ТОМСКИЙ
ПОЛИТЕХНИЧЕСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ

На правах рукописи

Хасново Лутфи Адитья

РАЗРАБОТКА СПОСОБОВ РАДИОИОДИРОВАНИЯ ТАРГЕТНЫХ МОЛЕКУЛ ДЛЯ ПРОИЗВОДСТВА ИОД-123 СОДЕРЖАЩИХ РАДИОФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ ДЛЯ МЕДИЦИНСКОЙ ДИАГНОСТИКИ

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата технических наук

2.6.8 – Технология редких, рассеянных
и радиоактивных элементов

Томск – 2025

Работа выполнена в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования «Национальный исследовательский Томский политехнический университет»

Научный руководитель: **Ларькина Мария Сергеевна**
доктор фармацевтических наук, доцент, профессор Исследовательской школы химических и биомедицинских технологий «Национальный исследовательский Томский политехнический университет»

Официальные оппоненты: **Сачков Виктор Иванович**
доктор химических наук, доцент, заведующий лабораторией «Инновационно-технологический центр» Обособленного структурного подразделения «Сибирский физико-технический институт» ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский Томский государственный университет»

Медведева Анна Александровна
доктор медицинских наук, старший научный сотрудник Научно-исследовательского института онкологии – филиала ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук»

Защита состоится 21 мая 2025 г. в 15:00 часов на заседании диссертационного совета ДС.ТПУ.21 Национального исследовательского Томского политехнического университета по адресу: 634034, г. Томск, проспект Ленина, 2, ауд. 332.

С диссертацией можно ознакомиться в научно-технической библиотеке Томского политехнического университета и на сайте dis.tpu.ru при помощи QR-кода.

Автореферат разослан _____ 2025 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета ДС.ТПУ.21,
канд. хим. наук, доцент Егоров Н.Б.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования. В качестве радионуклида для диагностических целей перспективен иод-123 (^{123}I) – гамма-излучатель с оптимальными характеристиками (энергия излучения 159 кэВ, период полураспада $T_{1/2}$ = 13,2 ч) для однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (ОФЭКТ). Использование ^{123}I в процессах визуализации позволяет получить невысокую дозу облучения пациента. Кроме того, срок годности этого радионуклида достаточно велик, что позволяет распространять его на большой географической территории. С появлением ОФЭКТ-камер в периферийном оборудовании больниц и их более низкой стоимостью по сравнению с позитронно-эмиссионной томографией (ПЭТ), рынок и полезность радиофармпрепарата, меченного ^{123}I, могут увеличиться.

Разработка таргетных радиофармпрепаратов для диагностики и стадирования рака в значительной степени зависит от различных критериев. Большинство ранее разработанных таргетных препаратов для радионуклидной молекулярной визуализации опухолей были основаны на моноклональных антителах. Тем не менее, существуют очевидные проблемы, связанные в первую очередь с размером антитела. В последние годы все большее признание получает потенциал рекомбинантных таргетных белков с анкириновыми повторами, или designed ankyrin repeat proteins (DARPin), построенных с использованием серии близко расположенных повторов, обычно состоящих из 33 аминокислотных остатков. Особо перспективны для клинических исследований варианты белков DARPin G3 и DARPin E01 для визуализации онкомаркеров HER2/neu и EGFR соответственно. Небольшой размер DARPin может повысить эффективность доставки радионуклида, способствуя улучшению экстравазации и проникновению в опухоль. Другой стратегией замены антител для диагностики и стадирования некоторых видов рака является использование небольших радиофармацевтических препаратов, которые специфически нацелены на ферменты, регулируемые на поверхности раковых клеток, например, использование простат-специфического мембранного антигена или prostate-specific membrane antigen (PSMA) лиганда для диагностики и терапии рака простаты.

Определение методов радиоиодирования для DARPin и PSMA-лигандов изначально сложнее из-за их меньших размеров. Выбор технологии радиоиодирования может повлиять на несколько аспектов взаимодействия разработанного таргетного молекулярного соединения с предполагаемой молекулярной мишенью. К ним относятся прочность связывания, способ обработки таргетного соединения внутри клеток, степень удержания радиометаболитов в злокачественных клетках после интернализации, а также возникновение непреднамеренных взаимодействий с незлокачественными тканями. Кроме того, могут быть изменены пути первичного выведения радиоактивного вещества для визуализации, его абсорбция и задержка в органах выделения, а также выведение его радиометаболитов. Поэтому разработка надежных технологий радиоидирования, их оптимизированные условия для получения эффективного радиофармпрепарата является крайне необходимой.

Объем производства радионуклида ^{123}I и радиофармпрепаратов на основе ^{123}I в России нуждается в совершенствовании из-за отсутствия удобной технологии его количественной и качественной наработки на имеющихся в стране циклотронах среднего размера типа У-120. Кроме того, до настоящего времени в России не существует общего стандарта и технологий, определяющих наиболее эффективный метод синтеза радиофармпрепаратов, меченных ^{123}I. Поэтому оптимизация методов получения ^{123}I и разработка технологий радиоиодирования новых таргетных молекул для производства радиофармацевтических лекарственных препаратов на основе ^{123}I для медицинской диагностики является актуальной задачей.

Степень разработанности темы исследований: Разработка радиофармпрепаратов на основе ^{123}I продолжается во всем мире. Завод «Медрадиопрепарат» ФМБА имени А.И. Бурназяна Федерального медико-биологического агентства, Москва (Корсунский В.Н., Халитов Ю.М., Кодина Г.Е. и др.) и Радиевый институт имени В.Г. Хлопина (Куделин Б.К., Алексеев Ф.Е., Гребенщиков Н.Р. и др.), Санкт-Петербург – пионерские предприятия, выполняющие работы по данной тематике в России. В Томском политехническом университете на циклотроне Р-7М на основе реакции ^{122}Te(d,n)^{123}I изучается получение ^{123}I и препаратов на его основе (Скуридин В.С., Гарапацкий А.А, и др.). Работы по выделению радиоактивного иода из TeO_2-мишеней были начаты в Дании (Фонслет Дж. и Козиоровски Дж.). Разработкой радиофармацевтических препаратов на основе ПСМА, меченного иодом-123, занимаются также в США (Чен Й., Помпер М.Г. и др.) в Массачусетсе и Мареска К.П., Хиллер С.М. и др. в Иллинойсе. Кроме того, разработкой радиофармпрепаратов на основе DARPin, меченных иодом-123, занимаются ученые из Швеции (Воробьева А., Толмачев В. и др.) совместно с НИЦ «Онкотераностика» ТПУ.

Целью диссертационной работы является разработка способов радиоиодирования новых таргетных молекул для производства радиофармацевтических лекарственных препаратов на основе иода-123 для диагностики онкологических заболеваний.

Основные задачи исследований:

1. Усовершенствовать способ получения иода-123 на циклотроне типа У-120 Томского политехнического университета с использованием установки для сухой дистилляции иода-123 из мишени оксида теллура-122 обогащенного по ^{122}Te до 99,6 % для производства радиофармпрепаратов на основе иода-123.

2. Провести исследования по синтезу, оптимизации ^{123}I-радиоиодирования и первоначальной оценке новых ингибиторов PSMA на основе мочевины с трибутилстанниловой простетической группой в качестве средств визуализации рака простаты.

3. Разработать способы радиосинтеза иод-123-содержащих простетических групп N-сукцинимидил-4-(триметилстаннил)бензоата (STMSB) и ((4-гидроксифенил)этил)малеимида (HPEM) для непрямого мечения таргетных белков.

4. На основе иод-123-содержащих простетических групп STMSB и HPEM разработать способы непрямого радиосинтеза вариантов таргетных белков DARPin E01 для диагностики EGFR-экспрессирующего рака.

5. На основе таргетных белков DARPin разработать способ прямого радиосинтеза иод-123-содержащих DARPin E01 и DARPin G3 с высокими радиохимическими выходами в одностадийном производстве.

6. Разработать принципиальные схемы радиосинтеза ^{123}I-простетических групп и ^{123}I-DARPin G3 для получения новых таргетных радиофармацевтических лекарственных препаратов.

Научная новизна диссертационной работы состоит в том, что в ней впервые:

1. Усовершенствование способа получения иода-123 на циклотроне типа У-120 Томского политехнического университета с использованием установки для сухой дистилляции иода-123 из мишени оксида теллура-122, обогащенного по ^{122}Te до 99,6% и обладающей активностью, достаточной для производства радиофармпрепаратов на основе иода-123, включая реализацию функций автоматического контроля температуры камеры и измерение активности иода-123 в процессе сухой дистилляции иода-123 из мишени.

2. Впервые разработаны новые ингибиторы PSMA на основе мочевины с трибутилстанниловой простетической группой, включая оптимизацию ^{123}I-радиодирования и первоначальную доклиническую оценку новых ингибиторов PSMA на основе мочевины в качестве агентов визуализации рака простаты.

3. Впервые разработаны основы способов получения двух простетических групп N-сукцинимидил-4-(триметилстаннил)бензоата (STMSB) и ((4-гидроксифенил)этил)малеимида (HPEM), меченых иодом-123, с высокими выходами и чистотой для радиоиодирования таргетных белков.

4. Впервые исследованы особенности способов прямого и непрямого радиосинтеза иод-123-содержащих таргетных белков вариантов DARPin, предлагаемых для создания новых таргетных радиофармацевтических лекарственных препаратов.

Теоретическая и практическая значимость результатов работы.

