

**Федеральное государственное автономное образовательное учреждение  
высшего образования  
«НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ  
ТОМСКИЙ ПОЛИТЕХНИЧЕСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»**

---

На правах рукописи

Семенов Алексей Сергеевич

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

2.6.8 – Технология редких, рассеянных и радиоактивных элементов

Диссертация на соискание ученой степени  
кандидата технических наук

Научный руководитель  
доктор технических наук, профессор  
Скуридин Виктор Сергеевич

Томск – 2022

## ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	5
ГЛАВА 1. ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР.....	14
1.1. Методы и технологии получения йода-123 .....	14
1.2. Методы и технологии получения соединений меченных йодом-123 .....	20
1.2.1 Общая характеристика методов радиойодирования .....	20
1.2.2 Синтез РФЛП на основе йодорганических соединений .....	23
1.3. Получение РФЛП «Мета-йодбензилгуанидин, *I».....	27
1.4. Радиойодирование гормонов .....	32
1.5. Получение меченных *I производных глюкозы .....	42
1.6. Выводы по главе 1 .....	45
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ .....	48
2.1. Характеристики используемых веществ, материалов и оборудования.....	48
2.2. Методики приготовления исходных компонентов и растворов .....	52
2.3. Методика приготовления мишени из обогащённого оксида теллура <sup>122</sup> TeO <sub>2</sub> .....	54
2.4. Методика измерения активности облучённой мишени .....	55
2.5. Методика определения технологического выхода йода-123 из теллуровой мишени при его термодистилляции .....	55
2.6. Методики радиометрического анализа.....	56
2.6.1 Определение объёмной активности йода-123.....	56
2.6.2 Определение радионуклидных примесей в РФЛП.....	57
2.6.3 Определение радиохимических примесей .....	57
2.7. Определение химических примесей .....	61
2.8. Методики проведения микробиологических испытаний.....	62
2.8.1 Определение содержания бактериальных эндотоксинов .....	62
2.8.2 Определение стерильности .....	63
2.9. Статистическая обработка результатов измерений.....	63

ГЛАВА 3. РАЗРАБОТКА ТЕХНОЛОГИИ ВЫДЕЛЕНИЯ ЙОДА-123 ИЗ ОБЛУЧЁННОЙ ДЕЙТРОНАМИ МИШЕНИ ОКСИДА Теллура-122 .....	66
3.1. Разработка конструкции мишени из обогащённого теллура-122 и определение условий её облучения.....	67
3.2. Исследование динамики термодесорбции йода-123 из облучённой мишени оксида теллура-122.....	72
3.3. Выводы по главе 3.....	75
ГЛАВА 4. РАЗРАБОТКА МЕТОДОВ ПОЛУЧЕНИЯ РФЛП НА ОСНОВЕ ЙОДА-123 .....	77
4.1. Разработка методик экспрессного получения РФЛП «Натрия йодид, $^{123}\text{I}$ » и «О-йодгипсурат, $^{123}\text{I}$ ».....	77
4.1.1 Получение РФЛП «Натрия йодид, $^{123}\text{I}$ ».....	77
4.1.2 Получение РФЛП «О-йодгипсурат, $^{123}\text{I}$ ».....	82
4.2. Проведение исследований по получению меченной йодом-123 15(р-йодфенил)-3-метилпентадекановой кислоты и РФЛП «Йодофен, $^{123}\text{I}$ » .....	88
4.3. Разработка методики получения и исследование факторов, влияющих на технологический выход и качество РФЛП «МИБГ, $^{123}\text{I}$ » .....	97
4.3.1 Исследование влияния на радиохимическую чистоту препарата «МИБГ, $^{123}\text{I}$ » условий и температурного режима синтеза.....	102
4.3.2 Лабораторные испытания препарата «МИБГ, $^{123}\text{I}$ » .....	108
4.4. Разработка технологии получения и проведение биологических испытаний меченных йодом-123 рекомбинантных адресных молекул DARPin9_29, специфичных к онкомаркеру HER2/neu .....	110
4.4.1 Разработка состава РФЛП на основе DARPin9_29, меченного $^{123}\text{I}$ .....	113
4.4.2 Изучение биораспределения in vivo DARPin9_29, меченного $^{123}\text{I}$ .....	116
4.5. Выводы по главе 4.....	119
ЗАКЛЮЧЕНИЕ .....	121
ОСНОВНЫЕ ВЫВОДЫ .....	122
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ .....	125
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	126

ПРИЛОЖЕНИЕ 1 ФСП «Натрия йодид, $^{123}\text{I}$ » .....	135
ПРИЛОЖЕНИЕ 2 ФСП «О-йодгиппурат, $^{123}\text{I}$ » .....	142
ПРИЛОЖЕНИЕ 3 ФСП «Йодофен, $^{123}\text{I}$ ».....	149
ПРИЛОЖЕНИЕ 4 ФСП «М-йодбензилгуанидин, $^{123}\text{I}$ » .....	156
ПРИЛОЖЕНИЕ 5 Акт внедрения результатов диссертационной работы .....	164
ПРИЛОЖЕНИЕ 6 Акт внедрения результатов диссертационной работы .....	165

## ВВЕДЕНИЕ

**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 ГБк и возрастает примерно в 2 раза через каждые 3-5 лет. Как правило, радионуклиды используются для изготовления различных 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.

