

**ТОМСКИЙ
ПОЛИТЕХНИЧЕСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ**



На правах рукописи

Семенов Алексей Сергеевич

**РАЗРАБОТКА МЕТОДОВ ПОЛУЧЕНИЯ
РАДИОФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ
ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ
НА ОСНОВЕ ^{123}I
ДЛЯ МЕДИЦИНСКОЙ ДИАГНОСТИКИ**

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата технических наук

2.6.8 – Технология редких, рассеянных
и радиоактивных элементов

Томск – 2022

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

Научный руководитель:

Скуридин Виктор Сергеевич

доктор технических наук, профессор ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский Томский политехнический университет», профессор-консультант лаборатории № 31 ядерного реактора, Инженерной школы ядерных технологий

Официальные оппоненты:

Завадовский Константин Валерьевич

доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник Научно-исследовательского института кардиологии ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук» заведующий лабораторией радионуклидных методов исследования

Сачков Виктор Иванович

доктор химических наук, доцент ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский Томский государственный университет», заведующий лабораторией «Инновационно-технологический центр» Обособленного структурного подразделения «Сибирский физико-технический институт»

Защита состоится «27» декабря 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/

Автореферат разослан «__» _____ 2022 г.

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



Егоров Н.Б.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования. Методы радионуклидной диагностики широко используются в современной практической медицине для оценки функционального состояния различных органов и тканей. На сегодняшний день наиболее востребованными радионуклидами для выполнения однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (ОФЭКТ) являются технеций-99m и циклотронные радиоизотопы таллий-201 и йод-123. Используются также галлий-67, индий-111 и др. Объём их производства в мире измеряется десятками тысяч Кюри и возрастает примерно в 2 раза через каждые 3-5 лет. Как правило, радионуклиды используются в виде радиофармацевтических лекарственных препаратов (РФЛП), представляющих собой меченные биоактивные соединения, что позволяет проводить диагностические исследования значительно проще и быстрее, чем с помощью многих других методов. В некоторых случаях такая диагностика вообще не имеет альтернативы.

Возможность использования йода-123 в ядерной медицине во многом обусловлена его ядерно-физическими характеристиками: относительно коротким периодом полураспада 13,3 ч и низкой энергией гамма-излучения 0,159 МэВ, обеспечивающих малую экспозиционную дозу (0,5–5 % от допустимого уровня) и, вместе с тем, достаточную проникающую способность для проведения радиометрических измерений.

Начиная с 1997 года, наметилось заметное увеличение как объёмов производства йода-123, так и номенклатуры лекарственных средств, меченных этим радионуклидом. Химия этого элемента позволяет легко вводить его в состав сложных органических молекул. Ещё одним важным фактором применения в медицине РФЛП на основе радиоактивного йода-123 является то, что диагностика заболеваний с помощью меченных им препаратов, может быть совмещена с последующим их лечением с использованием аналогичных РФЛП на основе терапевтических изотопов йода ^{125}I или ^{131}I .

До настоящего времени развитие производств радиофармацевтических лекарственных препаратов на основе радионуклида йода-123 в нашей стране сдерживалось отсутствием технологий его количественной наработки на имеющихся

в стране циклотронах средней мощности, используемых, например, для наработки короткоживущих радионуклидов для ПЭТ, а также стандартизованных методик синтеза большинства высокоинформативных РФЛП, меченных этим радионуклидом, производимых за рубежом. Поэтому разработка новых методов получения радиофармацевтических лекарственных препаратов на основе йода-123 для медицинской диагностики является актуальной задачей.

Степень разработанности темы исследования. Разработкой и использованием радиофармацевтических лекарственных препаратов на основе йода-123 в мировой ядерной медицине занимаются многие научные коллективы и ведут исследования в течение многих лет. В России первые работы по этой теме проводились на предприятиях «Завод "Медрадиопрепарат" ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА», г. Москва (Корсунский В.Н, Халитов Ю.М., Кодина Г.Е. и др.) и в АО «Радиовый институт им. В.Г. Хлопина» (Куделин Б.К., Алексеев Ф.Е., Гребенщиков Н.Р. и др.), г. С.- Петербург. Характеристики используемых на этих предприятиях сильноточных ускорителей для наработки йода-123 и производимых препаратов будут рассмотрены ниже. Более 10 лет этой проблемой активно занимаются также на циклотроне Р-7М «ФГАОУ ВО НИ ТПУ».

Цель диссертационной работы: разработка методов синтеза радиофармацевтических лекарственных препаратов на основе йода-123 для диагностических исследований, полученного из теллура-122 по реакции (d,n) на среднем циклотроне Р-7М.

Основные задачи исследования:

1. С использованием разработанной на циклотроне Р-7М установки провести изучение динамики термодесорбции йода-123 из облучённой мишени, подобрать температурный режим и условия его выделения.
2. Разработка методик экспрессного получения РФЛП «Натрия йодид, ^{123}I » и «О-йодгиппурат, ^{123}I » на основе йода-123, выделенного из облучённой мишени оксида теллура-122.
3. Проведение исследований по получению РФЛП «Йодофен, ^{123}I ».
4. Проведение исследований по усовершенствованию методики получения РФЛП «МИБГ, ^{123}I » и изучение влияния условий проведения его синтеза на качество и радиохимическую чистоту препарата.

5. Разработка состава реагентов для получения РФЛП на основе меченных ^{123}I рекомбинантных адресных молекул для радионуклидной диагностики онкологических заболеваний с гиперэкспрессией Her-2/neu.

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

1. Отработана и реализована на имеющемся в университете среднем циклотроне Р-7М методика экспрессного – одностадийного получения РФЛП «Натрия йодид, ^{123}I » и «О-йодгиппурат, ^{123}I » из мишеней оксида теллура-122 по реакции (d,n).
2. Впервые разработан состав реакционной смеси и методика получения РФЛП «МИБГ, ^{123}I » на основе йода-123, выделенного, в отличие от известных способов, из мишени теллура-122, изучено влияние условий проведения синтеза на качество и радиохимическую чистоту препарата.
3. Впервые проведена адаптация схемы синтеза препарата «Йодофен, ^{123}I » к условиям получения йода-123 из обогащённого теллура-122 и проведена наработка опытных партий РФЛП с радиохимической чистотой (степенью связывания радиоактивной метки с субстанцией) не менее 95 %.
4. Впервые разработана и апробирована методика получения реагента и РФЛП на основе меченных йодом-123 модифицированных рекомбинантных адресных молекул DARPin9_29 для радионуклидной диагностики онкологических заболеваний с гиперэкспрессией Her-2/neu. Получены результаты по их биораспределению. Установлены благоприятные предпосылки для дальнейшего доклинического изучения синтезированного радиотрейсера в Томском национальном исследовательском медицинском центре РАН.

