле.

2. Прямой ядерно-химический метод.

Добавление в воду этанола, водорода или метана, способствующие восстановительной среде и повышающим выход $[^{13}\text{N}]\text{NH}_4^+$. $[^{13}\text{N}]\text{NH}_4^+$ генерируется в мишени циклотрона.

При выборе способа производства РН в мишени циклотрона, необходимо учитывать то, что один и тот же радионуклид можно получить в результате различных ядерных реакций. Оптимальной реакцией не всегда является та, которая протекает с наибольшим теоретическим выходом (высоким сечением и др).

Важное значение имеют:

✓ стоимость и доступность сырья (для обеспечения радионуклидной чистоты может потребоваться обогащение элемента по одному из его стабильных изотопов)

✓ сопутствующие радионуклиды, образующиеся в мишени

✓ физические, химические и механические свойства мишени (в частности, в связи с интенсивным тепловыделением в мишени)

сложность и стоимость радиохимических операций для выделения радионуклида [1.4].

Закрепление материала по размеру 1.3.1



1. Выберите оптимальный метод синтеза РН азота-13.
2. Пользуясь интернет ресурсами приведите примеры РФП с ^{13}N . Укажите метод синтеза.
3. Какие существуют способы повышения выхода восстановленной формы $[^{13}\text{N}]\text{NH}_4^+$? Приведите уравнения реакций.

1.3.2. РФП на основе радионуклида ^{11}C

Углерод-11 (20,4 мин) в виде $[^{11}\text{C}]$ -ацетата используется для количественной оценки окислительного метаболизма. Данная метка полезна в оценке метаболического состояния сердца. $[^{11}\text{C}]$ -Карфентанил используется для идентификации мест связывания опиатных веществ в головном мозге. $[^{11}\text{C}]$ -Кокаин быстро накапливается, и временная диаграмма данного процесса коррелирует с временной моделью кокаинового «кайфа». ПЭТ также используется для исследования биологических эффектов кокаина. У лиц, хронически злоупотребляющих кокаином, снижается метаболизм допамина. 6- $[^{18}\text{F}]$ -Фтор-L-ДОПА- $[^{11}\text{C}]$ -тирозин используется для исследования метаболизма белков.

Меченные ^{11}C РФП нашли следующие применения: 1- $[^{11}\text{C}]$ -аланин – определение скорости синтеза белка; 5-метил- $[^{11}\text{C}]$ -азидотимидин – определение скорости синтеза ДНК; 1-аминоэтил- $[^{11}\text{C}]$ -аминоэтил-5-гидрокситриптамиин – визуализация поражений легких на ранних стадиях; 1-

^{11}C]-путресцин – визуализация злокачественных опухолей; 1- ^{11}C]-уксусная кислота – определение скорости окислительного метаболизма карбоновых кислот; 1- ^{11}C]-пировиноградная кислота – визуализация зон гипоксии в головном мозге; 3- ^{11}C]-пировиноградная кислота – исследование метаболизма в миокарде; 1- ^{11}C]-глюкоза – определение скорости метаболизма глюкозы.

^{11}C]-метионин используется для оценки потребления аминокислоты и синтеза белка, являясь индикатором жизнеспособности опухоли. N-метилспироперонал (N-метилспироперидол) связывает допаминэргические D_2 рецепторы. ^{11}C]-N-метилспироперонал применяется для исследования нейрхимического влияния различных веществ на допаминэргическую систему, ^{11}C]-раклоприд – для изучения функционирования синапсов. Раклоприд связывает допаминовые D_2 рецепторы и является селективным, обратимым ингибитором D_2 рецепторов [1.1].

Применение неспецифического РФП ^{11}C]-метионина для диагностики опухолей базируется на высоком уровне аминокислотного обмена в активно пролиферирующих клетках злокачественных опухолей. Этот индикатор используется при выявлении новообразований шеи и головы.

В таблице 8 представлены ядерно-физические свойства РН ^{11}C .

Таблица 8. Ядерно-физические свойства ^{11}C

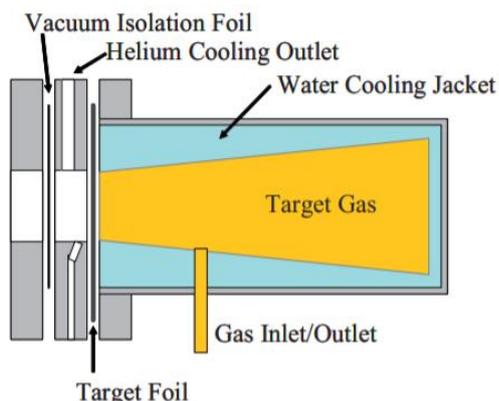
Нуклид	$T_{1/2}$, мин	Ядерная реакция, тип распада	$E_{\max} (\beta^+)$, МэВ	$R_{\max} (\beta^+)$ Биоткань, мм	A_{mol} , ТБк/нмоль $n \cdot 10^{21}$ Бк/моль
^{11}C	20,4	$^{14}\text{N}(\text{p},\alpha)^{11}\text{C}$ β^+ (99,8) EC (0,2)	0,96	4,1 Пробег ткани	0,34

Закрепление материала по разделу 1.3.2



1. Для решения каких биологических целей используются меченные соединения ^{11}C : ^{11}C]-ацетата, ^{11}C]-Карфентанил, ^{11}C]-Кокаин, 6- ^{18}F]-Фтор-L-ДОПА- ^{11}C]-тирозин, 1- ^{11}C]-глюкоза?

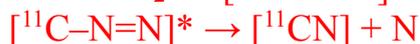
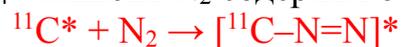
На рисунке 12 представлена схема получения углерода-11.



- Газ под давлением в конусовидной трубе.
- Фольга в мишени охлаждается гелием.
- Производительность газовой мишени зависит от конструкции мишени, объёма мишени, состава газа, материала стенки мишени и давления в мишени.
- Время синтеза ^{11}C -радиотрейсеров не должно превышать три периода полураспада (макс. выход за 20 минут).

Рисунок 12. Схематическое изображение газовой мишени для производства углерода-11

Окисленные и восстановленные формы ^{11}C в виде $^{11}\text{CO}_2$ и $^{11}\text{CH}_4$ имеют большие преимущества в качестве РФП, поскольку дают возможность получения радиотрейсеров - "истинных" аналогов природных субстратов. В общем виде получение прекурсоров $^{11}\text{CO}_2$ (окисленная форма) и $^{11}\text{CH}_4$ (восстановленная форма) можно представить следующим образом:



Другими преимуществами является:

- $T_{1/2} = 20$ мин \Rightarrow малая дозовая нагрузка \Rightarrow можно проводить повторные ПЭТ исследования у одного пациента;

- Доступный материнский радионуклиды (^{14}N) и ядерная реакция с высоким сечением позволяет достаточно недорого получать большие радиоактивности ^{11}C в двух химических формах ($^{11}\text{CO}_2$ или $^{11}\text{CH}_4$) в газовой мишени циклотрона;

- Простая и надёжная технология наработки ^{11}C , минимальный сервис мишени, замена фольги: один раз в 10-20 лет;

Возможность наработки большого числа РФП с помощью стандартных технологий метилирования и карбонилирования;

• Возможность выполнять различные синтезы на одном и том же модуле через короткие промежутки времени [1.4].

Общие схемы получения меченых соединений ^{11}C на примере использования йодистого метила – $[^{11}\text{C}]$ -метилюдида как прекурсора различными методами («сухим» и «мокрым») представлены на рисунке 13.

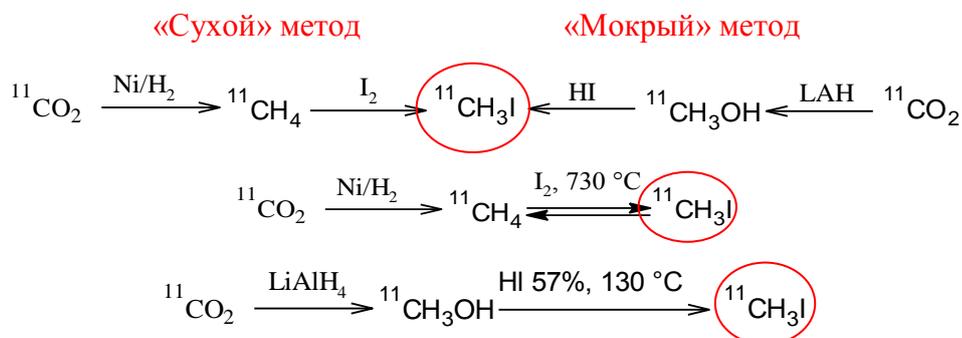


Рисунок 13. Схемы получения меченых соединений ^{11}C

На рисунке 14 приведены схемы синтеза некоторых меченных РФП ^{13}C .

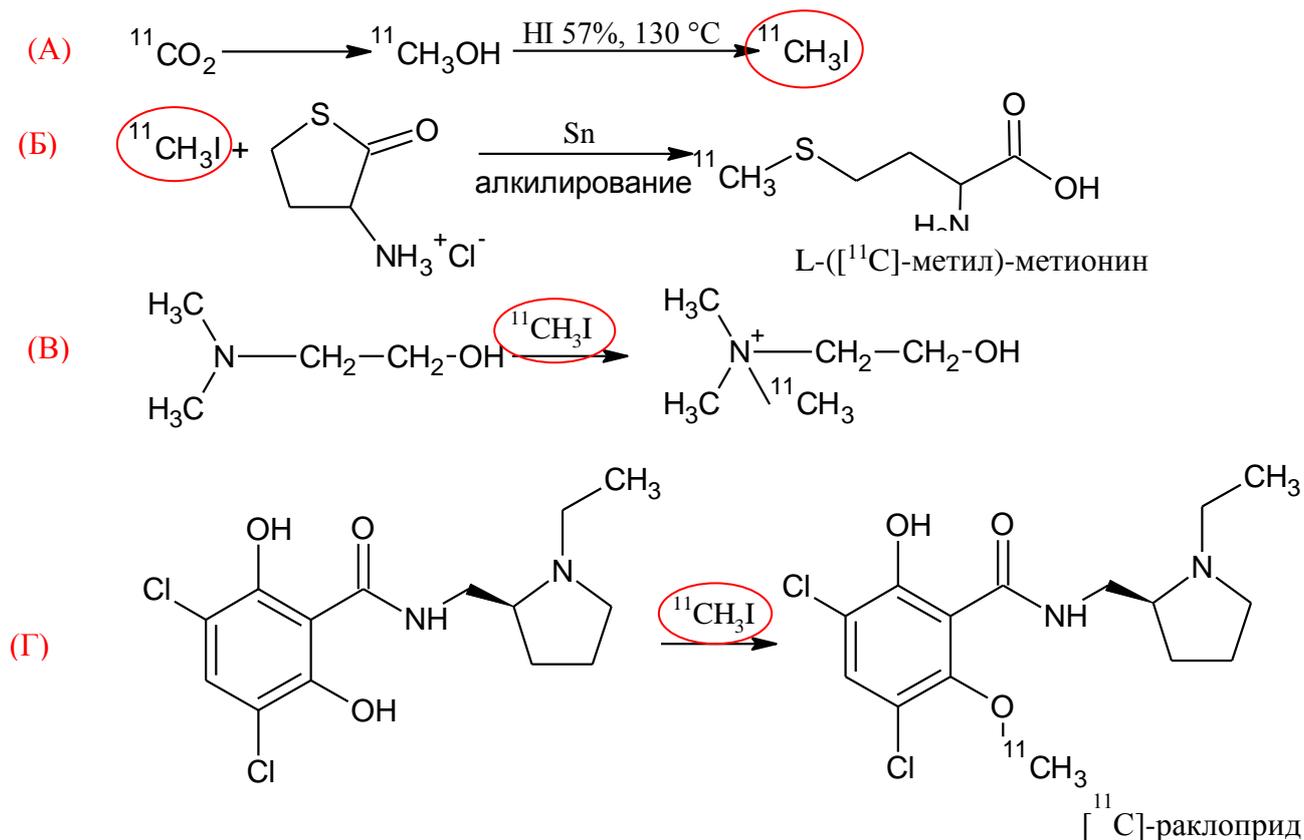
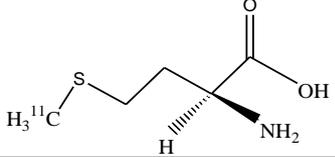
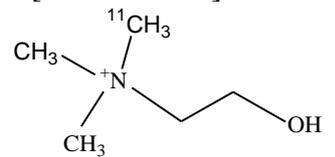
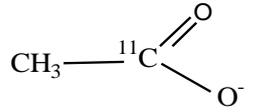
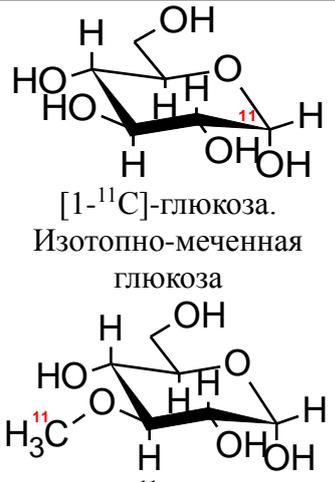


Рисунок 14. Схемы синтеза РФП ^{13}C

Некоторые РФП на основе ^{11}C представлены в таблице 9.

Таблица 9. Важнейшие РФП на основе углерода-11

РФП	Реакция получения	Исследуемый процесс	Диагностическое применение
<p>L-[¹¹C-метил]метионин</p> 	S – метилирование	Транспорт аминокислот	Опухоли мозга и шейного отдела
<p>[N-метил-¹¹C]холин</p> 	N – метилирование	Пролиферация клеток	Опухоли мозга
<p>1-[¹¹C]ацетат</p> 	Карбоксилирование	Окислительный метаболизм в миокарде	Инфаркт миокарда, РПЖ, опухоли гинекологического тракта
<p>[¹¹C]пальмитат</p> <p>C₁₅H₃₁¹¹COO⁻</p>	Карбоксилирование	Энергетический метаболизм миокарда	Жизнеспособность миокарда
 <p>[1-¹¹C]-глюкоза. Изоотно-меченная глюкоза</p> <p>[3-¹¹C]-О-метилглюкоза. Изоотно-меченная 3-О-метил глюкоза</p>	Изоотно и неизотопно введение метки	Энергетический метаболизм миокарда	Кардиология, нейрофизиология, онкология

Метод получения меченных соединений «on line» [1.11]

¹¹C метилирования является вариантом реакций в потоке и заключается в нанесении раствора субстрата (обычно 100—200 мкл) на поверхность сорбента, к которому в токе инертного газа подводят ¹¹C-метилирующий агент, реакция в тонком слое проходит без нагрева и практически мгновенно.

К преимуществам метода по сравнению с классическим (реакция в растворе) следует отнести простоту автоматизации, мягкие условия реакции,

минимальные количества реагентов, сокращение продолжительности синтеза и очистки препарата. Революционные изменения в «on line» технологию внесло использование одноразовых картриджей, заполненных кремнийорганическим обращенно фазным сорбентом С18, для получения и одновременной очистки препарата (рисунок 15).

Синтез [¹¹C] РФП на поверхности сорбента

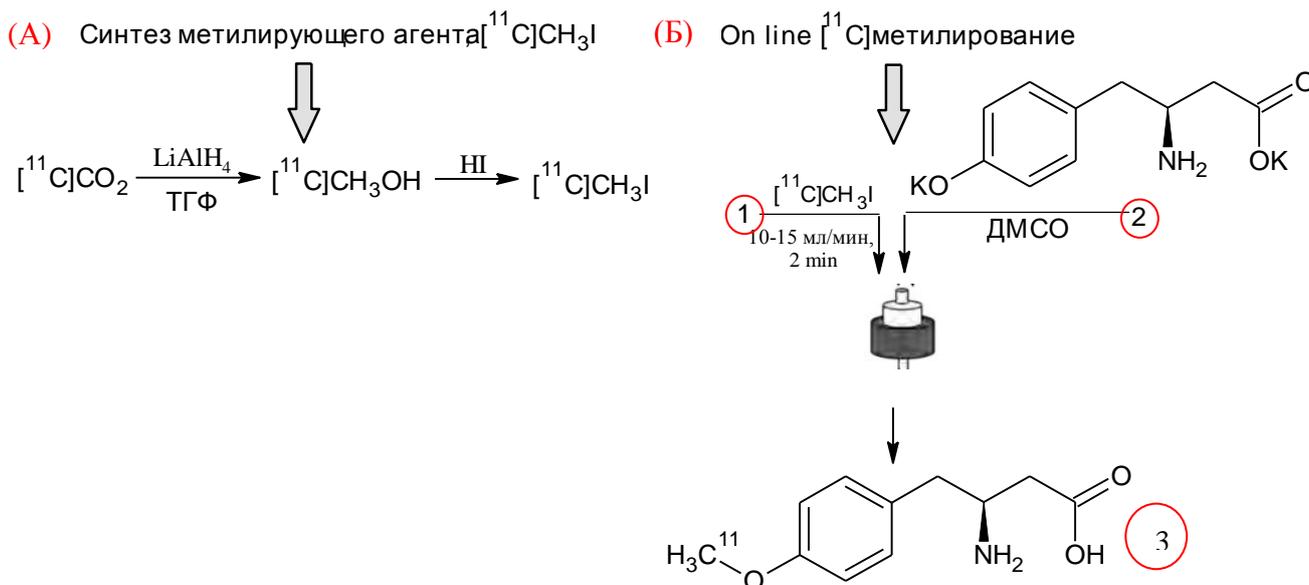


Рисунок 15. Режим «on line» [¹¹C]метилирования в синтезе L- [O¹¹C метил]тирозина

Закрепление материала по разделу 1.3.2.



1. В каких условиях идёт синтез [¹¹C]-метилюдида. Приведите схемы реакций.
2. Приведите примеры РФП с ¹¹C аналогично синтезу [¹¹C]метилирования в синтезе L- [O¹¹C метил]тирозина, используя таблицу 9. Укажите метод синтеза, применение.
3. В чём суть «on line» метода получения меченых соединений? Какие РФП можно получить данным методом, приведите примеры.

1.3.3. Получение РФП на основе ¹⁸F

Фтор является наиболее электроотрицательным элементом, электроотрицательность -4.0 (по Сандерсону). Фтор-18, не являясь элементом-

органогеном, применяется в ПЭТ в качестве изоэлектронного аналога гидроксильной группы (или водорода), благодаря близости Ван-дерваальсовских радиусов. Введение фтора не приводит к существенным нарушениям в геометрии молекулы, однако, влияет на биохимические свойства. **Во-первых**, фторированный аналог глюкозы 2-[^{18}F]фтор-2-дезоксид-глюкоза (^{18}F ФДГ) фосфорилируется гексокиназой, как и сама глюкоза, но дальнейшему метаболизму не подвергается, а остается в клетке в течение ПЭТ исследования, что позволяет измерить концентрацию РФП в ткани. **Во-вторых**, изотоп фтор-18 обладает наибольшим периодом полураспада среди наиболее распространенных ПЭТ-радионуклидов. Это позволяет проводить сложные многостадийные радиохимические синтезы РФП на его основе, изучать длительные биохимические процессы, а также проводить транспортировку полученных препаратов. **В-третьих**, фтор редко входит в состав природных молекул, и в течение радиохимического синтеза ^{18}F -радиотрейсеры практически не разбавляются нерадиоактивным фтором [^{19}F]. Поэтому ^{18}F -соединения можно получить с максимальной удельной активностью (до 104 ГБк/мкмоль), которая имеет решающее значение для использования этих соединений в качестве радиолигандов для рецепторных исследований мозга методом ПЭТ. Кроме того, в современных циклотронах при одновременном облучении двух мишеней фтор-18 получают с высокой активностью (925 ГБк), что позволяет получать много доз препарата в одном радиохимическом синтезе, а также транспортировать РФП, меченные фтором-18 в клиники, не имеющие своего циклотронно-радиохимического комплекса (спутниковая концепция) [1.11].

Высокая реакционная способность **фтора-18** позволяет получать различные классы меченых соединений (радиотрейсеров), и при этом метаболизм большинства меченых фтором-18 молекул блокируется на ранних стадиях. Так, например, получение «истинных» аналогов возможно при введении **фтора-18** в структуру фторсодержащих ЛВ (^{18}F -флюмазенил и др.).

Малый период полураспада радионуклидов позволяет снизить радиационные нагрузки на оператора, медицинский персонал и пациента при проведении единичного исследования, а также проводить повторные исследования.

Получение РН ^{18}F

Замена водорода или гидроксила на ^{18}F приводит к минимальным структурным изменениям исходной молекулы, в частности изменения в радиусах Ван-дер-Ваальса незначительны (таблица 10).

Таблица 10. Сравнение размеров атомов биогенных элементов и фтора

Элемент	Радиус Ван-дер-Ваальса, пм	Ковалентный радиус, пм
H	110	31
C	170	76 sp^3 ; 73 sp^2 ; 69 sp^1
N	155	71
O	142	66
F	135	57

Преимуществом РФП с ^{18}F является удобный способ получения больших активностей ^{18}F -фторида в водной мишени циклотрона при $T_{1/2} = 110$ мин, что позволяет доставку РФП в клиники, не имеющие циклотрона (Рисунок 16).

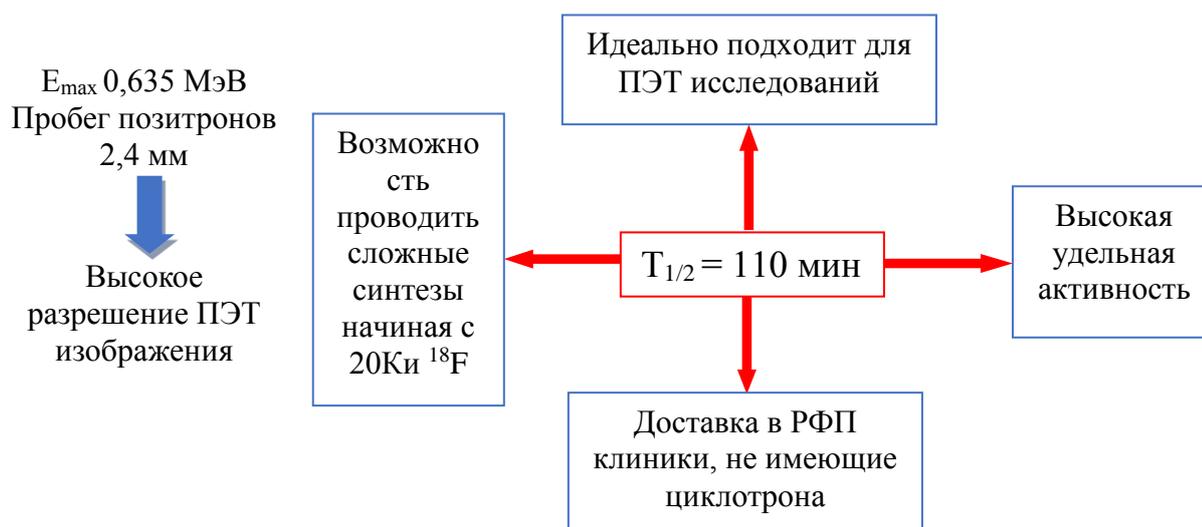


Рисунок 16. Общая характеристика РФП ^{18}F от получения до клиники

При облучение смеси Ne и F пучком дейтронов (ядерная реакция $^{20}\text{Ne}(d, \alpha)^{18}\text{F}$) (содержание ^{20}Ne 90,5%) дейтронами 150 мин (ток 40 мкА) получают до 9

ГБк (330мКи). Производительность газовой фторной мишени ниже (таблица 11).

Изотоп получают в газовой мишени кислорода, обогащённого по ^{18}O (ядерная реакция $^{18}\text{O}(\text{p},\text{n})^{18}\text{F}$), для выделения ^{18}F из мишени необходимо добавление носителя (0,5-1% F_2). Конструкция газовой мишени соответствует мишени для получения ^{11}C , только в качестве газа используют неон и 0,1-0,2% фтора [^{19}F - ^{18}F] (см. рисунок 12).

Наиболее широко применяется метод получения фтора-18 в водной мишени циклотрона; полученный в виде ^{18}F -фторида он используется в реакциях нуклеофильного замещения (таблица 11).

Таблица 11. Получение [^{18}F] F_2

Ядерная реакция	Облучаемый материал	Химическая форма	Носитель	Метод введения метки
$^{20}\text{Ne}(\text{d},\alpha)^{18}\text{F}$	$^{20}\text{Ne} + \text{F}_2$ (0.5-1%)	$^{18}\text{F}_2$	Да	Электрофильное присоединение
$^{18}\text{O}(\text{p},\text{n})^{18}\text{F}$	$^{18}\text{O}_2 + \text{F}_2$ (0.5-1%)	$^{18}\text{F}_2$	Да	
$^{18}\text{O}(\text{p},\text{n})^{18}\text{F}$	H_2^{18}O	^{18}F -фторид	Нет	Нуклеофильное замещение

Мечение. Методы введения фтора-18 в молекулы ЛВ и эндогенных БАВ

Введение метки ^{18}F в состав органических соединений может быть введён как путём реакций электрофильного присоединения, так и нуклеофильного замещения [^{18}F]-фторидом уходящей группы молекулы субстрата. В общем виде схема реакций представлена на рисунке 17. Введение возможно как с носителем, так и без него, для прямого введения метки используют синтоны.



Рисунок 17. Общая схема возможных механизмов мечения ЛВ фтором-18 (Красикова Р.Н., 2013)

Закрепление материала по разделу 1.3.3



1. В каких условиях идёт синтез ^{18}F . Приведите схемы реакций.
2. Приведите примеры РФП с ^{18}F . Укажите метод синтеза, применение.
3. В чём принципиально различие реакций по механизму S_{NAr} , S_{N2} , S_{EAr} ? Приведите примеры.

1.3.3.1. Электрофильное радиофторирование

Самым важным РФП, использующим фтор, является 2- ^{18}F -фтор-2-дезоксид-Д-глюкоза (^{18}F ФДГ). Впервые ^{18}F ФДГ была получена в 1970-х в США. Синтез проводили реакцией электрофильного радиофторирования с использованием меченного ацетилгипофторида. А радионуклид был получен в результате ядерной реакции $^{20}\text{Ne}(d, \alpha)^{18}\text{F}$, протекающей при облучении газовой мишени (рисунок 18) [1.12].

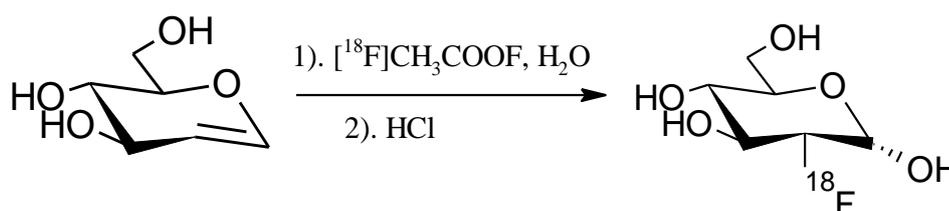


Рисунок 18. Схема синтеза 2- ^{18}F -фтор-2-дезоксид-Д-глюкоза

В настоящее время [^{18}F]ФДГ получают по реакциям нуклеофильного замещения с последующим гидролизом. Другим важным РФП для ПЭТ исследований является L-ФДОФА.

Современные методы синтеза **6- ^{18}F -L-ФДОФА** электрофильным присоединением из различных предшественников включают предварительную защиту (силирование и др.) реакционноспособных 6, 3 и 4 положений ДОФА (рисунок 19) [1.13].

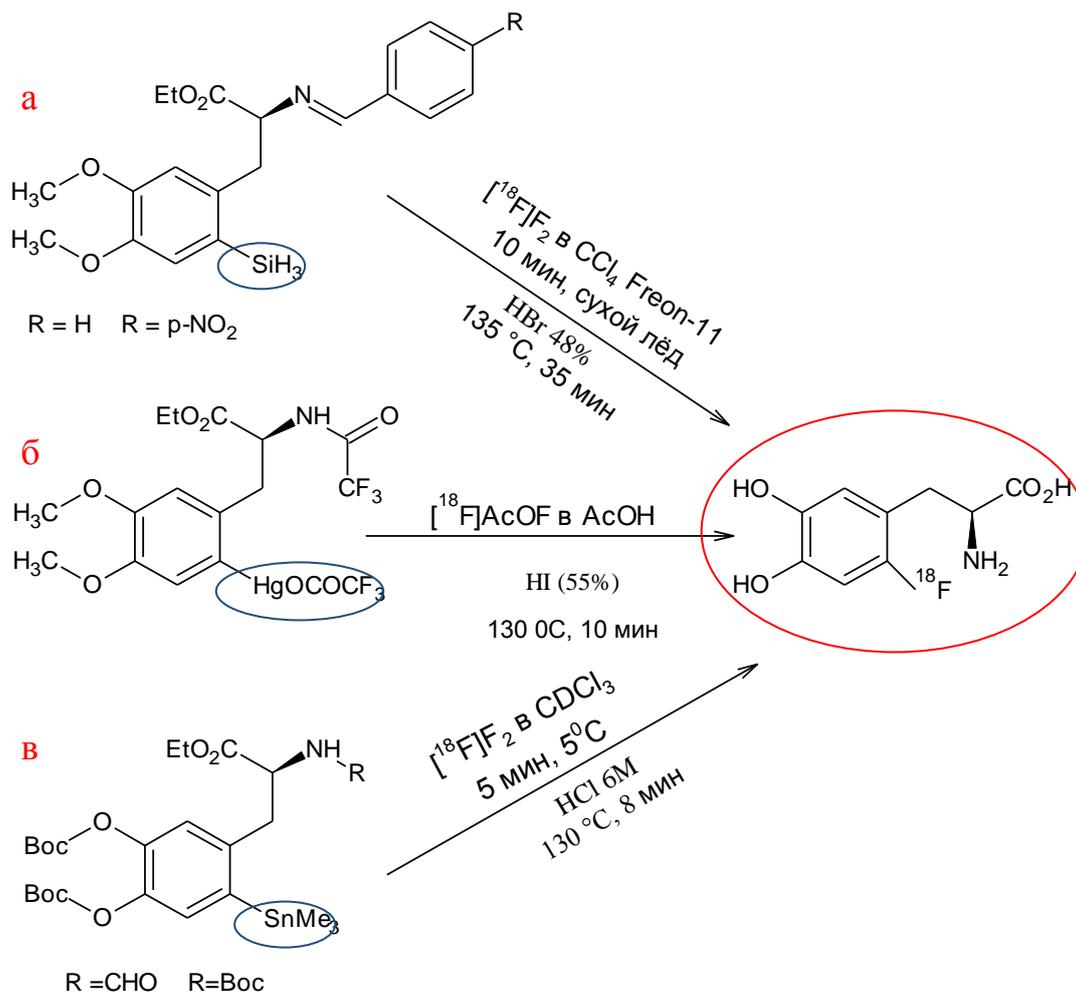


Рисунок 19. Электрофильный синтез 6- ^{18}F -L-ФДОФА (а, б, в) из различных предшественников; д. реакция демеаллирования ароматических соединений [1.13]

Метка фтор-18 вводится в конкретное положение молекулы.