Теоретическая значимость работы заключается в получении расчетной информации получения ^{123}I с использованием данных сечения реакции ^{122}Te(d,n)^{123}I с помощью кода TALYS и останавливающей силы для оптимизации конструкции толщины мишени для получения ^{123}I на циклотроне с оптимальным выходом.

Полученные результаты по разработке методов синтеза двух простетических групп N-сукцинимидил-4-(триметилстаннил)бензоата (STMSB) и ((4-гидроксифенил)этил)малеимида (HPEM), меченых иодом-123, имеют практическое значение для оптимизации и расширения разработки радиофармпрепаратов на основе белков и пептидов, требующих в процессе мечения наличия простетической группы.

Предложены эффективные способы радиосинтеза ряда иод-123-содержащих таргетных молекул на основе ингибиторов PSMA и белков DARPin, доклинические исследования которых позволят отобрать лучших кандидатов для создания эффективных радиофармпрепаратов для диагностики и стратификации пациентов для терапии.

Получен патент № 2815777 от 08.06.2023 «Способ получения радиохимического соединения на основе меченных иодом-123 рекомбинантных адресных молекул

белковой природы с анкириновыми повторами для визуализации рака с гиперэкспрессией HER2/neu»

Проведены в Томском НИМЦ НИИ Онкологии пилотные клинические исследования экспериментального препарата ^{123}I-DARPin G3, полученного по изобретенному способу, для визуализации рака молочной железы с гиперэкспрессией HER2/neu. Применение радиофармпрепарата на основе ^{123}I и DARPin G3 эффективно в визуализации первичных опухолей, регионарных и метастазов рака молочной железы с гиперэкспрессией рецепторов HER2/neu и без их экспрессии. Препарат является функционально пригодным, необходимы дальнейшие исследования (ClinicalTrials.gov ID: NCT05923177, 2023, https://clinicaltrials.gov/study/NCT05923177?term=DARPin%20G3&rank=4).

Методология и методы исследования. Методологической основой диссертационного исследования является системный подход к разработке способов получения радиофармацевтических лекарственных препаратов с учетом применяемых в мировой практике стандартизированных требований к контролю качества получаемого радиофармацевтического препарата, содержащего иод-123, по радионуклидной чистоте, радиохимической чистоте, характеристикам in vitro и in vivo с систематической обработкой полученных результатов.

В ходе работы были использованы различные методы и методики аналитического контроля синтезированных субстратов и радиофармпрепаратов: метод ядерно-магнитно-резонансной спектроскопии, методы высокоэффективной жидкостной и тонкослойной хроматографии, метод масс-спектрометрии высокого разрешения, методы радиометрического анализа и метод определения pH. В проведенных исследованиях использованы следующие методы и методики: методика приготовления мишени, обогащенной $^{122}TeO_2$, методика изучения термодинамики сухой дистилляции иода-123 из обогащенной мишени $^{122}TeO_2$, методика проведения радиометрических измерений иода-123, методика получения простетических групп, методика синтеза лигандов PSMA на основе мочевины, методика радиосинтеза простетических групп, меченных ^{123}I, методика радиосинтеза вариантов DARPin, содержащих иод-123, методика определения in vitro характеристик: липофильности, специфичности связывания с клетками и аффинности связывания с рецепторами, методика определения биораспределения радиофармпрепарата в мышах, методы статистической обработки результатов.

Положения, выносимые на защиту:

1. Усовершенствование получение иода-123 с выходом 94% на циклотроне типа У-120 Томского политехнического университета с использованием установки для сухой дистилляции иода-123 из мишени оксида теллура-122, обогащенного по ^{122}Te до 99,6% и обладающей активностью, достаточной для производства радиофармпрепаратов на основе иода-123, включая реализацию автоматического контроля температуры камеры и измерение активности иода-123 в процессе сухой дистилляции иода-123 из мишени.

2. Получение новых ингибиторов PSMA на основе мочевины с трибутилстанниловой простетической группой, включая оптимизацию

^{123}I-радиоиодирования и первоначальную доклиническую оценку новых ингибиторов PSMA на основе мочевины в качестве агентов визуализации рака простаты.

3. Способы получения двух простетических групп N-сукцинимидил-4-(триметилстаннил)бензоата (STMSB) и ((4-гидроксифенил)этил)малеимида (HPEM), меченых иодом-123, с высокими выходами и чистотой для радиоиодирования таргетных белков.

4. Способы прямого и непрямого радиосинтеза иод-123-содержащих таргетных белков вариантов DARPin, перспективных для получения новых радиофармацевтических лекарственных препаратов.

Личный вклад автора. Все основные результаты работы получены лично автором или при его непосредственном участии: обзоре литературы по теме, постановке целей исследования, выборе экспериментальных методов, анализе и интерпретации полученных экспериментальных данных, а также в написании диссертации и подготовке материалов к публикации.

Степень достоверности результатов. Результаты данного исследования не противоречат экспериментальным данным, имеющимся в литературе по синтезу и контролю качества радиофармпрепаратов, и соответствуют общепринятым представлениям о молекулярных принципах и процессах. Анализ полученных данных проводился сертифицированными методами контроля качества с использованием поверенного и сертифицированного аналитического оборудования.

Апробация работы. Результаты работы были представлены в виде стендовых и устных докладов на следующих конференциях:

1. III Международной Научно-практической Конференции «Научная Инициатива Иностранных Студентов и Аспирантов» (Tomsk, April 25–27, 2023).
2. II Международная Научно-практическая Конференция «Разработка Лекарственных Средств – Традиции и Перспективы» (Tomsk, October 4–6, 2023).
3. 21st European Symposium on Radiopharmacy and Radiopharmaceuticals (ESRR) (Coimbra, Portugal, April 18 – 21, 2024).

Публикации. На основе первичных материалов диссертации было опубликовано семь печатных работ, в том числе 1 статья в рецензируемом журнале перечня ВАК, 2 статьи в журналах Scopus/Web of Science, получен один патент Российской Федерации и опубликовано три тезиса докладов в сборниках российских и международных конференций.

Структура и объем работы. Диссертация состоит из введения, 4 глав, заключения и списка литературы из 128 наименований. Работа изложена на 194 страницах, содержит 81 рисунок, 21 таблицу и 3 приложения.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Во введении представлена общая характеристика и анализ современного состояния проблемы получения радиофармпрепаратов, содержащих иод-123, аргументирована актуальность выполненных исследований диссертационной работы, сформулированы цели и задачи исследования, научная новизна и практическая значимость полученных результатов.

В первой главе. Проведен аналитический обзор современного состояния проблемы получения иода-123 с использованием циклотрона, синтеза молекул, предназначенных для взаимодействия со специфическими мишенями, и радиоиодирования молекул с целью получения на основе иода-123 радиофармпрепаратов диагностического назначения, широко используемых в ядерной медицине.

Во второй главе содержится описание использованных экспериментальных методов, реактивов и оборудования. Приведена методика расчета функции возбуждения и выхода реакции радиоактивного изотопа иода-123 с использованием реакции ^{122}Te(d,n)^{123}I в циклотроне с мишенью из 99,6% $^{122}TeO_2$. Представлен метод приготовления мишени из $^{122}TeO_2$ для получения оптимального выхода в реакции ^{122}Te(d,n)^{123}I в циклотроне. Приведена методика исследования термодинамики сухой дистилляции иода-123 из обогащенной мишени $^{122}TeO_2$ с использованием установки для сухой дистилляции с возможностью автоматического контроля. Описаны методы определения радиометрического анализа образующегося иода-123.

Представлены методы синтеза лиганда ПСМА и простетических групп N-сукцинимидил 4-(триметилстаннил)бензоата (STSMB) и N-((4-гидроксифенил)этил)малеимида (HPEM). Представлены методики синтеза радиоактивно меченых простетических групп [^{123}I]SIB и [^{123}I]IHPEM. Описаны методы получения экспериментальных ^{123}I-радиофармпрепаратов: [^{123}I]PSMA-p-IB, DARPin [^{123I}]I-$(HE)_3$-E01, DARPin [^{123}I]I-$(HE)_3$-G3, DARPin [^{123}I]I-$(HE)_3$-E01-PIB, DARPin [^{123}I]I-E01-E_3C-HPEM и DARPin [^{123}I]I-E01-G_3C-HPEM. Представлены методы проведения in vitro-характеристик и исследований на животных экспериментальных радиофармпрепаратов.

В третьей главе представлены результаты и их обсуждение.

3.1. Усовершенствование способа получения иода-123 из мишени $^{122}TeO_2$, облученной дейтронами

На первом этапе проведения исследований было проведено определение фактической энергии пучка дейтронов циклотрона У-120. В качестве монитора для исследования первичной энергии пучка дейтронов, в соответствии с рекомендациями МАГАТЭ, использовалась фольга меди ^{nat}Cu. Полученное при ее облучении дейтронами циклотрона отношение сечений образующихся изотопов ^{63}Zn и ^{65}Zn: $\sigma(^{63}Zn)/\sigma(^{65}Zn)$ составило 0,9361. Сравнивая полученное отношение сечений с данными МАГАТЭ для этих же радиоизотопов (рисунок 1), была определена величина эффективной энергии дейтронов равная 13,05 МэВ.