Теоретическая и практическая значимость:

1. Экспериментально подтверждена возможность использования разработанных методик для синтеза пяти диагностических радиофармацевтических лекарственных препаратов на основе йода-123. Проведена наработка опытных партий меченного йодом-123 DARPin9_29 для медико-биологических испытаний на экспериментальных животных.
2. Технологии, методики и экспериментальные устройства, созданные в процессе выполнения диссертации, используются для регулярного производства и поставок экспериментальных партий РФЛП для медицинских испытаний в

клиники г. Томска и г. Новосибирска. Применение на практике полученных результатов подтверждается Актами о внедрении. Результаты работы используются в учебно-педагогическом процессе при чтении курса лекций по теме: «Технологии получения радиофармпрепаратов» в соответствии с действующей магистерской программой 010700.24 «Медицинская физика», а также при выполнении практических и лабораторных занятий в ИЯТШ НИ ТПУ.

3. Внедрение созданных в процессе выполнения диссертации методик изготовления РФЛП на основе йода-123, полученного по реакции (d,n) из мишени теллура-122, в практическую медицину после проведения их клинических испытаний и оформления соответствующих разрешительных документов, будет способствовать созданию подобных производств на имеющихся в России новых отечественных и импортных циклотронах, используемых для ПЭТ, с энергией протоны/дейтроны - 9/12 по реакции (d,n) .

Методология и методы исследования. Методологической основой диссертационного исследования является системный подход к разработке технологий получения радиофармацевтических лекарственных препаратов с учётом применяемых в мировой практике стандартизованных требований GMP к проведению контроля их качества по радионуклидной, радиохимической, химической и биологической чистоте, медико-биологическим свойствам с проведением системной обработки полученных результатов.

В ходе выполнения работы применялись различные методики и методы аналитического контроля синтезированных РФЛП: методики радиометрического анализа, методика потенциометрического определения pH, методики спектрального определения химических примесей, методы высокоэффективной жидкостной и тонкослойной хроматографии, спектрофотометрический метод, методики проведения микробиологических испытаний: определение бактериальных эндотоксинов и стерильности, определение функциональной пригодности препаратов для диагностики и методов статистической обработки полученных результатов.

Положения, выносимые на защиту:

1. Методики экспрессного – одностадийного получения РФЛП «Натрия йодид, ^{123}I » и «О-йодгипсурат, ^{123}I » из йода-123, полученного по реакции $^{122}\text{Te}(\text{d},\text{n})^{123}\text{I}$.
2. Методика получения препарата «Йодофен, ^{123}I » и подготовка опытных партий препарата для проведения медико-биологических испытаний.
3. Экспериментальные исследования по разработке состава реагентов и методики получения препарата «МИБГ, ^{123}I ».
4. Метод получения РФЛП на основе меченных йодом-123 модифицированных рекомбинантных адресных молекул DARPin9_29 для радионуклидной диагностики онкологических заболеваний с гиперэкспрессией Her-2/neu.

Личный вклад автора в работах, выполненных в соавторстве и включенных в диссертацию, состоит в активном участии в проведении исследований: обзор литературы по тематике, постановка задач исследований, выбор условий проведения экспериментальных работ, анализ и математическая обработка полученных результатов, написание статей и докладов, а также внедрение результатов исследований в разработку новых методик получения, наиболее востребованных РФЛП для диагностики. Все основные результаты работы получены лично автором или при его непосредственном участии. В публикациях, содержащих указанные результаты, определяющая роль принадлежит автору диссертации.

Степень достоверности результатов. Результаты работы не противоречат имеющимся в литературе экспериментальным данным по синтезу и контролю качества РФЛП, согласуются с общепринятыми представлениями о закономерностях и молекулярных процессах. Анализ полученных данных проводили по аттестованным методикам контроля качества, используя поверенное и сертифицированное аналитическое оборудование.

Апробация работы. Основные положения диссертации доложены и обсуждены на 7 международной конференции по изотопам, - Москва, 2011; 8 международной конференции «Ядерная и радиационная физика», - Алматы, 2011; 7 российской конференции «Радиохимия-2012», - Димитровград, 2012; VI международной научно-практической конференции «Медицинские и экологические эффекты ионизирующего излучения (MEEIR-VI)», - Северск-Томск,

2013; международной школе-конференции «Ядерно-физические технологии в клинической и экспериментальной медицине: состояние, проблемы, перспективы», - Томск, 2013; VII Международной научно-практической конференции «Физико-технические проблемы в науке, промышленности и медицине», - Томск, 2015; VIII международной научно-практической конференции «Физико-технические проблемы в науке, промышленности и медицине», - Томск, 2016, VII международной научной конференции молодых ученых, аспирантов и студентов «Изотопы: технологии, материалы и применение», - Томск, 2021.

Участие в выставках и конкурсах:

- Обладатель стипендии Правительства Российской Федерации для аспирантов очной формы обучения, обучающихся по направлениям подготовки, соответствующим приоритетным направлениям модернизации и технологии развития российской экономики, 2012 г.
- Участник конкурса научных достижений молодых ученых Томской области, «Инновус-2013», Томск.
- Победитель конкурса молодежных исследовательских проектов. Международный форум «Фармацевтика и медицинские изделия», Томск, 2014 г.

Публикации. Основные результаты диссертации опубликованы в 20 работах, из них 7 статей в рецензируемых периодических изданиях из перечня ВАК, 3 статьи в журналах, индексируемых базами данных Web of Science и Scopus и 10 тезисов в материалах конференций.