Все синтезы отличаются высокой стереоспецифичностью (более 99% L-изомера). Из прекурсоров коммерчески доступным является станнильный прекурсор. Радиохимический выход реакции $33\pm 4\%$. Удобством, выше

перечисленных синтезов, является возможность автоматизации с помощью доступного модуля (TracerLab FX FE).

По окончании реакции фторирования и удаления растворителя проводят кислотный гидролиз (рисунок 20) полученного промежуточного продукта 2-[¹⁸F]фтор-1,3,4,6-тетра-О-ацетил-D-глюкозы при 120-130°C, в результате чего происходит удаление защитных ацетильных групп с образованием [¹⁸F]ФДГ. Этот метод, часто называемый методом Хамахера, положен в основу технологии синтеза [¹⁸F]ФДГ во всех современных автоматизированных модулях синтеза [1.13].

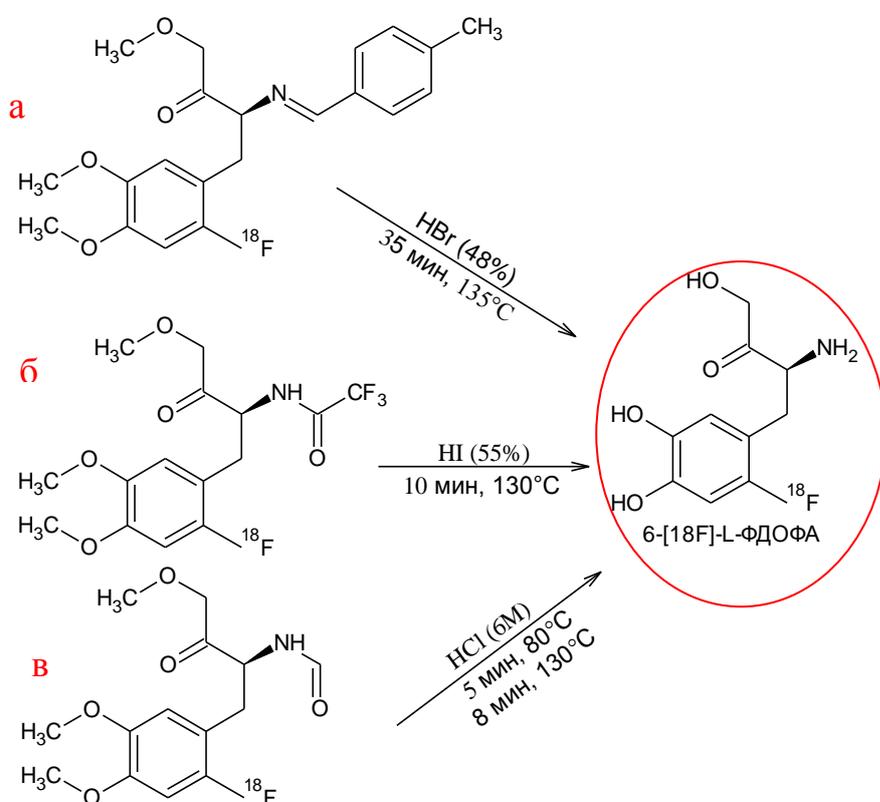


Рисунок 20.
Гидролиз
промежуточных
соединений в
синтезе 6-[¹⁸F]-L-
ФДОФА [1.13].

Закрепление материала по разделу 1.3.3.1.



1.1. Чем обусловлена необходимость защиты в положениях 3,4 и 6 при электрофильном присоединении?

1.2. Объясните различия в гидролизе при синтезе 6-[¹⁸F]-L-ФДОФА.

2.1 задание см. таблицу ниже

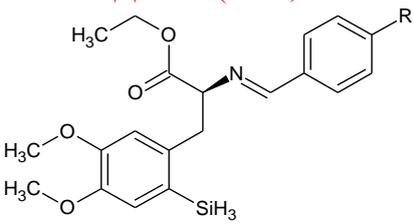
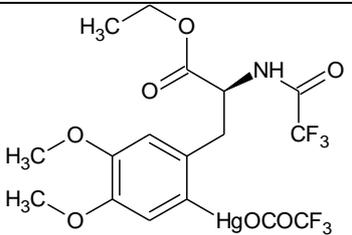
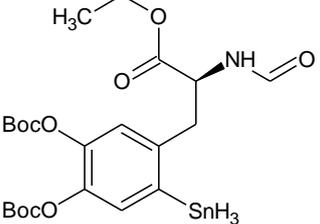
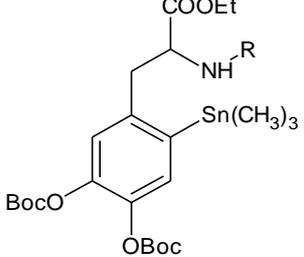
а. Предложите метод получения радионуклида (указанного преподавателем) электрофильным радиофторированием из прекурсора.

б. Дайте характеристику исходного изотопа (ядерную реакцию, облучаемый материал, химическую формулу, носитель).

в. Напишите схему 1 и 2 стадии процесса электрофильного радиофторирования (условия реакции, механизм).

г. Укажите связь метаболизма и структуры радионуклида в ПЭТ исследованиях.

Таблица к закреплению материала 1.3.3.1

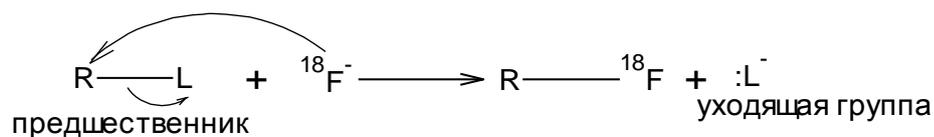
Вариант, X	Радионуклид	Прекурсор	Исходный изотоп
1	2-[¹⁸ F]-2-дезоксид-глюкозы	Ацетилгипофторид	
2	6- ¹⁸ F-фтор-L-ДОФА	Силильное производное ДОФА (R=H) 	
3	6- ¹⁸ F-фтор-L-ДОФА		
4	6- ¹⁸ F-фтор-L-ДОФА		
5	6- ¹⁸ F-фтор-L-ДОФА		

1.3.3.2. Нуклеофильное радиофторирование

как основной метод введения фтора-18 в органические молекулы

Нуклеофильность ¹⁸F-фторида в газовой фазе или в среде протонных растворителей (воде, спиртах) **низкая** из-за его высокого сродства к подвижным протонам. Поэтому реакцию нуклеофильного замещения проводят в

апротонных полярных растворителях (ДМФА, ДМСО, ацетонитрил и др), в которые ^{18}F -фторид переводят с помощью межфазных катализаторов (МФК).



«уходящая» (нуклеофугная)
группа: галогениды
или сульфаты.

Ряд нуклеофугности заместителей: $\text{Cl} < \text{Br} < \text{I} < 4\text{-метилбензолсульфонат (тозилат)} \sim$
 $\text{метансульфонат (месилат)} < 4\text{-нитробензолсульфонат (нозилат)}$
 $< \text{трифторметансульфонат (трифлат)}$

Наибольшее применение в качестве МФК в реакциях радиофторирования нашёл криптанд K2.2.2 (4,7,13,16,21,24-гексаокса-1,10-диазабицикло [8.8.8]гексакозан или криптофикс 2.2.2), образующий с катионами щелочных металлов устойчивые координационные соединения, где ион металла экранирован окружающими атомами криптанда от молекул растворителя и противоиона, в качестве которого обычно используют карбонат или гидрокарбонат (рисунок 21). Ионный радиус калия близок по размеру к полости K2.2.2, благодаря этому ион калия образует шесть координационных связей с атомами азота и кислорода криптанда. После удаления воды комплекс криптанда металла с ^{18}F -фторид-ионом $[\text{K}^+/\text{K}2.2.2][^{18}\text{F}^-]$, лишенным сольватной оболочки, становится чрезвычайно реакционноспособным агентом. В 1986 г впервые было предложено использовать криптофикс 2.2.2 для получения фторирующего агента $[\text{K}^+/\text{K}2.2.2][^{18}\text{F}^-]$ в синтезе $[^{18}\text{F}]\text{ФДГ}$. С тех пор K 2.2.2 стал широко применяться для получения фторированных радиофармпрепаратов, принадлежащих к различным классам химических соединений.

Таким образом, **криптофиксы** – циклические молекулы, содержащие в своём составе кислород и азот, и хорошо удерживающие в себе катионы, хорошо растворяется и образует слабые ионные пары с F^- .

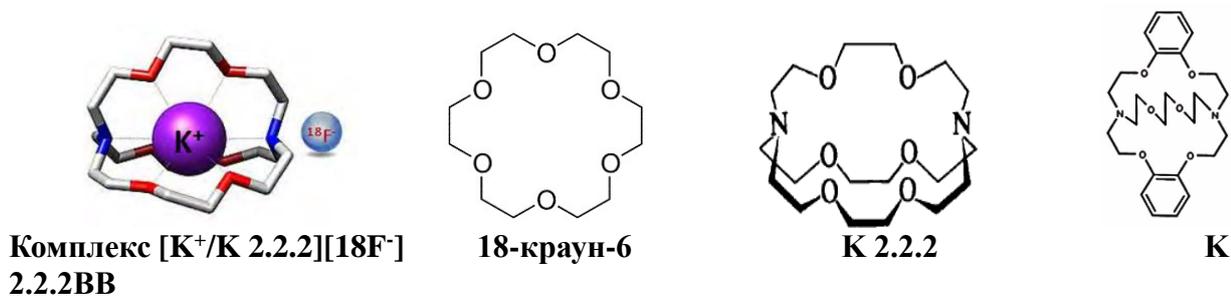


Рисунок 21. Примеры криптофикса и краунов

Наиболее часто используется криптофикс **K 2.2.2VV**. Он менее токсичен, имеет более низкий предел детектирования, применим в хроматографических методах, легко удаляется из препарата экстракцией на одноразовых картриджах. Криптофиксы активируют фтор-18 для участия в реакциях нуклеофильного замещения [1.11].

Специфика нуклеофильного радиофторирования [1.11]

Радионуклид в форме фторид-иона получают по ядерной реакции $^{18}\text{O}(p,n)^{18}\text{F}$ в мишени циклотрона, заполненной водой, обогащенной кислородом-18. Переход $[\text{}^{18}\text{F}]\text{F}^-$ из водной фазы в органическую фазу достигается путем добавления межфазного катализатора (МФК) – криптофикса 2.2.2, противоионом служит ион калия в составе карбоната. Наличие следов воды является критичным на данной стадии, комплекс криптофикса с $[\text{}^{18}\text{F}]\text{фторид-ионом}$ подвергается дополнительной осушке путем последовательного добавления и упаривания небольших порций ацетонитрила, образующего азеотропную смесь с водой. Полученный реакционноспособный комплекс $[\text{K}/\text{K}2.2.2]^{+18}\text{F}^-$ и является фторирующим агентом, участвующим в реакции замещения трифлатной группы в молекуле трифлата маннозы. Реакция также крайне чувствительна к следам кислот, поэтому для приготовления раствора трифлата маннозы в ацетонитриле нужно использовать бескислотный растворитель с очень низким содержанием воды.

Введение метки путём замещения «уходящей» группы ^{18}F -фторидом в составе активированного комплекса обычно протекает по механизму $\text{S}_{\text{N}}2$ при насыщенном атоме С. При этом атака $[\text{}^{18}\text{F}]\text{-фторида}$ и отщепление уходящей

группы происходит одновременно в ходе бимолекулярного замещения (или «тыльная» атака на замещённом атоме углерода). Центральный том углерода «проходит» через sp_2 -гибридизованное состояние, после чего происходит инверсия Вальдена – инверсия заместителей, через стереохимическое взаимодействие.

В ходе «уходящих» групп (LG – leaving group) обычно используют галогениды и сульфонаты. Ряд нуклеофугности заместителей: Cl ($[^{18}\text{F}]\text{ФЭТ}$) – радиотрейсер для визуализации опухолей мозга, $[^{18}\text{F}]\text{фторхолин}$ – радиотрейсер для визуализации опухоли простаты, и др.

При синтезе необходим строгий контроль pH среды, чтобы избежать реакций элиминирования. Реакции в апротонных растворителях в отсутствие воды (ацетонитрил, ДМСО), протекают с высоким выходом при температурах 80-100°C.

Нуклеофильное радиофторирование ароматических субстратов

Огромный интерес представляет образование связи фтор-углерод в реакции нуклеофильного замещения в ароматических субстратах, поскольку ароматическое кольцо является одним из наиболее распространенных структурных фрагментов биологически активных молекул. Радиотрейсеры с фтором-18 в ароматическом кольце отличаются высокой стабильностью в отношении потери метки в результате метаболизма. В отличие от алифатических субстратов, для введения метки в ароматическое кольцо наряду с уходящей группой необходимо присутствие сильных электроноакцепторных заместителей (electron withdrawing groups, EWG - NO_2 , CHO, COR, CN и др.), находящихся в орто- или пара-положении к уходящей группе. Это легко показать в случае простых ароматических соединений (замещенных бензальдегидов, бензонитрилов и других), закономерности фторирования которых хорошо изучены. В большинстве случаев реализуется классический $\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$ механизм ароматического нуклеофильного замещения, включающий две стадии (рисунок 22) На первой лимитирующей стадии нуклеофил присоединяется к субстрату с образованием анионного интермедиата (σ -

анионного комплекса, получившего название комплекса Мейзенгеймера), тогда как на второй, быстрой стадии происходит отщепление нуклеофуга.

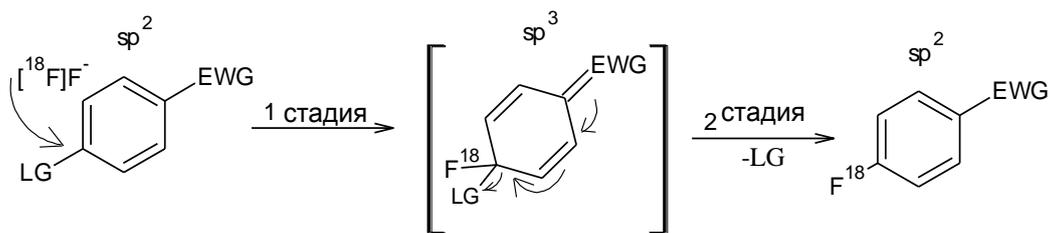


Рисунок 22. Схема SNAc механизма ароматического нуклеофильного замещения

В синтезе РФП в качестве уходящих групп используются галогениды, нитрогруппа, триметиламин и арилиодид, нуклеофугность которых увеличивается в ряду $I < Br < Cl < F < I + Ar$ (таблица 12а).

Таблица 12а. Нуклеофильное введение метки без уходящей группы

№	Реакции	Примечания
1		Синтез 2-[¹⁸ F]-2-дезоксид-D-глюкозы из 1,3,4,6-тетраацетил-О-ацетил-трифлат-β-D-маннопиранозы в условиях МФК
2		Синтез 3'-дезоксид-3'-[¹⁸ F]фтортимидина (FLT) AF Shields et al, Nature Medicine 1998
3	<p>¹⁸F-FAZA: гипоксический агент</p>	Алифатическое нуклеофильное фторирование ¹⁸ F-фтороазомицин арабинозида (¹⁸ F-FAZA) Piert et al, J Med 2005

Использование в качестве прекурсоров солей арилтриметиламмония (хлорид, перхлорат или трифлат) не только обеспечивает достаточно высокий РХВ фторирования, но и дает возможность выделения меченого фтором-18 продукта реакции, существенно отличающегося по липофильности, из реакционной смеси методом твердофазной экстракции на одноразовых картриджах, что чрезвычайно важно для автоматизации радиохимического

синтеза. Следует отметить, что в случае слабо активированных ароматических субстратов возможно протекание побочных реакций алифатического фторирования N^+Me_3 группы с образованием $[^{18}F]$ фторметана.

Радиофторирование с механизмом S_{N1} характерно для солей диазония. При этом уходящая группа отщепляется на первой стадии с образованием карбокатиона, затем карбокатион взаимодействует с фторидом-18 (рисунок 23).

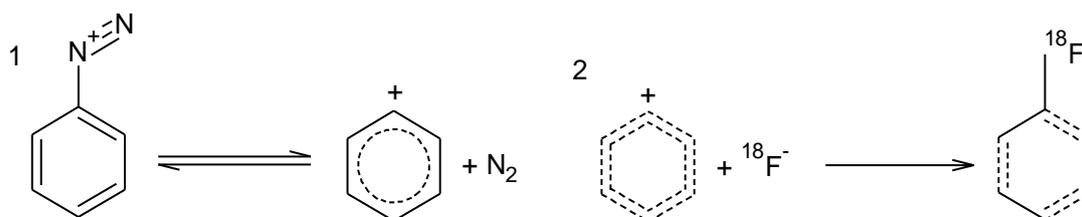


Рисунок 23. Радиофторирование по механизму S_{N1}

В особую группу выделены соли арил-йодония, где радиофторирование возможно и в отсутствие в ароматическом кольце активирующих электронноакцепторных групп. Реакции не требуют высоких температур и не столь чувствительны к присутствию следов воды. Ограничением метода является образование в случае несимметричных солей арил-йодония двух меченых продуктов, соотношение которых зависит от распределения электронной плотности в каждом кольце и стерических факторов. Закономерности радиофторирования йодониевых солей изучались в основном на модельных субстратах или на примере синтеза простых меченых $[^{18}F]$ фторидом ароматических соединений, используемых в качестве радиоактивных синтонов.

Стоит отметить в качестве недостатка данного метода - сложный многоступенчатый синтез предшественников и их нестабильность при хранении. Кроме того, требуется специальное исследование условий реакции для минимизации выхода меченых побочных продуктов (таблица 12б).

Закрепление материала по разделу 1.3.3.2



1. Объясните механизм радиофторирования меченного соединения и обоснуйте выбранные условия гидролиза в таблице 12а.
 2. Для чего при синтезе РФП используются криптофисы в таблице 12а (пример 1,2,3)?
 3. Для чего используется щелочной гидролиз в таблице 12а?
 4. Поясните для чего нужны «уходящие» группы, назовите их (таблица 12б).
 5. Поясните зависят ли условия гидролиза от прекурсора с уходящей группой в таблице 12б.
-

Таблица 126. Нуклеофильное введение метки с уходящей группой

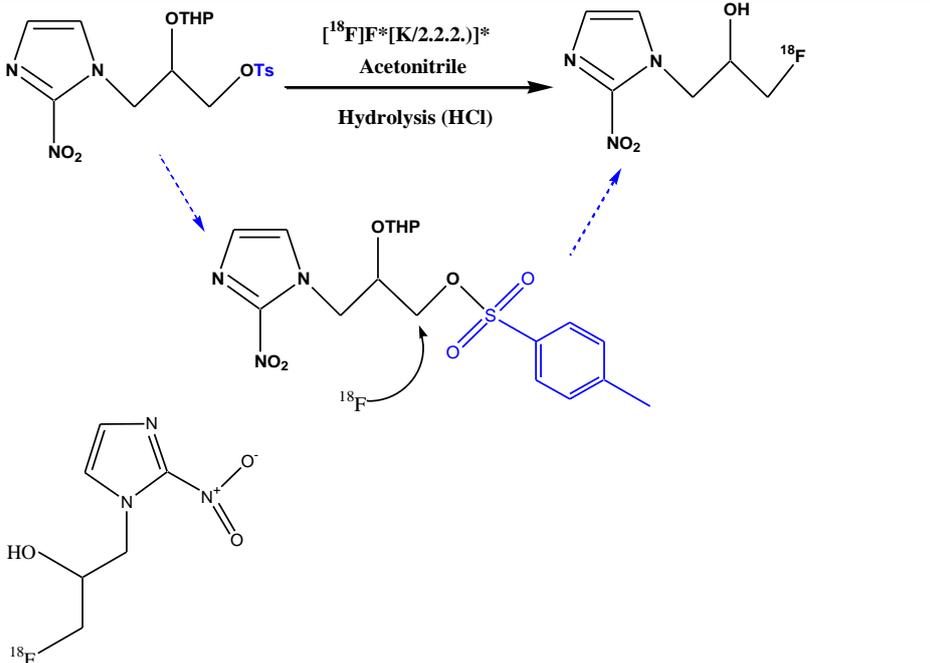
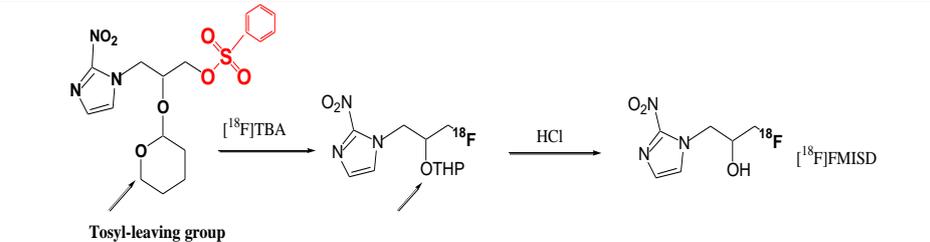
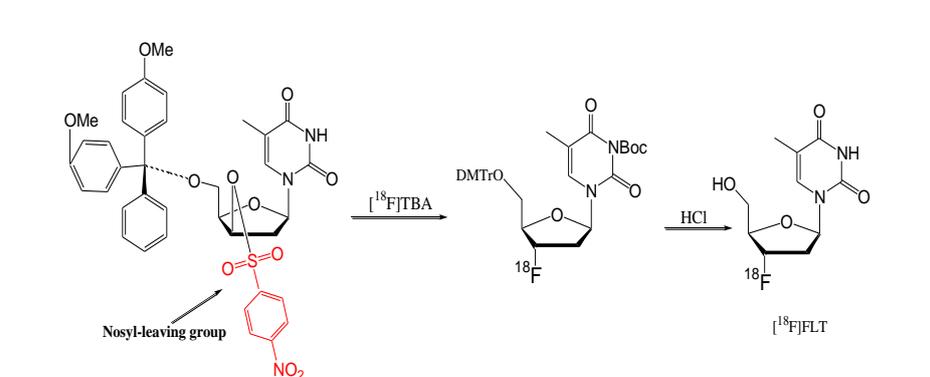
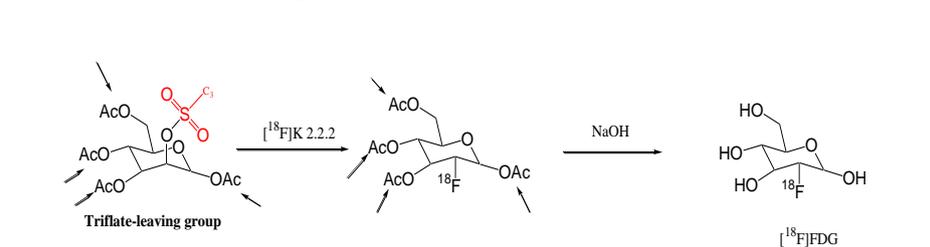
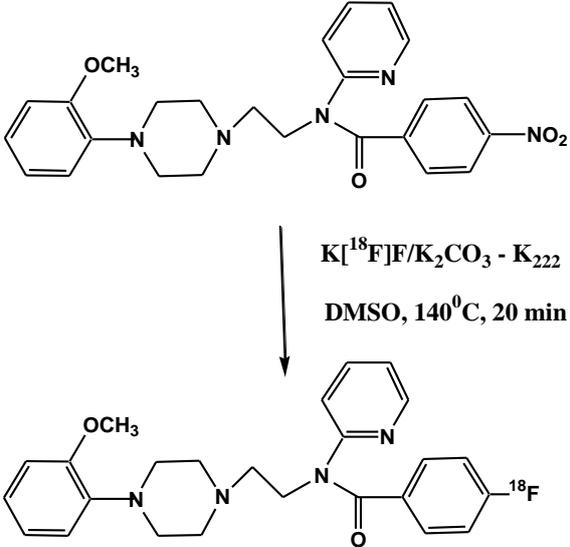
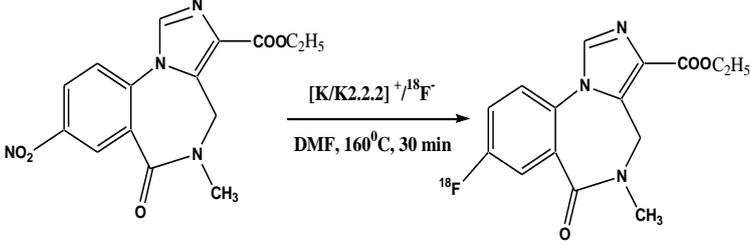
№	Реакции	Примечания
1	 <p>Reaction 1: Synthesis of ^{18}F-FMISO. The starting material is a 2-nitroimidazole derivative with a 2-(4-toluenesulfonyloxyphenyl)ethyl (OTs) group. The reaction conditions are $[^{18}\text{F}]\text{F}^-$ (K/2.2.2.)* in Acetonitrile, followed by Hydrolysis (HCl). The product is ^{18}F-FMISO, where the OTs group is replaced by a hydroxyl group (OH). A detailed mechanism shows the nucleophilic attack of $^{18}\text{F}^-$ on the carbon bearing the OTs group, displacing the tosylate ion. A byproduct is shown as a 2-nitroimidazole with a 2-(4-toluenesulfonyloxyphenyl)ethyl group and a 2-(4-toluenesulfonyloxyphenyl)ethyl group with a hydroxyl group and an ^{18}F label.</p>	<p>Алифатическое нуклеофильное фторирование: Синтез ^{18}F-FMISO - гипоксического агента для диагностики опухолей</p> <ul style="list-style-type: none"> • «уходящая группа» - тозил (Ts)
2	 <p>Reaction 2: Synthesis of ^{18}F-FMISD. The starting material is a 2-nitroimidazole derivative with a 2-(4-toluenesulfonyloxyphenyl)ethyl (OTs) group and a 2-(4-toluenesulfonyloxyphenyl)ethyl group. The reaction conditions are $[^{18}\text{F}]\text{TBA}$, followed by HCl. The product is ^{18}F-FMISD, where the OTs group is replaced by a hydroxyl group (OH). The starting material is labeled as having a Tosyl-leaving group.</p>	<p>Алифатическое нуклеофильное фторирование: различные «уходящие» группы</p>
3	 <p>Reaction 3: Synthesis of ^{18}F-FLT. The starting material is a nucleoside derivative with a 2-(4-nitrophenyl)ethyl (Nosyl) group. The reaction conditions are $[^{18}\text{F}]\text{TBA}$, followed by HCl. The product is ^{18}F-FLT, where the Nosyl group is replaced by a hydroxyl group (OH). The starting material is labeled as having a Nosyl-leaving group.</p>	
4	 <p>Reaction 4: Synthesis of ^{18}F-FDG. The starting material is a nucleoside derivative with a triflate (OTf) group. The reaction conditions are $[^{18}\text{F}]\text{K 2.2.2.}$, followed by NaOH. The product is ^{18}F-FDG, where the OTf group is replaced by a hydroxyl group (OH). The starting material is labeled as having a Triflate-leaving group.</p>	

Таблица 13. Прямое введение метки

Реакции	Примечания
<p> $\text{K}[\text{}^{18}\text{F}]\text{F}, \text{K}_{222}$ DMSO $\text{SiH}_2\text{I}_2(\text{DIS})$ CH_2Cl_2 SiO_2 CH_2Cl_2 $\text{LDA, THF, } -78^\circ\text{C}$ $\text{HI, } 200^\circ\text{C}$ HPLC </p>	<p>Прямое введение метки.</p> <p>Нуклеофильный синтез 6-^{18}F-FDOPA</p> <p>(Lemaire et al, 1994)</p>
<p> $\text{K}[\text{}^{18}\text{F}]\text{F}, \text{K}_{222}$ $\text{K}_2\text{CO}_4, \text{DMSO}$ $20 \text{ min, } 145^\circ\text{C}$ $\text{RhCl}[\text{C}_6\text{H}_5]_3$ dioxane $20 \text{ min, } 150^\circ\text{C}$ HI (57\%) 20 min, reflux $\text{beta-Tyrosinase, NH}_3, \text{pyruvate, pyridoxal } 5'\text{-phosphate, ascorbate, Tris-HCl (pH 9)}$ $5 \text{ min, } 45^\circ\text{C}$ </p>	<p>Прямое введение метки.</p> <p>Ферментный синтез</p> <p>Kaneko et al., 1999</p>
<p> $\text{K}[\text{}^{18}\text{F}]\text{F}/\text{K}_2\text{CO}_3 - \text{K}_{222}$ DMSO $\text{X} = \text{I, Cl, NO}_2, \text{N}(\text{Me})_3^+\text{TfO}^-$ </p>	<p>Введение метки в [^{18}F]фторгетероарены методом прямого нуклеофильного фторирования</p>

Таблица 13. Прямое введение метки (Продолжение)

Реакции	Примечания
 <p>$K[^{18}F]F/K_2CO_3 - K_{222}$ DMSO, 140°C, 20 min</p> <p>^{18}F – MPPF – радиолиганд для визуализации 5 – HT_{1a} – рецепторов (серотонинергическая система, используется в иссл. депрессии)</p>	<p>Прямое введение метки в сложные ароматические субстраты: синтез ^{18}F-MPPF</p>
 <p>$[K/K_{2.2.2}]^+ / ^{18}F^-$ DMF, 160°C, 30 min</p>	<p>Прямое введение метки. Синтез ^{18}F-флюмазенила, радиолиганда для диагностики эпилепсии</p> <p>Ryzhikov N. et al, Nucl Med Biol 2005 Ro 15-2344 was kindly provided by Hoffmann La Roche, Basel</p>

Альтернативные методы нуклеофильного фторирования

Использование синтонов (простетических групп). Прямое радиофторирование субстрата, как в синтезе $[^{18}F]$ ФДГ, используют для получения РФП для ПЭТ редко. Его не используют при наличии в молекуле предшественника подвижных водородов в функциональных группах SH-, NH-, OH-, в таком случае нужна защита этих групп, а это порой требует сложного органического синтеза. Часто препятствием для прямого введения метки в биомолекулу служат жесткие условия радиофторирования (высокая температура и использование оснований). В этом случае используют введение

метки фтора-18 через малую молекулу, синтон или простетическую группу, это позволяет значительно расширить ряд потенциальных субстратов. На данный момент известно большое количество простетических групп, применяемых для получения РФП. Наиболее простым методом является использование меченых алкилирующих агентов. Кроме того, для мечения биологически активных молекул широко применяют метод образования амидной связи [1.13]. Например, для радиофторирования аналога RGD трипептидного белка, $[^{18}\text{F}]\text{FPPRGD2}$ (рисунок 24) [1.14].