Разработка конструкции мишени из обогащенного $^{122}TeO_2$ для получения оптимального выхода иода-123 проводилась с учетом расчетных сечений реакции образования иода-123 с участием дейтронов на 99,6% $^{122}TeO_2$, используя код ядерных реакций TALYS-2.0. На основании сечения реакции и тормозной способности был определен физический выход образования ^{123}I в реакции, индуцированной дейтронами, на 99,6% $^{122}TeO_2$ (рисунок 2), а также был оценен оптимальный энергетический диапазон (рисунок 3). Результаты оптимизации выхода реакции на 99,6% $^{122}TeO_2$(d,x)^{123}I выявили оптимальный диапазон энергий E_d = 13,48→8 МэВ с величиной выхода ^{123}I, составляющей 62,65 МБк/мкА·ч. Определено, что для покрытия

этого диапазона энергий оптимальная поверхностная плотность мишени $^{122}TeO_2$ должна составлять 145,1 мг/см^2 при минимальной толщине 0,26 мм.

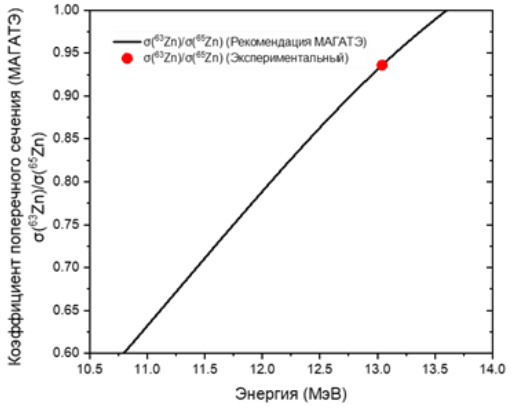

Рисунок 1 – Экспериментальное отношение сечений σ(^{63}Zn)/σ(^{65}Zn) на мониторе ^{nat}Cu в сравнении с отношениями сечений, рекомендованными МАГАТЭ.

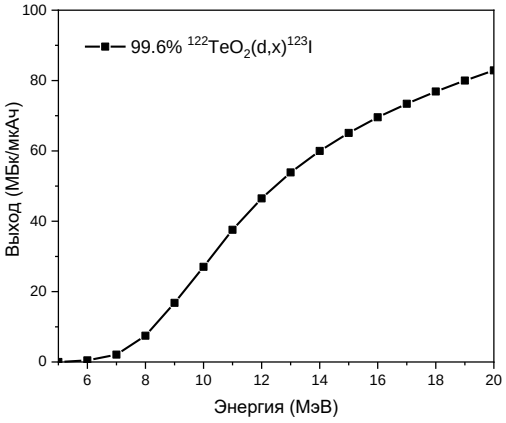

Рисунок 2 – Расчетный физический выход производства ^{123}I при облучении 99,6% мишени $^{122}TeO_2$ дейтронами.

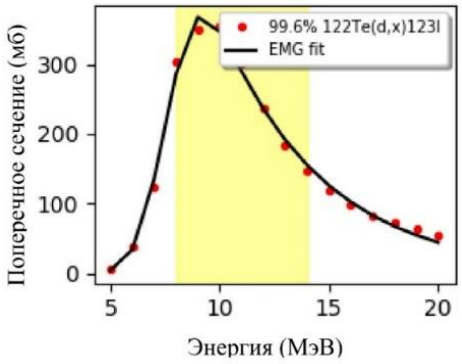

Рисунок 3 – Расчетный оптимальный диапазон энергии для производства ^{123}I путем облучения 99,6% мишени $^{122}TeO_2$ с использованием дейтронов.

Для повышения низкой механической прочности TeO_2 с целью повышения его температурной стойкости и интенсивности теплопередачи при излучении в работе обычно используют платиновую подложку толщиной 0,4 мм с канавкой в центре. Расплав TeO_2 наносили на платиновую подложку при температуре 700 ºС. Для улучшения его усвоения и равномерного распределения в расплав на поверхности платиновой подложки добавляли порошок оксида Al_2O_3 (4 мас.%). Учитывая сравнительно небольшой выход иода-123 по реакции (d,n), для получения высокой активности мишени из $^{122}TeO_2$ можно использовать ток эмиссии дейтронов не менее 10 мкА и время экспозиции 3-4 ч.

Для описанных условий нами рассчитан ожидаемый расчетный примесный состав различных радионуклидов иода после облучения дейтронами «толстых» обогащенных мишеней с $^{122}TeO_2$ (таблица 1). Используя обогащенный 99,6% $^{122}TeO_2$ и расчетные оптимизированные нами параметры, можно добиться высокой чистоты иода-123.

Для исследования термодинамики сухой дистилляции иода-123 использована описанная ранее Скуридиным В.С. и др. схема установки, но включающая предлагаемые нами блоки для контроля и мониторинга температурного режима и активности иода-123 в процессе сухой дистилляции иода-123 из мишени $^{122}TeO_2$.

Таблица 1 – Ожидаемый примесный состав различных радионуклидов иода после облучения 99,6% $^{122}TeO_2$ дейтронами.

Радионуклид	Содержание, %	
	20 мин после окончания облучения (во время изоляции)	50 ч после окончания облучения
^{120}I	0,0265	-
^{121}I	0,0444	-
^{124}I	0,0501	0,7825
^{125}I	0,0006	0,0141
^{126}I	0,0003	0,0076
^{130}I	0,1005	0,1253
^{131}I	0,0005	0,0062
^{121g}Te	0,0001	0,0002
^{121m}Te	0,0012	0,0032

После модернизации установки эксперимент проводился с целью определения зависимости выхода радионуклида от температуры до 700 °C в дистилляционной установке. При этом газообразный продукт одновременно поглощался щелочным раствором (0,01 M NaOH). Регистрировался температурный режим и активность поглощенного щелочным раствором иода-123. Схема устройства установки приведена на рисунке 4.

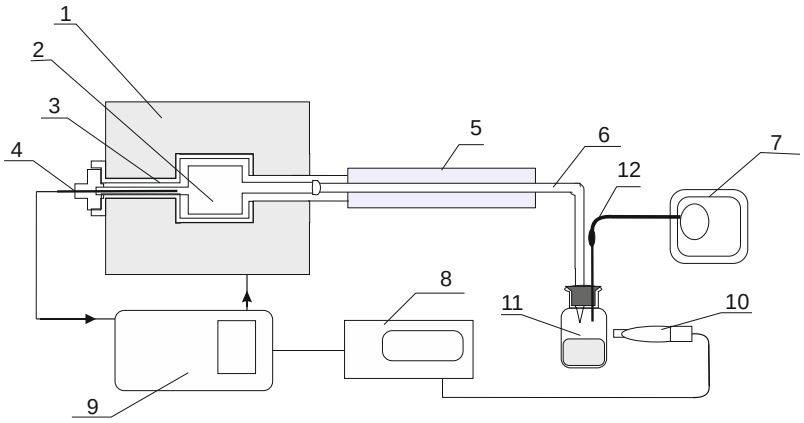

Рисунок 4 – Схема усовершенствованной установки для сухой дистилляции иода-123 из мишени $^{122}TeO_2$.

По представленной схеме в состав установки входят: 1 – электронагреватель с термоизоляционным кожухом, 2 – держатель мишени, 3 – кварцевый дистиллятор, 4 – термопара, 5 – трубчатый нагреватель, 6 – трубка для транспортировки паров иода-123; 7 – перистальтический насос, 8 – система детектирования температуры и активности, 9 – регулятор температуры, 10 – детектор ФЭУ R7400, 11 – приемный флакон с поглотителем (0,01 M раствор NaOH), 12 – силиконовая трубка.

Экспериментальные исследования показали, что на величину выделения иода-123 из мишени влияет температура его дистилляции. В процессе сухой дистилляции температура в дистилляторе и активность иода-123 в приемной колбе с поглотителем (NaOH 0,01 M) измерялись с помощью разработанного в данной работе программно-аппаратного комплекса с детектором, имеющим фотоэлектронный умножитель ФЭУ R7400. Скорость повышения температуры в начальный период процесса извлечения составляла ~1,5 °C/c. Полученные результаты представлены на рисунке 5. Для очистки выделяемого из мишени иода-123 от посторонних

радиоактивных примесей, процесс выделения проводили в два этапа. На первом этапе мишень TeO_2 была помещена в отдельную печь. Начальная фаза мишени TeO_2 после облучения была помещена в отдельную печь, и поддерживалась при постоянной температуре 450 °C в течение 20 мин для термической очистки передней стенки мишени во время облучения, чтобы удалить любые потенциальные побочные загрязнения, такие как органические примеси и фтор-18.

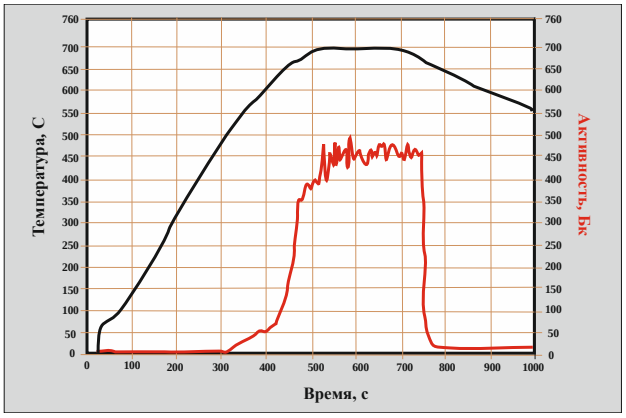

Рисунок 5 – На графике показаны две кривые – температурный режим и активность иода-123 в поглотителе в зависимости от времени.