Структура и объём диссертации. Диссертационная работа состоит из введения, четырёх глав, заключения и списка литературы; содержит 165 страниц, включая 38 рисунков, 11 таблиц, 101 библиографическую ссылку и 6 приложений.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

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

В первой главе приведён аналитический обзор современного состояния проблемы получения йода-123 и радиофармацевтических лекарственных средств на основе этого изотопа. Введение в диагностическую практику препаратов йода-123, взамен широко применяемых ранее препаратов на основе долгоживущего аналога ^{131}I ($T_{1/2}=8,04$ дн), позволяет снизить дозу облучения пациента в 100 раз. Радионуклид ^{123}I , в отличие от ^{131}I , оказывает меньшее повреждающее действие на щитовидную железу и, благодаря отсутствию в спектре β -излучения, обеспечивает существенное снижение тканевой дозы облучения. Раскрыта тематика получения ^{123}I на ускорителях. Рассмотрена возможность наработки радионуклида йода-123 с использованием прямых реакций на циклотронах средней и малой мощности с применением мишенного материала различного состава, что явилось предпосылкой к выбору и экспериментальному изучению реакции $^{122}\text{Te}(d,n)^{123}\text{I}$ для получения ^{123}I на циклотроне ИЯТШ ФГАОУ ВО НИ ТПУ.

Изучены общие методы приготовления РФЛП на основе ^{123}I и используемые для этого субстанции для мечения. Из рассмотренных отобраны перспективные, с точки зрения их клинического применения и доступности исходных компонентов, РФЛП. Разработке технологий получения комплекса таких радиофармпрепаратов на циклотроне Р-7М и посвящена диссертационная работа.

В настоящее время за рубежом создано несколько десятков высокоинформативных препаратов, меченных йодом-123. В России их номенклатура на сегодняшний день ограничивается 5 наименованиями. Совершенно очевидно, что отсутствие в нашей стране отлаженных методик синтеза большинства известных йодных препаратов не стимулирует создание крупных производств йода-123. В этой связи, их организация на малых и средних ускорителях и разработка новых удобных технологий производства РФЛП будет способствовать не только снижению общего дефицита йода-123, но также и привлечению более широкого круга исследователей к решению этих задач.

Во второй главе диссертационной работы приведён перечень и характеристики веществ, материалов и основного оборудования, использованного при проведении исследований по получению радиофармацевтических лекарственных препаратов на основе йода-123. Представлены методики приготовления растворов для получения разрабатываемых РФЛП. Описана методика проведения радиометрических измерений активности йода-123 и радионуклидных гамма-излучающих примесей в пробах синтезируемых РФЛП. Рассмотрены методики определения радиохимической и химической чистоты препаратов на основе ^{123}I , а также методики определения состава примесей. Рассмотрены методики определения объёмной активности получаемого исходного раствора натрия йодида, ^{123}I и РФЛП на его основе. Представлены методики статистической обработки результатов анализа с использованием критерия Стьюдента.

В третьей главе диссертации проведены эксперименты по отработке технологии получения йода-123 на циклотроне Р-7М по ядерной реакции $^{122}\text{Te}(d,n)^{123}\text{I}$, описана разработка конструкции мишени из обогащённого теллура-122 и определены условия её облучения. Приведена схема устройства для облучения и установка для последующего выделения йода-123 из облучённой мишени. Установлены условия транспортирования радионуклида по дистилляционному тракту при процессе его термодистилляции в диапазоне температур от 100 до 700 °С, определён оптимальный температурный режим выделения и проведения термодесорбции ^{123}I .

В четвёртой главе представлены методики синтеза высокоинформативных РФЛП на основе йода-123 и результаты доклинического исследования этих препаратов. Приведены результаты исследования влияния различных условий синтеза на радиохимическую чистоту препаратов. Проведена отработка методик контроля качества РФЛП по всем нормативным показателям. Доклинические испытания препаратов показали их высокую специфичность. Созданы проекты Спецификаций и Фармакопейных статей на полученные РФЛП.

Для решения проблемы снижения радионуклидных примесей в виде других изотопов йода, образующихся при облучении дейтронами теллуровой мишени, и получения «чистого» йода-123 для приготовления мишеней, применяли оксид теллура-122 с обогащением по ^{122}Te - $99,6 \pm 0,1$ %. Предварительные расчёты,

проведённые по данным изменения выхода различных радионуклидов йода в диапазоне энергий дейтронов 8-14 МэВ показали, что примеси теллура с массами 123, 124, 125, 126 и 130 в стартовом материале мишени не должны превышать 0,1-0,2 %. В указанной области энергии дейтронов на всех изотопах теллура в основном реализуется реакция (d,n).

В работе был использован оксид $^{122}\text{TeO}_2$ производства Сибирского химического комбината (г. Северск) с обогащением по ^{122}Te - $99,6 \pm 0,1$ %. Паспортное содержание изотопов теллура и других элементов в этом материале приведено в таблице 1.

Таблица 1 – Изотопный и элементный состав мишени оксида теллура-122

Примеси	^{120}Te	^{122}Te	^{123}Te	^{124}Te	$^{125}\text{Te}, ^{126}\text{Te}$	^{130}Te	Al, Ti
%	< 0,01	$99,6 \pm 0,1$	$0,1 \pm 0,03$	$0,2 \pm 0,01$	< 0,01	$0,05 \pm 0,01$	< 0,01

На основании данных таблицы 1 был сделан расчёт ожидаемого состава примесей различных радионуклидов йода после облучения дейтронами «толстой» обогащённой мишени $^{122}\text{TeO}_2$ (см. таблицу 2).

Таблица 2 – Ожидаемый состав радионуклидных примесей при использовании мишени теллура-122 с обогащением 99,6 %

Радионуклид	Содержание, %	
	На момент выделения	через 40 часов
йод-120	0,4	-
йод-121	0,3	-
йод-124	0,12	0,75
йод-125	0,010	0,08
йод-126	0,015	0,10
йод-130	0,3	0,25
йод-131	0,008	0,055

Из представленной таблицы следует, что мишень с указанным обогащением позволит получать радионуклид йода-123 с высокой чистотой, обеспечивающей срок годности изготовленных на его основе препаратов более 40 ч.

Мишени из оксидов теллура, в отличие от газовых и йодных мишеней (прессованный порошок йодида натрия) представляют собой стеклообразную массу,

приготовленную из расплава соответствующего диоксида TeO_2 и осаждённую, как правило, на платиновую подложку. Вследствие плохой теплопроводности, такие мишени требуют особых условий для их охлаждения в процессе облучения. Чаще всего применяют комбинацию двух хладагентов: воды – со стороны подложки и газообразного гелия – со стороны оксида. Обычно при облучении в таких условиях теряется до 1 % массы теллура.