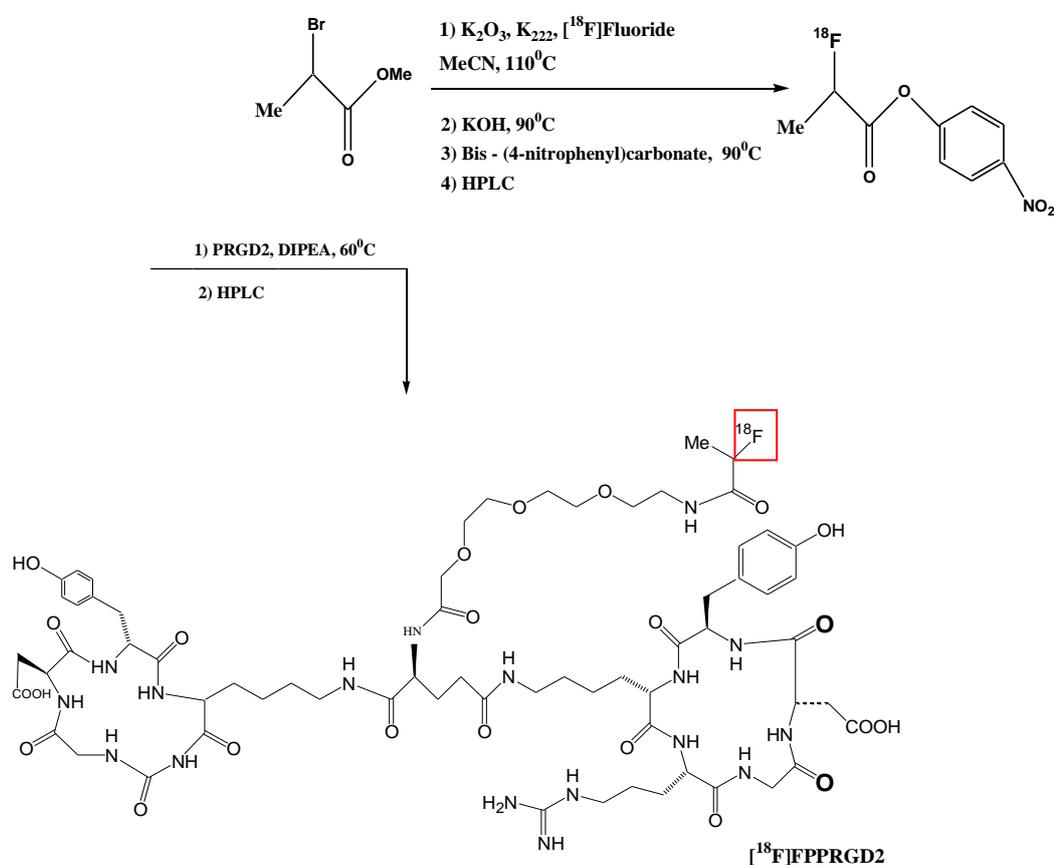


Рисунок 24. Схема синтеза $[^{18}\text{F}]\text{FPPRGD2}$

Для введения метки в пептиды с серосодержащими аминокислотами активно применяют тиольные простетические группы, например, $[^{18}\text{F}]\text{малеимид}$ (рисунок 25).

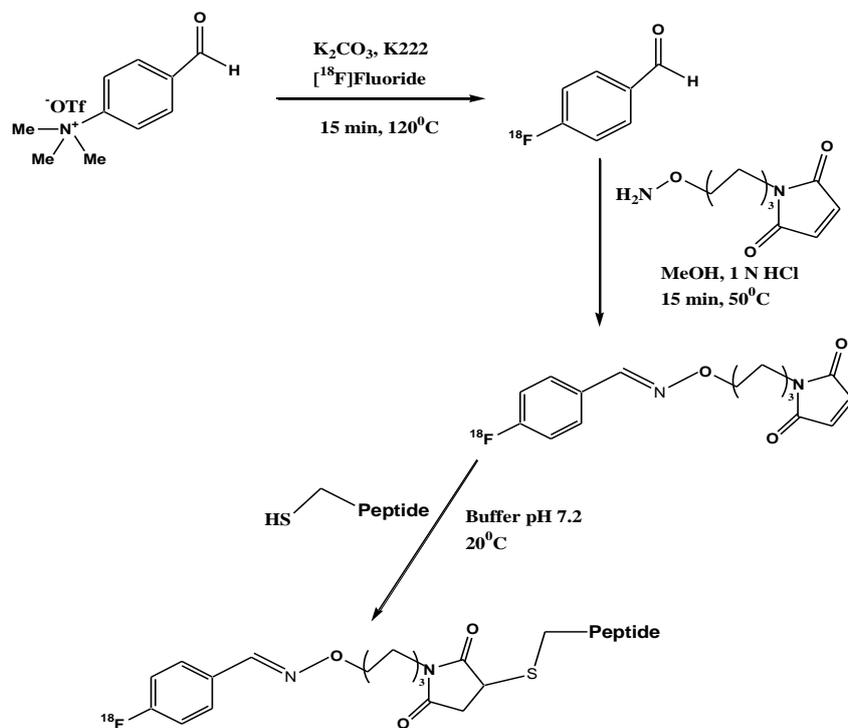


Рисунок 25. Схема синтеза с использованием тиольных простетических групп

«Клик»-реакции – реакции азид-алкинового 1,3-диполярного циклоприсоединения (реакция Хьюсена) становятся все более значимыми для введения метки в биологические молекулы, благодаря легкости получения и стабильности триазолов. Преимуществами этой реакции являются мягкие условия фторирования, короткое время синтеза, высокий выход реакции, а также хемо- и региоселективность, что позволило использовать этот метод для введения метки фтора-18 в белки, например, $[^{18}\text{F}]\text{RGD}$ [1.15, 1.16].

Закрепление материала по разделу 1.3.3.2.



- 1.1. Приведите общую схему нуклеофильного радиофторирования.
- 1.2. Что такое криптофиксы и для чего они нужны? Приведите примеры реакций с их использованием.
- 1.3. Для каких радионуклидов фтора (газовая мишень $^{18}\text{O}_2 + \text{F}_2$ (0.5-1%) или виде F^- в водной мишени циклотрона) используются криптофиксы?
- 1.4. Дайте определение синтона. Напишите уравнения реакций и условия их протекания.

2.1. задание под таблицей, представленной ниже

Вариант, X	Радионуклид	Прекурсор	Исходный изотоп
1	3'-дезоксид-3'-[¹⁸ F]фтортимидина		
2	2-[¹⁸ F]-2-дезоксид-D-глюкозы	1,3,4,6-тетра-O-ацетил-2-O-3-фтор-метансульфанил-β-D-маннопиранозы	
3	¹⁸ F-фтороазамицин арабинозида		
4	¹⁸ F-FMISO		
5	2-[¹⁸ F]-2-дезоксид-D-глюкозы		

2.2. Предложите получение радионуклида (указанного преподавателем) нуклеофильным радиофторированием из прекурсора (таблица 2).

а. Дайте характеристику исходного изотопа (ядерную реакцию, облучаемый материал, химическую формулу, носитель).

б. Напишите схему реакции нуклеофильного радиофторирования (условия реакции, стадии, механизм).

в. Укажите связь метаболизма и структуры радионуклида в ПЭТ исследованиях.

3.1. задание под таблицей, представленной ниже

Вариант, X	LG
1	I
2	Cl
3	NO ₂
4	Br

Предложите схему нуклеофильного фторирования прямым ароматическим замещением. Напишите схему реакции нуклеофильного радиофторирования (условия реакции, стадии, механизм, LG (уходящая группа, указана в таблице выше), предложите EWG (активирующую группу)).

1.4. Технология производства, выделения радионуклида и синтез различных классов РФП на их основе

Автоматизация радиосинтеза является одним из наиболее важных факторов для эффективного производства РФП. Роль автоматизированных модулей заключается в снижении радиационного облучения при работе с высокими уровнями радиоактивности, а также в обеспечении воспроизводимого и стабильного РФП с высокими параметрами качества для клинических исследований.

В данном пособии эти вопросы мы рассмотрим на примере [¹⁸F]ФДГ.

1.4.1. Автоматизация радиохимического синтеза [¹⁸F]РФП [1.11]

Общие требования к современным автоматическим модулям для рутинного производства ПЭТ-РФП предъявляются следующие: компьютерное управление процессом: РС или PCU (process control unit); надежная и простая технология синтеза, обеспечивающая получение РФП с высоким и хорошо воспроизводимым радиохимическим выходом; простота и удобство в обращении как на стадии подготовки модуля к работе, так и при сервисном обслуживании; соответствие современным нормам GMP (Good Manufacturing Practice - надлежащая производственная практика); очистка модуля по окончании синтеза в автоматическом режиме; компактность и небольшой вес для установки в горячую камеру. Автоматизированные системы для синтеза

[¹⁸F]РФП методом нуклеофильного замещения можно разделить на две основные категории: кассетные и стационарные модули.

1.4.2. Методы выделения меченых соединений, используемых в качестве РФП

Для выделения меченых соединений из реакционной смеси используют два метода; традиционный метод полупрепаративной ВЭЖХ и ТФЭ (в современном варианте с использованием коммерческих доступных картриджей). Метод полупрепаративной ВЭЖХ позволяет надежно разделить целевой продукт от соединения-предшественника, при этом используют колонки ВЭЖХ трех типов: неорганические, полимерные и гибридные. Неорганические материалы, такие, как диоксид кремния, широко используются в исследованиях и клинической практике из-за его хорошей механической прочности, высокой химической и термической стабильности [1.17]. Гидрофобные модифицированные кремнийорганические сорбенты (С18) является широко используемыми в очистке разных РФП. Недостатком применения процедуры ВЭЖХ является значительное увеличение времени синтеза РФП и потери продукта. В таблице 14 приведено сравнение результатов применения двух методов.

Таблица 14. Сравнение методов ТФЭ и ВЭЖХ при получении РФП [1.11].

ВЭЖХ	Преимущества	<ul style="list-style-type: none"> - эффективность разделения РФП и предшественника с близкими свойствами; - единственный метод для разделения энантиомеров
	Недостатки	<ul style="list-style-type: none"> - длительная и трудоёмкая процедура; - большие потери РФП; - процесс сложен для автоматизации; - недолговечность препаративной колонки; - большой расход органических растворителей; - дорогостоящее оборудование
ТСХ	Преимущества	<ul style="list-style-type: none"> - низкие потери РФП; - экспресс-метод; - более экономичная процедура (малый расход растворителя и

		отсутствие дорогостоящего оборудования); - совместимость с любыми автоматизированными системами синтеза РФП
	Недостатки	- низкая селективность

Получение РФП с использованием твердофазной экстракции [1.11]

Типичная процедура ТФЭ заключается в следующих этапах:

- 1) загрузке раствора, содержащего радиотрейсер (метка), на картридж, содержащий сорбент, способный его удерживать;
- 2) в вымывании примесей и избытка метки;
- 3) в элюировании выделяемого вещества с помощью подходящего элюента.

Перед ТФЭ процедурой необходимо сорбент кондиционировать (сольватировать) органическими растворителями и/или водой для увеличения эффективной площади поверхности и взаимодействия между целевым веществом и сорбентом. После вымывания примесей взаимодействие между выделяемым веществом и сорбентом разрушают путем элюирования десорбирующим растворителем (рисунок 26).

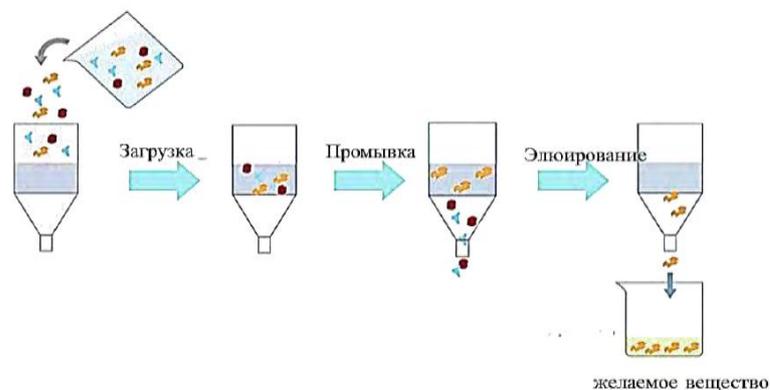


Рисунок 26. Схематическая иллюстрация выделения РН

В ТФЭ картриджах и микроколонках используют тот же тип неподвижных фаз, как и в ВЭЖХ колонках. Коммерческие ТФЭ картриджи (заполнены частицами ≥ 30 мкм в диаметре) имеют 1-10 мл емкости и являются одноразовыми. В ТФЭ картриджах оптимальная скорость потока могут быть достигнута самотеком, с помощью вакуума или низкого положительного давления.

Сорбенты часто классифицируют в соответствии с основным механизмом удерживания между выделяемым веществом и сорбентом, а именно: нормальная фаза, обращенная фаза, ионообменная, сорбенты с комбинированным режимом работы (mixed-mode). В таблице 15 представлены свойства сорбенты, используемые при ТФЭ.

Таблица 15. Некоторые характеристики используемых сорбентов для РФП

Фаза сорбента	Функциональные группы сорбента	Механизм удерживания	Применение
Нормальная (полярная)	- диол - аминопропил - цианопропил - диоксид кремния - оксид алюминия - флорисил	Полярно-полярный (водородно-связывающий) или диполь-дипольный	Для выделения молекул с полярными функциональными группами из неполярного растворителя
Обращённая (неполярная)	Гидрофобные модифицированные алкил сорбенты (C18, C8)	Неполярно неполярное взаимодействие, а Ван дер Вальс дисперсионных сил	Для выделения молекул с неполярными функциональными группами из полярного растворителя
Катионообменная	Карбоновые и сульфоновые кислоты	Электростатическое взаимодействие	Для выделения заряженных или ионизируемых молекул из раствора с низкой ионной силой
Анионообменная	Четверичный аммониевый и аминопропиловый группы		

Полимерный сорбент [поли(дивинилбензол-со-N-винилпирролидон)], обладает одновременно свойствами гидрофильности и липофильности, в связи с чем, получил название HLB. Он обеспечивает постоянную влажность сорбента (в отличие от кремнийорганических сорбентов) и удерживание полярных и неполярных молекул в широком диапазоне.

Сорбенты марки “Микс-Мод состоят из монодисперсных частиц микропористых смол полистирол-дивинилбензола (в качестве липофильной функциональной группы), к которым привиты ионообменные группы. Различают сорбенты, представленные на рисунке 27:

1. микс-мод анионообменные (MAX),
2. слабые анионообменные (WAX),
3. микс-мод катионообменные (MCX)
4. слабые катионообменные (WCX).

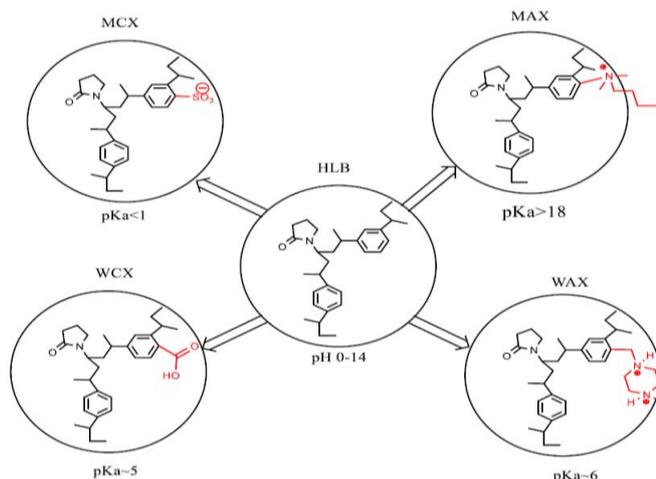


Рисунок 27. Химическая структура микс-мод сорбентов (Мортеза Н.З., 2019)

Молекулярно-импринтированные (отпечатанные) полимерные (МИП)² сорбенты (рисунок 28) представляют собой синтетические рецепторы с искусственно сгенерированной трехмерной сетью на поверхности, способные специфически связываться с аналитами. МИП – полимер с «памятью» формы и функциональной группой «шаблона».

ТФЭ-картриджи на основе МИП имеют высокую селективность и специфичность благодаря уникальному дизайну, а также химическую и термическую стабильность и совместимость практически с любыми используемыми в ТФЭ растворителями. Синтез МИП осуществляется в присутствии молекул темплатов, в роли которых чаще всего выступают определяемые соединения, оставляющие свои «отпечатки» в синтезированном полимере [1.18].



Рисунок 28. Схематическое представление принципа молекулярного импринтинга

Изолирование фтора-18 от $[^{18}\text{O}]\text{H}_2\text{O}$ методом ТФЭ состоит из следующих этапов:

1. Перевод $[^{18}\text{F}]$ фторида, сорбированного на анионоактивном (QMA) картридже из $[^{18}\text{O}]\text{H}_2\text{O}$ в органический растворитель с помощью МФК (рисунок 29).

2. Смыв $[^{18}\text{F}]$ фторида раствором МФК и противоиона, например, криптофикса 2.2.2 и карбоната калия, в воде с добавлением ацетонитрила различного состава.

3. Удаление металлических и радионуклидных микропримесей.

4. Перемещение реакционно способного комплекс в реактор.

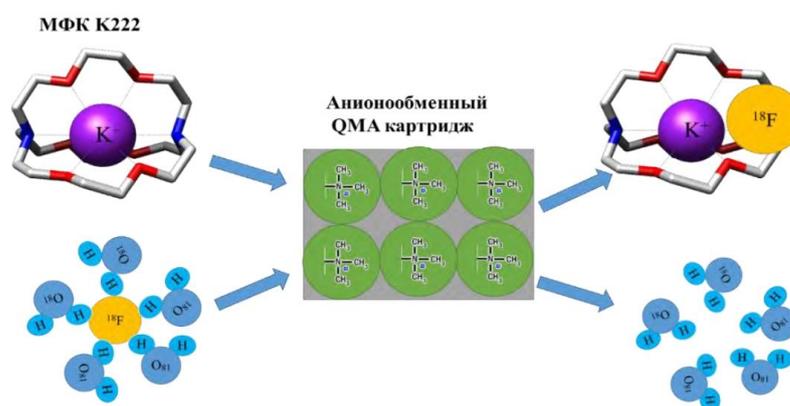


Рисунок 29. Безносительный фтор-18 в виде акватированного аниона $[^{18}\text{F}]$ фторида (Мортеза Н.З., 2019)

Радиофторирование в микрореакторе с полимерным носителем

Синтез сложного сульфонильного эфира посредством фотореактивной реакции полимеризации в проточном стеклянном микрожидкостном чипе (микрореакторе) проводят в несколько этапов (рисунок 30):

1. Смесь мономеров, инициатора и пороенов пропускают в микрожидкостные каналы чипа и облучают для образования макропористого сульфонатного полимера.

2. Реакционноспособный комплекс для радиофторирования $[\text{K}/\text{K222}] + ^{18}\text{F}^-$ пропускают через микрочип и нагревают до 150°C для проведения реакции.

3. $[^{18}\text{F}]$ фторид расщепляет сульфонатный линкер при замещении уходящей группы и высвобождается фторированный продукт в раствор, тогда как непрореагировавший предшественник и побочные продукты оставались на полимерной подложке.

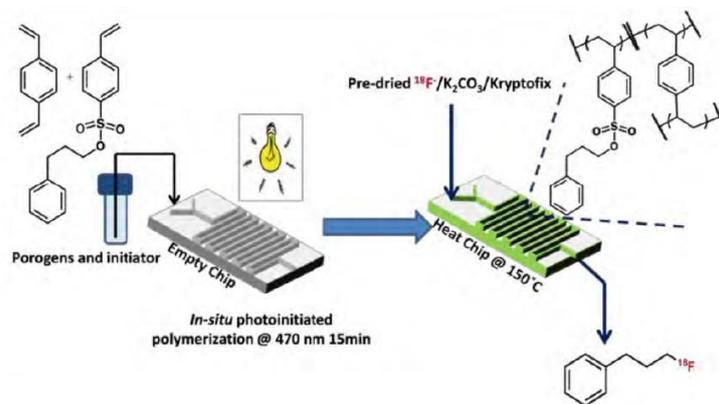


Рисунок 30. Общая схема радиофторирования в микрореакторе с полимерным носителем (Мортеза Н.З., 2019)

Пример автоматизированной радиохимической установки получения флюмазенила ($[^{18}\text{F}]$ ФМЗ) [1.11]

Программа синтеза включает 7 подпрограмм. Каждая подпрограмма соответствует одному из 7-х основных технологических процессов и позволяет совершить несколько операций:

1. Образование реакционноспособного комплекса $[\text{K}/\text{K}2.2.2]^{+18}\text{F}^-$.
2. Реакция радиофторирования (синтез $[^{18}\text{F}]$ ФМЗ).
3. Выделение $[^{18}\text{F}]$ ФМЗ из реакционной смеси на микроколонке HLB 6cc.
4. Финальная очистка препарата на картридже tC18 light и стерилизация продукта.
5. Выделение $[^{18}\text{F}]$ ФМЗ из реакционной смеси на картридже C18 перед ВЭЖХ.
6. Выделение $[^{18}\text{F}]$ ФМЗ методом ВЭЖХ.
7. Замена органического растворителя после ВЭЖХ на картридже C18 и стерилизация продукта.

Эти подпрограммы можно комбинировать, так процедура получения $[^{18}\text{F}]\text{ФМЗ}$ с выделением методом ТФЭ включает 1,2,3 и 4 подпрограммы, а с выделением полупрепаративной ВЭЖХ – 1,2,5,6 и 7 [1.19] (рисунок 31).

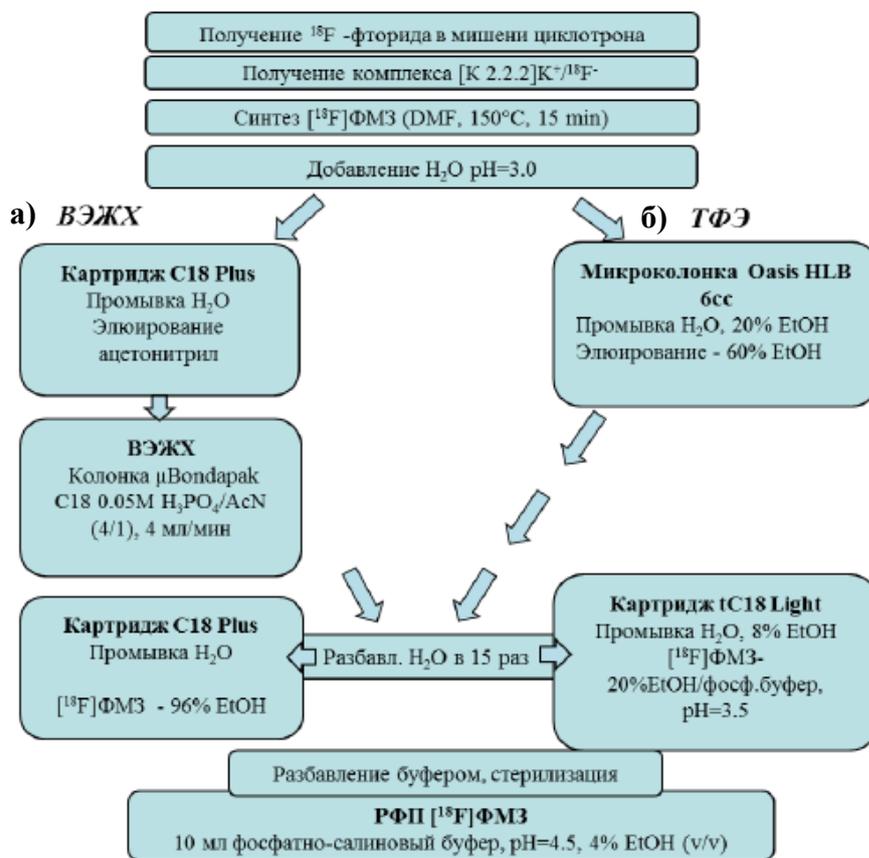


Рисунок 31. Технологическая схема получения $[^{18}\text{F}]\text{ФМЗ}$ с выделением и очисткой методами а) ВЭЖХ и б) ТФЭ

С технологическим процессорным модулем TRACERlab FX N pro и Блок-схемой автоматизированной системы синтеза можно детально познакомиться в диссертации Насир Задех Мортеза «Метод твердофазной экстракции для получения меченного фтором-18 флюмазенила, радиофармпрепарата для позитронной эмиссионной томографии (ПЭТ)», 2019. Общая блок-схема представлена на рисунке 32.

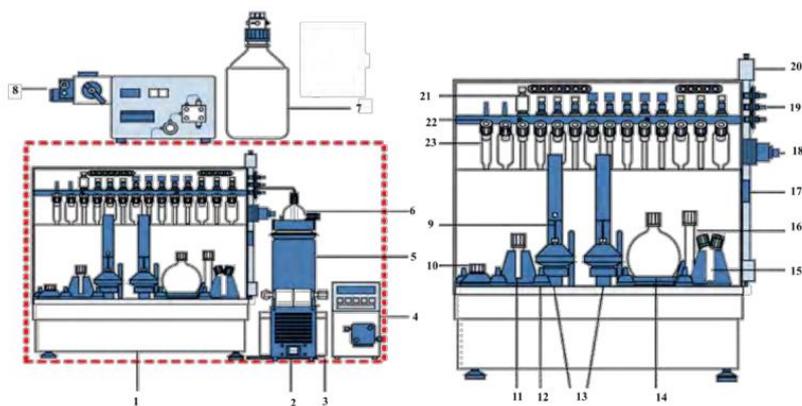


Рисунок 32. Процессорный модуль TRACERlab FX N pro и Блок-схема автоматизированной системы синтеза

1- модуль TRACERlab FX N pro, 2- вакуумный насос, 3-трансформатор, 4- УФ-детектор, 5- сосуд Дьюара, 6-ловушка, охлаждаемая жидким азотом, 7-сосуды для элюента, 8- ВЭЖХ насос, 9-игла реактора, 10-Флакон целевой воды, 11- Флакон для $[^{18}\text{O}]\text{H}_2\text{O}$, 12-держатель картриджа, 13-реактор, 14-сосуд для разбавления, 15-сосуд для сбора продукта, 16- резервуар ВЭЖХ инъекции, 17-детектор жидкости, 18- вентиль инъекции, 19- Люэр адаптер для стерильного фильтра, 20- ВЭЖХ колонка, 22- крышка уплотнение, 23- флакон реагента.

Источники литературы по разделу 1

1.1. Бекман И.Н. Радиационная и ядерная медицина: физические и химические аспекты. Радиохимия. Том 7:.. Учебное пособие / Издатель Мархотин П.Ю. **2012.**- 400 с ISBN 978-5-905722-05-9.

1.2. Г. Б. Романовский. Правовое регулирование ядерной медицины: Электронный научный журнал «Наука. Общество. Государство», Т. 5, № 1 (17) - 2017.

1.3. Денисов Е.И. Технологии производства радионуклидов в ядерной медицине: учебное пособие / Е.И. Денисов ; М-во науки и высшего образования РФ.— Екатеринбург : Изд-во Урал. ун-та, **2021.**— 107с.

1.4. Бадун Г.А., Ларенков А.А. Производство изотопов и ядерная медицина. Конспект лекций / Бадун Г.А. 2019 – 102 с.

1.5. ОФС 1.11.0001. Радиофармацевтические лекарственные препараты.

1.6. Беляев В.Н., Климанов В.А. Физика ядерной медицины. Часть 2. Позитронно-эмиссионные сканеры, реконструкция изображений в позитронно-эмиссионной томографии, комбинированные системы ПЭТ/КТ и ОФЭКТ/ПЭТ, кинетика радиофармпрепаратов, радионуклидная терапия, внутренняя дозиметрия, радиационная безопасность. Учебное пособие. М.: НИЯУ МИФИ, **2012.** 248 с.

1.7. Черняев А.П., Волков Д.В., Лыкова Е.Н. Физические методы визуализации в медицинской диагностике: Учеб. пособие — М.: ООП физического факультета МГУ, **2019**. — 112 с. — (Серия «Библиотека медицинского физика»).

1.8. Биологическая неорганическая химия. Структура и реакционная способность. И. Бертини, Г. Грей, Э. Стифель, Дж. Валентине, т.1, стр. 142-200.

1.9. Скуридин В.С. Технология изготовления лекарственных форм: учебное пособие для СПО / Скуридин В.С. – Томск : Издательство Юрайт, **2019**. – 141с – текст непосредственный.

1.10. Long N, Wong W. The Chemistry of Molecular Imaging // John Wiley & Sons, **2014** - Medical - 408 pages.

1.11. Диссертация Насир Задех Мортеза Метод твердофазной экстракции для получения меченного фтором-18 флюмазенила, радиофармпрепарата для позитронной эмиссионной томографии (ПЭТ), **2019**.

1.12. Красикова Р.Н. Модули синтеза и автоматизация в маркировке фтор-18. Конспект лекций / Красикова Р.Н. **2013** – 28 с.

1.13. Ângela C. B. Neves, Ivanna Hrynychak, Inês Fonseca, Vítor H. P. Alves, Mariette M. Pereira, Amílcar Falcão and Antero J. Abrunhosa. Advances in the automated synthesis of 6-[¹⁸F]Fluoro-L-DOPA // Neves et al. EJNMMI Radiopharmacy and Chemistry – **2021**. 6:11.

1.14. Isidro-Llobet A., Alvarez M., Albericio F. Amino acid-protecting groups// Chem Rev. **2009**, vol. 109- P. 2455–2504.

1.15. Liu, S.; Chin, FT.; Cheng, Z.; Chen, X. Synthesis of [¹⁸F]FPPRGD2. In: Scott, PJH., Hockley, BG., editors. Radiochemical syntheses, Radiopharmaceuticals for positron emission tomography// Hoboken, **2011**, P. 51-60.

1.15. Glaser M., Robins E. G. Click labelling' in PET radiochemistry// J. Labelled Compd. Radiopharm, **2009**, vol. 52- P. 407–414.

1.16. Kettenbach K., Schieferstein H., T. L. Ross T.L. 18F-labeling using click cycloadditions// Biomed Res Int, **2014**, vol. 2014, ID 361329, 16 pages.

1.17. Ory D., Van den Brande J., de Groot T., Serdons K., Bex M., Declercq L., Cleeren F., Ooms M., Van Laere K., Verbruggen A., Bormans G. Retention of [¹⁸F]fluoride on reversed phase HPLC columns// J Pharm Biomed Anal, **2015**, vol. 111- P. 209–214 .

1.18. Vasapollo G., Del Sole R., Mergola L., Lazzoi M.R., Scardino A., Scorrano S., Mele G. Molecularly Imprinted Polymers: Present and Future Prospective//Int J Mol Sci. **2011**, V.12(9)- P.5908–5945.

1.19. Насирзадех М., Ваулина Д.Д., Гомзина Н.А. Новая технология получения [^{18}F]флюмазенила, радиофармпрепарата для рецепторных исследований мозга методом ПЭТ // Международный научно-исследовательский журнал № 04 (58) Часть 1, 2018 г.