На втором этапе мишень перемещалась в держатель мишени основного блока (блок 2 на рисунке 4). На этом этапе для успешного извлечения иода-123 нами было предложено температуру печи повышать до максимального значения 700 °C. Процесс сухой дистилляции нами предлагается проводить в течение 13 мин. В предлагаемых оптимизированных условиях средний выход иода-123 из мишени составляет 94%. Спектральная характеристика гамма-излучения иода-123 через 1 ч после сухой дистилляции представлена на рисунке 6 (радионуклидная чистота >99,9%).

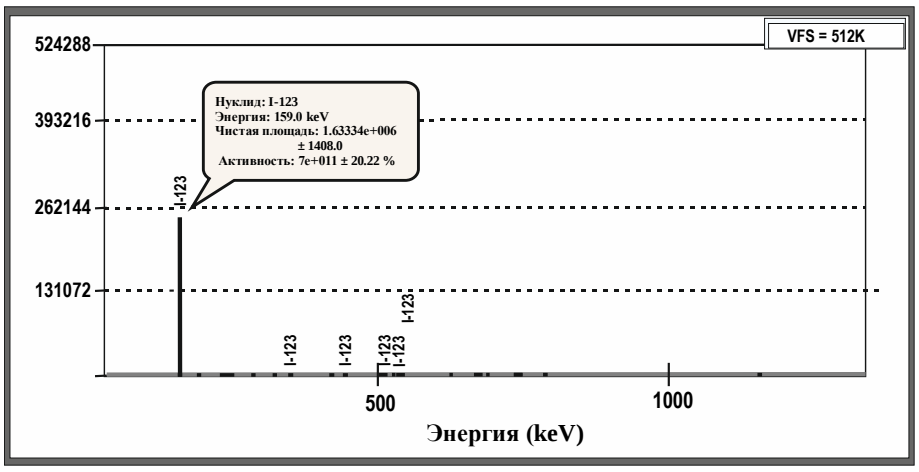

Рисунок 6 – Спектр гамма-излучения ^{123}I через 1 ч после сухой дистилляции.

3.2. Разработка и синтез лигандов PSMA на основе мочевины

Проведена разработка и синтез новых ингибиторов PSMA на основе мочевины N-[N-[(S)-1,3-дикарбоксипропил]карбамоил]-(S)-L-лизина (DCL) с хлорзамещенным ароматическим фрагментом у ε-атома азота лизина, дипептидом, включающим два остатка фенилаланина в L-конфигурации в качестве пептидного фрагмента линкера, и 3- или 4-(трибутилстаннил)бензойной кислотой в качестве простетической группы в их структурах для радиомечения (PSMA-m-TBSB, PSMA-p-TBSB). Получение соединений 13, 16 и их 127-иодпроизводных (соединения 14, 17) показано на рисунке 7.

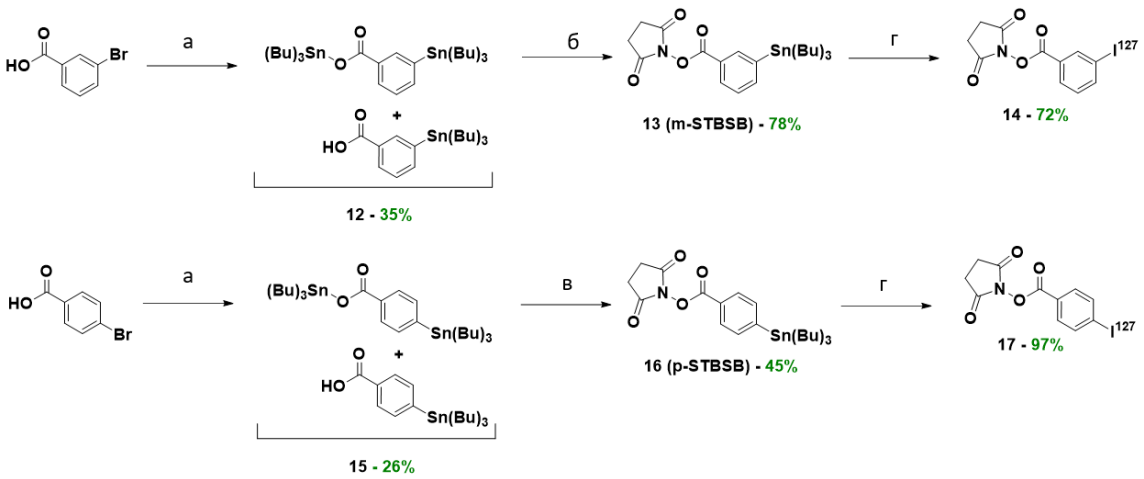

Рисунок 7 – Схема синтеза простетических групп (соединения 13, 14, 16, and 17). (а) (1) BuLi, THF, − 78 °C, Ar; (2) $(Bu)_3SnCl$, THF, −78 °C, Ar; (б) NHS, EDC*HCl, DMAP, DCM, Ar, r.t.; (в) NHS, DCC, THF, Ar, r.t.; (г) (1) I_2 в 0,1 NaOH V_1; (2) AcOH (3%) в $CHCl_3$ V_2; $V_1 = V_2$; (3) TBHP/$CHCl_3$ (10% м/о).

Дипептидный линкер синтезировали методом твердофазного пептидного синтеза (SPPS). Он был присоединен к синтезированному фрагменту мочевины DCL с ε-аминокапроновой кислотой (Ahx) и янтарной кислотой (Suc). После этого С-концевая часть полипептидной последовательности была модифицирована для связывания ее с простетическими группами N-сукцинимидил 3-(трибутилстаннил)бензоат (м-STBSB)/соединение 13 и N-сукцинимидил 4-(трибутилстаннил)бензоат (p-STBSB)/соединение 16.

Для выбора оптимальных простетических групп были получены соединения на основе иода с природным изотопным составом (^{127}I): [^{127}I]PSMA-m-IB и [^{127}I]PSMA-p-IB. Для их синтеза использовали два различных метода (маршрут А и маршрут Б). Эти соединения использовались для сравнительных исследований и для подбора условий анализа (рисунок 8).

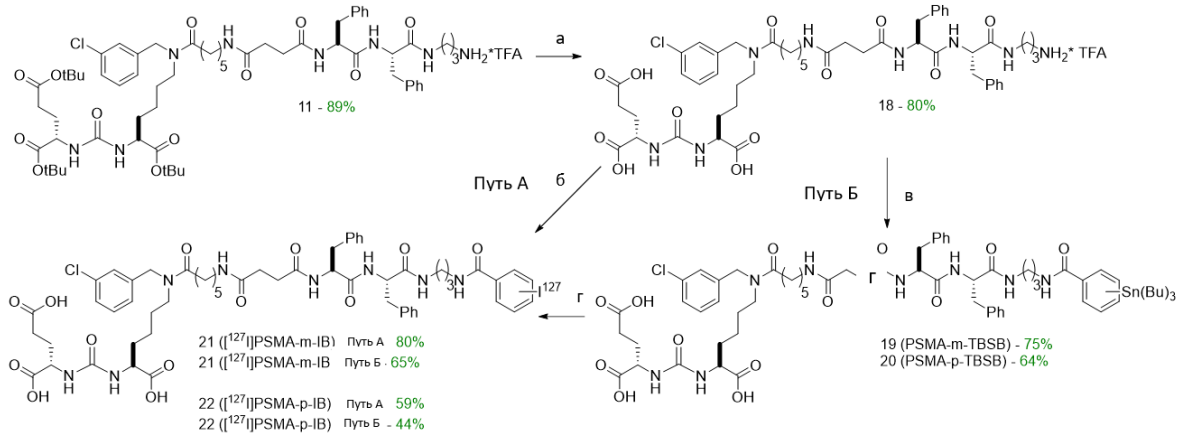

Рисунок 8 – Схема синтеза PSMA-m-TBSB (19), PSMA-p-TBSB (20); [^{127}I]PSMA-m-IB (21), и [^{127}I]PSMA-p-IB (22). (а) соединение 14 или 17, DCM/TFA/TIPS/H_2O (46,5%/46,25%/5%/2,5% м/о); (б) 14/17, DIPEA, DMF (в) м-STBSB или p-STBSB, 13/16, DIPEA, DMF (г) (1) I_2 в 0,1 NaOH V_1, (2) AcOH (3%) в $CHCl_3$ V_2; $V_1 = V_2$, (3) TBHP/$CHCl_3$ (10% м/о).

На основании представленных данных очевидно, что выход ^{127}I-содержащих соединений полученных по пути А немного выше, чем по пути Б. Однако, важно подчеркнуть, что способ Б имеет существенное преимущество перед способом А, поскольку радионуклид вводится на заключительном этапе синтеза, что сокращает время работы с ^{123}I. Поэтому для радиоиодирования лигандов PSMA нами предлагаются химические предшественники PSMA-m-TBSB (19) и PSMA-p-TBSB (20) и способы их синтеза. Также в диссертации представлены данные спектров ЯМР ^{1}H и ^{13}C, LCMC и HRMS синтезированных ингибиторов PSMA.

3.3. Разработка способа получения простетических групп

Разработку проводили путем оптимизации синтеза N-сукцинимидил 4-(триметилстаннил)бензоата (STMSB) и N-((4-гидроксифенил)этил)малеимида (HPEM). Синтез STMSB отличается от подхода Козиоровски и др., в котором в качестве предшественника сукцинимида использовался ди(N-сукцинимидил)карбонат, тогда как в настоящем исследовании использовали N-гидроксисукцинимид (NHS) (рисунок 9). Спектры ЯМР ^{1}H и ЯМР ^{13}C STMSB представлены в диссертации. На основе этого метода выход STMSB составил 88%. Этот новый путь оказался эффективным в качестве альтернативного метода синтеза STMSB.