С учётом малой механической прочности оксида теллура, для повышения его устойчивости к воздействию температуры и повышения интенсивности теплопередачи в процессе излучения, в работе традиционно использовалась платиновая подложка толщиной 0,4 мм с углублением в центре, обеспечивающим увеличение контактной поверхности оксида с платиной. Фотография платиновой подложки представлена на рисунке 1.



Рисунок 1 – Внешний вид платиновой подложки для нанесения оксида теллура

Расплавленный TeO_2 наносили на подложку при температуре 700 °С. С целью улучшения его сорбции и равномерности распределения по поверхности подложки в расплав добавляли порошок оксида Al_2O_3 (4 % по массе).

Для облучения теллуровой мишени на 2 канале циклотрона было изготовлено и смонтировано устройство, схема которого приведена на рисунке 2. Согласно схеме, ускоренные ионы дейтерия с начальной энергией 13,3 МэВ, проходят по каналу циклотрона и через выводное окно (1), выполненное из титановой фольги толщиной 16 мг/см^2 , попадают на мишень (2), закреплённую между уплотняющими фланцами.

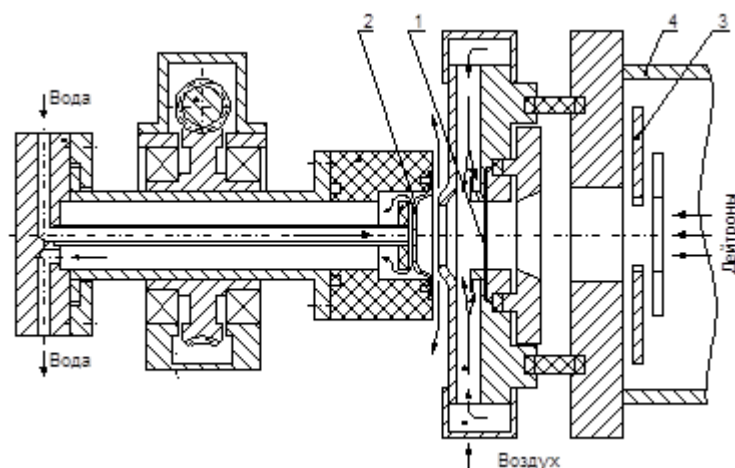


Рисунок 2 – Схема устройства для облучения мишени $^{122}\text{TeO}_2$

Пучок дейтронов квадрупольными магнитами фокусировался в овальное пятно и поворотными магнитами нацеливался на центр мишени. Контроль его положения в канале во время облучения осуществлялся с помощью четырех секторных датчиков (3), установленных в вакуумной камере (4).

Для последующего выделения из облучённой мишени йода-123 нами использовалась установка, схема которой приведена на рисунке 3.

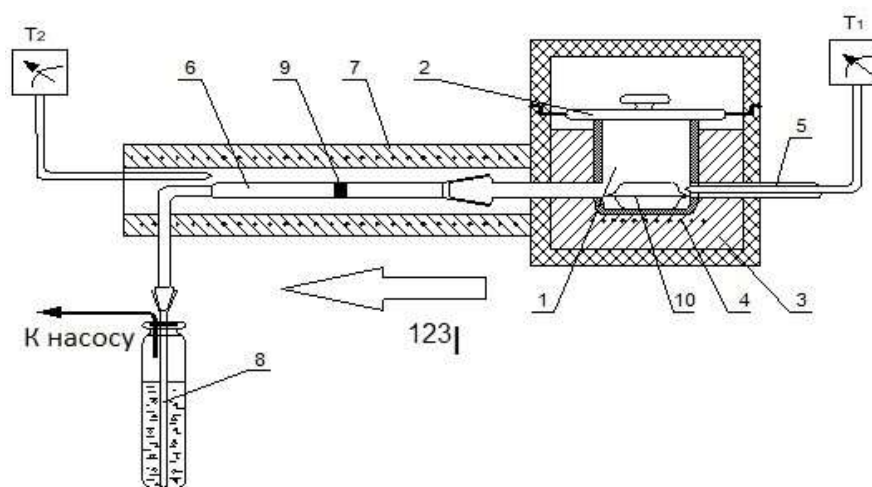


Рисунок 3 – Схема установки для термодистилляции йода-123 из мишени $^{122}\text{TeO}_2$

Выделение йода-123 из облучённой мишени проводили методом термодистилляции в диапазоне температур 700 – 720 °С. В соответствии с представленной схемой, облучённую мишень 10 помещают в вертикальную загрузочную камеру 1 через крышку 2. Камера выполнена из кварцевого стекла, имеет термостатирующую рубашку 3 с нагревательным элементом 4. К ней подсоединена трубка 5 для подачи воздуха и ввода термодатчика T_1 и трубка 6 для транспортировки паров йода-123 в приёмный сосуд 8 с 0,01 М раствором NaOH под

действием создаваемого в нём разрежения воздуха. В трубке 6 установлен фильтр 9 из оксида алюминия для поглощения паров теллура. Внутрь оболочки нагревательного элемента 7 введена термопара T_2 . С помощью разработанной установки было проведено изучение динамики термодесорбции йода-123 из облучённой мишени, подобран температурный режим и условия выделения йода-123, при котором его средний выход из установки составляет 97 % при общей продолжительности процесса 15-20 мин.

После окончания термодистилляции для получения препарата «Натрия йодид, ^{123}I » раствор NaOH с поглощёнными парами йода-123 разводят физиологическим 0,9 % раствором NaCl до требуемой объёмной активности с последующим проведением его стерилизации в автоклаве. Получаемый в результате препарат «Натрия йодид, ^{123}I » имеет следующий состав:

Состав.

Йода - 123 (ТУ 2621-001-02069303-2014)	не менее 55 МБк
Натрия хлорида (ФС.2.2.0014.15)	7,4 – 8,3 мг
Воды для инъекций (ФС.2.2.0019.15)	до 1,0 мл.

После проведения аналитического контроля качества, на его производство была разработана Спецификация и подготовлен проект Фармакопейной статьи предприятия (ФСП), приведённый в Приложении 1 к диссертации.