РАЗДЕЛ 2. РАДИОНУКЛИДНЫЕ ГЕНЕРАТОРЫ

Радионуклидный генератор (РНГ) – свинцовый контейнер, содержащий два генетически связанных между собой радионуклидов, где один - более короткоживущий (**дочерний**) постоянно генерируется в результате распада другого (**материнского**), имеющего больший период полураспада.

Преимущества РНГ: Возможность транспортировки на большие расстояния с последующим выделением дочернего нуклида непосредственно в диагностической лаборатории.

2.1. Общие свойства и классификация

Исторически РНГ сравнивают с дойной коровой из-за того, что активность дочернего нуклида как бы «выдаивают» (т. е. удаляют) из предшествующего материнского, при этом в нем снова накапливался дочерний нуклид. Таким образом, генераторы позволяют многократно получать препараты радионуклидов непосредственно на месте их использования путем разделения генетически связанных между собой материнского и дочернего радионуклида. Дочерний радионуклид, как правило, имеет более короткий период полураспада. Материнский нуклид может быть продуктом деления урана (например, ^{99}Mo и ^{90}Sr), продуктом распада радиоактивной цепочки ^{233}U ($^{229}\text{Th}/^{225}\text{Ac}$), также он может производиться непосредственно на ядерном реакторе (^{188}W и др.) или на ускорителе (^{82}Rb , ^{62}Zn и др.). В таблице 16 приведены генераторные системы и их основные характеристики [2.1].

Таблица 16. РНГ, применяемые в естественно-научной сфере

№	Генератор-ная система	Родительский нуклид			Дочерний нуклид		
		T _{1/2}	Основной способ производства	Тип распада	T _{1/2}	Тип излуче-ния	Применение
1	⁴² Ar/ ⁴² K	39,2 г	Реактор	β ⁻	12,36 ч	β ⁻	Химия
2	⁴⁷ Ca/ ⁴⁷ Sc	4,536 сут	Реактор	β ⁻	3,341 сут	γ, β ⁻	Радиотерапи
3	⁴⁴ Ti/ ⁴⁴ Sc	60,3 г	Ускоритель	ЭЗ	3,927 ч	β ⁺	ПЭТ
4	⁵² Fe/ ⁵² Mn	8,28 ч	Ускоритель	β ⁺	21,1 мин	β ⁺	ПЭТ
5	⁶⁶ Ni/ ⁶⁶ Cu	2,28 сут	Реактор	β ⁻	5,10 мин	γ, β ⁻	<i>in vivo</i> , радиотерапия
6	⁶² Zn/ ⁶² Cu	9,26 ч	Ускоритель	ЭЗ	9,74 мин	β ⁺	ПЭТ
7	⁶⁸ Ge/ ⁶⁸ Ga	270,8 сут	Ускоритель	β ⁺	1,135 ч	β ⁺	ПЭТ
8	⁷² Se/ ⁷² As	8,4 сут	Ускоритель	β ⁺	1,083 сут	β ⁺	ПЭТ
9	⁷⁷ Br/ ^{77m} Se	2,377 сут	Ускоритель	ЭЗ	17,4 с	γ	Ангиокардио-графия
10	^{80m} Br/ ⁸⁰ Br	4,42 ч	Реактор	ИП	17,68 мин	γ	Химия
11	⁸¹ Rb/ ^{81m} Kr	4,58 ч	Ускоритель	ЭЗ	13 с	γ	ОФЭКТ
12	⁸³ Rb/ ^{83m} Kr	86,2 сут	Ускоритель	ЭЗ	1,86 ч	γ	Химия/РФХ
13	⁸² Sr/ ⁸² Rb	25,6 сут	Ускоритель	ЭЗ	1,273 мин	β ⁺	ПЭТ
14	⁹⁰ Sr/ ⁹⁰ Y	28,5 г	Реактор, <i>f</i>	β ⁻	2,671 сут	β ⁻	Радиотерапия
15	⁸⁷ Y/ ^{87m} Sr	3,35 сут	Ускоритель	ЭЗ	2,80 ч	γ	Химия
16	⁸⁹ Zr/ ^{89m} Y	3,268 сут	Ускоритель	ЭЗ	16,1 с	γ	Химия
17	⁹⁷ Zr/ ⁹⁷ Nb	16,90 ч	Ускоритель	β ⁻	1,20 ч	γ, β ⁻	Химия
18	⁹⁹ Mo/ ^{99m} Tc	2,747 7сут	Реактор, <i>f</i>	β ⁻	6,006 ч	γ	ОФЭКТ
19	¹⁰³ Ru/ ^{103m} Rh	39,25 ч	Реактор, <i>f</i>	β ⁻	56,12 мин	γ, Ae	Радиохимия
20	¹⁰³ Pb/ ^{103m} Rh	16,97 сут	Реактор, ускоритель	ЭЗ	56,12 мин	γ, Ae	Химия
21	¹¹² Pb/ ¹¹² Ag	21,04 ч	Реактор, <i>f</i>	β ⁻	3,14 ч	γ, β ⁻	<i>in vivo</i> , радиотерапия
22	¹⁰⁹ Cd/ ^{109m} Ag	1,276 г	Ускоритель	ЭЗ	39,6 с	γ	Ангиокардио-графия
23	¹¹⁵ Cd/ ^{115m} In	2,228 сут	Реактор	β ⁻	4,486 ч	γ, β ⁻	Химия/РФХ
24	¹¹⁰ Sn/ ^{110m} In	4,1 ч	Ускоритель	ЭЗ	1,15 ч	β ⁺	ПЭТ
25	¹¹³ Sn/ ^{113m} In	115,1	Реактор	ЭЗ	1,658 ч	g	Химия/РФХ

№	Генераторная система	Родительский нуклид			Дочерний нуклид		
		T _{1/2}	Основной способ производства	Тип распада	T _{1/2}	Тип излучения	Применение
		сут					
26	¹¹⁸ Te/ ¹¹⁸ Sb	6,00 сут	Ускоритель	ЭЗ	3,6 мин	β ⁺	ПЭТ
27	¹³² Te/ ¹³² I	3,26 сут	Реактор, <i>f</i>	β ⁻	2,284 ч	γ, β ⁻	Терапия
28	¹²² Xe/ ¹²² I	20,1 ч	Ускоритель	ЭЗ	3,6 мин	β ⁺	ПЭТ
29	¹³⁷ Cs/ ^{137m} Ba	30 лет	Реактор, <i>f</i>	β ⁻	2,522 мин	γ	<i>in vivo</i> , диагностика
30	¹²⁸ Ba/ ¹²⁸ Cs	2,43 сут	Ускоритель	ЭЗ	3,62 мин	β ⁺	ПЭТ
31	¹⁴⁰ Ba/ ¹⁴⁰ La	12,75 сут	Ускоритель	β ⁻	1,678 сут	γ, β ⁻	Химия/РФХ
32	¹³⁴ Ce/ ¹³⁴ La	3,16 сут	Ускоритель	ЭЗ	6,4 мин	β ⁺	ПЭТ
33	¹⁴⁴ Ce/ ¹⁴⁴ Pr	284,9 сут	Реактор, <i>f</i>	β ⁻	17,3 мин	γ	Химия/РФХ
34	¹⁴⁰ Nb/ ¹⁴⁰ Pr	3,37 сут	Ускоритель	ЭЗ	3,39 мин	β ⁺ , Ae	ПЭТ
35	¹⁶⁶ Dy/ ¹⁶⁶ Ho	3,400 сут	Реактор	β ⁻	1,117 сут	β ⁻	Радиотерапия
36	¹⁶⁶ Yb/ ¹⁶⁶ Tm	2,362 сут	Ускоритель	ЭЗ	17,70 ч	γ	Химия/РФХ
37	¹⁶⁷ Tm/ ^{167m} Er	9,24 сут	Ускоритель	ЭЗ	2,28 с	γ	Химия/РФХ
38	¹⁷² Hf/ ¹⁷² Lu	1,87 г	Ускоритель	ЭЗ	6,70 сут	γ	Химия/РФХ
39	¹⁷⁸ W/ ^{178m} Ta	21,5 сут	Ускоритель	ЭЗ	9,31 мин	γ	Ангиокардиография
40	¹⁸⁸ W/ ¹⁸⁸ Re	69,4 сут	Реактор	β ⁻	16,98 ч	β ⁻	Радиотерапия
41	¹⁹¹ Os/ ¹⁹¹ Ir	15,4 сут	Реактор	β ⁻	4,94 с	γ	Ангиокардиография
42	¹⁹⁴ Os/ ¹⁹⁴ Ir	6 лет	Реактор	β ⁻	19,15 с	γ, β ⁻	Ангиокардиография
43	^{195m} Hg/ ^{195m} Au	1,73 сут	Ускоритель	ЭЗ	30,5 с	γ	Ангиокардиография
44	^{197m} Hg/ ^{197m} Au	2,67 сут	Ускоритель	ЭЗ	7,8 с	γ	Ангиокардиография
45	²¹² Pb/ ²¹² Bi	10,64 ч	Последовательный распад	β ⁻	1,009 ч	β ⁻ , α	Радиотерапия
46	²¹³ Bi/ ²⁰⁹ Pb	45,6 мин	Последовательный распад	β ⁻ , α	3,253 ч	β ⁻	Радиотерапия
47	²¹¹ Rn/ ²¹¹ At	14,6 ч	Ускоритель	α, ЭЗ	7,21 ч	α, ЭЗ	Радиотерапия
48	²²⁶ Ra/ ²²² Rn	1,6*10 ³ г	Последовательный	α	3,825 сут	α	Радиотерапия

№	Генераторная система	Родительский нуклид			Дочерний нуклид		
		T _{1/2}	Основной способ производства	Тип распада	T _{1/2}	Тип излучения	Применение
			распад				
49	²²⁵ Ac/ ²¹³ Bi	10,0 сут	Последовательный распад	α	45,6 мин	β, α	Радиотерапия
50	²²⁷ Ac/ ²²⁷ Th- ²²³ Ra	21,77 г	Последовательный распад	α	11,43 сут	α	Радиотерапия

РФХ – радиофармацевтическая химия;

ЭЗ – электронный захват;

ИП – изомерный переход;

Ае – испускание оже-электронов

Закрепление материала



1. Назовите пары РНГ для ПЭТ. Чем обусловлен выбор пары?
2. Выберите пары РНГ, подходящую для радиотерапии. Как зависит тип излучения дочернего нуклида от заболевания?
3. Как вы считаете, можно ли использовать напрямую генераторную систему или необходимо доводить дочерний РН до РФП. Какие операции необходимо провести?
4. Как соотносятся T_{1/2} для материнского и дочернего РН?

Требования [2.2]:

- Материнский радионуклид может быть получен в необходимых количествах;
- Период полураспада материнского радионуклида должен быть **большим**;
- Разделение должно быть **быстрым и простым**;
- Высокий выход при выделении дочернего радионуклида с **высокой радиохимической чистотой (РХЧ) и радионуклидной чистотой (РНЧ)**, химической форме, наиболее удобной для использования;
- **Объем** продукта должен быть **минимальным**;
- Продукт не должен иметь слишком агрессивную среду;
- Продукт должен быть **стерильным и апирогенным**;
- Защита и конструкция генератора должны быть **эффективными и экономичными**.

РФП на основе РНГ могут использоваться как в диагностике (ПЭТ, ОФЭКТ, сцинтиграфия), так и в радио- и химиотерапии.

Классификация радионуклидных генераторов:

По методу химического разделения и особенностям, присущим этому методу:

1. **Хроматографические генераторы.** РН с высокой удельной активностью (малой массой) сорбционным способом вводят в начало хроматографической колонки, при этом он селективно поглощается и надежно удерживается сорбентом (например — генератор Мо-99/Тс-99m).

2. **Генераторы на основе твердой матрицы** — гелевые генераторы. Рассмотрим на примере молибдена, производимого по реакции (n, γ) . Из облученного молибдена получают химическое соединение молибдат циркония, который загружают в колонку генератора. Такой генератор позволяет иметь в колонке значительное количество молибдена. В процессе производства генераторов данного типа не происходит накопления нежелательных побочных продуктов облучения, что облегчает задачу выделения целевого РН.

3. **Экстракционные генераторы.** В них используется жидкостная экстракция, позволяющая перерабатывать большие количества материалов и достигать значительных степеней очистки. Однако использование органических экстрагентов и сложность оборудования, длительность и трудоемкость этого процесса, а также высокая радиационная нагрузка на персонал уменьшает привлекательность данного метода.

2.2. Радиоактивное равновесие [2.1]

Интуитивно можно ожидать, что в результате распада материнского и накопления дочернего радионуклида наступит такое соотношение активностей материнского и дочернего радионуклидов, что комбинация величин A_1 и A_2 перестанет зависеть от времени. Для этого рассмотрим отношение активностей

A_2/A_1 — простейшую безразмерную функцию. Преобразуя выражения для A_1 и A_2 , получим

$$\frac{A_2}{A_1} = \frac{\lambda_2}{\lambda_2 - \lambda_1} (1 - e^{-(\lambda_2 - \lambda_1)t}). \quad (2.1)$$

Очевидно, что с течением времени ($t \rightarrow \infty$) экспонента $e^{-(\lambda_2 - \lambda_1)t}$ быстро убывает и, начиная с некоторого момента времени $t = t_p$ можно ею в сравнении с единицей пренебречь (здесь и далее t_p — время наступления состояния радиоактивного равновесия):

$$(1 - e^{-(\lambda_2 - \lambda_1)t}) = 1 - \Delta \approx 1. \quad (2.2)$$

Вопрос о том, какое значение величины Δ (обозначение экспоненты) можно считать достаточно малым в сравнении с единицей, решается практикой использования результата. Итак, принимаем $1 - \Delta \approx 1$, что приводит к следующим равенствам, выражающим независимость от времени, $inv(t)$:

$$\frac{A_2}{A_1} = \frac{\lambda_2}{\lambda_2 - \lambda_1} = inv(t); \quad \frac{N_2}{N_1} = \frac{\lambda_2}{\lambda_2 - \lambda_1} = inv(t). \quad (2.3)$$

Данное состояние системы наступает вскоре после прохождения дочерней активности через максимум (в точке максимума $A_2 = A_1$, $t_p \sim t_{\max(N_2, A_2)} = t_{\text{пер}(A_1, A_2)}$) и называется подвижным радиоактивным равновесием.

Для генетической пары радионуклидов (при $\lambda_2 > \lambda_1$ ($T_{1/2,2} < T_{1/2,1}$)) до достижения состояния подвижного равновесия изменение A_2 определяется обоими параметрами (λ_1 и λ_2), а после достижения подвижного равновесия значение A_2 определяется только одним параметром λ_1 . В равновесии отношение активностей A_2/A_1 всегда будет принимать значение больше 1 в соответствии с выражением $\lambda_2/(\lambda_2 - \lambda_1)$. Соответствующая кинетика распада проиллюстрирована на рисунке 33 на примере подвижного равновесия для гипотетической генетически связанной пары радионуклидов с периодами полураспада $T_{1/2} = 66$ ч и $T_{1/2} = 6$ ч. Соотношение между периодами полураспада равно λ_1 ($A_2/A_1 = 1,1$).

Рисунок 34 иллюстрирует динамику распада родительского радионуклида с течением времени и рост активности дочернего нуклида в генераторе в результате многократных его отделений от материнского.

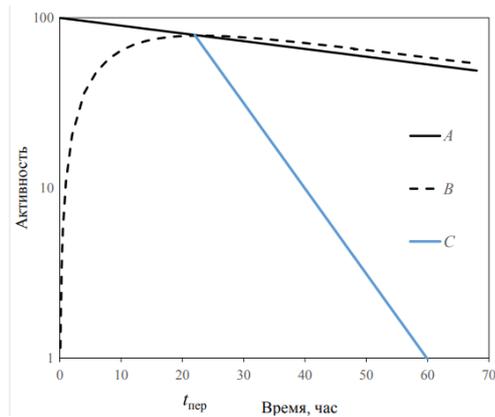


Рисунок 33. Эволюция активности в генетической паре:

A — активность родительского нуклида $T_{1/2} = 66$ ч; **B** — накопление активности дочернего радионуклида $T_{1/2} = 6$ ч в чистой фракции родительского нуклида; **C** — распад дочернего нуклида $T_{1/2} = 6$ ч, выделенного из фракции с максимальной сгенерированной активностью родительского нуклида [2.1]

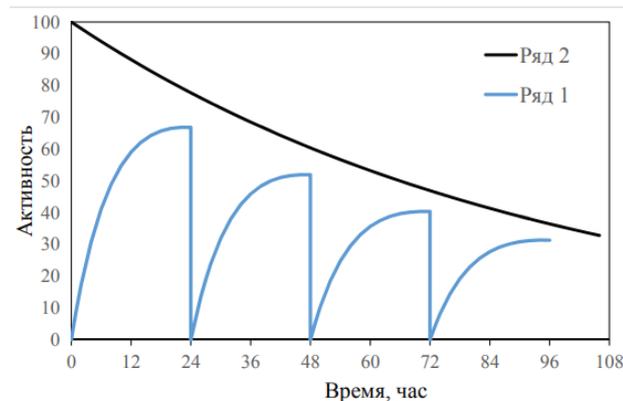


Рисунок 34. Изображение роста активности дочернего радионуклида и распада родительского радионуклида в процессе ежесуточного четырехкратного разделения генетической пары $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$ ($t_p = 22,4$ ч) [2.1]

Закрепление материала



1. Показать кривую распада материнского нуклида и дочернего нуклида. Как представлено «доение нуклидной коровы»?
2. Почему в равновесии отношение активностей A_2/A_1 всегда будет принимать значение больше 1?

Эволюция радионуклидов различается в зависимости от периодов полураспада материнского и дочернего радионуклидов. В зависимости от периода полураспада материнского и соотношения периодов полураспада материнского и дочернего возникают три основных случая:

Родительский радионуклид более долгоживущий, но не более чем в 100 раз, чем дочерний радионуклид, т. е. $T_{1/2,2} < T_{1/2,1} < 100 T_{1/2,2}$, этот случай мы уже рассмотрели и называем подвижным равновесием. Это наиболее общий случай

для описания эволюции генетически связанной пары, которая укладывается в рассматриваемый нами промежуток времени.

1. Другая форма радиоактивного равновесия в эволюции активности генетической пары наблюдается в тех случаях, когда **материнский радионуклид обладает очень большим периодом полураспада в геохронологическом масштабе времени, в то время как период полураспада дочернего радионуклида во много раз меньше период полураспада материнского радионуклида ($T_{1/2,1} \gg T_{1/2,2}$, т. е. $\lambda_1 \ll \lambda_2$)** — это случай **векового равновесия**, т.е. в выбранном масштабе времени можно принять:

$$A_1 \sim A_2 \sim \text{inv}(t) \quad (2.4)$$

2. Если родительский радионуклид более короткоживущий, чем дочерний ($T_{1/2,1} < T_{1/2,2}$, т. е. $\lambda_1 > \lambda_2$), то радиоактивное равновесие отсутствует.

3. Для векового равновесия соотношения существенно упростятся и примут следующий вид:

$$A_1 = A_2 \sim \text{inv}(t); N_2 \lambda_2 = N_1 \lambda_1 \sim \text{inv}(t). \quad (2.5)$$

В этом случае, величинами, независимыми от времени, являются сами активности генетической пары, а не только их отношение.

Из упрощенного выражения получим

$$\frac{A_2}{A_1} = 1 - e^{-\lambda_2 t} = 1 - 2^{-n_2}, \quad (2.6)$$

из условия векового равновесия $A_1 = A_2 = \text{inv}(t)$ непосредственно следует, что $\Delta = 2^{-n_2} \ll 1$, где $n_2 = t/T_{1/2,2}$ — безразмерный аргумент, число протекших периодов полураспада дочернего радионуклида. График эволюции генетической пары в этом случае приведен на рисунке 35, откуда видно, что процесс достижения векового равновесия является асимптотическим и вопрос о времени установления этого состояния, как и в предыдущем случае, решается на основании практических соображений. Так, уже при $n_2 = 4 \Delta = 1/16$, что составляет 6,25% «недостижения» равновесия. Для $n_2 = 6$ и $n_2 = 10$ эта «невязка» (которую можно считать погрешностью вычисления) равна соответственно 1,56 и 0,098%.

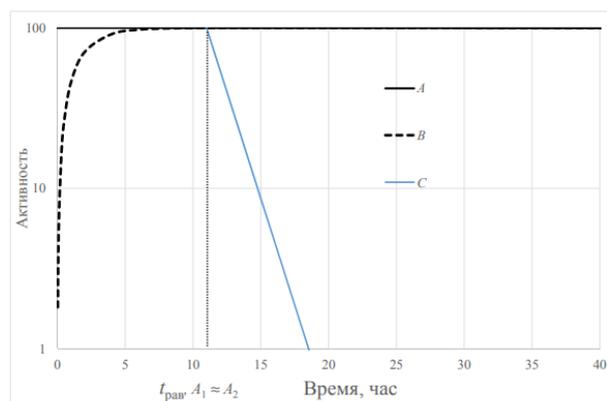


Рисунок 35. Кинетика векового равновесия в генераторной системе $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$: А — активность родительского нуклида; В — накопление активности дочернего радионуклида в чистой фракции материнского; С — распад дочернего радионуклида в отделенной от материнского фракции [2.1]

В связи с этим можно считать, что после истечения десяти периодов полураспада дочернего радионуклида с точностью, устраивающей большинство радиоаналитических расчетов, генетическая пара, отвечающая условиям $\lambda_2 \gg \lambda_1$ и $A_1 \sim \text{inv}(t)$, будет находиться в состоянии векового радиоактивного равновесия. Во многих случаях вполне приемлемым является условие $n_2 = 6$.

Для анализа эволюции генетической пары в условиях клинического применения обязателен учет закономерностей радиоактивного равновесия (подвижное и вековое равновесие).

Существует еще одно полезное свойство «медицинского» РНГ: дочерний РН образуется в форме без носителя. Таким образом, он идеально соответствует критериям применения метода радиоактивных индикаторов, которые влекут за собой применение меченых соединений в пренебрежимо малых концентрациях, совершенно не вступающих в фармакологическое взаимодействие с органами человека.

Кроме того, РНГ, предназначенные для медицинского применения, должны соответствовать строгим нормативным требованиям контроля качества. Производство материнского РН, технологии его выделения из материала мишени, химические и технологические мероприятия выделения из генератора дочернего РН — факторы, которые в конечном итоге определяют эффективную работу РНГ.

1. Производство материнского изотопа для создания генератора. Сюда входит способ получения родительского нуклида, т.е. производство его на реакторе, ускорителе или в результате цепочек радиоактивного распада как «естественно» встречающихся РН, так и искусственных изотопов. Анализ характеристик ядерных реакций получения материнского РН — обязательное условие определения оптимальных параметров производства. Необходимо учесть толщину мишени, график облучения и поток частиц (стоимость облучения), затраты на материалы для изготовления мишеней и возможность использования обогащенного материала для мишеней.

2. Выбор метода выделения целевого радионуклида из мишени: определение наиболее подходящей физической и химической формы материала мишени и методов выделения и очистки (ионный обмен, экстракция, дистилляция, осаждение и т. д.) для обеспечения высоких химических выходов целевого нуклида с требуемой радионуклидной чистотой.

3. Технология выделения из генератора дочернего радионуклида: разработка оптимального метода разделения (чаще всего ионный обмен или экстракция; ионообменная хроматография практически исключается), который обеспечивает постоянный высокий выход дочернего нуклида в минимальном объеме при максимальной радионуклидной и радиохимической чистоте (т.е. самый низкий проскок родительского нуклида).

4. Простота применения генератора в медицинском учреждении: простые и доступные операции приготовления РФП, высокая радиационная устойчивость (отсутствие радиолиза), простое обеспечение требуемой радиационной безопасности, возможность получения генераторов в любое удобное время (коммерческая логистика) [2.1].

Закрепление материала по разделу 2.2



1. Какие РН называют генетически связанными? Требования к родительскому и дочернему РН.
 2. Назовите условия достижения радиоактивного равновесия.
 3. Дайте определение подвижного радиоактивного равновесия, назовите необходимые и достаточные условия его достижения,
-

особенности подвижного равновесия, графическое изображение зависимостей в полулогарифмических координатах.

4. Дайте определение векового радиоактивного равновесия, назовите необходимые и достаточные условия его достижения.

5. В чём преимущество использования РФП в форме без носителя?

2.3. Генераторные позитрон-излучатели

Все дочерние нуклиды представляют собой позитронные излучатели, в большинстве случаев распад сопровождается выделением фотонов высоких энергий, что может потребовать более тщательного соблюдения требований радиационной безопасности при обращении с ПЭТ сканерами (таблица 17).

Таблица 17. Позитрон-излучающие генераторы, потенциально применимые для ПЭТ [2.1]

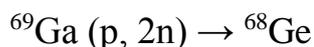
Генераторная система	Родительский нуклид	Дочерний нуклид			
		$T_{1/2}$	Выход позитрона, %	E_{β^+} , МэВ	Применение
$^{82}\text{Sr}/^{82}\text{Rb}$	25,6 сут	1,27 мин	95,0	1,41	Перфузия
$^{140}\text{Nd}/^{140}\text{Pr}$	3,37 сут	3,39 мин	51,0	0,544	Перфузия
$^{118}\text{Te}/^{118}\text{Sb}$	6,00 сут	3,6 мин	74,0	0,882	Перфузия
$^{122}\text{Xe}/^{122}\text{I}$	20,1 ч	3,6 мин	77,0	1,09	Мечение
$^{128}\text{Ba}/^{128}\text{Cs}$	2,43 сут	3,62 мин	69,0	0,869	Перфузия
$^{134}\text{Ce}/^{134}\text{La}$	3,16 сут	6,4 мин	63,0	0,756	Перфузия
$^{62}\text{Zn}/^{62}\text{Cu}$	9,26 ч	9,74 мин	97,0	1,28	Перфузия, Мечение
$^{52}\text{Fe}/^{52\text{m}}\text{Mn}$	8,28 сут	21,1 мин	97,0	1,13	Перфузия
$^{68}\text{Ga}/^{68}\text{Ge}$	270,8 сут	1,135 ч	,0	0,74	Перфузия, Мечение
$^{110}\text{Sn}/^{110\text{m}}\text{In}$	4,1 ч	1,15 ч	62,0	0,623	Мечение
$^{44}\text{Ti}/^{44}\text{Sc}$	60,3 г	3,927 ч	94,0	0,597	Мечение
$^{72}\text{Se}/^{72}\text{As}$	8,4 сут	1,083 сут	88,0	1,02	Мечение

2.3.1. Генератор ^{68}Ge ($T_{1/2} = 270,8$ сут)/ ^{68}Ga ($T_{1/2} = 68$ мин)

Генератор содержит ампулу с препаратом изотопа германия-68, продуктом распада которого является галлий-68. По мере накопления продукта распада

через ампулу прокачивают сорбирующий раствор, который селективно растворяет только химическое соединение образовавшегося галлия, а нерастворимое соединение германия остается в ампуле. Значительный период полураспада германия-68 (271 день) делает логистику таких генераторов удобной.

В России генераторы ^{68}Ge выпускают в Обнинске. Там же синтезируют изотоп ^{68}Ge облучением галлиевых мишеней протонами на ускорителе по схеме:



Получение ^{68}Ge осуществляют на циклотронах по реакциям: $^{69}\text{Ga}(p, 2n)$, $^{71}\text{Ga}(p, 4n)$, $^{69}\text{Ga}(d, 3n)$, $^{66}\text{Zn}(3\text{He}, n)$, $^{67}\text{Zn}(3\text{He}, 2n)$, $^{68}\text{Zn}(3\text{He}, 3n)$. Большой период полураспада материнского нуклида может обеспечить продолжительный срок службы генератора, а соотношение периодов полураспада материнского и дочернего радионуклидов позволяет элюировать ^{68}Ga несколько раз в день.

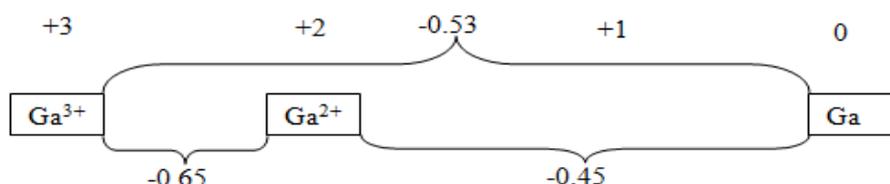


Напомним

Галлий, химический элемент III группы периодической системы, ат. н. 31, ат. м. 69,72.

Природный галлий состоит из изотопов ^{69}Ga (61,2%) и ^{71}Ga (38,8%), поперечное сечение захвата тепловых нейтронов соотв. $2,1 \cdot 10^{-28}$ и $5,1 \cdot 10^{-28} \text{ м}^2$. Конфигурация внеш. электронной оболочки $4s^2 4p^1$; степень окисления +1 и +3; энергия ионизации $\text{Ga}^0 \rightarrow \text{Ga}^+ \rightarrow \text{Ga}^{2+} \rightarrow \text{Ga}^{3+}$ соответственно равна 5,998, 20,5144 и 30,66 эВ; электроотрицательность по Полингу 1,6; атомный радиус 0,139 нм; ионный радиус для Ga^{3+} 0,061 нм, 0,069 нм и 0,076 нм.

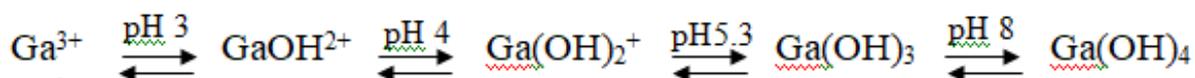
Наиболее устойчивая степень окисления галлия в водных растворах составляет +3 ввиду его $3d^{10}$ электронной конфигурации.



Для применения в РФП, комплексы Ga^{3+} должны отвечать ряду основных условий, а именно [2.3]:

- быть **термодинамически устойчивыми** при физиологических значениях рН и/или кинетически стабильными в течение периода, соответствующего времени медицинского обследования;
- для направленного применения (с использованием исключительно ядерно-физических характеристик ^{68}Ga) комплекс Ga^{3+} **не должен вступать в обмен с белком плазмы крови трансферрином**, как и не должно быть иных реакций перелигандирования с соединениями внутренней среды организма.

Катион Ga^{3+} благодаря высокой плотности заряда и маленькому ионному радиусу (0,62 Å) может быть классифицирован как сильная кислота по Льюису (и по Пирсону). Поэтому в его комплексах и хелатах доминируют связи с соединениями, классифицируемыми как сильные неполяризуемые основания по Льюису, то есть такими, которые содержат кислород и азот (но уже с более слабым связыванием) как атомы-доноры. Наиболее часто Ga^{3+} образует гексадентатные комплексы и октаэдрическую координационную сферу [2.4, 2.5]. Свободный Ga^{3+} в водном растворе октаэдрически скоординирован шестью молекулами воды – гексааквакатион $[\text{Ga}(\text{H}_2\text{O})_6]^{3+}$. В свободном состоянии катион Ga^{3+} может существовать в водном растворе только при $\text{pH} < 3$. В интервале рН от 3 до 7 Ga^{3+} , без присутствия стабилизирующих лигандов, постепенно гидролизуеться с образованием нерастворимого аморфного гидроксида $\text{Ga}(\text{OH})_3$:



При концентрациях галлия выше 10^{-2} М и при результирующем рН среды ~ 2 происходит осаждение из раствора аморфной фазы, близкой по составу к $\text{Ga}(\text{OH})_3$ [2.3].