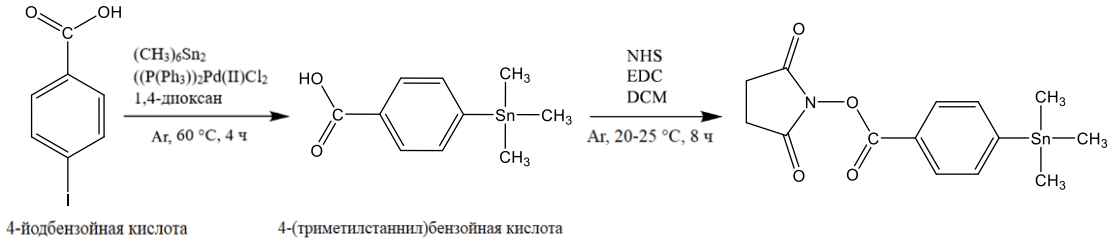

Рисунок 9 – Схема синтеза N-сукцинимидил 4-(триметилстаннил)бензоата (STMSB).

HPEM был синтезирован из тирамина и малеинового ангидрида путем конденсации с помощью AcOH с выходом 60% (рисунок 10). Этапы были заимствованы из метода Оружени и импровизированы с процессом очистки с использованием колоночной хроматографии на силикагеле (от 100% CH_2Cl_2:0% Et_2O до 90% CH_2Cl_2:10% Et_2O). Спектры ЯМР ^{1}H и ЯМР ^{13}C HPEM представлены в диссертации. Продукт, полученный в этой работе, имеет высокую чистоту по сравнению с HPEM, полученным другими опубликованными методами без очистки.

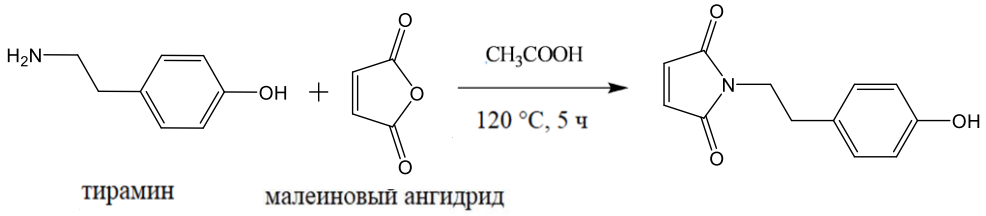

Рисунок 10 – Схема синтеза ((4-гидроксифенил)этил)малеимида (HPEM).

3.4. Разработка способов получения радиофармпрепаратов, меченных иодом-123

Разработка способа получения новых экспериментальных радиофармпрепаратов, меченных иодом-123, представлена в работе и включает в себя обоснованный выбор

оптимального метода радиоиодирования адресных молекул – лиганда PSMA и DARPin с последующей оптимизацией синтеза и контролем качества.

3.4.1. Метод получения [^{123}I]PSMA-p-IB

Новый лиганд PSMA-p-TBSB, нацеленный на PSMA рецептор, был радиоактивно помечен ^{123}I посредством реакции электрофильного радиоиодирования. Это было достигнуто путем инкубации лиганда с [^{123}I]NaI и хлорамином-Т, который действовал как окислитель (рисунок 11). Исследование по оптимизации радиомечения лиганда PSMA-p-TBSB с ^{123}I было сосредоточено на определении оптимальных количеств лиганда PSMA, времени реакции и количества окислителя (Таблица 2). Радиохимическая чистота [^{123}I]PSMA-p-IB составляла не менее 99,5% (рисунок 12).

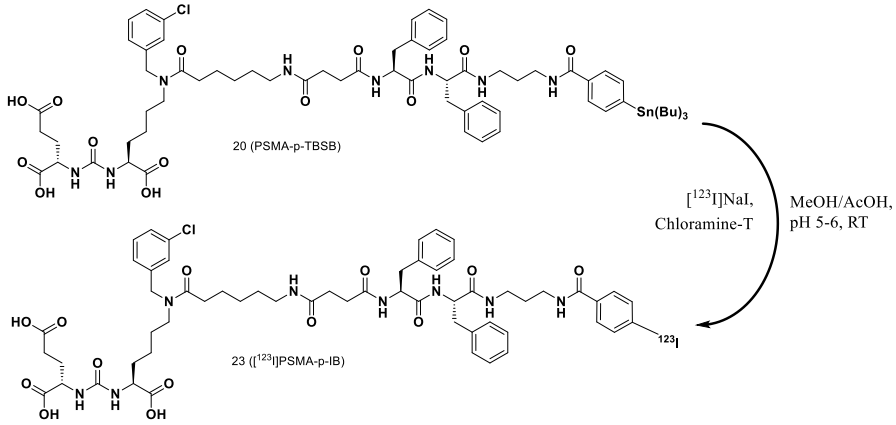

Рисунок 11 – Схема радиомечения лиганда PSMA-p-TBSB с помощью ^{123}I для получения [^{123}I]PSMA-p-IB.

Таблица 2 – Радиохимический выход из исследований оптимизации радиомечения.

Изменение количества PSMA-p-TBSB*		Изменение времени реакции**		Изменение количества окислителя***	
Количество пептида, нмоль	РХВ, %	Время, мин	РХВ, %	Количество хлорамина-Т, мкг	РХВ, %
0,73	40,9 ± 0,5	0,5	61,9 ± 0,4	10	61,3 ± 0,5
3	54,7 ± 0,8	5	69,2 ± 0,2	40	69,2 ± 0,2
5	69,2 ± 0,2	10	71,7 ± 0,3	80	69,4 ± 0,5
10	75,9 ± 1,0	30	70,6 ± 0,1	150	60,7 ± 0,4
50	72,8 ± 0,4				

*Реакции проводились с использованием фиксированного количества хлорамина-Т (40 мкг) и в течение фиксированного времени 5 мин. **Реакции проводились с использованием фиксированного количества PSMA-p-TBSB (5 нмоль) и хлорамина-Т (40 мкг). ***Реакции проводились с использованием фиксированного количества PSMA-p-TBSB (5 нмоль) и в течение фиксированного времени 5 мин.

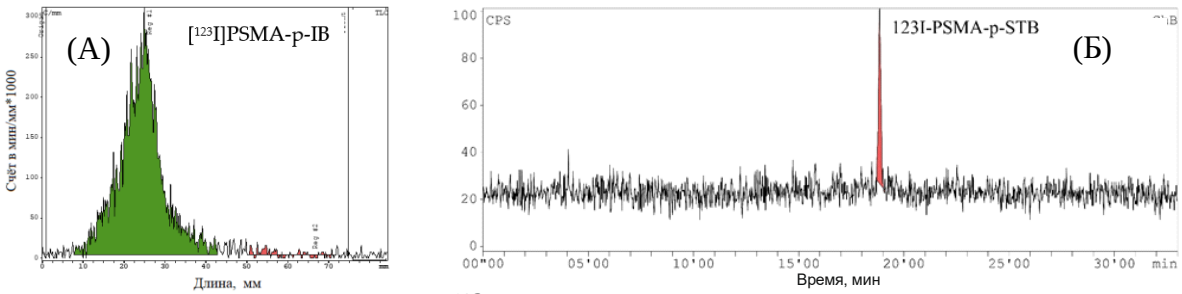

Рисунок 12 – Хроматограммы [^{123}I]PSMA-p-IB после очистки, проанализированные с помощью (А) радио-TLC с R_f = 0,27 и (Б) радио-HPLC с t_R = 18,9 мин.

3.4.2. Метод получения DARPin [^{123}I]I-$(HE)_3$-E01 и DARPin [^{123}I]I-$(HE)_3$-G3

DARPin [^{123I}]I-$(HE)_3$-E01 и DARPin [^{123}I]I-$(HE)_3$-G3 были получены путем прямого мечения DARPin $(HE)_3$-E01 или $(HE)_3$-G3 иодом-123 с использованием хлорамина-Т. ^{123}I был включен рандомно в фенольное кольцо тирозинов DARPin (рисунок 13).

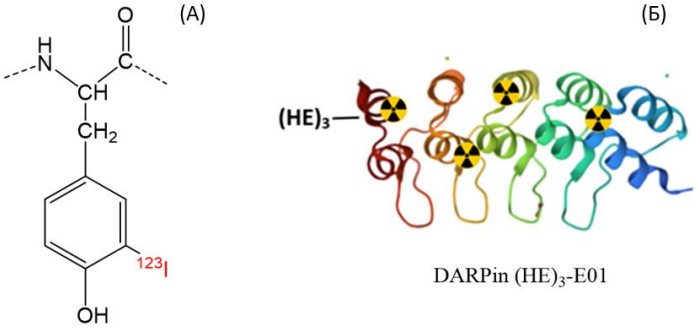

Рисунок 13 – Схематический обзор (А) фенольного кольца тирозина DARPin, напрямую меченого ^{123}I, и (Б) ^{123}I, случайным образом включенного в фенольное кольцо 4 тирозинов DARPin.