Установка, представленная на рисунке 3, использовалась нами также для получения РФЛП «О-йодгиппурат, ^{123}I ». В отличие от разработанной в России технологии, реализуемой в две стадии, где на первой стадии полученный щелочной раствор йода-123 упаривают досуха с последующим его растворением в смеси реагентов, а на второй – проводят синтез РФЛП при средней продолжительности его получения 2-3 ч.

Для упрощения технологии и снижения времени получения препарата с использованием установки (рисунок 3), нами была разработана одностадийная методика прямого получения РФЛП, в соответствии с которой пары йода-123 после термодистилляции поступают в реакционный сосуд 8, содержащий раствор О-йодгиппуровой кислоты с катализирующей добавкой ионов меди (I). После,

полученный раствор кипятят на водяной бане в течение 10 мин с последующим введением в него смеси натрия хлорида, натрия гидроксида и натрия ортофосфата однозамещённого.

Получаемый препарат имеет следующий состав в пересчете на 1 мл:

Йода-123	18,0 - 185 мБк
ТУ 2621-001-02069303-2014	
Натрия о-йодгиппурата	6,0 - 10 мг
Натрия гидроксида	не более 0,4 мг
Натрия хлорида	5,0 - 8,5 мг
Фосфора в виде натрия фосфата однозамещенного (ГОСТ 245-76)	0,1 - 0,3 мг
Воды для инъекций	до 1 мл

Синтезированный препарат прошёл тестирование на соответствие нормативным требованиям. Проведённые доклинические и последующие клинические испытания препарата «О-йодгиппурат, ^{123}I » в НИИ кардиологии ТНИМЦ РАН показали его функциональную пригодность для проведения гамма-сцинтиграфических исследований. На рисунке 4 представлена гамма-сцинтиграмма почек кролика, полученная при внутривенном введении животному РФЛП «О-йодгиппурат, ^{123}I ». На производство препарата нами был разработан Опытно-промышленный регламент и оформлена Фармакопейная статья предприятия (Приложение 2 к диссертации).

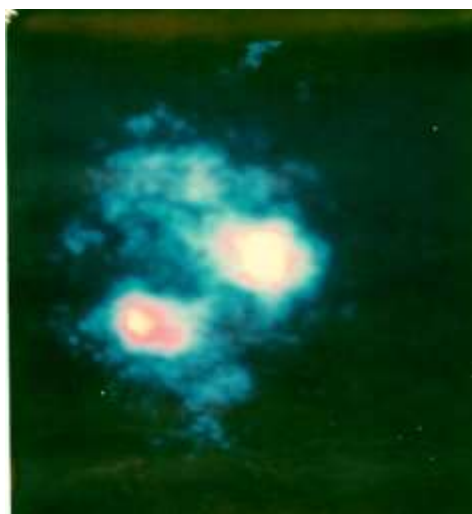


Рисунок 4 – Гамма-сцинтиграмма почек кролика с использованием радиофармпрепарата «О-йодгиппурат, ^{123}I »

Исследования по получению РФЛП «Йодофен, ^{123}I » проводились нами в рамках совместной программы работ НИИ ядерной физики ТПУ с НПО «Радиовый институт им. В.Г. Хлопина» (г. С-Петербург), НИИ кардиологии СО РАМН, а также с филиалом РНЦ «НИФХИ им. Л.Я. Карпова» (г. Обнинск).

В основе созданной технологии лежит реакция каталитического изотопного обмена атомов стабильного йода-127, входящего в состав 15-(*p*-йодфенил)-3-метилпентадекановой кислоты, на радионуклид йод-123 из натрия йодида в присутствии катализирующей добавки одновалентной меди. В качестве восстанавливающего агента используется аскорбиновая кислота. Для проведения синтеза нами была изготовлена установка, схема которой представлена на рисунке 5. Суть разработанной методики изготовления препарата состоит в следующем. Накопленный в мишени ^{123}I , путём её нагрева до температуры 700 °С переводят в газообразную форму. Пары ^{123}I после их выхода из транспортной трубки собирают в приёмной ёмкости пропусканием через раствор, содержащий гидроксид натрия и этиловый спирт.

Полученный дистиллят, содержащий ^{123}I , вносят в герметичный реакционный сосуд 1 (рисунок 5), куда после добавляют раствор, содержащий 15-(*p*-йодфенил)-3-метилпентадекановую и аскорбиновую кислоты. Затем вводят раствор катализатора (азотнокислая медь). В течение 20 минут полученную смесь перемешивают при 140 °С. За это время происходит полный изотопный обмен ^{123}I с йодом, входящим в состав ЙФМПК.

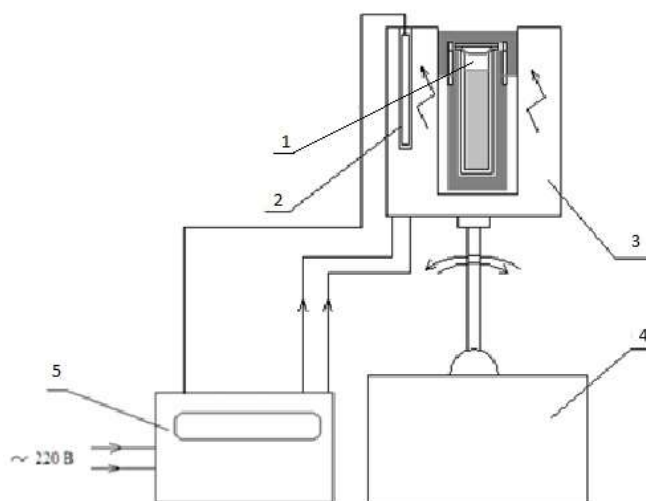


Рисунок 5 – Схема технологической установки синтеза РФЛП «Йодофен, ^{123}I »

После охлаждения, в образовавшийся раствор, вносят 0,38 мл воды для инъекций. При этом pH готового препарата становится равным от 5 до 8. На следующей стадии проводят хроматографическую очистку на концентрирующем патроне 1 с сорбентом Диапак С16 (рисунок 6).