Впервые возможность применения генетической пары $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ для получения радионуклида ^{68}Ga была изложена Дж. Глисоном в 1960 г. По сути это не был генератор в нашем сегодняшнем представлении: автором была

продемонстрирована возможность отделения ^{68}Ga от ^{68}Ge посредством жидкостной экстракции.

Позднее, в 1961 г., М. Грином и У. Такером была описана возможность отделения ^{68}Ga от ^{68}Ge с использованием в качестве сорбента **оксида алюминия**, а элюирование ^{68}Ga осуществляли водным раствором **этилендиаминтетрауксусной (ЭДТА) кислоты** [2.1] (Рисунок 36).

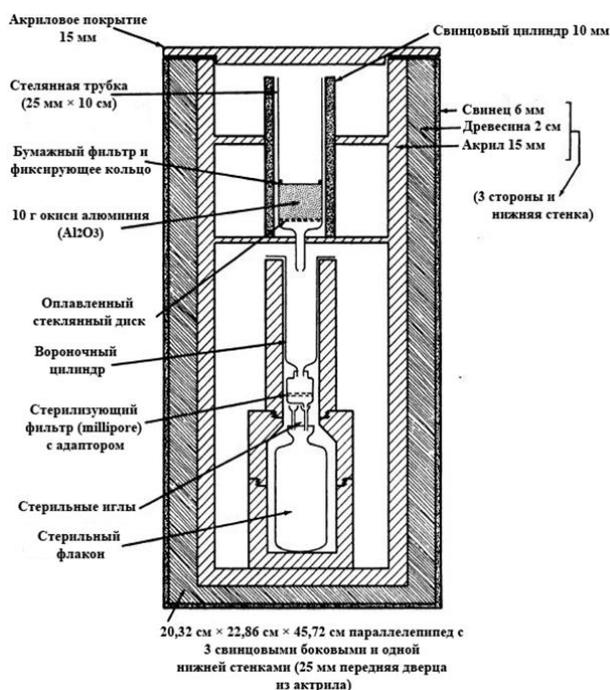


Рисунок 36. Радионуклидный генератор $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ [2.6]

Первый РНГ представлял собой деревянный кожух, сверху обитый алюминием, немного свинца для защиты. Внутри находилась стеклянная делительная воронка, наполненная оксидом алюминия, в которую помещался сорбированный германий. Галлий из данного генератора элюировали раствором ЭДТА.

Выходы были достаточно высокими, а примесь германия была очень низкой. Но в результате получали галлий в комплексе с ЭДТА. Это плохо, так как из-за схожих констант устойчивости трудно перекомплексовать галлий-ЭДТА в галлий-ДОТА [2.6].

Дальнейшая применимость получаемых растворов галлий-ЭДТА была ограничена.

На основе данной технологии в 1964 г. Ю. Яно и Х. Энджером был создан первый генератор $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$, пригодный для медицинского применения. Сорбцию ^{68}Ge проводили на оксиде алюминия, а десорбцию ^{68}Ga делали 0,005М водным раствором этилендиаминтетрауксусной (ЭДТА) кислоты, т. е. в элюате имеем комплекс ^{68}Ga -ЭДТА. Выход ^{68}Ga составлял ~70%, а примесь материнского радионуклида ^{68}Ge ~ 3·10⁻⁴%.

Закрепление материала



1. Почему в качестве сорбента применяют оксид алюминия? Какие сорбенты можно предложить для сорбции галлия?
2. Приведите схему получения РН ^{68}Ge .
3. Объясните почему в свободном состоянии катион Ga^{3+} может существовать в водном растворе только при рН <3?

На сегодняшний день такие генераторы представляют из себя колонку, заполненную диоксидом титана, модифицированная диоксидом церия, на которой сорбирован ^{68}Ge .

Для элюирования галлия применяется 0,1М раствор HCl. Есть и другие варианты исполнения генераторов $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ (рисунок 37).

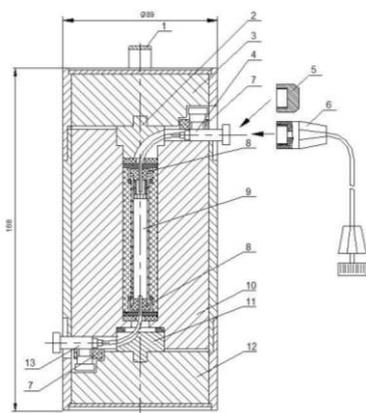


Рисунок 37. Схема конструкции генератора $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ ЗАО «Циклотрон» (г. Обнинск): 1 – ручка; 2 – верхняя защитная вставка (заглушка верхняя); 3 – верхняя крышка защитного контейнера; 4 – канюля катетера линии элюента; 5 - заглушка катетера; 6 – удлинительная линия; 7 – прижим (фиксатор) канюли катетера; 8 – перфорируемая пробка; 9 – генераторная колонка; 10 – корпус защитного контейнера; 11 – нижняя защитная вставка; 12 – нижняя крышка защитного контейнера; 13 – канюля катетера линии элюата.

Искусственно полученный ^{68}Ge является наиболее долгоживущим радиоактивным изотопом германия, период полураспада которого составляет $T_{1/2}=270,82$ суток и почти не дает гамма-излучения, поэтому применяется для коррекции в позитронных эмиссионных томографах в качестве источников позитронов, превосходящих источники на основе ^{22}Na . Распадается путем захвата орбитального электрона в ^{68}Ga , а тот — путем β^+ в ^{68}Zn (Рисунок 38).

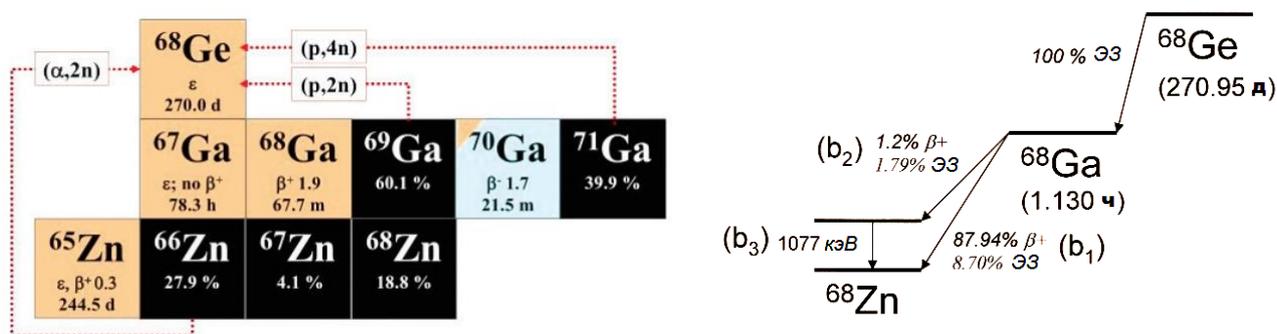


Рисунок 38. Выдержка из нуклидной диаграммы Карлсруэ с указанием процессов ^{69}Ga (p, 2n), ^{71}Ga (p, 4n) и ^{66}Zn (α , 2n) [2.1.]

Наличие конкурирующих (примесных) металлических катионов в элюате препятствуют образованию комплексов $^{68}\text{Ga}^{3+}$. Проскок материнского изотопа ^{68}Ge через колонку с сорбентом имеет порядок $10^{-3}\%$ от общей активности ^{68}Ge в генераторе на момент элюирования. Также элюат сам по себе содержит критические примеси, такие как **Fe(III)**, **Mn(II)**, **Zn(II)**. Кроме того **Ti(IV)** и **Sn(IV)**, в зависимости от типа генератора, также могут элюироваться из генератора в относительно высоких концентрациях [2.2].

Таким образом, очистка и концентрирование элюата генератора ^{68}Ga от **Fe(III)**, **Mn(II)**, **Zn(II)** являются обязательными процедурами перед собственно реакцией меченая биоконъюгатов, причём циклические лиганды не способны улучшить ситуацию, т.к. названные примесные изотопы вступают в реакцию конъюгации.

По этой причине все используемые сегодня РНГ $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ практически не предназначены для прямого синтеза РФП. Их элюаты все

еще содержат измеримые активности долгоживущего ^{68}Ge , значительное количество металлических примесей (Fe^{3+} , Cu^{2+} , Zn^{2+} и Sn^{4+} , Ti^{4+}). Кроме того, довольно большой объем и относительно высокая концентрация соляной кислоты во многих случаях препятствуют прямому использованию реакций радиоактивного мечения. Например, значимые количества Zn (II) генерируются из-за распада ^{68}Ga . Для «свежего» 1,11 ГБк генератора ^{68}Ge количество стабильных атомов ^{68}Zn , генерируемых в течение 1 дня после элюирования, составляет $9 \cdot 10^{13}$ (то есть 10 нг Zn (II)) по сравнению с примерно $5 \cdot 10^{12}$ атомов ^{68}Ga (0,8 ГБк). В случае «свежего» генератора количество атомов стабильного ^{71}Ga , генерируемого из распада ^{71}Ge , может быть на порядок выше, чем стабильного ^{68}Zn . Кроме того, Ti (IV), Sn (IV) и другие примеси из материала колонки генератора и Fe (III) будут присутствовать в элюате. Все эти металлические примеси будут уменьшать выход РФП с ^{68}Ga и его удельную активность. Таким образом, универсальное применение неочищенного элюата генератора $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ для синтеза РФП высокого качества невозможно. Для этого требуются дополнительные процедуры обработки элюата ^{68}Ga из РНГ. Некоторые из них рассмотрены ниже.

1. Фракционирование. Самый простой подход к преодолению проблемы удельной активности, низкого значения pH элюата и содержания ^{68}Ge и других химических примесей — это фракционирование начального элюата генератора. Эта концепция использует тот факт, что активность элюированного ^{68}Ga в 1–2 мл составляет около двух третей от общей активности. За время синтеза меченых соединений выход ^{68}Ga РФП за счет распада не может превышать 60–70%. Выход продукта в данном случае, такого как ^{68}Ga -ДОТА ТОС, составит в сумме около 50%. Содержание ^{68}Ge и металлических примесей понижается за счет использования меньшего объема элюата, а не их химического удаления перед этапом синтеза ^{68}Ga РФП.

2. Анионообменная хроматография (рисунок 39). Метод очистки и концентрирования элюата генератора $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ с использованием анионообменной смолы исторически был предложен первым. Элюат генератора

конвертируют до концентрации 4–6 М HCl, при этих условиях галлий в растворе находится в виде анионных хлоридных комплексов $[GaCl_4]^-$, $[GaCl_6]^{3-}$ и может быть количественно сорбирован сильноосновным анионообменником, а затем элюирован со смолы разбавленной кислотой или водой. Этот способ позволяет отделять ^{68}Ge , но не обеспечивает количественного выхода ^{68}Ga (III) с анионообменной смолы и его очистку от Zn (II) и Fe (III). Время, необходимое для обработки элюата, синтеза и очистки меченого продукта (например, ^{68}Ga -DOTA, конъюгированного пептида), уменьшает общий выход продукта. Итоговый выход — $46 \pm 5\%$ для DOTA конъюгированного октреотида, помеченного ^{68}Ga [2.1].

Данный метод весьма неэффективен для очистки в динамических условиях элюата генератора $^{68}Ge/^{68}Ga$ от микропримесей Fe(III) и Zn(II), так как они также образуют анионные хлорокомплексы, а также от Cu и Al, так как применяемый для десорбции элюент (вода или соляная кислота от 0,1 до 6 М, в зависимости от выбранного анионита) крайне неселективен.

Основными недостатками данной технологии, помимо неселективности очистки, является использование концентрированной (!) соляной кислоты, сложность организации процесса *on-line* и нестабильность в кислотности финального раствора.

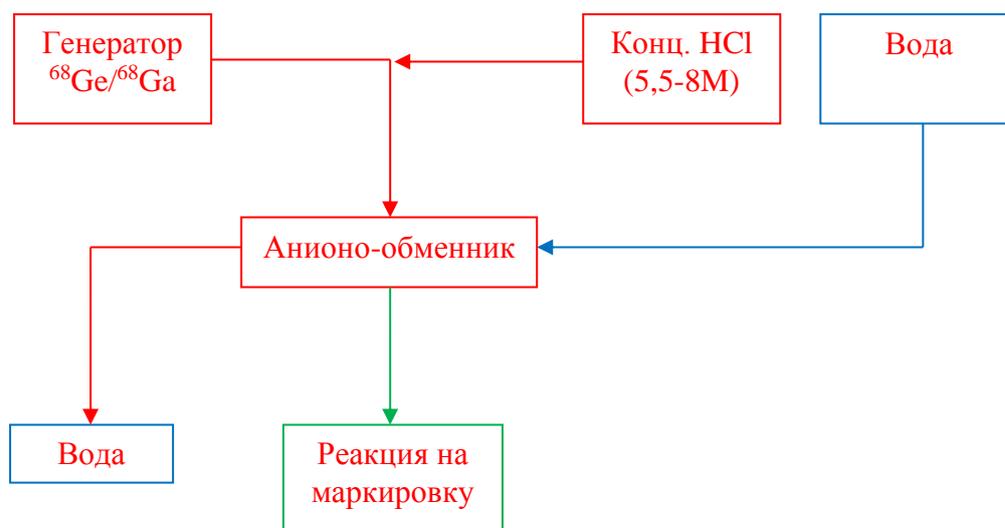


Рисунок 39. Схематическое изображение анионообменной хроматографии [2.6]

3. Катионообменная хроматография (рисунок 40). Ключевым этапом в этой процедуре является сорбция ^{68}Ga из элюата генератора — 0,1 М HCl катионитом Dowex AG 50Wx8. После сорбции колонку промывают раствором 0,15–0,2 М HCl (80 об.% ацетона). Эта процедура позволяет удалить большую часть химических примесей (^{68}Ge , Sn (IV), Ti (IV), Zn (II) и Fe (III)), тогда как сорбированный ^{68}Ga количественно остается на смоле. Для десорбции ^{68}Ga применяют раствор 0,05 М HCl (97,6 об.% ацетона). Обработка занимает 4 минуты при эффективности выделения ^{68}Ga $97\pm 2\%$. Метод приспособлен для автоматизации в химическом модуле, который может быть использован для синтеза РФП, помеченных ^{68}Ga .

Основным недостатком описанного метода является использование ацетона как одного из компонентов рабочих растворов.

Использование катионного обмена (cation exchange): так как галлий находится в растворе элюата в форме катиона, он может в каком-то количестве быть сорбированным на катионообменнике, а впоследствии применением ионного обмена в смешанных средах может быть элюирован с колонки смесью 0,05М HCl и 98% ацетона.

Этот метод не очень подходит для производства РФП, так как в ацетоне реакции комплексообразования идут очень активно, и из-за этого этот раствор приходится дочищать при помощи твёрдофазной экстракции или вымыванием спиртом.

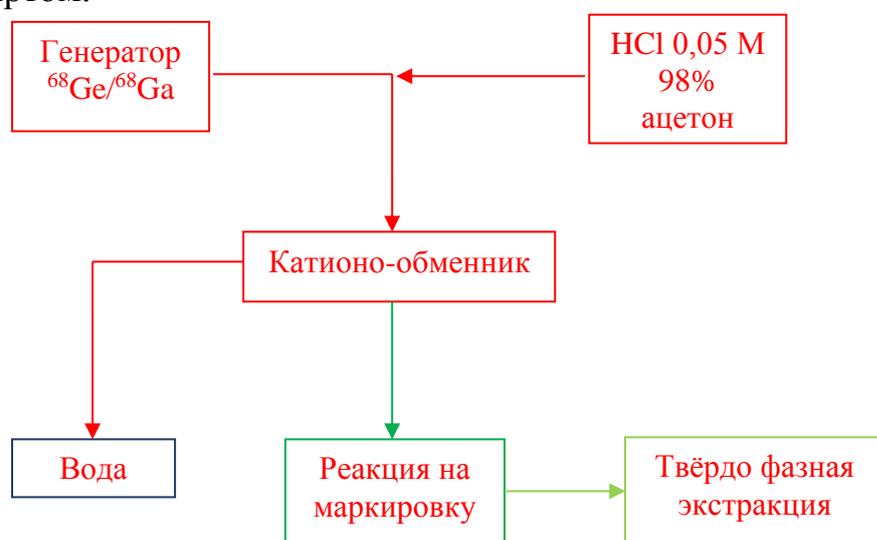


Рисунок 40. Схематическое изображение катионообменной хроматографии [2.6]

Содержание ацетона строго контролируется фармакопеей. Наилучшим решением, свободным от всех этих недостатков, будет комбинированный катионно-анионный метод очистки и концентрирования элюата генератора $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$.

Комбинированный вариант (рисунок 41) (cation and anion exchange): сначала производят сорбцию на катионообменной смоле, затем смывают концентрированной соляной кислотой и переводят на анионообменную смолу, и оттуда смывают разбавленной соляной кислотой и используют в реакции мечения. Этот метод позволяет добиться наиболее высоких результатов очистки от химических примесей.

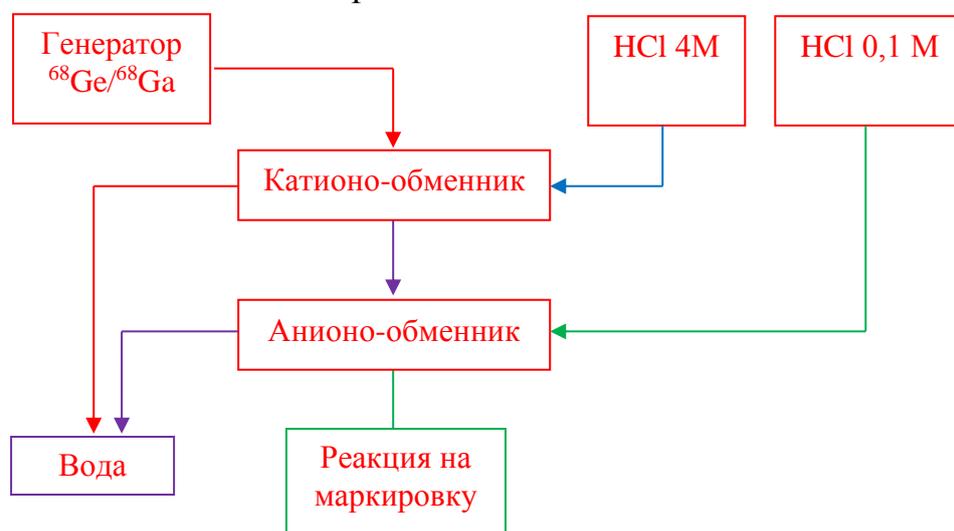


Рисунок 41. Схематическое изображение смешанной хроматографии [2.6]

Обычно специфичные к рецепторам биомолекулы (за редким исключением) не способны образовывать прочные связи с металлами.

Стратегия: нужен конъюгат радиоактивный металл-хелат-биомолекула.

Методики:

1. Прямое мечение: связывание металла с боковой цепью белка (например, Cys);
2. *Предварительное мечение: ковалентное связывание хелатируемого металла с белком (например, через Lys, Cys);
3. Последующее мечение: ковалентное связывание хелатирующего лиганда с белком, за которым следует связывание с металлом.

Соматостатин – нейропептид, молекула которого состоит из 14 аминокислот. Последовательность аминокислот соматостатина и его аналогов, обеспечивает связывание с рецепторами соматостатина.

Соматостатин обладает слишком коротким временем жизни в организме, поэтому были разработаны его аналоги, более устойчивые к энзиматическому расщеплению. Наиболее важным из них является октреотид-октапептид.

Требования к хелатирующим агентам для синтеза РФП-прекурсоров [2.7]:

- реакция связывания с радионуклидом должна проходить при температурах не выше 100°C (предпочтительна комнатная температура);

- широкий диапазон pH, в котором происходит эффективное связывание радионуклида (покрывающий диапазон от pH элюата генератора до физиологического pH);

- быстрая кинетика связывания (порядка 10 мин), эффективное связывание при низких количествах самого лиганда (10 мкМ и менее), селективность связывания радионуклида (в присутствии химических и радионуклидных примесей), стабильность комплекса, низкое влияние на биохимическое поведение молекулы-вектора при конъюгировании с ней.

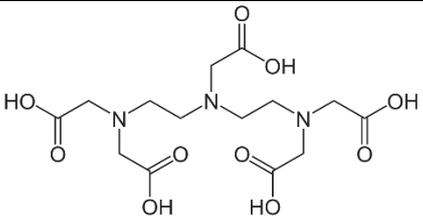
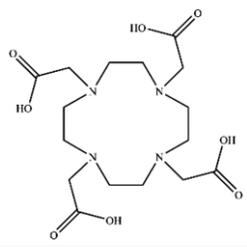
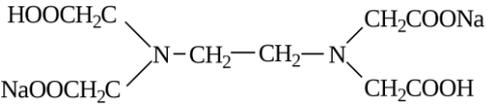
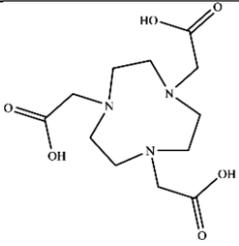
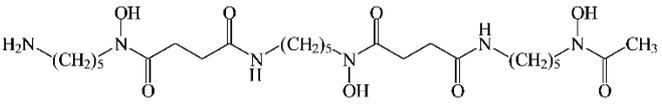
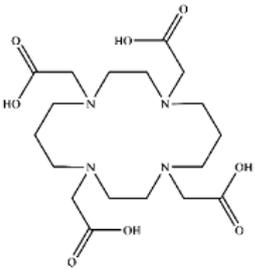
В первом приближении БХА можно разделить на две большие группы, представленные в таблице 18.

Медицинское применение элюата

^{68}Ga в первых генераторах ^{68}Ga получали в ЭДТА-комплексе и с помощью этого же соединения проводили диагностику опухолей. В следующем применении получен агент [^{68}Ga] ВАН-ТЕСН для выявления перфузии миокарда. В последнее время значительный потенциал был развит в области ПЭТ-изображения нейроэндокринных опухолей с использованием [^{68}Ga] DOTA-DPhe1-Tyr₃-octreotide (^{68}Ga -DOTATOC). Этот октапептид обладает высоким сродством к опухоли типа SSTR₂, экспрессирующий рецептор соматостатина и конъюгированный с кроцикл бифункционального хелатора DOTA связывают трехвалентный $^{68}\text{Ga}^{3+}$ с высокой термодинамической и кинетической стабильностью. Несмотря на короткий период полураспада ^{68}Ga ,

этот трассер позволяет проводить отличную визуализацию опухолей и мелких метастаз. Существует огромный интерес к ^{68}Ga -DOTATOC и подобному меченному агенту ^{68}Ga -DOTA-NOC для ПЭТ-визуализации нейроэндокринных опухолей. Этот диагноз наиболее надежно выявляется, если он проводится с использованием изображений PET/CT, превосходящих любой другой подход к визуализации (рисунок 43) [2.1].

Таблица 18. Примеры БХА

Линейного типа (с «открытой» цепью)	Циклические
 <p>ДТПА</p>	 <p>DOTA</p>
 <p>ЭДТА</p>	 <p>NOTA</p>
 <p>дефероксамин</p>	 <p>TETA</p>

Закрепление материала



1. Назовите лиганды для РН, способных к хелатированию. Какие на Ваш взгляд наиболее эффективны?
2. Какие методы очистки элюата Вам известны? В чём их отличие?
3. Нарисуйте схему смешанной хроматографии. В чём её преимущества?

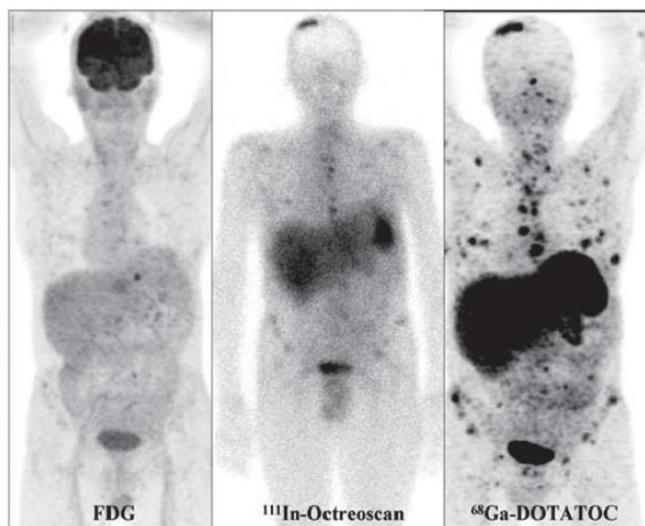
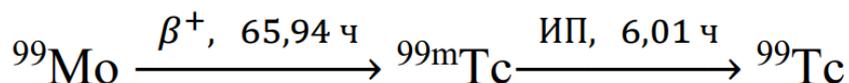


Рисунок 43. ПЭТ/КТ молекулярная визуализация нейроэндокринных опухолей с использованием ^{68}Ga -DOTATOC (справа) по сравнению с ^{111}In -OctreoScan ОФЭКТ (в центре) и ^{18}F -ФДГ (слева) [2.1]

2.3.2. Генератор ^{99}Mo ($T_{1/2} = 2,7477$ сут)/ $^{99\text{m}}\text{Tc}$ ($T_{1/2} = 6,006$ ч)

Технеций - искусственный радиоактивный элемент, не имеющий стабильных изотопов (известно более 20 радиоактивных изотопов с $T_{1/2} > 1$ мин). Отсутствие у него стабильных изотопов объясняется правилом запрета Маттауха–Щукарева, в соответствии с которым **не могут существовать два стабильных изобара, заряды ядра которых отличаются на единицу.**

^{99}Mo образуется при облучении нейтронами урана, высоко обогащённого по ^{235}U в ядерном реакторе. $^{99\text{m}}\text{Tc}$ при избирательном переносе приводит к технецию-99.



Общая схема получения медицинского изотопа $^{99\text{m}}\text{Tc}$ в РНГ представлена на рисунке 44.

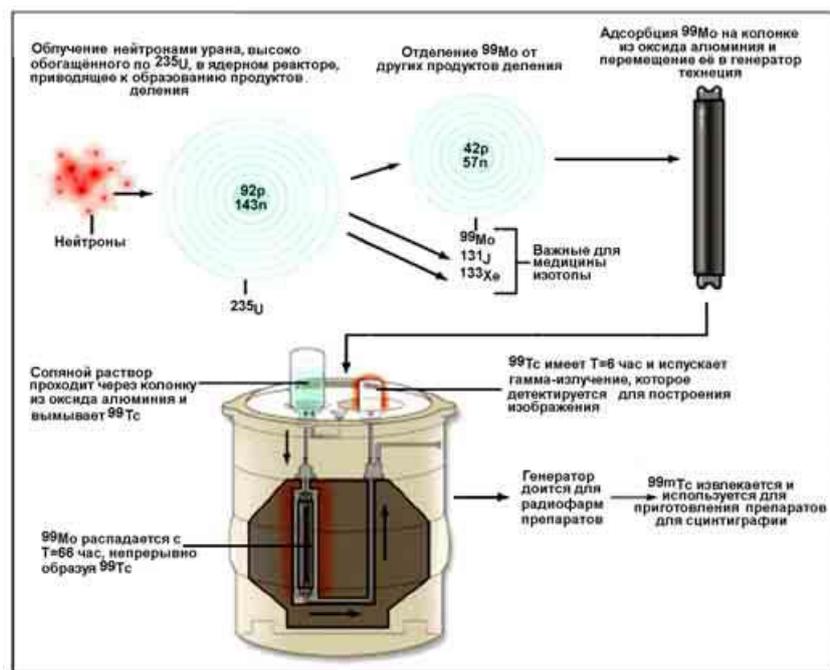


Рисунок 44. Схема получения медицинского изотопа ^{99m}Tc из РНГ [2.8]

Для Tc, с энергетическими уровнями $1s^2s^2p^63s^23p^63d^{10}4s^24p^64d^65s^1$, возможны степени окисления: от +7 до -1. Наиболее устойчивая степень окисления +7. Склонность к диспропорционированию, образованию кластерных соединений и комплексообразованию обусловлена тем, что координационное число Tc колеблется от 4 до 9.

Технеций получают из генератора в форме пертехнетата натрия со стабильным выходом не ниже 80% [2.2].

В настоящее время чаще всего для РНГ используют хроматографическую колонку, в которой ^{99}Mo адсорбируется на оксиде алюминия в форме молибдат-ионов (MoO_4^{2-}) или фосформолибдат-ионов ($\text{H}_4[\text{P}(\text{Mo}_2\text{O}_7)_6]^{3-}$). Все компоненты РНГ защищены свинцовым кожухом. От удельной активности ^{99}Mo зависит количество сорбента. В слабокислом растворе молибдат-анионы полимеризуются, образуя $\text{Mo}_x\text{O}_y^{n-}$ - гомополимеры (гетерополикислоты). В присутствии катионов Al^{3+} образуется устойчивый гидрополимер. ПОЕ сорбента при сорбции из раствора молибдата с $\text{pH} = 2,5-3,5$ составляет 15-20 мг Мо/г, из раствора с $\text{pH} = 6,0$ составляет 0,8 мг Мо/г, из раствора $\text{Na}_2\text{MoO}_4 \cdot \text{Na}_3\text{PO}_4$ - 70-80 мг Мо/г.

^{99m}Tc выделяют (элюируют) из генератора в виде раствора натрия пертехнетата, путем пропускания через колонку 0,9 % раствора NaCl (физиологического раствора) (рисунок 45).

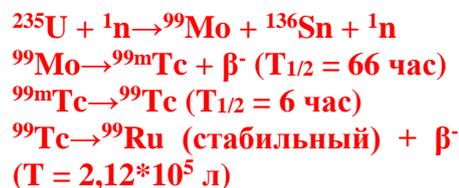
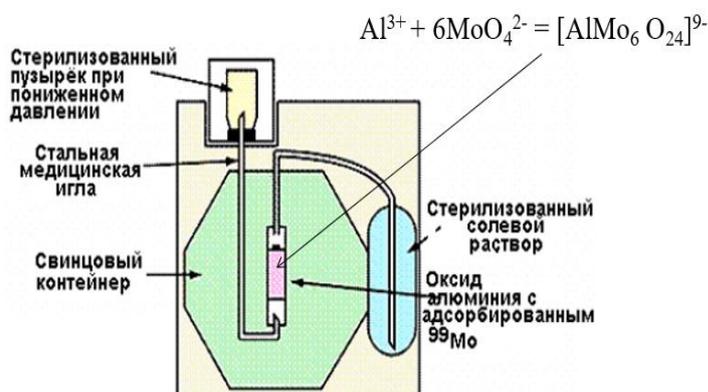


Рисунок 45. Общая схема получения солевого раствора натрия пертехнетата, ^{99m}Tc из генератора $^{99}\text{Mo} / ^{99m}\text{Tc}$

Для создания РФП необходимо восстановить семивалентный Tc, поскольку, пертехнетат очень маленький ион и его практически невозможно ввести в структуру какой-либо молекулы. Восстановление Tc (VII) можно проводить:

1. Одностадийной реакцией элюата из генератора с лигандами или восстанавливающим агентом.
2. Первоначальным восстановлением в присутствии стабилизирующего слабого лиганда затем восстановление сильными лигандами (трансхелатирование).