Результаты оптимизации способа получения DARPin [^{123}I]I-$(HE)_3$-G3 для клинического применения показали, что параметры можно использовать в широких диапазонах для достижения высокого выхода. Однако, для получения диагностической дозы для пациента в клиническом исследовании были выбраны следующие значения: количество белка DARPin G3 3300 мкг, количество окислителя 100 мкг, pH реакции 6,5 и продолжительность реакции 2 мин. Радиохимические выходы для DARPin [^{123}I]I-$(HE)_3$-E01 и [^{123}I]I-$(HE)_3$-G3 составили 83 ± 2% (n = 2) и 97,4 ± 1,3% (n = 15) соответственно (таблицы 3-4). После очистки с использованием гель-фильтрационной колонки NAP-5 РХЧ для всех вариантов была близка к 100% (рисунок 14).

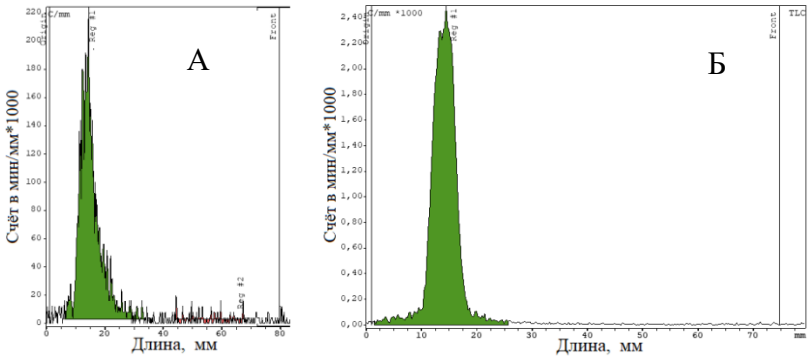

Рисунок 14 – Радиохимическая чистота (А) [^{123}I]I-$(HE)_3$-E01 и (Б) [^{123}I]I-$(HE)_3$-G3 (радио-iTLC, ацетон:вода (4:1)). [^{123}I]I-$(HE)_3$-E01 и [^{123}I]I-$(HE)_3$-G3 - R_f = 0,2 – 0,3.

Таблица 3 – Характеристики радиомечения DARPin [^{123}I]I-$(HE)_3$-E01.

Вариант	РХВ, %	Изолированный выход, %	РХЧ, %	Максимальная удельная активность, МБк/мк
1-е испытание	81	74	100	0,33
2-е испытание	84	76	100	0,51
Среднее значение ± SD	83 ± 2	74 ± 3	100 ± 0	0,51*

*максимальная удельная активность, наблюдаемая в экспериментах.

Таблица 4 – Характеристики радиомечения DARPin [^{123}I]I-$(HE)_3$-G3.

№	DARPin G3, мкг	Натрия иодид, мкг	Активность ^{123}I, МБк	Время, мин	pH инкубирования	Хлорамин Т, мкг	Время инкубации с хлорамином-Т, с	Натрия метабисульфит, мкг	РХВ, %
1	500	2	600	5	6,5	100	120	200	96,0
2	3400	16	600	5	6,5	100	120	200	98,0
3	4000	19	600	5	6,5	100	120	200	98,7
4	3400	2	600	5	6,5	100	120	200	95,1
5	3400	20	600	5	6,5	100	120	200	98,4
6	3400	16	280	5	6,5	100	120	200	98,2
7	3400	16	1200	5	6,5	100	120	200	98,9
8	3400	16	600	3	6,5	100	120	200	98,0
9	3400	16	600	7	6,5	100	120	200	98,9
10	3400	16	600	5	6,5	100	120	200	98,2
11	3400	16	600	5	5,5	100	120	200	97,8
12	3400	16	600	5	7,5	100	120	200	96,4
13	3400	16	600	5	7,5	100	240	200	95,4
14	3400	16	600	5	6,5	40	60	80	95,5
15	3400	16	600	5	6,5	120	60	240	97,5

3.4.3. Метод получения радиоактивно меченой простетической группы [^{123}I]SIB

Для получения радиоактивно меченой простетической группы [^{123}I]SIB из STMSB [^{123}I]NaI окисляли хлорамином-Т в качестве окислительного агента с образованием электрофильных видов (HO^*I, H_2O^*I). Затем электрофильные ионы реагировали непосредственно с ароматическим фрагментом простетической группы STMSB (рисунок 15). Радиохимический выход был высоким. Предлагаемый метод позволил быстро получить [^{123}I]SIB с РХВ 82,4 ± 9,3% (рисунок 16).

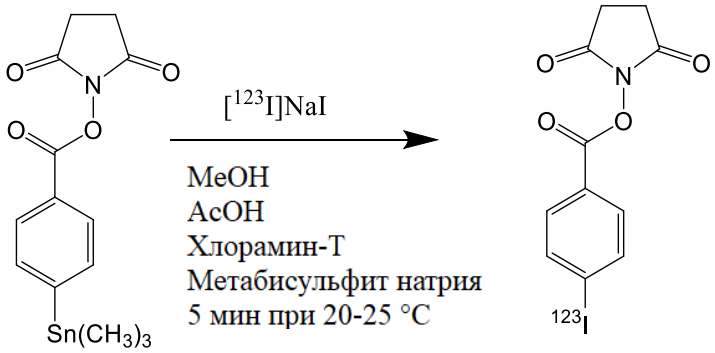

Рисунок 15 – Схема радиоидинирования N-сукцинимидил 4-[^{123}I]иодбензоата ([^{123}I]SIB).

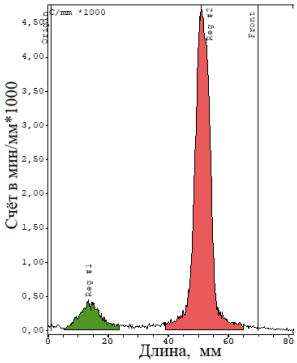

Рисунок 16 – Профиль радио-TLC РХВ [^{123}I]SIB в системе этилацетата. [^{123}I]SIB - $R_f \geq 0,70$.

3.4.4. Метод получения DARPin [^{123}I]I-$(HE)_3$-E01-PIB

[^{123}I]I-$(HE)_3$-E01-PIB был получен путем конъюгации свежего [^{123}I]SIB с DARPin $(HE)_3$-E01 в условиях pH 9,3, как показано на рисунок 17. [^{123}I]SIB был присоединен сайт-неспецифически и случайным образом к 8 лизиновым аминогруппам DARPin $(HE)_3$-E01.

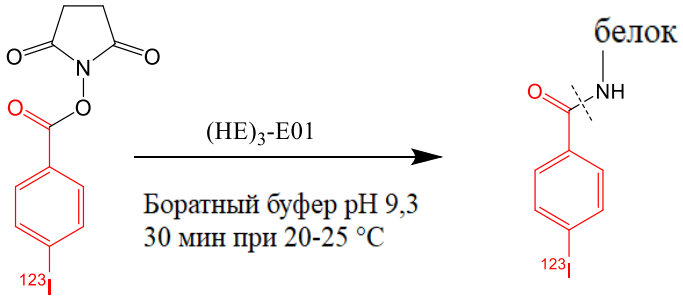

Рисунок 17 – Схема получения DARPin [^{123}I]I-$(HE)_3$-E01-PIB.

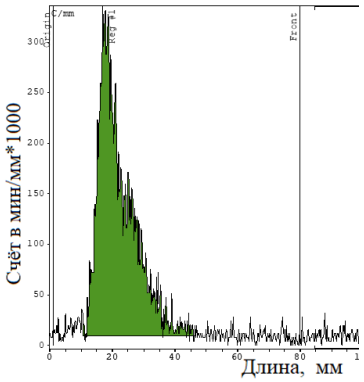

Рисунок 18 – Профиль радио-TLC радиохимической чистоты [^{123}I]I-$(HE)_3$-E01-PIB в системе ацетон:вода (4:1) (R_f = 0,3).

Влияние времени реакции и температуры на конъюгацию DARPin [^{123}I]I-$(HE)_3$-E01-PIB изучалось двумя различными методами. На основании полученного результата радиохимический выход DARPin [^{123}I]I-$(HE)_3$-E01-PIB не зависел от времени и температуры инкубации.

Для изучения влияния молярного соотношения между DARPin $(HE)_3$-E01 и [^{123}I]SIB на радиохимический выход были использованы вариации молярного соотношения от 1:0,73 до 1:2,96. Более высокие радиохимические выходы наблюдались, когда число молей использованного $(HE)_3$-E01 было больше, чем [^{123}I]SIB. Наибольший радиохимический выход в этом эксперименте был достигнут при молярном соотношении $(HE)_3$-E01:[^{123}I]SIB, равном 1:0,73. После процесса очистки с использованием колонки NAP-5 РХЧ [^{123}I]I-$(HE)_3$-E01-PIB составила более 95% (рисунок 18, таблица 5).

Таблица 5 – Радиохимические выходы [^{123}I]I-$(HE)_3$-E01-PIB при изменении молярного соотношения.

Соотношение DARPin E01-$(HE)_3$: [^{123}I]SIB	РХВ, %	РХЧ,%	Максимальная удельная активность, МБк/мкг
1 : 0,73	22,48 ± 1,94	99 ± 1	0,4
1 : 0,74	19,65 ± 4,74		
1 : 1,48	10,50 ± 0,99		
1 : 2,96	6,40 ± 0,15		

3.4.5. Метод получения радиоактивно меченой простетической группы [^{123}I]IHPEM

3-Иод-((4-гидроксифенил)этил)малеимид ([^{123}I]IHPEM) был получен реакцией электрофильного радиоиодирования. Электрофильное ароматическое замещение является очень популярной стратегией для проведения радиоиодирования. В этом исследовании HPEM использовался в качестве предварительно функционализированного прекурсора. Электрофильные радиоактивные иодиды были получены из [^{123}I]NaI и хлорамина-Т в качестве сильного окислителя (рисунок 19). Радиохимический выход [^{123}I]IHPEM был высоким (рисунок 20).