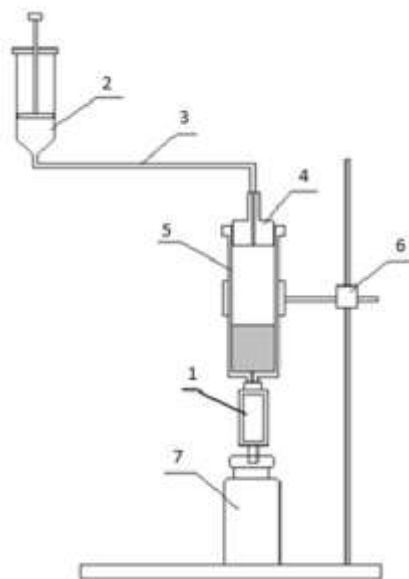


Рисунок 6 – Схема установки для очистки РФЛП «Йодофен, ^{123}I »

Осадок нитрата меди (II) задерживается механически на фильтре перед патроном, а меченная ЙФМПК сорбентом в патроне. Не вступивший в реакцию ^{123}I и аскорбиновая кислота проходят через патрон, а элюент, содержащий в своём составе меченную жирную кислоту, смывают с сорбента раствором этилового спирта 96 % и фасуют во флакон. Флакон укупоривают пробкой резиновой и обжимают алюминиевым колпачком. Стерильность препарата достигается обработкой укупоренного флакона в автоклаве.

В результате анализа синтезированного РФЛП примеси ионов меди и аскорбиновой кислоты не обнаружены. Значит хроматографическая очистка реакционной смеси позволяет полностью избавиться от этих веществ. Получаемый препарат «Йодофен, ^{123}I » представляет собой спиртовой раствор. Спиртовые растворы используют только для наружного применения. С целью внутривенного введения его разбавляют человеческим альбумином (Рег.№ 74/331/46) в соотношении 1:10, во избежание коагуляции белка с образованием коллоидных частиц. После этого флакон с препаратом погружают в ультразвуковую ванну для ускорения смешивания растворов.

Проведена наработка опытных партий препарата «Йодофен, ^{123}I ». По результатам их испытаний была разработана Спецификация, включающая все показатели качества РФЛП, методы их контроля и нормативные требования, а также проект Фармакопейной статьи предприятия (Приложение 3 к диссертации). Проведённые доклинические и последующие клинические испытания препарата «Йодофен, ^{123}I » показали функциональную пригодность РФЛП для оценки жизнеспособности миокарда. На рисунке 7 представлены томосцинтиграммы миокарда больного с ишемической болезнью сердца.

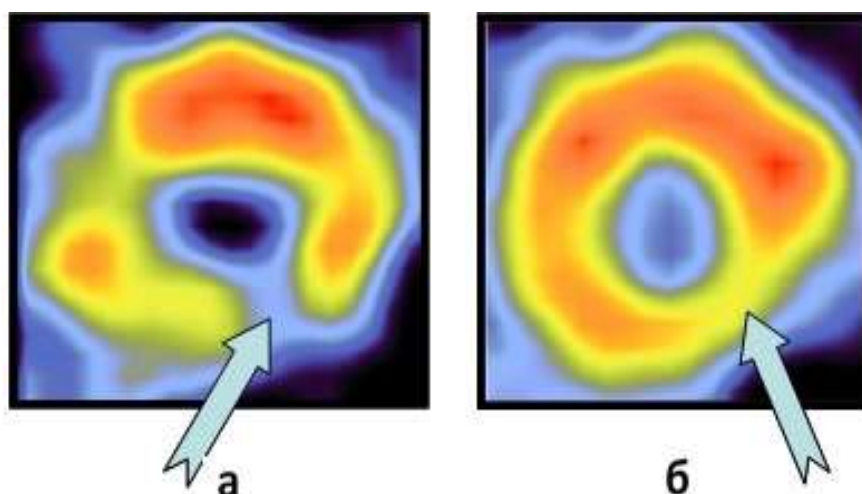


Рисунок 7 – Сравнительные томосцинтиграммы миокарда с препаратом «Йодофен, ^{123}I »:

а – через 15 мин; б – через 90 мин

Стрелкой на сцинтиграммах обозначена область сердца с нарушенным кровоснабжением. Мы видим, что если на сцинтиграмме (а), полученной через 15 мин после введения препарата, имеется область, где отсутствует накопление препарата, то более поздняя сцинтиграмма (б), полученная через 90 мин показывает, что в интересующей области все же осуществляется его захват (замедленный метаболизм) и, значит, она сохранила свою жизнеспособность. В соответствии с этим, стратегия лечения больного может быть кардинально изменена.

В диссертации проведены исследования по получению РФЛП «МИБГ, ^{123}I », разработана схема усовершенствованной установки для проведения его синтеза с системой принудительной циркуляции.

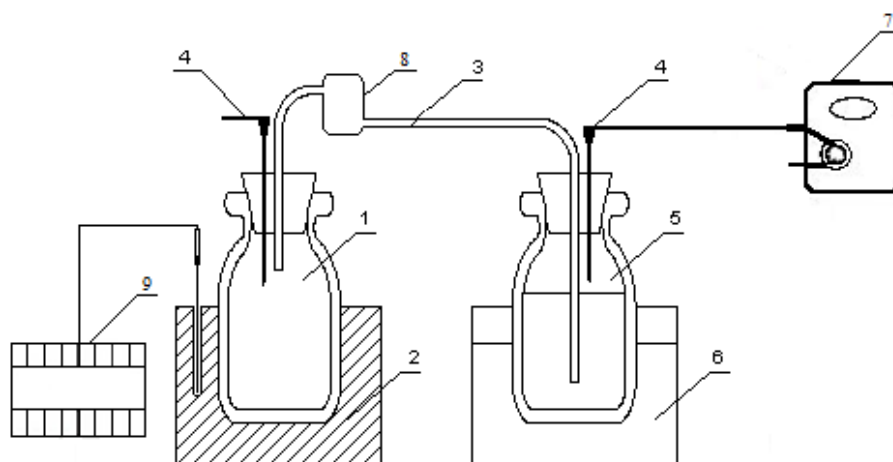


Рисунок 8 – Схема установки для синтеза РФЛП «МИБГ, ^{123}I » с системой принудительной циркуляции.