Природа лиганда определяет получаемое валентное и координационное состояние ^{99m}Tc , а также определяет время протекания ступенчатого процесса.

Например, химический процесс при восстановлении оловом, в целом, может выглядеть следующим образом:



Использование дихлорида (или дифторида) олова – основной метод, используемый в клинической практике. Проблема заключается в том, что **восстановленный технеций может сам по себе гидролизироваться**, если в

препарате не окажется молекулы, с которой получаем РФП. Поэтому работать с соединениями технеция приходится очень быстро.

Ещё одно требование: **безвоздушная среда**. Как только появляется растворённый кислород, сразу начинаются конкурентные реакции. Температура, освещённость, примеси газов, микрочастицы также являются важными факторами, определяющими процесс восстановления [2.2].

Перед приготовлением раствора HCl её продувают озоном или аргоном для вытеснения всех растворённых газов. При помощи 0,1 М лимонной кислоты проводят гидролиз олова с образованием промежуточного комплекса. При использовании такого подхода наблюдают более высокие выходы реакции восстановления.

Традиционная схема включает растворение хлористого олова в HCl с последующим его переходом в стабильный комплекс Sn (II). Корректировка pH осуществляется буферными растворами (NaOH, Na₂HPO₄, NaHCO₃). После фильтрации проводят стандартные операции: фасовку, лиофилизацию, герметизацию, упаковку и маркировку.

Экстракционные генераторы технеция-99m

На первом этапе экстракционного генератора проводят растворение облученной мишени - оксида ⁹⁹MoO₃, в растворе щелочи с последующим введением в него K₂CO₃. Из подготовленной водной фазы ^{99m}Tc экстрагируют органическим соединением (например, метилэтилкетон), затем проводят термодистилляцию экстрагента и растворение сухого остатка, содержащего ^{99m}Tc в физиологическом растворе. Схематическая иллюстрация экстракционного генератора представлена на рисунке 46.

В общем случае, процесс экстракции выражается химическим уравнением:



Данная генетическая пара ^{99}Mo ($T_{1/2}=2,7477\text{сут}$)/ $^{99\text{m}}\text{Tc}$ ($T_{1/2}=6,006\text{ч}$) с высокой удельной активностью ^{99}Mo идеально отвечает многочисленным требованиям к применению дочернего $^{99\text{m}}\text{Tc}$ в ядерной медицине:

- 1). оптимальные свойства ядра $^{99\text{m}}\text{Tc}$ (γ -излучения с энергией 142 кэВ, эффективно детектируемое сцинтиляционным счётчиком из NaI, легированным Tl);
- 2). удобство получения из долгоживущего изотопа ^{99}Mo ;
- 3). низкая стоимость коммерческих генераторных колонок и лёгкое разделение методом хроматографии;
- 4). малое время полураспада, действие на пациента низкого уровня излучения, незначительное повреждение тканей.

Закрепление материала



1. Какие ядерные процессы и технологии использования для наработки ^{99}Mo ? В чём состоят их преимущества и недостатки?
2. Приведите схему распада ^{99}Mo .
3. Используя материалы методического пособия и сети интернет, опишите работу сублимационного генератора $^{99\text{m}}\text{Tc}$. В чём состоят преимущества и недостатки сублимационных технологий?
4. Используя материалы методического пособия и сети интернет, приведите общую технологическую схему экстракционного получения $^{99\text{m}}\text{Tc}$.

2.3.2.1. Радиофармпрепараты с технецием- $^{99\text{m}}$ [2.9]

В современной радиофармацевтической химии технеций используется для меченя биологически активных молекул, таких как пептиды, стероиды, и другие рецептор-распознающих веществ.

Радиофармацевтические препараты, основанные на изотопе $^{99\text{m}}\text{Tc}$, можно разделить на два класса.

Соединения **первого поколения**, хорошо известные на рынке ЛП – перфузионные агенты – комплексы металлов, которые по каким-то причинам

следуют по определенным биологическим путям и способны аккумулироваться в определенных органах, где и могут быть визуализированы. Комплексы этого типа обнаружены более или менее случайно и не представляют интереса для дальнейших исследований (рисунок 47).

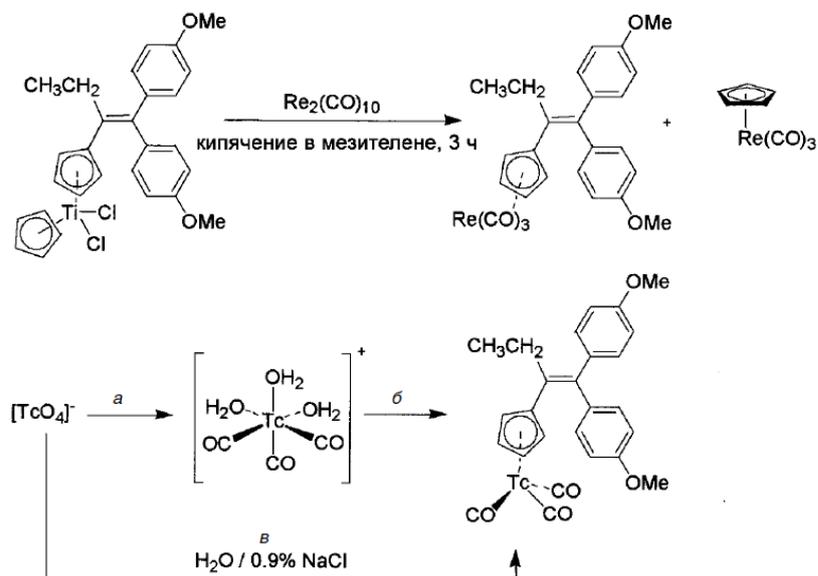
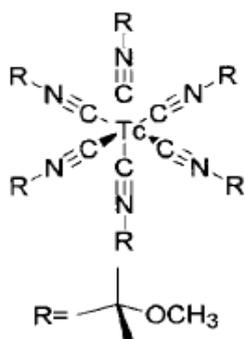


Рисунок 47. Получение* биометаллоорганического радиофармацевтического препарата (*вверху*) и радиофармацевтического препарата (*внизу*); *a* – CO (1 атм), NaBH₄, H₂O, 0,9% NaCl, 75°C, 30 мин. Реакция (*a*) находится в стадии разработки, в то время как реакция (*б*) идеально выполнима для рутинного применения

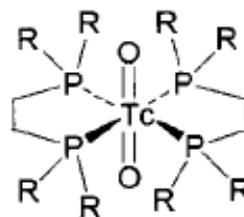
Комплекс [^{99m}Tc^v-d,l-НМ-РАО] (НМ-РАО – оксим гексаметилпропилен-амина) был первым агентом, одобренным для визуализации черепно-мозгового кровотока у человека. В дальнейшем было синтезировано множество аналогичных соединений (приложение 3 (ПЗ)).

Положительно заряженные комплексы ^{99m}Tc, такие как гексаизонитрильные комплексы ^{99m}Tc(I), легко получают простым способом: быстрым нагреванием [^{99m}Tc^{vii}O₄]⁻ с избытком изонитрила. Хорошо себя зарекомендовали октаэдрические комплексы, такие как комплекс ^{99m}Tc(I) с 2-метокси-н-пропилизонитрилом (торговая марка Кардиолит, рисунок 48а).

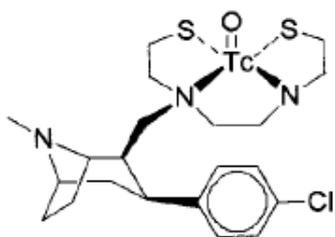
а).



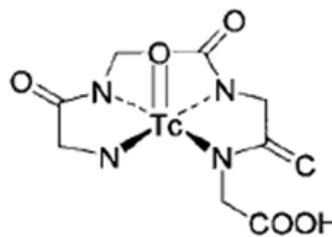
б).



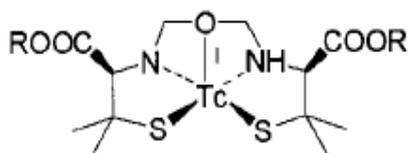
в).



г).



д).



е).

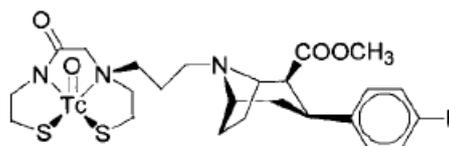


Рисунок 48. Набор комплексов, подходящих для радиофармацевтики: **а).** Кардиолит (DuPont, R = CH₂C(CH₃)₂OCH₃), **б).** Миовью (Nycomed-Amersham, R = CH₂CH₂OC₂H₅), **в).** TRODAT-1, **г).** Технескан MAG3 (Mallinckrodt), **д).** Tc-ECD Нейролит, **е).** разновидность TRODAT-1

Другими примерами агентов кровоснабжения миокарда являются фосфиновые комплексы $[^{99m}\text{Tc}^{\text{v}}(\text{tetrafosmin})_2]^+$ (Миовью, рисунок 48б).

Комплексы для визуализации почек включают серу, в том числе из белков (рисунок 48).

Второе поколение основанных на изотопе ^{99m}Tc РФП – это меченые для конкретных мишеней агенты. Большинство из них – органические молекулы природного или искусственного происхождения, которые имеют высокое сродство к связыванию со специфическими рецепторами в организме (рисунок 49). Такие молекулы называются также векторами или «наводящими на цель» агентами, поскольку считается, что они аккумулируются на специфических рецепторах в раковых клетках.

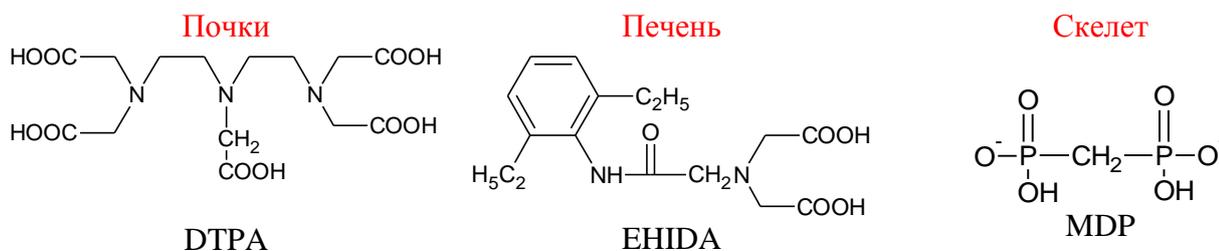


Рисунок 49. РФП второго поколения

^{99m}Tc -комплексы используются для оценки мозгового потока крови. Комплексы для таких применений должны быть способны проникнуть через неповрежденный барьер мозга крови по механизму пассивной диффузии, что достигается использованием маленьких, нейтральных липофильных молекул. Желательно, чтобы они захватывались ловушками в мозгу и удерживались там.

Такие комплексы принадлежат к классу пяти координатных технеция (V) оксо-комплексов с центральным $[\text{Tc}=\text{O}]^{3+}$ ядром.

Весьма привлекателен боранокарбонат $[\text{H}_3\text{BCO}_3]^-$ (BC), поскольку он содержит связь B–N, необходимую для восстановления, и монооксид углерода, образующийся *in situ*. Карбоксилатный фрагмент в этом комплексном гидриде бора высвобождает CO при протонировании аналогично тому, как это происходит с другими металлокарбоксилатами. Комплексный гидрид BC реагирует с $[\text{}^{99m}\text{TcO}_4]^-$ при 95°C в течение 20 мин и дает с количественным выходом комплекс $[\text{}^{99m}\text{Tc}(\text{OH}_2)_3(\text{CO})_3]^+$. Удобство этого подхода обусловило производство набора реагентов для рутинного синтеза комплекса $[\text{}^{99m}\text{Tc}(\text{OH}_2)_3(\text{CO})_3]^+$ в условиях клинического использования. Название этого набора – Изолинк® (Mallinckrod Med. BV, Petten NL).

Комплекс $[\text{}^{99m}\text{Tc}(\text{OH}_2)_3(\text{CO})_3]^+$ очень гидрофилен и элюируется в условиях ВЭЖХ почти с тем же временем удерживания, что и $[\text{}^{99m}\text{TcO}_4]^-$. Этот комплекс устойчив как в щелочной, так и в кислой среде, если только воздействие не слишком длительное. После приготовления комплекса раствор имеет pH ~10 и должен быть нейтрализован фосфорной кислотой для достижения физиологических значений pH и образования буфера (рисунок 50). В то же

время происходит распад избытка восстановителя (BC). Оба эти момента являются недостатками.

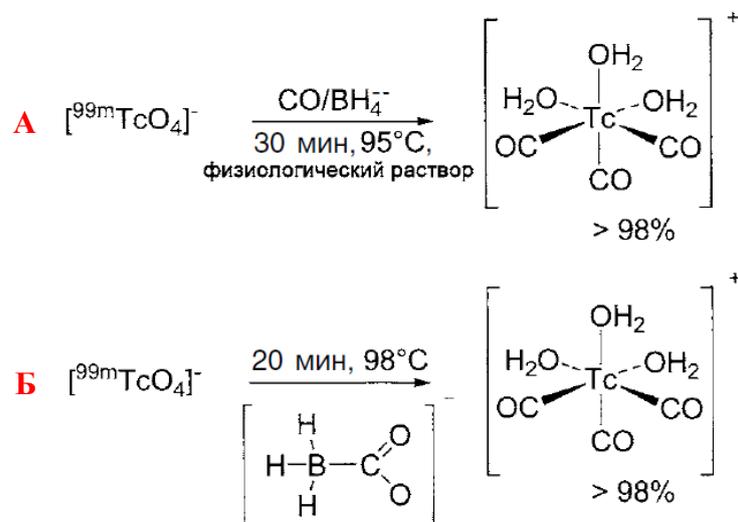


Рисунок 50. Различные пути образования комплекса $[^{99m}\text{Tc}(\text{OH}_2)_3(\text{CO})_3]^+$

$[^{99}\text{TcO}_4]^-$ в горячем ДМСО при 98°C (возможно, присутствующий в виде $[^{99m}\text{Tc}(\text{OH}_2)_3(\text{CO})_3]^+$), может расщеплять ферроцен и давать комплексы $[(\text{R}-\text{Cp})\text{Tc}(\text{CO})_3]$ (где R – это, например, фрагмент эстрадиола), приводя тем самым к соответствующему соединению технеция.

Закрепление материала



1. Сопоставьте лиганды для двух пар генераторов $^{99}\text{Mo}/^{99m}\text{Tc}$ и $^{188}\text{W}/^{188}\text{Re}$.
2. Охарактеризуйте основные области применения РФП на основе ^{99m}Tc . В чём состоят особенности синтеза ^{99m}Tc -РФП?

2.3.3. Генератор ^{188}W ($T_{1/2} = 69$ сут)/ ^{188}Re ($T_{1/2} = 16,9$ ч)

Генераторные терапевтические радионуклиды в результате процессов распада могут излучать β -частицы, оже-электроны, низкоэнергетичные фотоны и α -частицы. Многие терапевтические радионуклиды характеризуются β -распадом, они часто производятся напрямую в ядерном реакторе и характеризуются относительно широкой доступностью. Основные примеры терапевтических радионуклидов-генераторов — $^{166}\text{Dy}/^{166}\text{Ho}$ и $^{188}\text{W}/^{188}\text{Re}$.

Рений-188 в настоящее время представляет интерес для развития широкого спектра новых терапевтических подходов в ядерной медицине, онкологии и даже интервенционной кардиологии, что позволяет значительно сократить расходы на лечение по сравнению с другими терапевтическими радионуклидами. В настоящее время существует большое количество РФП с ^{188}Re в процессе клинических испытаний. Так, HEDP и DMSA, меченные ^{188}Re , зарекомендовали себя как эффективные средства для паллиативного купирования костной боли от скелетных метастазов у пациентов с карциномой предстательной железы и представляют собой более экономичную альтернативу другим радионуклидам, используемым для схожих целей. Кроме того, была доказана польза ^{188}Re -меченых соединений в борьбе с антителами анти-CD66 (анти-NCA95), и это стало новым методом лечения больных лейкемией.

Вольфрам-188 образуется в реакторе путем захвата вольфрамом-186 двух нейтронов: $^{186}\text{W} (n, \gamma) ^{187}\text{W} (n, \gamma) ^{188}\text{W}$. В связи с малым сечением захвата нейтронов и выгоранием продукта ^{188}W для этого процесса требуются высокие плотности потока тепловых нейтронов ($> 2 \cdot 10^{15} \text{ н см}^{-2} \cdot \text{с}^{-1}$), и даже в этих условиях получают удельную активность 4–5 Ки/г (рисунок 51). Первый прототип генератора $^{188}\text{W}/^{188}\text{Re}$ был описан еще в 1966 г. на основе оксида циркония, а в 1972 г.— оксида алюминия, и, несмотря на отличные свойства ^{188}Re , почти 25 лет не было никакого практического применения данного терапевтического радионуклида [2.1].

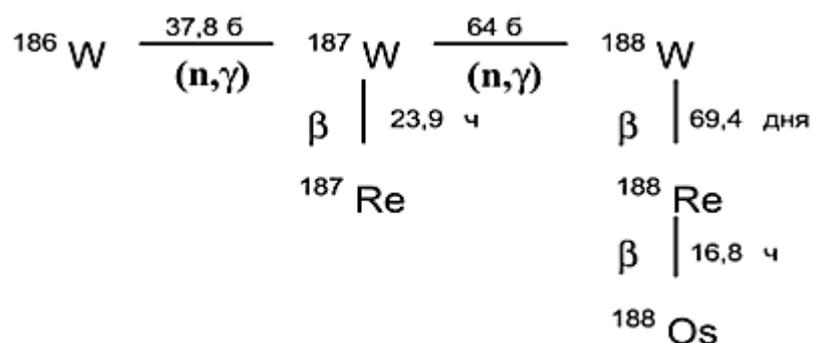


Рисунок 51. Схема радиоактивного распада ^{186}W

Генератор $^{188}\text{W}/^{188}\text{Re}$ сегодня главным образом основан на сорбционном разделении, подобном используемому в генераторе $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$, которое включает в себя адсорбцию на глиноземе вольфрамовой кислоты и десорбцию рения изотоническим раствором. Для уменьшения проскока вольфрама в дополнение к адсорбционной хроматографической колонке на глиноземе используется защитный слой из оксида циркония.

Хроматографический генератор легко подготавливается к работе, имеет стабильный высокий выход ^{188}Re и низкий проскок ^{188}W . Наличие эффективных и недорогих колоночных сорбционных систем на основе силикагеля в генераторе $^{188}\text{W}/^{188}\text{Re}$ (рисунок 52) обеспечивает получение ^{188}Re высокой удельной активности (<1мл общего объема). Оксид алюминия в генераторе $^{188}\text{W}/^{188}\text{Re}$ промывают физиологическим раствором (например, 25–50 мл) при скорости потока 1–2 мл/мин с последующим прохождением раствора через одноразовые катионо/анионообменные картриджи. Затем с анионита ^{188}Re перренат элюируют небольшим объемом (1–2 мл) физраствора [2.1].

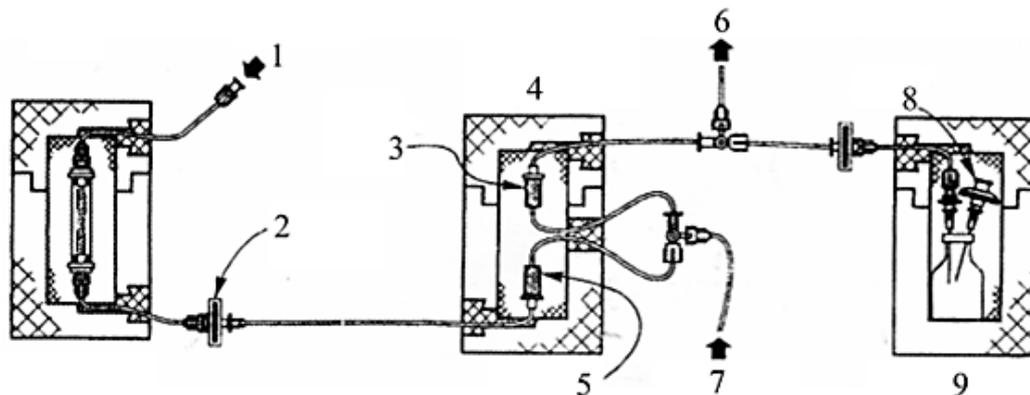


Рисунок 52. Схема $^{188}\text{W}/^{188}\text{Re}$ генератора:

1 - подача элюента; 2 - фильтр; 3 - анионообменная колонка; 4 - ионообменная колонка; 5 - катионообменная колонка с серебром; 6-трехходовой вентиль для отходов; 7 - трехходовой вентиль для промывочной воды и элюата; 8 - воздушный фильтр; 9 - общий сборник

Новым является технология сублимационного выделения рения-188 с автоматизированным генераторным стендом с дистанционным управлением.

Оптимальный температурный интервал процесса сублимационного выделения рения-188 ($700\div 730\text{ }^{\circ}\text{C}$). Содержание вольфрама-188 в конденсате не превышает 0,005% от активности дочернего изотопа, содержание

радионуклидов молибдена и сурьмы, входящих в состав исходного оксида вольфрама (VI) в качестве примесей, ниже пределов обнаружения.

Радиохимическая чистота целевого препарата выше 99%. Радиохимический выход целевого радионуклида рений-188 составляет до 82% (масса мишени 0,1 г по W) и снижается до 63 % (20,0 г по W).

Возможные лиганды и вектор доставки для нуклида

Комплексы рения (V)

Монооксоанно Re (V) $[\text{ReO}]^{3+}$ было оценено как средство прямого присоединения к аминокислотным боковым цепям пептидов, содержащих цистеин-тиоловые группы, часто возникающие при восстановлении дисульфидных связей. Это стало основой маркировки целых антител после восстановления межцепочечных дисульфидных связей, предлагая универсальную применимость и умеренную стабильность меченого белка [2.10].

Однако в контексте более мелких белков и антител, где структурное влияние мечения больше, использование донорных групп основной и боковой цепи нативной аминокислоты (амида и тиолата) для связывания $[\text{ReO}]^{3+}$ ядро (и его аналог Tc) напрямую было проблематичным; либо они плохо охарактеризованы, либо исследования с использованием масс спектрометрии и молекулярного моделирования показали, что это приводит к гетерогенным смесям множества изомеров и мономерных и димерных структур. Поэтому такой подход прямого мечения не рекомендуется в качестве стратегии мечения пептидов (рисунок 53, 54).

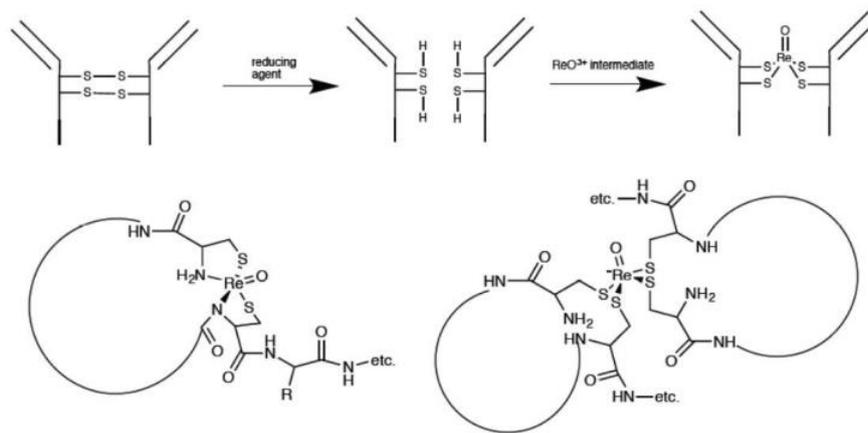


Рисунок 53. Прямая маркировка с помощью $[^{188}\text{ReO}_3]^+$ через белковые / пептидные остатки цистеина. **Вверху:** схематическое изображение, показывающее мечение целого антитела IgG посредством восстановлением межцепочечных дисульфидных связей с последующей реакцией с предварительно приготовленным $[^{188}\text{ReO}_3]^+$ сложным (например, с тартратом, цитратом, бисфосфонатом и т. д.); **внизу:** возможные структурные мотивы, идентифицированные масс-спектрометрией, образованные реакцией $[^{188}\text{ReO}_3]^+$ предшественник с восстановленным циклическим пептидом.

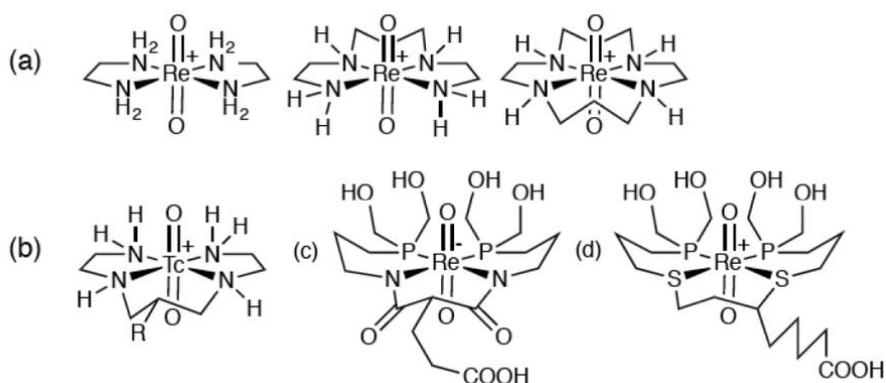


Рисунок 54. Комплексы $[^{188}\text{ReO}_2]^+$ основной. (а) слева направо: этилендиамин; 1,4,8,11-тетраазаундекан; и комплексы цикламов; (б) $[^{188}\text{TcO}_2]^+$ ядро, связанное с пептидом R через 1,4,8,11-тетраазаундекановый лиганд; (с) $[^{188}\text{ReO}_2]^+$ диамидо дифосфиновый комплекс; (д) $[^{188}\text{ReO}_2]^+$ дитиозфир дифосфиновый комплекс.

Комплексы рения (I)

Трикарбонильный фрагмент Re (I) $[^{188}\text{Re}(\text{CO})_3]^+$ зарекомендовал себя как универсальный синтон с радиоактивной меткой для связывания с рядом хелаторов, конъюгированных с нацеливающими молекулами, и для прямого мечения белков.

Предпочтительные сайты связывания $[^{188}\text{Re}(\text{CO})_3]^+$ в белках присутствуют остатки гистидина, и это было особенно полезно для мечения рекомбинантных

белков, которые включают гистидиновые метки (последовательность, как правило, из шести последовательных остатков гистидина) в качестве инструмента очистки. Белки без гистидинов или только с изолированными гистидинами плохо метят, тогда как белки с олигогистидиновыми последовательностями можно метить относительно эффективно.

Исследования, направленные на определение оптимальных гистидинсодержащих последовательностей для мечения $[\text{Re}(\text{CO})_3]^+$ показали, что наряду с множественными гистидинами включение остатков цистеина или метионина в последовательность может повысить эффективность и стабильность мечения, а включение положительно заряженных аминокислот (аргинин, лизин) особенно эффективно, с потенциал для улучшения специфической активности и избежания необходимости в стадиях очистки после маркировки. Хотя предполагается, что по крайней мере две гистидинимидазольные группы связываются с рением, полный состав координационной сферы, когда $[\text{Re}(\text{CO})_3]^+$ связан с гистидиновыми метками, неизвестно аминокислотные предпочтения одинаковы в поддержку терапевтического и диагностического стремления к «подобранной паре». $^{188}\text{Re}(\text{CO})_3^+$ также использовался для мечения моноклональных антител после восстановления их межцепочечных дисульфидных связей. Этот опыт добавляет веса предположению, что тиолатные группы могут играть роль в связывании рения (рисунок 55).

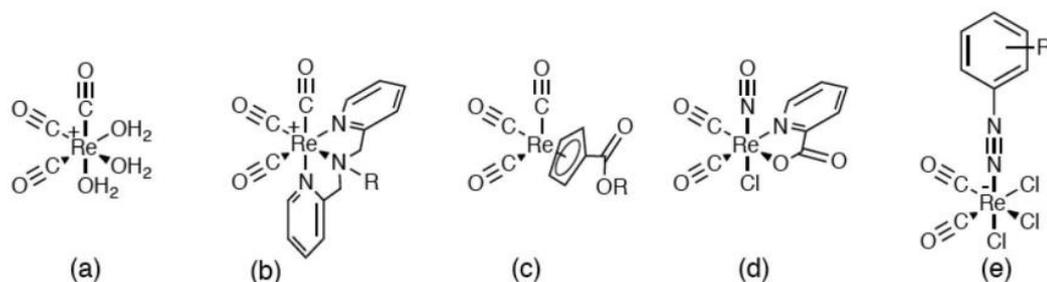


Рисунок 55. Трикарбонил рения (I) и родственные комплексы. (а) предполагаемый трис (вода) $[\text{Re}(\text{CO})_3]^+$ предшественник; (б) дипиридиламиновый комплекс (R = линкер к пептиду и т. д.); (с) циклопентадиенильный комплекс, дериватизированный кислотой / сложным эфиром (R = H или алкил, ссылки 93-96); (d) изоэлектронный нитрозильный аналог с $[\text{Re}(\text{CO})_2(\text{HET})]^{2+}$ ядро; (е) изоэлектронный диазенидный комплекс.

Закрепление материала по разделу



1. В соответствии с заданным вариантом, опишите
 - а. Особенности радиохимии «дочернего» нуклида (основные уравнения последовательного распада и «подвижного» равновесия), период полураспада «дочернего» и «материнского» нуклидов.
 - б. Методика получения «дочернего» нуклида.
 - в. Сопоставление сорбционного и экстракционного радионуклидных генераторов.
 - г. Возможные лиганды для создания радиофармацевтических препаратов.

№	Вариант	Генетическая пара
1	1	$^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$
2	2	$^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$
3	3	$^{82}\text{Sr}/^{82}\text{Rb}$
4	1	$^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$
5	4	$^{113}\text{Sn}/^{113\text{m}}\text{In}$
6	5	$^{44}\text{Ti}/^{44}\text{Sc}$
7	6	$^{188}\text{W}/^{188}\text{Re}$
8	1	$^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$
9	2	$^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$
10	3	$^{82}\text{Sr}/^{82}\text{Rb}$
11	4	$^{113}\text{Sn}/^{113\text{m}}\text{In}$

2. Напишите реакции получения ^{188}Re из ^{188}W . Приведите схему реакции $^{188}\text{W}/^{188}\text{Re}$ -генератора, опишите принцип действия установки.