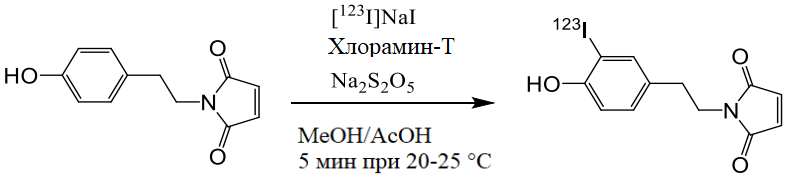

Рисунок 19 – Схема радиоиодирования HPEM – синтез [^{123}I]IHPEM.

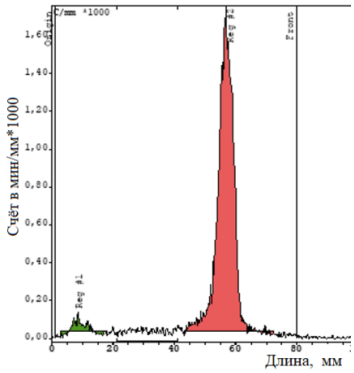

Рисунок 20 – Радио-TLC PXB [^{123}I]IHPEM в системе этилацетата. [^{123}I]IHPEM – $R_f \geq 0{,}70$.

Соответствующий описанный метод позволил быстро образовать радиоактивно меченые производные с PXB 67% - 96% для [^{123}I]IHPEM.

3.4.6. Метод получения DARPin [^{123}I]I-E01-E_3C-HPEM и DARPin [^{123}I]I-E01-G_3C-HPEM

Метод получения DARPin [^{123}I]I-E01-E_3C-HPEM и DARPin [^{123}I]I-E01-G_3C-HPEM заключался в конъюгации радиоактивно иодированной простетической группы [^{123}I]IHPEM с DARPin E01-E_3C или DARPin E01-G_3C путем электрофильного присоединения к двойной связи малеимида тио-группы цистеина на С-конце белков (рисунок 21).

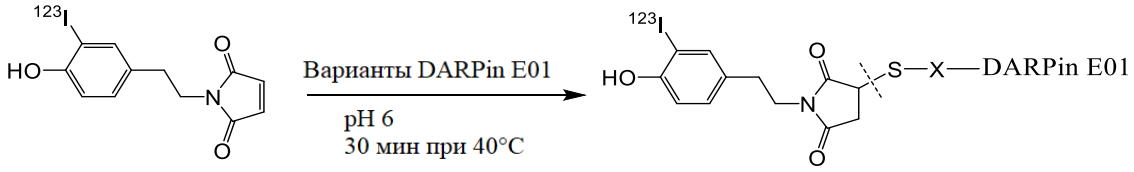

Рисунок 21 – Схема конъюгации [^{123}I]IHPEM с вариантами DARPin E01. Получение вариантов [^{123}I]I-E01-X. X – E_3C (EEEC или триглутамил-цистеин) или G_3C (GGGC или триглицил-цистеин).

Было изучено влияние молярного соотношения между прекурсорами на выход [^{123}I]I-E01-E_3C-HPEM и [^{123}I]I-E01-G_3C-HPEM, как показано в таблице 6. После процесса очистки с использованием эксклюзионной колонки NAP-5 радиохимическая чистота [^{123}I]I-E01-E_3C-HPEM и [^{123}I]I-E01-G_3C-HPEM составила более 95 %.

Таблица 6 – Радиохимические выходы [^{123}I]I-E01-E_3C-HPEM и [^{123}I]I-E01-G_3C-HPEM при изменении молярного соотношения.

Радиоактивно меченые варианты DARPin E01	Соотношение DARPin : [^{123}I]IHPEM	РХВ, %	РХЧ, %	Максимальная удельная активность, МБк/мкг
[^{123}I]I-E01-E_3C-HPEM	1 : 0,87	3,00 ± 0,15	98 ± 2	0,17
	1 : 1,78	9,13 ± 0,20		
	1 : 2,88	3,69 ± 0,13		
	1 : 3,51	6,00 ± 0,20		
[^{123}I]I-E01-G_3C-HPEM	1 : 0,94	7,00 ± 0,12	98 ± 2	0,28
	1 : 1,50	8,10 ± 1,16		
	1 : 1,91	10,11 ± 1,11		
	1 : 2,52	19,88 ± 2,23		

3.5. Характеристика in vitro и исследования на животных радиофармпрепаратов, меченных иодом-123

Характеристика in vitro и исследования на животных экспериментальных радиофармпрепаратов [^{123}I]PSMA-p-IB и [^{123}I]I-$(HE)_3$-G3 описаны в дополнительной информации к диссертации. На рисунке 22 показано прямое сравнение распределения [^{123}I]PSMA-p-IB и [^{177}Lu]Lu-PSMA-617 у здоровых мышей. Подтверждена таргетная специфичность DARPin [^{123}I]I-$(HE)_3$-G3, полученного по разработанному способу, in vivo у мышей линии Nu/J с привитыми ксенотрансплантатами SKOV-3 и Ramos (рисунок 22).

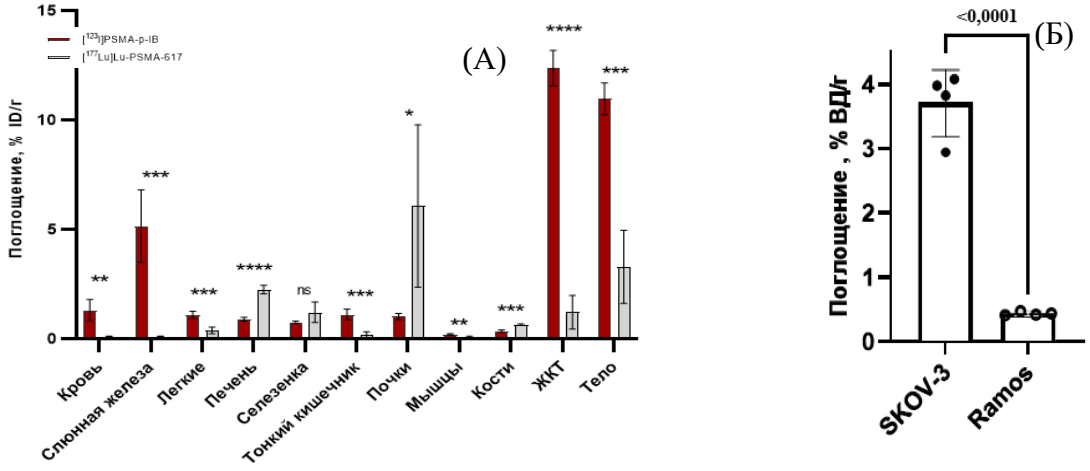

Рисунок 22 – А – Биораспределение [^{123}I]PSMA-p-IB и [^{177}Lu]Lu-PSMA-617 у мышей линии CD1 через 4 ч после инъекции. Б – Таргетные свойства [^{123}I]I-$(HE)_3$-G3 in vivo в отношении опухолей человека SKOV-3 с высокой экспрессией HER2 и Ramos с отрицательной экспрессией HER2.

<u>В четвертой главе.</u> В данной главе представлены принципиальные схемы, описания и экономический анализ разработанных способов получения DARPin [^{123}I]I-$(HE)_3$-G3, меченных радиоактивным иодом простетических групп [^{123}I]SIB и [^{123}I]IHPEM. Принципиальная схема получения DARPin [^{123}I]I-$(HE)_3$-G3 для

клинического применения представлена на рисунке 23. Кроме того, в диссертации приведены принципиальные схемы получения меченых иодом-123 простетических групп [^{123}I]SIB и [^{123}I]IHPEM.