При достижении температуры кипения реакционная смесь переходит в газовую фазу, а образующийся пар отгоняется потоком воздуха, инициируемым перистальтическим насосом 7, через сосуд 8, где он конденсируется на стенках и стекает далее в ловушку 5. Система принудительной циркуляции потока паров позволяет упаривать реакционную смесь досуха в течение 15-20 мин. После удаления конденсата со стенок флакона, температуру печи поднимали до 150 °С и в течение 40 мин проводили в твёрдосолевой фазе обмен стабильного йода-127 в молекуле МИБГ на радиоiod.

Предложен оптимальный состав реакционной смеси и методика получения препарата, изучено влияние условий проведения синтеза на его качество и радиохимическую чистоту. Проведены медико-биологические испытания препарата. По данным радиометрического эксперимента на крысах установлено, что биологическое поведение «МИБГ, ^{123}I » характеризуется достаточно выраженной избирательной аккумуляцией РФЛП в сердце, что позволяет проводить его наружную детекцию. По результатам исследования этого препарата так же была разработана Спецификация и проект Фармакопейной статьи предприятия (Приложение 4 к диссертации).

В работе впервые в России были проведены экспериментальные исследования по разработке состава и методики получения меченных йодом-123 модифицированных рекомбинантных адресных молекул DARPin9_29 для радионуклидной диагностики онкологических заболеваний с гиперэкспрессией Her-2/neu. Наличие такой гиперэкспрессии выявляется на поверхности опухолевых

клеток при раке лёгкого, яичников, желудка, простаты и пр. Проведена наработка опытных партий меченного йодом-123 DARPin9_29 для медико-биологических испытаний на экспериментальных животных. В качестве основных характеристик было отмечено быстрое выведение препарата из кровотока (высокий клиренс крови), а также отчётливое накопление радиотрейсера в желудке при значительном накоплении в почках, что предполагает путь почечной экскреции. Полученные результаты по биораспределению указывают на благоприятные предпосылки для дальнейшего доклинического и клинического изучения синтезированного радиотрейсера.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. В результате экспериментального изучения возможности наработки на среднем циклотроне Р-7М йода-123 по реакции $^{122}\text{Te}(d,n)^{123}\text{I}$ из мишени обогащённого оксида теллура-122 показана возможность получения радионуклида ^{123}I с активностью, достаточной для производства йодных РФЛП при общем уровне потерь оксида теллура за один цикл облучения менее 1 %.

2. Проведена отработка методик экспрессного – одностадийного получения РФЛП «Натрия йодид, ^{123}I » и «О-йодгипсурат, ^{123}I ». Представлены результаты определения радионуклидных примесей ^{130}I и ^{125}I в экспериментальных партиях препаратов на начало и конец их срока годности. Разработаны методики получения и наработаны опытные партии препаратов «Йодофен, ^{123}I » и «МИБГ, ^{123}I ». Изучено влияние условий проведения синтеза на их качество и радиохимическую чистоту препарата. С учётом созданных и апробированных методик проведения контроля качества синтезированных препаратов подготовлены проекты Спецификаций и Фармакопейных статей на их производство. В результате проведения доклинических исследований доказана функциональная пригодность РФЛП.

3. Разработана и апробирована методика получения реагента и РФЛП на основе меченных йодом-123 модифицированных рекомбинантных адресных молекул DARPin9_29 для радионуклидной диагностики онкологических заболеваний с гиперэкспрессией Her-2/neu. Проведена наработка опытных партий меченного йодом-123 DARPin9_29 для медико-биологических испытаний на экспериментальных животных. Полученные результаты по биораспределению в организме животных

указывают на благоприятные предпосылки для дальнейшего доклинического изучения синтезированного радиотрейсера.

4. Внедрение созданной в процессе выполнения диссертации технологии получения йода-123 из теллура-122 и методик изготовления на его основе РФЛП в практическую медицину после проведения их клинических испытаний и получения соответствующих разрешительных документов, будет способствовать созданию подобных производств на имеющихся в России ускорителях заряженных частиц, располагающих техническими характеристикам для производства йода-123.

В ПРИЛОЖЕНИИ к диссертации приведены проекты Фармакопейных статей предприятий на РФЛП «Натрия йодид, ^{123}I », «О-йодгиппурат, ^{123}I », «Йодофен, ^{123}I », «МИБГ, ^{123}I » и акты внедрения результатов диссертационной работы.

ОСНОВНЫЕ ПУБЛИКАЦИИ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. **Семенов А.С.** Получение радиофармацевтического препарата метайодбензилгуанидина, меченого радиоактивным йодом / **Семенов А.С.**, Скуридин В.С., Головков В.М. // Известия ВУЗов. Физика – 2011. – Том 54. – № 11/2. – С. 310-315.

2. **Семенов А.С.** Исследование режимов выделения радиоизотопов йода из облученной мишени на основе TeO_2 / Гарапацкий А.А., Головков В.М., Большаков А.М., **Семенов А.С.**, Скуридин В.С., Минин С.М. / Известия ВУЗов. Физика. – 2011. – Том 54. – № 11/2. – С. 315-319.

3. **Семенов А.С.** Хроматографический метод контроля качества радиофармацевтического препарата / Гарапацкий А.А., Головков В.М., Большаков А.М., Минин С.М., **Семенов А.С.** // Известия ВУЗов. Физика. – 2012. – Том 55. – № 11/2. – С. 296-301.

4. **Семенов А.С.** Получение меченных радионуклидами производных глюкозы для диагностики в онкологии / **Семенов А.С.**, Скуридин В.С. // Известия ВУЗов. Физика. – 2013. – Том 56. – № 4/2. – С. 264–267.

5. **Семенов А.С.** Радиофармацевтические препараты на основе радионуклидов йода / **Семенов А.С.**, Скуридин В.С., Головков В.М., Большаков А.М., Гарапацкий А.А., Слепченко Г.Б., Ильина Е.А., Нестеров А.А. // Известия ВУЗов. Физика. – 2013. – Том 56. – № 11/3. – С. 194-201.

6. **A. Semenov** Development on complex radiopharmaceuticals by ^{123}I for radionuclide diagnosis of metabolic disorders and dysfunction of the myocardial autonomic nervous system / **A. Semenov**, V. Skuridin, V. Golovkov, A. Garapatskiy, E. Makarova, N. Varlamova, S. Minin, V. Chernov, Y. Lishmanov. // European journal of nuclear medicine and molecular imaging. – 2014. – Vol. 41. – P. 430.