Источник литературы по разделу 2

2.1. Денисов Е.И. Технологии производства радионуклидов в ядерной медицине: учебное пособие / Е.И. Денисов ; М-во науки и высшего образования РФ.— Екатеринбург : Изд-во Урал. ун-та, **2021**.— 107с.

2.2. . Бадун Г.А., Ларенков А.А. Производство изотопов и ядерная медицина. Конспект лекций / Бадун Г.А. **2019** – 102 с.

2.3. Диссертация Ларенкова А.А. Получение препаратов ^{68}Ga высокой химической и радиохимической чистоты для позитронно-эмиссионной томографии, **2015** г.

2.4. Green, M.A.; Welch, M.J. Gallium radiopharmaceutical chemistry // Int. J. Rad. Appl. Instrum. **1989**. Vol. 16. pp. 435 – 438.

2.5. Zweit J., Sharma H., Downey S. Production of gallium-66, a shortlived, positron emitting radionuclide // Int. J. Rad. Appl. Instrum. **1987**. Vol. 38. pp. 499 – 501.

2.6. Бадун Г.А., Ларенков А.А. Производство изотопов и ядерная медицина. Конспект лекций / Бадун Г.А. **2019** – 102 с.

2.7. Бекман И.Н. Радиационная и ядерная медицина: физические и химические аспекты. Радиохимия. Том 7: Учебное пособие / Издатель Мархотин П.Ю. **2012**.- 400 с ISBN 978-5-905722-05-9.

2.8. И.Н.Бекман. Технеций /Учебное пособие Лекция 7. Применение технеция – 20 с.

2.9. Биометаллоорганическая химия [Электронный ресурс] /ред. Ж. Жауэн ; пер с англ. — 2-е изд. (эл.). — Электрон. Текстовые дан. (1 файл pdf : 505 с.). — М. : БИНОМ. Лаборатория знаний, **2015**. — (Медицинская химия). — Систем. требования: Adobe Reader XI ; экран 10".

2.10. Bisunadan M, Blower PJ, Clarke SEM, Singh J, Went MJ. Synthesis and characterisation of [¹⁸⁸Re] rhenium(V) dimercaptosuccinic acid: a possible tumour radiotherapy agent. *Appl Radiat Isot* **1991**; 42: 167-171.

3. НЕКОТОРЫЕ КОМПОНЕНТЫ ДЛЯ СОЗДАНИЯ БЕЗОПАСНЫХ РФП (МИКРО- И НАНОСФЕРЫ)

Радионуклиды для безопасности необходимо включать в различные наноструктуры, такие как искусственные модульные нанотранспортеры (платформы, матриксы) и наноконтейнеры (липосомы, ниосомы, микросферы альбумина, силильные, полимерные и др.). Нанотранспортеры обычно представляют собой полипептидные структуры, или моноклональные антитела, обеспечивающие адресную транспортировку радионуклида к пораженной клетке или, что еще лучше, к ядру клетки.

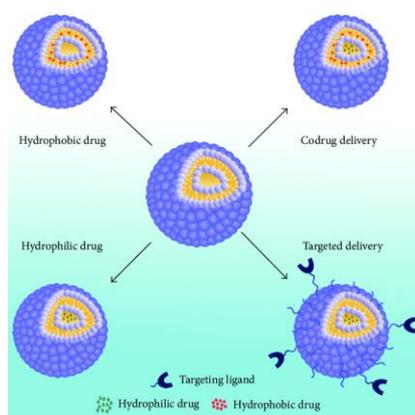
Хелаты, стабилизирующие РН мы рассматривали в разделе II на примере $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$ и $^{188}\text{W}/^{188}\text{Re}$. Их можно использовать для других дочерних нуклидов, взаимодействующих с этими лигандами [3.7].



Напомним:

Липосомы - сферические везикулы (сферические ёмкости, пузырьки), имеющие один или несколько липидных бислоев. Образуются в смесях фосфолипидов с водой. Внутри липосом содержится вода или раствор, в котором проводилась ультразвуковая обработка.

Ниосомы – наноразмерные пузырьки, которые могут использоваться в качестве переносчика лекарственных средств (например, РН противоопухолевых препаратов) и других БАВ.



Обычно ниосомы формируют главным образом методом тонких пленок, полученных из смеси холестерина, неионогенного ПАВ (например, твин-80) и катион-активного ПАВ в хлороформе, с последующей обработкой ультразвуком при нагревании.

Микросферы альбумина - белковые наночастицы, размером от 1 до 1000 нм, внутри которых (или снаружи адсорбируются) находятся БАВ или РН.

Полимерные сферы (наночастицы, наносомы) – наноконтейнеры из природных (хитозан, альбумин, альгинат) или синтетических (полилактиды, полиметилметокрилаты), несущие токсичные ЛВ или РН.

Микрочастицы или микросферы определяются как небольшие сферы, изготовленные из любого материала (в том числе природные эндогенные частицы, эритроциты, лейкоциты, антитела или пептиды) и имеющие размеры от 10 нм до 2000 мкм. Обычно термин «наносферы» применяется к более мелким сферам (от 10 до 500 нм). В идеале микросферы должны быть полностью сферическими и однородными [3.5].

Пример алгоритма приготовления микросфер альбумина может быть следующий:

1. Эмульгирование раствора альбумина в растительном масле. Предварительно радиоактивное вещество превращают в осадок, смешивают его с водным раствором альбумина, затем вводят в перемешиваемый раствор масла (часто хлопкового).

2. Тепловая обработка эмульсии. Мелко дисперсная дисперсия капель альбумина образует сферические и стабильные частицы альбумина, плотно окружающие радиоактивные соединения при нагревании выше 100 °С.

3. Фильтрация образовавшихся исходных микросфер альбумина.

4. Включение РН в исходные микросферы альбумина, если это не произошло на первой стадии.

5. Выделение фракций исходных микросфер альбумина размером 32,5*7,5 мкм.

6. Введение в выделенные исходные микросферы альбумина диэтилентриаминпентауксусной кислотой (ЭДПА) для получения химически связанных с ЭДПА модифицированных микросфер альбумина.

7. Перевод полученных модифицированных микросфер альбумина в лиофильную форму путём их лиофильной сушки.

8. Обработка модифицированных микросфер альбумина в лиофильной форме раствором РН в соляной кислоте рН3-5.

9. Нагревание суспензии модифицированных микросфер альбумина с добавлением раствора РН.

10. Выделение микросфер, меченных РН из суспензии.

Полимерные частицы как ядро с белковой короной могут быть использованы в качестве многофункциональных платформ для РФП. Интересные исследования по получению методом прививки частиц из поли(2-гидроксиэтилметакрилата) (PHEMA) с белковым ядром - бычьим сывороточным альбумином (BSA) [3.2]. Роль макроинициатора играл BSA. Полимеризацию проводили в присутствии малых количеств (ppm) катализатора на основе переходного металла и аскорбиновой кислоты (рисунок 56).

Анализ цитотоксичности *in vitro* и анализы поглощения клетками показывают, что биогибридные частицы нетоксичны и могут быть интернализированы в клетки.



Рисунок 56. Схематическое изображение приготовления частиц полимер-белковое ядро-корона с помощью активаторов, генерируемых переносом электрона для радикальной полимеризации с переносом атома. PHEMA - поли(2-гидроксиэтилметакрилата), BSA - бычий сывороточный альбумин [3.2]

Конъюгаты биомолекул с полимерами представляют собой конструкции, которые используют функциональные или иные полезные свойства, присущие биомолекулам, и комбинируют их с синтетическими полимерами, обладающими особыми свойствами. Быстрое развитие новых биомолекулярно-полимерных конъюгатов на основе белков, пептидов или нуклеиновых кислот привело к созданию множества уникальных материалов, обладающих функциональными свойствами, включая термочувствительность, исключительную стабильность и специализированную специфичность.

Микросферы можно сделать радиоактивными (или радиоактивно

меченными) либо во время, либо после их приготовления. Хотя первый метод по-прежнему чаще используется в медицине, последний предпочтительнее, особенно для короткоживущих РН, поскольку он совместим с составом набора. В этом случае микросферы могут храниться в течение длительного периода времени как часть стерильного нерадиоактивного набора, а затем радиофармацевт в отделении ядерной медицины незадолго до использования маркирует их РН.

Таким образом, минимизируются проблемы радиохимической стабильности и избегаются логистические проблемы, присущие использованию РФП.

В зависимости от активности частиц их можно маркировать по всему объему или маркировать только определенные структуры, такие как поверхность, внешняя или внутренняя стенка, липофильный или гидрофильный компартмент липосомы (рисунок 57). Связывание с радиоактивными частицами может осуществляться ковалентными связями, хелатированием, адсорбционными процессами или непрямыми средствами, такими как, например, авидин-биотиновые связи, которые могут соединять микросферу и радиоизотоп. Во всех этих случаях процессы биodeградации *in vivo* и обратимые процессы изотопного обмена могут привести к нестабильности и выбросу радиоизотопа в ближайшее окружение.

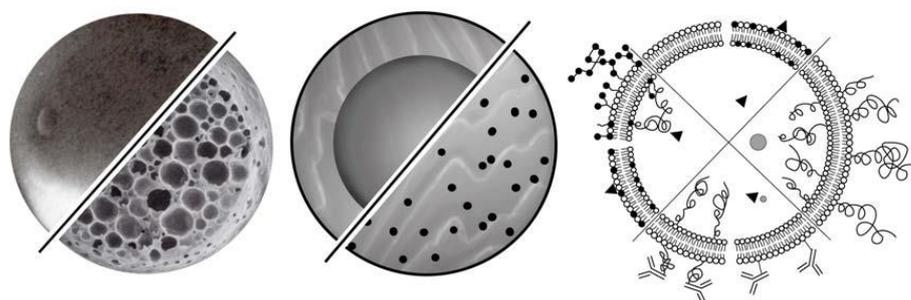


Рисунок 57. В зависимости от типа частиц, показанных на этом схематическом рисунке, можно пометить различные части частиц. А) Непористые и пористые микросферы или наносферы. Б) Резервуарные и монолитные (матричные) микрокапсулы, В) Различные типы липосом [3.7].

Процессы биодegradации, строительный материал микросферы может подвергнуться быстрому расщеплению сложноэфирной связи в зависимости от ферментативной активности органа-мишени или местного излучения. Расщепление ковалентных связей может быть полезным при нацеливании лекарств, если оно происходит в органе-мишени. Например, лизосомальная активация *in vivo* неактивного пролекарства в эффективное лекарство, как показано на полимерах, связывающих дауномицин или пуромицин (Duncan R, 1975 г), является предварительным условием для фармакологического действия. Однако в случае радиоактивных микросфер абсолютно не требуется деградации до полного распада радиоизотопа.

Радиомечение при приготовлении микросфер [3.7]

Коллоиды были первыми микросферами, которые были помечены радиоактивным изотопом во время приготовления. Они представляют собой уникальный класс радиоактивных микросфер (таблица 5), полностью состоящих из определенных неорганических соединений радиоизотопа, выпавших в осадок в виде относительно гомогенных частиц. Диапазон размеров коллоидов зависит в основном от условий приготовления, таких как температура и pH, а также от формы осаждающего агента. Коллоиды серы с ^{99m}Tc , например, могут быть получены размером от 80 до 100 нм путем обработки кипящего кислого раствора пертехнетата ^{99m}Tc газообразным H_2S . В качестве альтернативы к радиоактивному раствору можно добавить тиосульфат натрия, но тогда распределение по размерам смешанного коллоида Tc_2S_7 и серы будет намного шире, от 80 до примерно 2000 нм.

Другой способ получения микросфер заключается в радиоактивном йодировании соединения, которое будет включено в микросферы во время их образования. Ян и др. изготовили радиоактивные PLA-микросферы, сначала пометив контрастные вещества этилиопаноат и этилдиатризоат, которые должны были быть включены, ^{131}I , растворив их вместе с полимером PLA в метилхлориде, а затем приготовив микросферы методом выпаривания растворителя.

Как и в случае с радиоактивными микросферами, радиоактивные липосомы могут быть получены путем добавления радиоактивных соединений во время их образования. Однослойные липосомы диаметром 70 нм были приготовлены путем смешивания жирорастворимого радиоактивного комплекса оксодихлорэтокси-бис-(трифенилфосфин) рения (V) с фосфолипидами и детергентом дезоксихолатом натрия с последующим удалением детергента на небольшой колонке для гель-фильтрации. Такой биосовместимый ^{186}Re -липосомы можно использовать для доставки терапевтических доз радиации при радиосиноэктомии (таблица 19).

Таблица 19. Методы приготовления радиоактивных микросфер, в которых радиоактивная метка осуществляется в процессе формирования микросфер.

Метод маркировки	Примеры
Коллоидное осаждение	коллоид серы $^{99\text{m}}\text{Tc}$ $^{113\text{m}}\text{In}$ коллоиды гидроксида железа ^{165}Dy -FHMA (~ 5 мкм) Хром-32Фосфат (1-2 мкм)
Включение радиоактивно меченого соединения	$^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HSA-желатиновые микрокапсулы ^{131}I -этилдиатризоат-PLA микросферы ^{125}I -йоддезоксигуанидин-PLGA микросферы ^{125}I -HSA магнитные альбуминовые микросферы
Изотопный обмен	^{211}At -микросферы ^{14}C -, ^{35}S - и ^3H -маркировка
Липофильное включение	$^{186}\text{Re}/^{188}\text{Re}$ -трифенилфосфин-липосомы
Производство на месте	Фуллерены $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Buckminster (C60 или C80) или их агрегаты (Technegas)

Сокращения: FHMA = макроагрегаты гидроксида железа, HSA = сывороточный альбумин человека.

Радиомечение после приготовления микросфер

По сравнению с радиоактивным мечением во время приготовления микросфер методы радиоактивного мечения уже приготовленных микросфер концептуально более просты. Сферические анионообменные или катионообменные смолы различных размеров являются примерами микросфер, которые можно метить ионными радионуклидами (таблица 20).

Таблица 20. Способы получения радиоактивных микросфер из предварительно сформованных нерадиоактивных микросфер

Метод маркировки	Примеры
Радиомечение методом ионного обмена	Анионообменные и катионообменные смолы: BioRex 70 с добавлением ^{90}Y Dowex 1-X4 с $^{99\text{m}}\text{TcO}^{4-}$ Dowex I-X8 с $^{51}\text{CrO}_3^{4-}$
Хелатирование (комплексообразование) радиоизотопа	^{111}In -DTPA-альбуминовые микросферы ^{68}Ga -DTPA-альбуминовые микросферы $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -полистирольные латексные микросферы ^{186}Re -полицистеиновые/полилизининовые микросферы
Изотопный обмен с ^{131}I , ^{125}I и ^{211}At	^{131}I -митомицин С желатиновые микросферы ^{131}I -альбуминовые микросферы ^{211}At -метакрилатные микросферы
Нейтронная активация (обычно n, γ -реакция)	Микросферы из стекла ^{90}Y и стекла ^{32}P . Микросферы из стекла $^{186}\text{Re}/^{188}\text{Re}$. Микросферы из стекла ^{166}Ho . ^{166}Ho -PLA микросферы $^{186}\text{Re}/^{188}\text{Re}$ -PLA микросферы
Восстановление до нерастворимых коллоидных соединений	$^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Sn PLA-микросферы
Сродство к материалу микросфер	^{186}Re -HEDP, связанный с микросферами гидроксиапатита ^{153}Sm -цитрат, связанный с микросферами гидроксиапатита

Сокращения: DTPA = диэтилентриаминпентауксусная кислота.

Смолы могут быть загружены с эффективностью мечения, обычно превышающей 95%, путем простой инкубации в солевом или водном буферном растворе, содержащем радиоизотоп. Однако их стабильность необходимо тщательно оценивать, поскольку не все смолы обладают способностью или сродством к связыванию, необходимыми для связывания радиоизотопов, таких как $^{90}\text{Y}^{3+}$. Иттрий представляет собой радиоизотоп, который в своей ионной форме легко поглощается костным мозгом, где он остается до полного распада, что приводит к тяжелой токсичности (миелосупрессии). Таким образом, чрезвычайно важно, чтобы связанный ^{90}Y не высвобождался *in vivo*. Установлено, что катионообменные смолы Био-Рекс 70, Сефадекс СП, Челекс 100, АГ 50W-X8 или Cellex-P, только Bio-Rex 70 был способен обеспечить стабильность, необходимую для ^{90}Y -радиоэмболизации *in vivo*. Другие ионообменные смолы использовались для адсорбции отрицательно заряженных радиоизотопов. Пертехнетат, $^{99\text{m}}\text{TcO}^{4-}$, например, был адсорбирован на шариках

Dowex 1-X4 размером 300 мкм.

Еще более крупные гранулы смолы Amberlite 410 диаметром 1 мм были помечены пертехнетатом таким же образом и использовались для исследований транзита через желудочно-кишечный тракт. Хромат $^{51}\text{CrO}_4^{3-}$ был адсорбирован на Dowex 1-X8 размером от 10 до 50 мкм и использовался для измерения мукоцилиарной функции.

Многие различные функциональные группы, такие как -ОН, -NH₂, -SH и -COOH, используются для связывания специфических лекарств, химических веществ с радиоактивной меткой и хелаторов с микросферами, а также для введения других функциональных групп для дальнейшей дериватизации. Эти химические модификации возможны до приготовления микросфер, но чаще выполняются после. Например, хелатор ДТРА был связан через амидную связь с микросферами альбумина с использованием одной из карбоксильных групп ДТРА. Такие микросферы достаточно универсальны, поскольку ДТРА способна хелатировать не только ^{111}In , но и ^{90}Y , $^{99\text{m}}\text{Tc}$, ^{166}Ho и многие другие лантаноиды. В настоящее время двумя наиболее стабильными и наиболее часто используемыми хелаторами, способными связывать диагностические и терапевтические радиоизотопы, являются DOTA и MAG3. DOTA (= 1,4,7,10-тетра-азациклододекан N, N', N' ', N' '' -тетрауксусная кислота) способен образовывать комплексы с ^{212}Bi , а также было показано, что он хелатирует ^{90}Y и ^{111}In со стабильностью выше 99% в течение 2 недель. MAG3 (= меркаптоацетилглицилглицилглицин) способен образовывать комплексы с радиоизотопами группы VIB, ^{186}Re , ^{188}Re и $^{99\text{m}}\text{Tc}$ с почти 100% стабильностью в сыворотке в течение 24 часов.

Радиомечение микросфер с хелаторными группами на поверхности обычно включает инкубацию с радиоизотопом в течение от 5 до 60 минут при температуре от 20 до 100 °C. Мечение DOTA или ДТРА ^{90}Y , ^{111}In или многими другими 3+-заряженными ионами происходит непосредственно при оптимальном pH. Однако комплексообразование пертехнетата или перрената +VII дополнительно включает восстановление технеция и рения до состояния

+V или +IV. Было использовано множество различных восстановителей, таких как NaBH_4 , $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$, H_3PO_2 , гидразин, аскорбиновая кислота или электрическое восстановление, но наиболее распространенным методом является использование SnCl_2 . Восстановление и комплексообразование технеция, а также способы его превращения в форму набора хорошо изучены Eskelman et al. и может быть непосредственно применен ко многим микросферам, содержащим хелаторы.

Микросферы, изготовленные из соответствующих материалов, также могут быть помечены с использованием функциональных групп, таких как восстановленные сульфгидрильные группы, отдельно или в сочетании с соседними карбоксильными и аминогруппами. Этот метод был назван «прямым методом» химиками, использующими его для радиоактивной маркировки антител, и он особенно хорошо работает для микросфер, изготовленных из белков, таких как микросферы человеческого сывороточного альбумина, меченные ^{188}Re , после восстановления с помощью Sn(II) . Другими микросферами, которые связывают радиоактивность с достаточной вероятностью для терапии, являются $^{90}\text{Y}^{+3}$ -меченые магнитные PLA-микросферы с нативными карбоксильными группами и $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -меченые полистироловые микросферы, дериватизированные полиакриловой кислотой для введения карбоксильных групп (таблица 21).

Таким образом, недавний всплеск оценки и клинических испытаний РФП тесно связан с недавней разработкой удобных для пользователя наборов, которые позволяют пользователю приготовить радиоактивные микросферы или другие радиоактивно меченые вещества в онкологической больнице. Эти наборы помогли снизить опасения по поводу безопасности, стоимости и обращения с РФП. Текущие манипуляции, необходимые для приготовления большинства наборов, обычно включают добавление радиоизотопа, инкубацию в течение заданного периода времени от 5 до 60 минут, проверку активности РФП простым измерением в калибраторе дозы и, иногда, ТСХ для контроля качества. В идеале подготовка набора приводит к высокостабильным

радиоактивным микросферам без необходимости очистки.

Таблица 21. Радиоактивные микросферы для терапевтического применения.

Заявление	Тип используемых радиоактивных микросфер	Размер частицы
Радиоэмболизация опухолей печени и селезенки	Микросферы из стекла ^{90}Y (Theraspheres) ^{186}Re / ^{188}Re -стеклянные микросферы ^{188}Re -Aminex A27 микросферы ^{166}Ho -Aminex A-5 микросферы	25-35 мкм 25-35 мкм 20-50 мкм 13 мкм
Радиосиноэктомия артритных суставов	^{35}S -коллоид микросферы из смолы ^{90}Y ^{90}Y -силикат, ^{90}Y -цитрат, ^{165}Dy -гидроксид железа макроагрегаты, ^{169}Er -цитрат, ^{186}Re -сера-коллоид, ^{188}Re -макроагрегированный альбумин	0,05-0,6 мкм 20-50 мкм 0,01-1 мкм 2-5 мкм 0,1-1 мкм 30-50 нм 10-20 мкм
Местная лучевая терапия	^{90}Y -меченые микросферы поли (молочной кислоты) ^{165}Dy -ацетилацетон поли (молочной кислоты) микросферы ^{166}Ho -ацетилацетон поли (молочной кислоты) микросферы ^{186}Re / ^{188}Re -меченые поли (молочной кислоты) микросферы ^{211}At -микросферы ^{212}Pb -коллоид серы ^{212}Pb -гидроксид железа (железа)	1-5 или 10-50 мкм разрешение 1-5 или 10-50 мкм 1-разрешение 5 или 10-50 мкм 1-5 разрешение <1 мкм <1 мкм
Внутриполостное лечение (метастазы опухолей перитонеальных яичников, кистозные опухоли головного мозга)	хромовый ^{32}P -фосфат ^{90}Y -силикат, ^{90}Y -цитрат ^{198}Au суспензии	1-2 мкм 0,01-1 мкм 5-25 нм

Источники литературы по разделу 3

1. Francis Man, Peter J. Gawne, Rafael T.M. de Rosales Nuclear imaging of liposomal drug delivery systems: A critical review of radiolabeling methods and applications in nanomedicine / *Advanced Drug Delivery Reviews*, 2019 – p. 134-160.

2. Jin-Tao Wang, Yanhang Hong, Xiaotian Ji, Mingming Zhang, Li Liu and Hanying Zhao. In situ fabrication of PHEMA–BSA core–corona biohybrid particles / *J. Mater. Chem. B*, 2016, 4, 4430—4438.

3. Farzad Seidi, Hamid Salimi, Ahmad Arabi Shamsabadi, Meisam Shabanian. Synthesis of hybrid materials using graft copolymerization on non-cellulosic polysaccharides via homogenous ATRP / *Progress in Polymer Science*, 2017 - 39 с.
4. Marco S. Messina, Kathryn M.M. Messina, Arvind Bhattacharya, Hayden R. Montgomery, Heather D. Maynard. Preparation of biomolecule-polymer conjugates bygrafting-from using ATRP, RAFT, or ROMP / *Progress in Polymer Science*, 2019 – 25с.
5. В.С. Улащик. Направленный транспорт лекарственных средств и лечебные физические факторы. / *Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры* 6, 2014 – с. 52-61.
6. Lingzhou Zhao, Meilin Zhu 2, Yujie Li, Yan Xing and Jinhua Zhao. Radiolabeled Dendrimers for Nuclear Medicine Applications / *Molecules* 2017, 22
7. Urs Häfeli. Radioactive Microspheres for Medical Applications / *Physics and Chemistry Basis of Biotechnology* – 2000, pp.213-248.

4. МЕТОДЫ КОНТРОЛЯ КАЧЕСТВА РФП

Условия производства и качество препаратов должны отвечать требованиям фармакопеи. Контроль качества РН и РФП предполагает оценку, **идентификацию** как радионуклида, так и РФП в целом, количественное определение нужного РН и РФП в целом, радиохимическую и химическую чистоту (примеси), рН. Кроме того, необходимо оценить такие показатели как осмолярность, пирогенность, стерильность и др [4.1].

Определение подлинности РН и РФП основано на детекции радионуклидного излучения (α, β, γ), а также определении периода полураспада соответствующими приборами (спектрометры ионизирующих излучений, радиометрические и дозиметрические приборы ионизирующих излучений). Соответственно приборы для исследований РФП будут называться радио-ВЭЖХ, радио-ТСХ, радио-рН метр и др., блоки которых находятся в свинцовом кожухе.

Перед проведением контроля качества РФП необходимо определить его **цитотоксичность**, которая является главным параметром исключения РН из использования.



Определения

Цитотоксичность (IC₅₀) – свойство химических веществ или физических воздействий вызывать патологические изменения в клетках.

IC₅₀ – концентрация полумаксимального ингибирования – та концентрация нашей молекулы, при которой будет **блокирована половина рецепторов в субстрате**. Эта величина очень сильно зависит от температуры, времени контакта и чистоты используемых реактивов, поэтому от исследования к исследованию она может меняться. Но если в рамках одного исследования выполняется сравнение, то это достаточно наглядный показатель аффинности нашей молекулы к тому или иному рецептору. IC₅₀ не является непосредственно величиной аффинности (существует уравнение пересчёта в константу аффинности).

Радиохимическая чистота (РХЧ) – это отношение активности радионуклида в основном химическом веществе, составляющем препарат, к общей активности радионуклида в этом препарате, выраженная в процентах (доля радионуклида, присутствующего в препарате в нужной химической форме).

Радиохимические примеси (РХП) – это примеси химических соединений, отличных от основного вещества, составляющего препарат, но содержащих тот же радионуклид.

В таблице 22 представлены значения IC_{50} для некоторых РН.

Таблица 22. Величина IC_{50} для некоторых радионуклидов в комплексе с DOTA-JR11

Радионуклид	IC_{50} (нмоль/л)
-	0.72 ± 0.12
Ga(III)	29 ± 2.7
Cu(II)	16 ± 1.2
In(III)	3.8 ± 0.7
Lu(III)	0.7 ± 0.15
Y(III)	0.47 ± 0.05

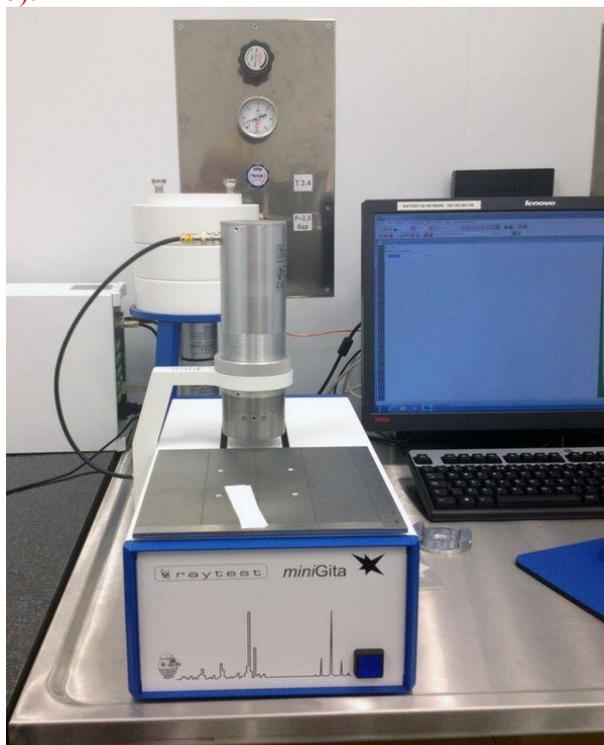
После того как РФП проходит испытание на цитотоксичность проводят контроль качества РН и РФП, для обеспечения которого аналитическая лаборатория должна быть оснащена приборами, представленными на рисунке 58, которые должны быть оснащены детектором радиоактивности, расположенным на выходе последовательно с обычным детектором. Применяют ионизационные, кристаллические или полупроводниковые детекторы, экранированные от посторонних радиационных воздействий.

а).

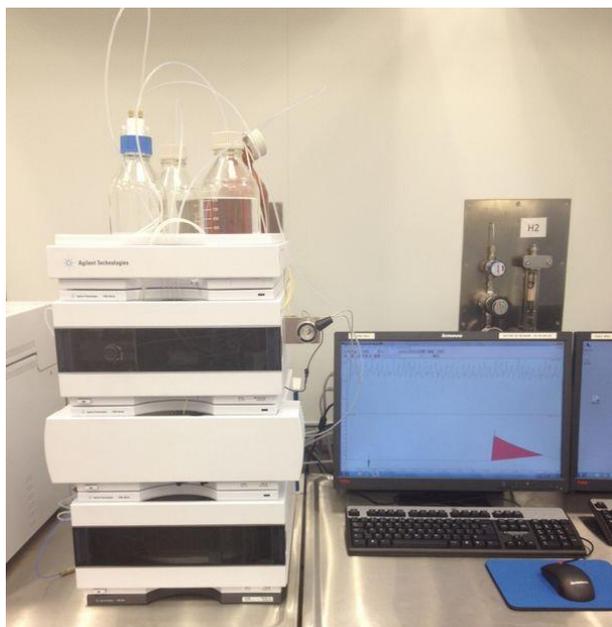


в).

б).



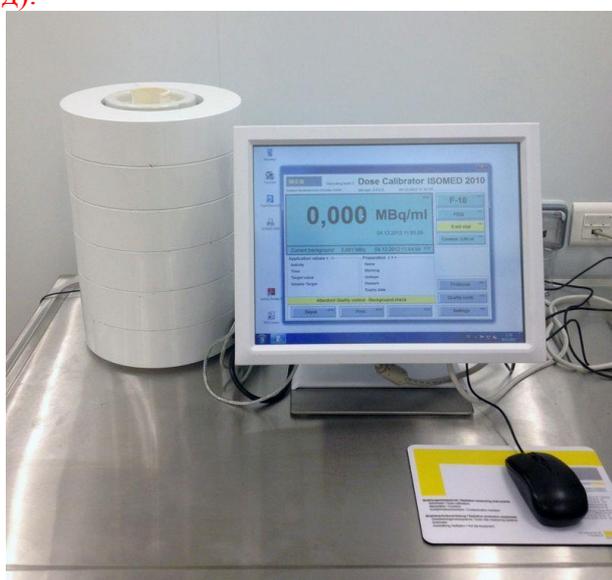
г).