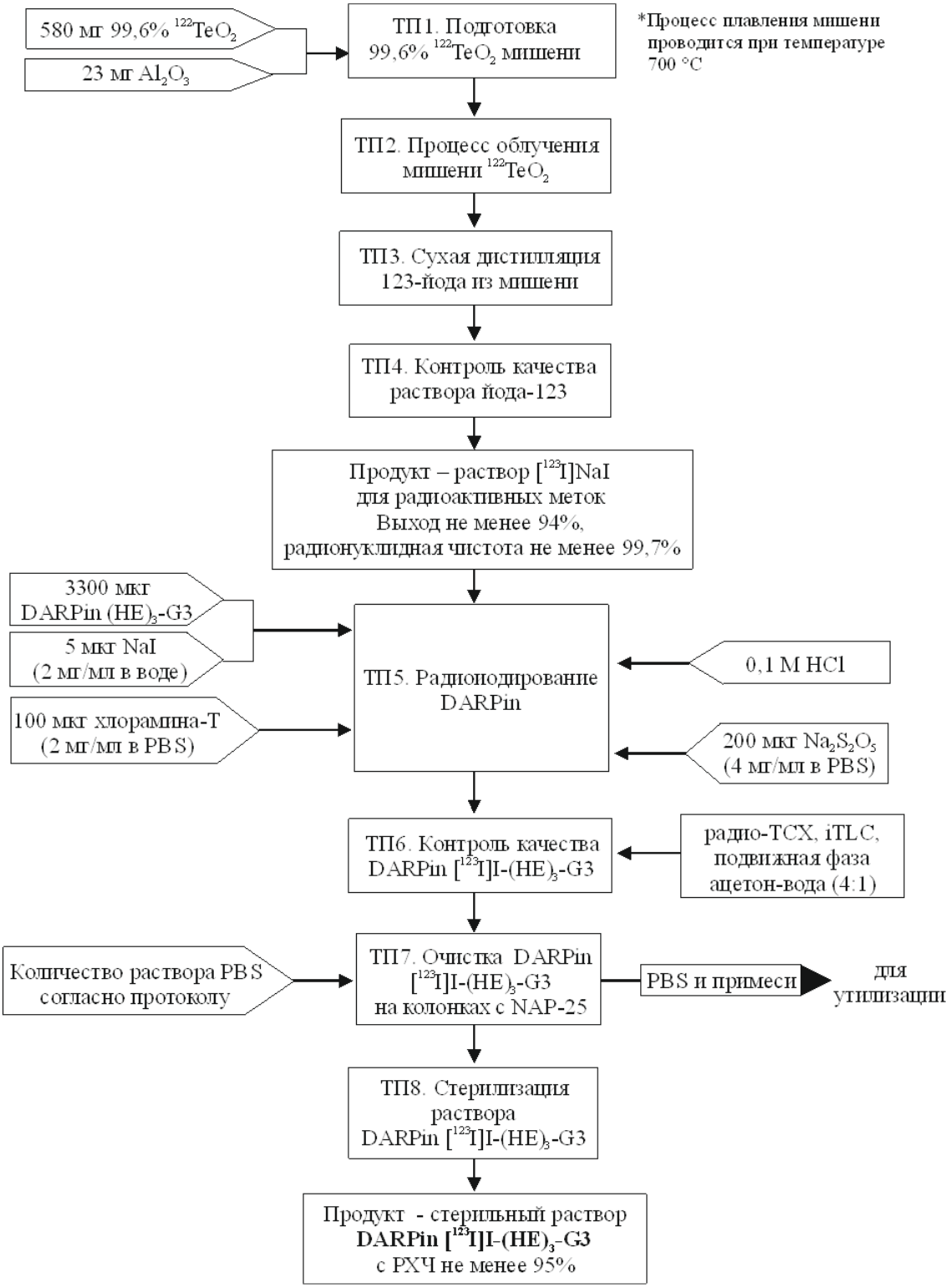

Рисунок 23 – Принципиальная схема получения DARPin [^{123}I]I-$(HE)_3$-G3 для клинического применения.

ВЫВОДЫ

1. Результаты расчетно-экспериментальных исследований по усовершенствованию способа получения ^{123}I показывают, что оптимальная энергия для получения ^{123}I на циклотроне типа У-120 составляет E_d = 13,48→8 МэВ. Для покрытия этого диапазона энергий оптимальная поверхностная плотность мишени 99,6% $^{122}TeO_2$ составляет 145,1 мг/см^2 при минимальной толщине 0,26 мм. Предложена оптимизация установки, которая может обеспечить автоматический контроль температуры и активности в процессе сухой дистилляции ^{123}I из мишени. Установлено, что после предварительной очистки мишени оптимальным режимом, выбранным для сухой дистилляции ^{123}I, является последующее извлечение ^{123}I в условиях температуры дистилляции до 700 °C до тех пор, пока активность ^{123}I в поглотителе не станет постоянной.

2. Предложены способы синтеза двух новых ингибиторов PSMA на основе мочевины DCL с хлорзамещенным ароматическим фрагментом у ε-атома азота лизина, дипептидным линкером L-Phe-L-Phe и 3- или 4-(трибутилстаннил)бензойной кислотой в качестве простетических групп для радиоиодирования. Эти ингибиторы были изучены в качестве новых лигандов PSMA путем оптимизации радиоактивного мечения иодом-123 и первоначальной доклинической оценки. Новый PSMA-таргетный радиолиганд [^{123}I]PSMA-p-IB потенциально может стать перспективным новым PSMA-таргетным радиолигандом.

3. Разработаны новые эффективные способы синтеза иод-123-содержащих простетических групп 4-(триметилстаннил)бензоата (STMSB) и ((4-гидроксифенил)этил)малеимида (HPEM) для радиоиодирования скаффолд-белков.

4. На основе иод-123-содержащих простетических групп разработаны способы непрямого радиосинтеза вариантов таргетных белков DARPin E01 для диагностики EGFR-экспрессирующего рака. Предложен способ сайт-неспецифического радиоиодирования DARPin $(HE)_3$-E01 путем конъюгации белка с иод-123-содержащей STMSB (радиохимический выход - 22,48 ± 1,94%). DARPin-E01-E_3C и DARPin E01-G_3C с цистеин-содержащими линкерами, сайт-специфически меченные ^{123}I, впервые получены по разработанным методикам посредством конъюгации белков с HPEM с помощью малеимид-тиоловой связи на С-конце. Наибольший радиохимический выход [^{123}I]I-E01-E_3C-HPEM (9,13 ± 0,20%) был получен при использовании молярного соотношения 1 : 1,78 для E01-E_3C : [1^{23}I]IHPEM. Радиохимический выход [^{123}I]I-E01-G_3C-HPEM составил 19,88 ± 2,23% при молярном соотношении 1 : 2,52 для E01-G_3C : [^{123}I]IHPEM. Радиохимическая чистота всех радиоконъюгатов составила более 95%.

5. На основе таргетных белков DARPin разработаны одностадийные способы прямого радиосинтеза иод-123-содержащих DARPin E01 и DARPin G3, позволяющие получить DARPin [^{123}I]I-E01 и DARPin [^{123}I]I-G3 с высокими радиохимическими выходами (83 ± 2 % и ≥95% соответственно) и чистотой (более 99%). Показано, что DARPin [^{123}I]I-$(HE)_3$-G3 специфично и с высокой аффинностью связывается с опухолевыми клетками с экспрессией HER2/neu (константа диссоциации 3,2 ± 0,5 нмоль) и позволяет дифференцировать опухоли с экспрессией целевого рецептора от опухолей без экспрессии.

6. Разработаны принципиальные схемы радиосинтеза ^{123}I-простетических групп и DARPin [^{123}I]I-$(HE)_3$-G3 для получения новых таргетных радиофармацевтических лекарственных препаратов.

Основные публикации по теме диссертации

Статьи в рецензируемых журналах, входящих в список ВАК

1. **Хасново Л.А**. Новые способы синтеза двух простетических групп ([^{123}I]SIB и [^{123}I]IHPEM) для радиоиодирования каркасных белков / **Л.А. Хасново**, М.С. Ларькина, Г.Е. Янович, Р.Н. Варвашеня, Е.В. Плотников, А.А. Шульга, Е.В. Коновалова, А.М. Большаков, А.А. Гарапацкий, С.М. Деев, М.С. Юсубов // Бутлеровские сообщения. 2024. Т. 79. № 7. С. 67-80.

Статьи в зарубежных изданиях, индексируемых в базах данных Scopus и Web of Science

2. **Hasnowo, L.A.** The Development of Cyclotron-Based Radiopharmaceuticals: A Comprehensive Review of ^{64}Cu and ^{123}I-Radiolabeled Urea-Based Small Molecule PSMA Ligands / **L.A. Hasnowo**, M.S. Larkina, A.A. Garapatski, M.S Yusubov // Journal of Radioanalytical and Nuclear Chemistry. 2023. V. 332. P. 3523-3546.

3. **Hasnowo, L.A.** Synthesis, ^{123}I-Radiolabeling Optimization, and Initial Preclinical Evaluation of Novel Urea-Based PSMA Inhibitors with a Tributylstannyl Prosthetic Group in Their Structures / **L.A. Hasnowo**, M.S. Larkina, E. Plotnikov, V. Bodenko, F. Yuldasheva, E. Stasyuk, S.A. Petrov, N.Y. Zyk, A.E. Machulkin, N.I. Vorozhtsov, E.K. Beloglazkina, V.G. Nenajdenko, V. Tolmachev, A. Orlova, A.G. Majouga, M.S. Yusubov // International Journal of Molecular Sciences. 2023. V. 24. № 15. P. 12206.

Патенты

4. Пат. № 2815777 Российская Федерация, МПК A61K 51/08, A61K 101/02, C07B 59/00. Способ получения радиохимического соединения на основе меченных иодом-123 рекомбинантных адресных молекул белковой природы с анкириновыми повторами для визуализации рака с гиперэкспрессией HER2/neu / Толмачев В.М., Ларькина М.С., Плотников Е.В., Воробьева А.Г., Орлова А.М., Белоусов М.В., Деев С.М., Шульга А.А., Коновалова Е.В., Чернов В.И., Юсубов М.С., Зельчан Р.В., Брагина О.Д., **Хасново Л.А.**, Варвашеня Р.Н.; заявитель и патентообладатель ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский Томский политехнический университет». – 2023115059; заявл. 08.06.2023; опубл. 21.03.2024, Бюл. № 9. – 2 с.

Публикации в прочих научных изданиях

5. **Hasnowo, L.A.** Molecular Imaging of HER2 Expression in Breast Cancer Using DARPin [^{123}I]I-$(HE)_3$-G3. From mice to Phase I / V. Tolmachev, O. Bragina, R. Zelchan, M. Larkina, R. Varvashenya, **L.A. Hasnowo**, A. Orlova, A. Schulga, A. Vorobyeva, E. Konovalova, S. Deyev, V. Chernov // Meeting abstracts from the 21st European Symposium on Radiopharmacy and Radiopharmaceuticals. European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging. 2024. V. 9. (Suppl 1). P. 65.