7. **Semenov A. S.** Production of Meta-iodobenzilguanidine, ^{123}I Preparation for Medical Diagnostics / **Semenov A. S.**, Slamkulov I. E. , Skuridin V. S. , Garapatsky A. A. // J. Advanced Materials Research. – 2014. –Vol. 1084. – P. 451-455.

8. **Semenov A.** Thermal Desorption of Iodine-123 from Tellurium-122 Oxide Irradiated by Deuterons / **Semenov A.**, Skuridin V., Garapatsky A., Slamkulov I., Ermakova Y. // Radiation and nuclear techniques in material science // J. Advanced Materials Research. – 2014. – Vol. 1084. – P. 593-598.

9. **Semenov A. S.** The relationship between myocardium sympathetic innervation dysfunction with the occurrence of ventricular tachycardia in patients with coronary artery diseases and implantable cardioverter defibrillator / **Semenov A. S.**, Sazonova S. I., Atabekov T. A., Batalov R. E., Ilushenkova J. N., Varlamova N. V., Nesterov E. A., Popov S. V., Lishmanov Y. B. // European journal of medicine and molecular imaging. – 2017. – Vol. 44. – P. 569.

10. **Семенов А.С.** Способ получения и изучение биологических свойств меченной йодом-123 производной аминоглюкозы / Ларькина М.С., Зельчан Р.В., Подрезова Е.В., Брагина О.Д., Юсубов М.С., **Семенов А.С.**, Скуридин В.С., Чернов В.И., Белоусов М.В., Тимофеев М.С. // Бюллетень сибирской медицины. – 2018. – Том 17. – № 1. – С. 102–111.

Тезисы докладов на Всероссийских и международных конференциях:

11. **Семенов А.С.** «Разработка и оптимизация технологий получения РФП на основе йода-123 для регионального обеспечения клиник Сибири» / Большаков А.М., Гарапакский А.А., Головков В.М., **Семенов А.С.**, Скуридин В.С. // 7 Международная конференция по изотопам. – Москва. – 2011. – С. 211.

12. **Семенов А.С.** «Разработка методов наработки ^{123}I и получения радиофармацевтических препаратов на циклотроне Р7М» / Большаков А.М., Гарапакский А.А., Головков В.М., **Семенов А.С.** // Материалы 8 международной

конференции «Ядерная и радиационная физика», 20-23 сентября 2011г. Алматы: ИЯФ НЯЦ РК. – 2011. – С. 391.

13. **Семенов А.С.** «Разработка и оптимизация технологий получения РФП на основе йода-123 для медицинской диагностики» / Большаков А.М., Гарапацкий А.А., Головков В.М., **Семенов А.С.**, Скуридин В.С. // Материалы 7 Российской конференции «Радиохимия - 2012», 15-19 октября 2012г. Димитровград: ОАО «ГНЦ НИИАР». – 2012. – С. 358.

14. **Семенов А.С.** «Получение меченных радонуклидами производных глюкозы для диагностики в онкологии» / **Семенов А.С.**, Скуридин В.С. // Международная школа конференция: «Ядерно-физические технологии в клинической и экспериментальной медицине: состояние проблемы, перспективы». – Томск. – 2013. – С. 63.

15. **Семенов А.С.** «Разработка и оптимизация технологий получения радиофармацевтических препаратов на основе йода-123 для регионального обеспечения клиник Сибирского региона» / Большаков А.М., Гарапацкий А.А., Головков В.М., **Семенов А.С.**, Скуридин В.С. // Международная школа конференция: «Ядерно-физические технологии в клинической и экспериментальной медицине: состояние проблемы, перспективы». – Томск. – 2013. – С. 65.

16. **Семенов А.С.** «Получение радиофармацевтического препарата на основе производного глюкозы, меченного йодом-123» / В.М. Головков, **А.С. Семенов**, В.С. Скуридин // Физико-технические проблемы в науке, промышленности и медицине: сборник тезисов докладов VII Международной научно-практической конференции, г. Томск, 3-6 июня 2015 г. / Национальный исследовательский Томский политехнический университет (ТПУ); под ред. А. Н. Дьяченко [и др.]. — Томск: Изд-во ТПУ. – 2015. – С. 237.

17. **Семенов А.С.** «Разработка и оптимизация технологий получения РФП на основе ^{123}I для регионального обеспечения клиник Сибири» / Скуридин В.С., Большаков А.М., Гарапацкий А.А., Головков В.М., **Семенов А.С.** // Материалы VI международной научно-практической конференции «Медицинские и экологические эффекты ионизирующего излучения (МЕЕИР-VI)», 11-13 марта 2013г. Северск-Томск: ФМБА Томский научный центр СО РАМН. – 2013. – С. 125.

18. **Семенов А.С.** «Оптимизация синтеза радиофармацевтического препарата ^{123}I , йодофен» [Электронный ресурс] / Большаков А. М., Гарапацкий А.А., Головков В.М., **Семенов А.С.** // Физико-технические проблемы в науке, промышленности и медицине: сборник тезисов докладов VIII Международной научно-практической конференции, г. Томск, 1-3 июня 2016 г. / Национальный исследовательский Томский политехнический университет (ТПУ); под ред. О. Ю. Долматова [и др.]. – Томск: Изд-во ТПУ. – 2016. – С. 130.

19. **Семенов А.С.** «Получение радиофармацевтического препарата на основе производного глюкозы, меченного йодом-123» / **Семенов А. С.**, Головков В.М., Скуридин В.С., Саушкина Ю.В., Ларькина М.С. // Физико-технические проблемы в науке, промышленности и медицине: сборник тезисов докладов VIII Международной научно-практической конференции, г. Томск, 1-3 июня 2016 г. – Томск: Изд-во ТПУ. – 2016. – С. 137-138.

20. **Семенов А.С.** «Доклинические исследования радиофармацевтического лекарственного препарата на основе меченных ^{123}I рекомбинантных адресных молекул для радионуклидной диагностики онкологических заболеваний с гиперэкспрессией HER-2/NEU» / **Семенов А.С.**, Скуридин В.С., Толмачев В.М., Деев С.М., Юсубов М.С. // Изотопы: технологии, материалы и применение: сборник тезисов докладов VII Международной научной конференции молодых ученых, аспирантов и студентов, г. Томск: Изд-во ТПУ. – 2021. – С. 90.