д).



е).



ж).

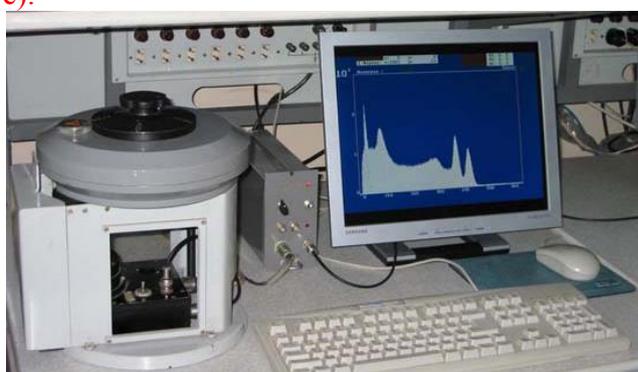


Рисунок 58. Оборудование, применяемое для контроля качества РН и РФ: а). газовый хроматограф; б). сканер для тонкослойной радиохроматографии; в). высокоэффективный жидкостной хроматограф (ВЭЖХ) с проточным детектором радиоактивности; г). осмометр; д). калибратор активности радионуклидов (доз-калибратор); е). многоканальный гамма-спектрометр; ж). рН-метр.

РХЧ – один из основных показателей качества РФП, определяющий в клинике фармакокинетику препарата, достоверность получаемой информации и в ряде случаев – диагностическую или терапевтическую эффективность. Термин «радиохимическая чистота» трактуют как долю основного радионуклида в составе препарата, находящегося в виде необходимого индивидуального меченого соединения по отношению к общей активности препарата [4.2].

Для определения РХЧ чаще всего применяют ВЭЖХ, ГЖХ, ТСХ, бумажная хроматография, электрофорез.

Для РФП с простым составом, например, талия хлорид ($^{199,201}\text{Tl}$), натрия пертехнетата ($^{99\text{mTcO}_4^-}$) и др., проводят определение радиохимической примеси РН.

Любой РФП не должен иметь в своем составе других меченых соединений, кроме основного, однако во многих случаях приходится считаться с присутствием в препарате **РХП**, природа которых часто неизвестна. Возможность появления РХП особенно велика в РФП, получаемых химическим синтезом или биосинтезом. РХП возникают в результате:

- конкурирования радиохимических реакций в процессе мечения (в связи с наличием химических примесей в исходном веществе);
- последующих химических операций;
- неполного препаративного разделения;
- изменений в РФП, происходящих в результате хранения.

Присутствие РХП в радиофармпрепаратах, используемых в ядерной медицине, должно быть сведено к минимуму. Как правило, допускается наличие РХП от 1 до 5% от общего количества введенной радиоактивности. Это связано с тем, что распределение РХП в организме отличается от распределения радиофармпрепарата, что может затруднить получение правильной диагностической информации при проведении радиоизотопного исследования.

Для определения подлинности РН за счёт периода полураспада используют доз-калибратор (рисунок 58д), чтобы идентифицировать радионуклидное излучение применяют (рисунок 58е).

Для проверки биологической и физиологической совместимости необходимо определять осмоляльность препарата, количество бактериальных эндотоксинов и рН, что можно сделать с помощью осмометра и рН-метра (рисунок 58г, ж). При этом стоит учитывать, что при определении осмоляльности вводимый РФП должен быть изотоничным плазме крови.

ТРЕБОВАНИЯ GMP

Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) и Международное агентство по атомной энергии (МАГАТЭ) в июле 2021 года опубликовали проект руководства по надлежащей практике производства (GMP) исследуемых радиофармацевтических препаратов (РФП).

Документ готовился в связи с быстрым расширением использования радиофармацевтических препаратов для диагностики и лечения рака и других заболеваний; согласно проекту, этот рост «сопровождается рядом проблем, обусловленных сложностью и уникальным характером этих агентов».

Недостаточный производственный контроль на ранних стадиях клинической оценки либо несет в себе риск причинения ненужного вреда пациенту, либо ставит под угрозу достоверность собранных результатов исследования.

Также отмечается, что чрезмерно обременительный или избыточный контроль может замедлить инновации в области, где разрабатываются спасающие жизнь технологии.

Соответственно, принятая в проекте руководства концепция заключается в том, чтобы установить минимальные стандарты GMP для Фазы I-III клинических исследований новых радиофармацевтических препаратов, которые еще не утверждены регуляторами.

Основными целями этапов валидации процессов и аналитических методов являются – обеспечение защиты участников клинических

испытаний от рисков, связанных с проблемами качества; обеспечение согласованности радиофармпрепаратов между партиями и в партиях; а также соответствие будущего коммерческого продукта исследуемому продукту.

Следует также рассмотреть возможность установления соответствующей дозировки на стадии исследования. Если окончательная коммерческая доза отличается от исследуемой дозы, спонсоры должны предоставить доказательства того, «что конечная лекарственная форма эквивалентна, с точки зрения биологической доступности и стабильности, той, которая используется в клинических испытаниях».

По мере того, как исследуемый радиофармпрепарат проходит через процесс клинических испытаний, стандарты качества могут меняться. На ранних стадиях испытаний могут применяться только критически важные методы контроля, в то время как к тому времени, когда продукт-кандидат достигнет 3-ей стадии испытаний, разработчик должен использовать коммерчески эквивалентные методы определения характеристик.

Рассматриваются также вопросы оборудования, материалов и деталей производства, в том числе в тех случаях, когда может оказаться целесообразным передача производственных этапов на контрактное производство, уточняется и минимальная маркировка контейнеров.

Системы контроля качества должны учитывать период полураспада радионуклидов, поскольку значимые данные могут быть не получены из пробы, которая имеет несколько периодов полураспада по сравнению с пиковыми уровнями.

Рассматриваются также вопросы, связанные с транспортировкой. Уничтожение радиофармацевтических препаратов, как правило, не требуется из-за радиоактивного распада.

Специфические проблемы могут возникать и на стадии валидации, поскольку размер партии таких препаратов очень мал, а количество наполненных единиц может быть недостаточным для полного валидационного протокола.

В руководстве отмечается, что «рециркуляция радиоактивно загрязненного воздуха не должна допускаться».

Закрепление материала



1. По каким основным показателям осуществляется контроль качества РФП? Дайте им характеристику.
2. Приведите перечень радиохимических измерений. Чем отличаются понятия «радиохимическая чистота» и «радиохимическая примесь»?
3. Какое влияние на качество РФП оказывают химические примеси?
4. Какие части должны включать в себя приборы для контроля качества? Почему они должны находиться в свинцовом кожухе?

Источники литературы по разделу 4

4.1. Скуридин В.С. Технология изготовления лекарственных форм: учебное пособие для СПО / Скуридин В.С. – Томск : Издательство Юрайт, **2019**. – 141с – текст непосредственный.

4.2. ОФС 1.11.0001. Радиофармацевтические лекарственные препараты.

4.3. Кодина ГЕ, Малышева АО. Основные проблемы обеспечения качества радиофармацевтических лекарственных препаратов. Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения. **2019**; 9(4):216–230.

Приложение 1 (П1)

Основные действующие производители медицинских РН в РФ

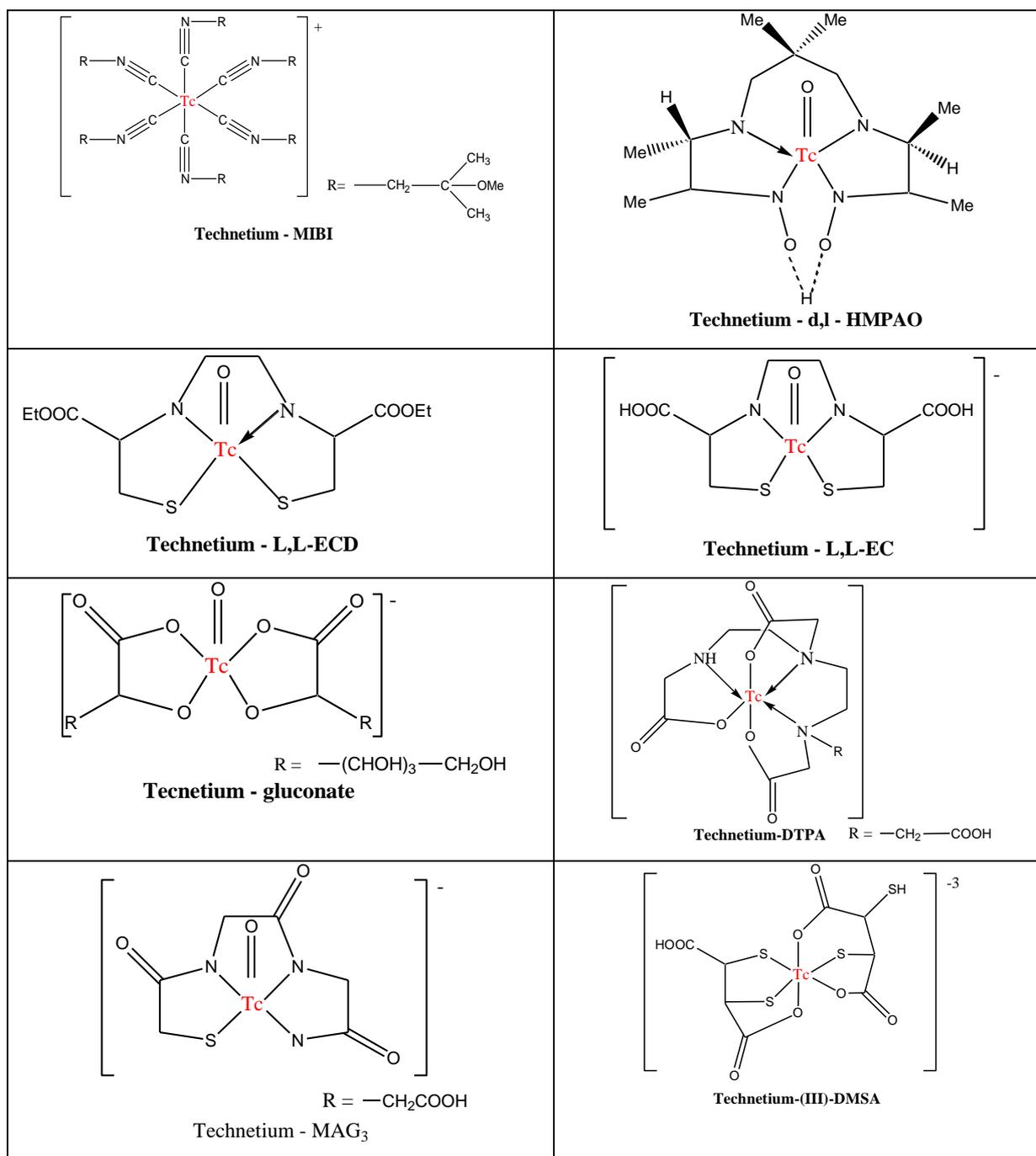
№	Организация	Местоположение	Установки для изотопного производства	Производимые медицинские радионуклиды
1	Государственный научный центр (ГНЦ) – Научно-исследовательский институт атомных реакторов	Дмитровград, Ульяновская область	Ядерные реакторы, “горячие” камеры	^{99}Mo , ^{18}I , ^{131}I , ^{183}W , ^{89}Sr , $^{117\text{m}}\text{Sn}$, ^{153}Sm , ^{153}Gd , ^{177}Lu , ^{192}Ir , ^{131}Cs , ^{144}Ce ; В разработке: ^{225}Ac
2	ГНЦ РФ – Физико-энергетический институт им. А. И. Лейпунского	Обнинск, Калужская область	“Горячие” камеры	$^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$ – генератор, ^{90}Sr источники, ^{133}Xe , $^{188}\text{W}/^{188}\text{Re}$ – генератор, ^{32}P , ^{225}Ac ; В разработке: ^{82}Sr , $^{225}\text{Ac}/^{213}\text{Bi}$ – генератор
3	Научно-исследовательский физико-химический институт им. Л. Я. Карпова	Обнинск, Калужская область	Ядерный реактор, “горячие” камеры	^{99}Mo , $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$ – генератор, препараты с ^{131}I , ^{153}Sm ; в разработке: $^{138}\text{W}/^{188}\text{Re}$ – генератор
4	Закрытое акционерное общество (ЗАО) “Циклотрон”	Обнинск, Калужская область	Циклотроны 23 и 14 МэВ	^{67}Ga , ^{68}Ge , ^{85}Sr , ^{107}Pd , ^{111}In , ^{195}Au , $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ – генератор
5	Федеральное государственное унитарное предприятие “Производственное объединение <<МАЯК>>”	Озерск, Челябинская область	Ядерные реакторы, “горячие” камеры	^{89}Sr , ^{90}Sr , ^{32}P , ^{35}S , ^{14}C
6	Открытое акционерное общество (ОАО) “Институт реакторных материалов”	Заречный, Свердловская область	Ядерный реактор, “горячие” камеры	^{131}Cs , ^{14}C , ^{33}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{90}Y , ^{192}Ir
7	Акционерное общество “Радиевый институт им. В. Г. Хлопина”	Санкт-Петербург	Циклотрон, “горячие” камеры, ядерный реактор на Ленинградской атомной электростанции	^{123}I , ^{124}I , ^{125}I , ^{67}Ga , ^{186}Re , $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$ – генератор

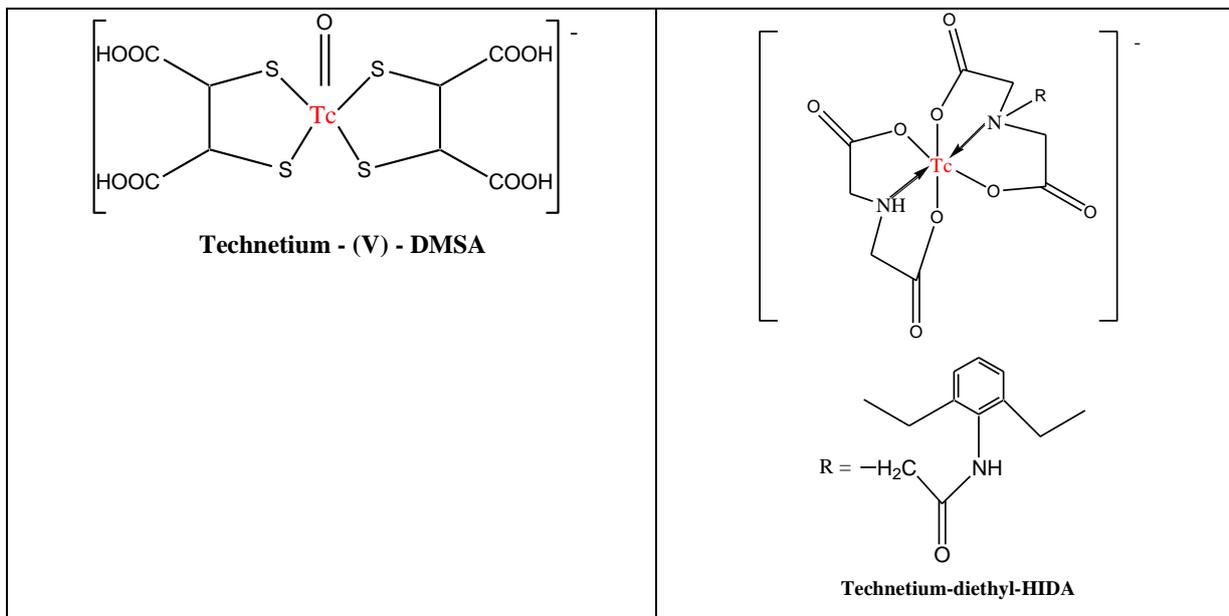
№	Организация	Местоположение	Установки для изотопного производства	Производимые медицинские радионуклиды
8	Научно-исследовательский институт ядерной физики при Томском политехническом университете	Томск	Ядерный реактор, циклотрон, “горячие” камеры	$^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$ – генератор, ^{199}Tl , ^{123}I , ^{67}Ga
9	Национальный исследовательский центр “Курчатовский институт”	Москва	“горячие” камеры	^{123}I , ^{201}Tl ; в разработке: ^{99}Mo , ^{89}Sr
10	Федеральный медицинский биологический центр им. А. И. Бурназяна/Завод “Медрадиопрепарат”/ООО “Диамед”	Москва	“горячие” камеры	Препараты с ^{131}I , ^{123}I , $^{99\text{m}}\text{Tc}$, ^{89}Sr , ^{201}Tl , ^{67}Ga , ^{111}In , ^{51}Cr ; в разработке: ^{188}Re , ^{90}Y , ^{59}Fe , генератор $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$
11	Российский научный центр радиологии и хирургических технологий	Санкт-Петербург	Циклотроны, “горячие” камеры	^{123}I , $^{82}\text{Sr}/^{82}\text{Rb}$ – генератор, ПЭТ-изотопы
12	Российский научный центр “Прикладная химия”	Санкт-Петербург	“горячие” камеры	Препараты с ^{14}C , ^3H , ^{33}P , ^{125}I
13	2-й центральный научно-исследовательский институт Министерства обороны РФ	Тверь	Циклотрон, 30 МэВ	^{67}Ga
14	Институт ядерных исследований РАН	Троицк, Москва	Линейный ускоритель протонов	Облучение мишени с ^{82}Sr , $^{117\text{m}}\text{Sn}$, ^{183}Pd , ^{68}Ge ; В разработке: ^{72}Se , $^{64,67}\text{Cu}$, ^{225}Ac , ^{223}Ra

Список сокращений

Кратные				Дольные			
величина	название	обозначение		величина	название	обозначение	
10^1 Гр	Декагрей	даГр	daGy	10^{-1} Гр	Децигрей	дГр	dGy
10^2 Гр	Гектогрей	гГр	hGy	10^{-2} Гр	Сантигрей	сГр	cGy
10^3 Гр	Килогрей	кГр	kGy	10^{-3} Гр	Миллигрей	мГр	mGy
10^6 Гр	Мегагрей	МГр	MGy	10^{-6} Гр	Микрогрей	мкГр	μ Gy
10^9 Гр	Гигагрей	ГГр	GGy	10^{-9} Гр	Наногрей	нГр	nGy
10^{12} Гр	Терагрей	ТГр	TGy	10^{-12} Гр	Пикогрей	пГр	pGy
10^{15} Гр	Петагрей	ПГр	PGy	10^{-15} Гр	Фемтогрей	фГр	fGy
10^{18} Гр	Эксагрей	ЭГр	EGy	10^{-18} Гр	Аттогрей	аГр	aGy
10^{21} Гр	Зеттагрей	ЗГр	ZGy	10^{-21} Гр	Зептогрей	зГр	zGy
10^{24} Гр	Йоттагрей	ИГр	YGy	10^{-24} Гр	Йоктогрей	иГр	yGy
<input type="checkbox"/>	- применять не рекомендуется						
<input type="checkbox"/>	- рекомендовано к применению						

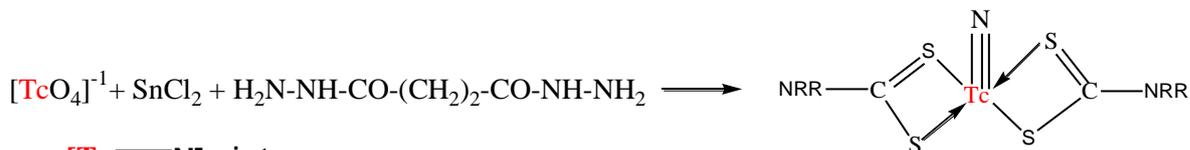
Хелатные и координационные соединения технеция





Подходы получения РФП на основе технеция- $m99$

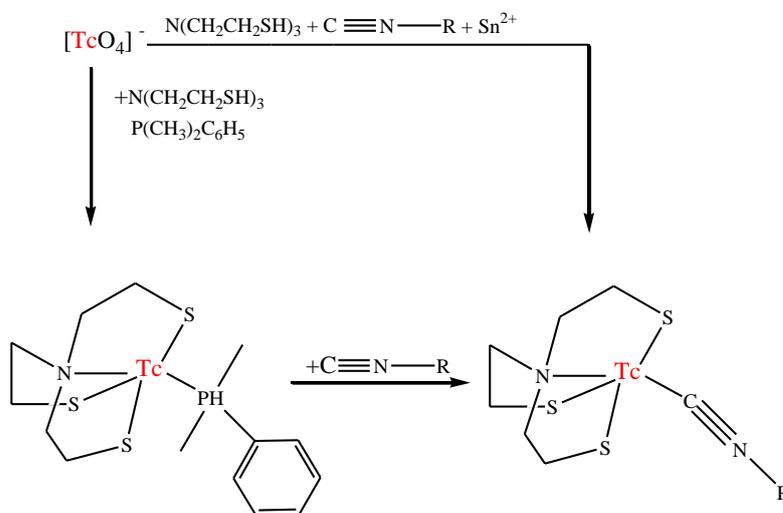
Одностадийная реакция, в которой полученный из генератора элюат $^{99m}\text{TcO}_4^-$ добавляют во флакон с соответствующим лигандом (-ами) и восстанавливающим агентом. После этого сосуд выдерживают при комнатной или повышенной температуре необходимое время (рисунок 59,60).



[Tc≡N] sintone

[Tc≡N] sintone 2RR'-CS₂Na

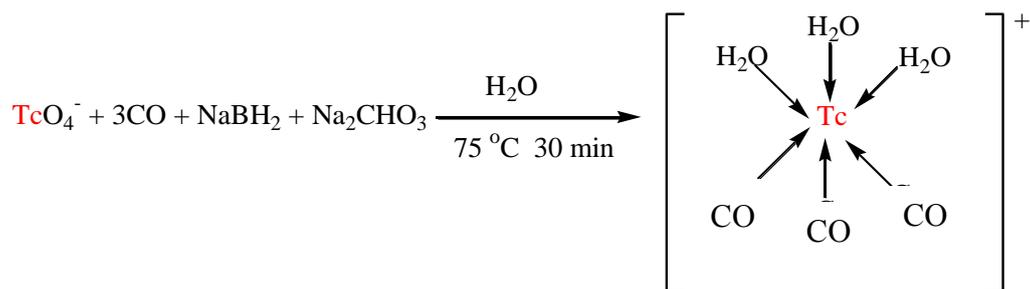
Приготовление нитрокомплекса Tc(3+) с использованием [Tc=N]- синтона



Образование комплексов Tc(3+) с тетрадентатной/монодентатной координацией

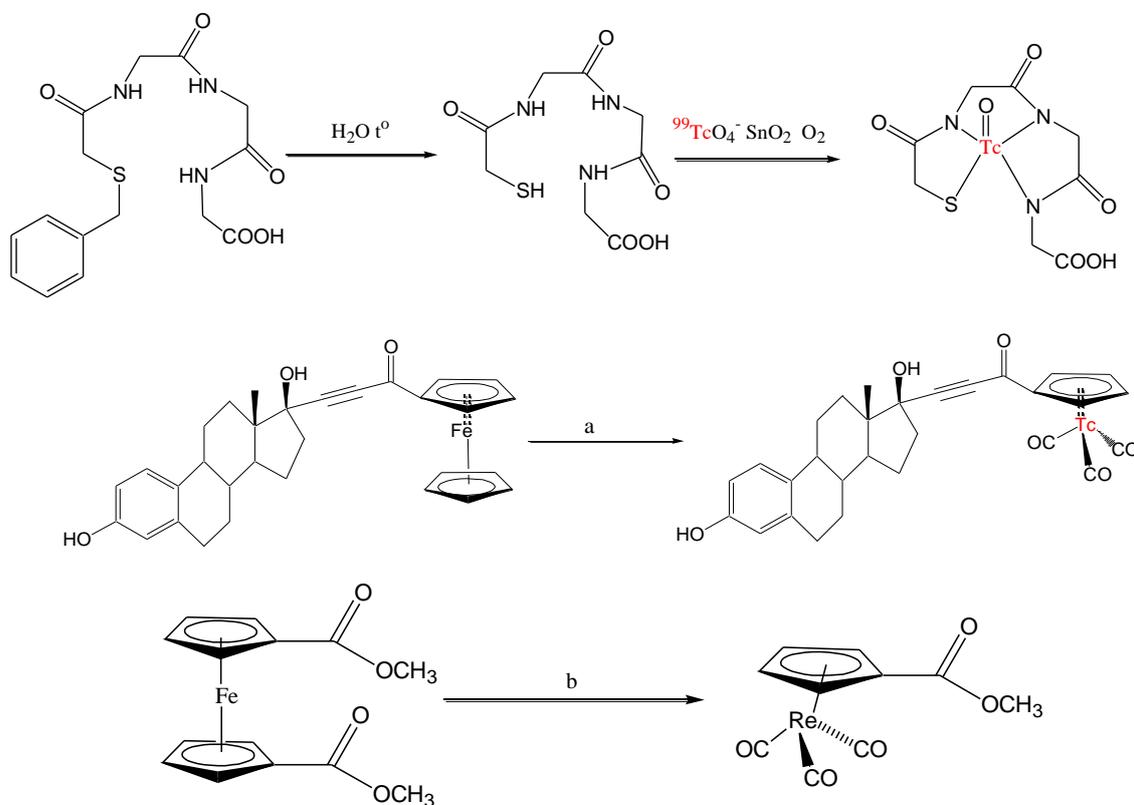
2. Другой подход состоит в первоначальном восстановлении пертехнетат-аниона в присутствии слабого лиганда, который только стабилизирует технеций в необходимой степени окисления, а затем этот промежуточный комплекс вводят во взаимодействие с сильными лигандами. В результате образуется термодинамически стабильный комплекс технеция в заданной степени окисления.

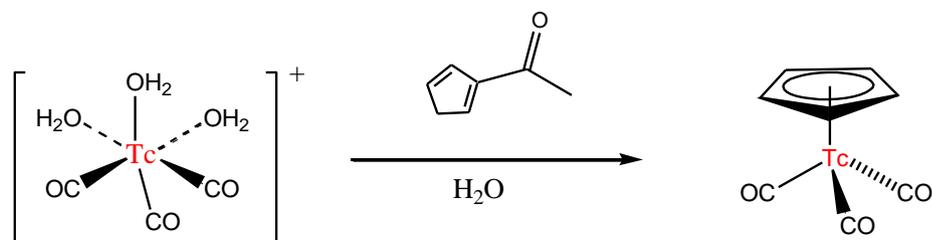
Такой процесс называют **перехелатированием**.



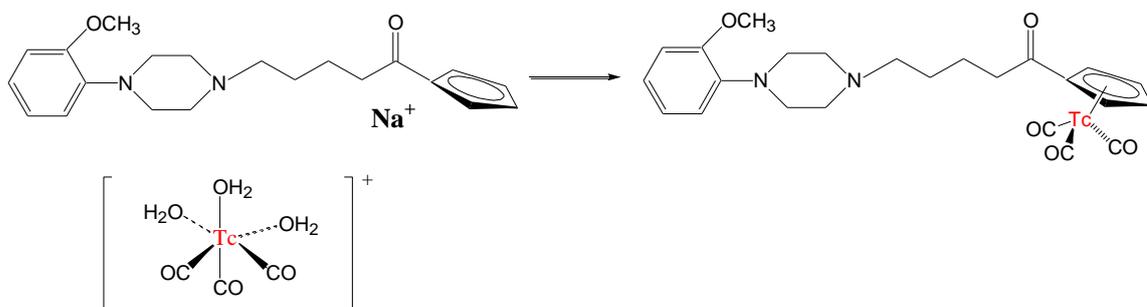
Получение синтона трикарбонилтехнеция

Химические реакции при производстве набора $^{99\text{m}}\text{Tc}$ MAG3

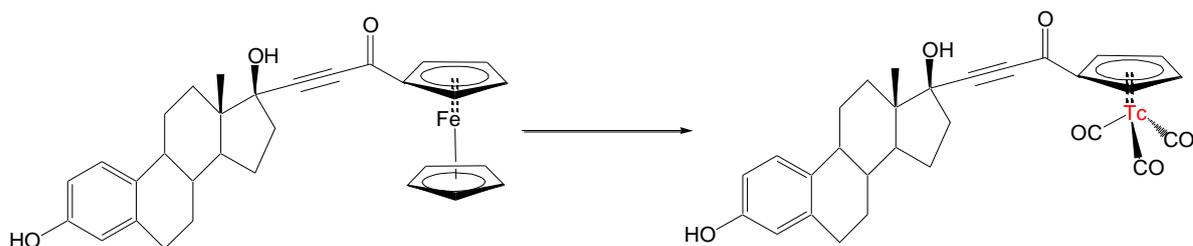




Различные подходы к синтезу комплексов типа «фортепианной табуретки»: а. TcO_4^- , $[MnBr(CO)_5]/TGF$, $150^\circ C$ и б. $KReO_4$, $[Cr(CO)_6]/CrCl_3$, CH_3OH , $160^\circ C$, 1 ч.



Комплекс ^{99m}Tc типа «фортепианной табуретки», конъюгированный с лигандом рецептора ЦНС



Синтез комплекса ^{99m}Tc типа «фортепианной табуретки» исходя из ферроценового конъюгата

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Ядерная медицина является сложной междисциплинарной химической дисциплиной, включающей в себя радиохимию, физическую химию, органическую химию для получения меченых органических соединений, аналитическую химию, использующая знания современных методов контроля, таких как радио-ВЭЖХ, радио-ТСХ и др., знания фармацевтической химии, технологии изготовления радионуклида и радиофармпрепарата.

С другой стороны, ядерную медицину можно представить, как современное направление медицины, использующей радиофармпрепараты для диагностики, лечения различных заболеваний, а также исследований биологических путей развития заболеваний и их метаболизм.

Главным в ядерной медицине является радиофармацевтические препараты, которые используются в лечении и диагностике гематологии, эндокринологии, пульмонологии, урологии и нефрологии, гепатологии, кардиологии, онкологии, неврологии и нейрохирургии, травматологии, иммунологии, педиатрии, аллергологии и др.

Основным требованием к современным РФП является их относительная безопасность, обеспечиваемая не столько природой РН, сколько нужной лекарственной формой, которая обеспечивается векторной или таргетной доставкой (нанотранспортёры, наноконтейнеры и др.).

Таким образом, основной задачей медицинской химии является создание необходимой безопасной лекарственной формы РФП, включающей конъюгаты комплекса радионуклида с линкером и вектором доставки, вспомогательными веществами, и отвечающая требованиям современной фармакопеи и GMP (по осмолярности, радиохимической чистоте, радиохимической примеси, цитотоксичности и др.).

Нина Борисовна **Мельникова**
Алёна Анатольевна **Балакирева**

РАДИОФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ. ПОЛУЧЕНИЕ И КОНТРОЛЬ КАЧЕСТВА

Учебное пособие

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение
высшего образования «Национальный исследовательский Нижегородский
государственный университет им. Н.И. Лобачевского»
603022, Нижний Новгород, пр. Гагарина, 23.