Ядерно-физические характеристики йода-123 позволяют использовать его в ядерной медицине. Этот изотоп обладает малым периодом полураспада 13,3 ч и низкой энергией гамма-излучения 159 кэВ. Указанные характеристики йода-123 позволяют использовать его, нанося незначительный вред здоровью пациента, но, в то же время, получать достаточную для проведения радиометрических исследований, проникающую способность. Кроме этого, как химический элемент, йод, входит в состав тироксина и трийодтиронина – гормонов, вырабатываемых щитовидной железой, которые влияют на рост, развитие и обмен веществ в организме. Поэтому введение в молекулы биологически активных соединений радиоактивного йода-123 позволяет, осуществлять их точечную доставку в исследуемый орган и получать достоверную информацию о функционировании органа, его метаболизме, возможных причинах поражения и степени тяжести.

Радиоактивные изотопы йода в лабораторных условиях впервые были получены в 1934 г. Энрико Ферми. Клиническое применение радиоактивного

йода началось с 40-х годов прошлого столетия с открытия в 1938 г. Джоном и Гленом Ливингудами радиоактивного йода-131. При этом впервые была измерена поглощённая доза йода в щитовидной железе. В январе 1941 г. Сауль Гертц применил радиоактивный йод для лечения больных диффузным токсическим зобом. В марте 43-го Самуэль Сэйдлин использовал йод-131 для лечения больного с метастазами дифференцированного рака щитовидной железы. Позднее - в 1946 году этот радионуклид был применен для терапии рака щитовидной железы в составе т.н. «атомного коктейля» и в дополнении к лечению рака, в значительно меньших дозах, использовался для исследования функционирования щитовидной железы и диагностики, связанных с ней заболеваний.

Йод-123 был впервые выделен Перлманом в 1949 г. [1] и для использования в медицинских целях был предложен в 1961 году Майерсом и Ангером. Это позволило существенно уменьшить лучевую нагрузку на пациента по сравнению с  $^{131}\text{I}$  ( $T_{1/2}=8,04$  дн.) за счёт более короткого периода полураспада и отсутствия в спектре  $\beta$ -излучения.

В России в диагностическую практику йод-123 был введён в конце 80-х и начале 90-х годов прошлого века совместными усилиями московских и санкт-петербургских медиков. За счёт снижения дозы, получаемой пациентами, это сделало радионуклидную диагностику с йодом-123 доступной и для обследования детей.

Химические свойства йода позволяют легко вводить его в состав сложных органических молекул [2]. Предполагается, что использование йода-123 существенно возрастет с увеличением номенклатуры лекарственных средств, меченных этим радионуклидом, и разработки новых онкологических и неврологических препаратов. Ожидается, что в ближайшие 3-5 лет в практику медицины в России войдут йодные РФЛП для диагностики болезни Альцгеймера, болезни Паркинсона, шизофрении. Наряду с этим будут производиться препараты для диагностики злокачественных новообразований, а также меченные йодом-123 РФЛП, визуализирующие функцию допаминовых рецепторов, которые будут применяться при планировании лечения больных наркоманией, алкоголизмом и

рядом других нервных расстройств. Увеличение количества лекарственных средств с йодом-123 приведёт к резкому росту спроса на этот радионуклид [3].

Ещё одним существенным достоинством йода-123 с точки зрения применения его в ядерной медицине является то, что диагностику выявленных заболеваний можно продолжить терапией, используя аналогичные по составу РФЛП, вводя в них радиохимическими методами терапевтические изотопы йода ( $^{125}\text{I}$  или  $^{131}\text{I}$ ). В качестве примера способ, когда, после обнаружения метастатических поражений с использованием «МИБГ,  $^{123}\text{I}$ », для радионуклидной терапии в эти области затем вводят «МИБГ,  $^{131}\text{I}$ » [2, 4].

Создание центров по получению радионуклида йода-123 в России и радиофармацевтических лекарственных препаратов на его основе до настоящего времени сдерживалось отсутствием технологий его количественной наработки на имеющихся в стране средних циклотронах типа У-120. Также в нашей стране в отличие от зарубежных отсутствует общий стандарт методик синтеза большинства высокоинформативных РФЛП, меченных этим радионуклидом. Поэтому разработка новых методов получения йода-123 и препаратов на его основе для медицинской диагностики является актуальной задачей.

Результаты представляемой работы получены при выполнении проекта «Разработка новых радиофармацевтических препаратов на основе йода-123 для медицинской диагностики», представленному на 3-й областной конкурс НИР, г. Томск-1999. Совместно с НИИ кардиологии Томского НИМЦ проведены работы в рамках ФЦП «Научные и научно-педагогические кадры инновационной России на 2009 - 2013 годы» (№ Госрегистрации НИР 01201275909). Совместно с НИИ онкологии Томского НИМЦ проведены исследования по получению рекомбинантных адресных молекул DARPin9\_29 в рамках ФЦП ФАРМА-2020 по теме «Доклинические исследования радиофармацевтического препарата на основе меченных  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  рекомбинантных адресных молекул для радионуклидной диагностики онкологических заболеваний с гиперэкспрессией Her-2/neu». Государственный контракт № 14.N08.11.0163 от 31.08.2017.

**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 «Радиевый 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».

**Целью работы** – является разработка технологии получения йода-123 по реакции  $^{122}\text{Te}(d,n)^{123}\text{I}$  на среднем циклотроне Р-7М и методов синтеза на его основе радиофармацевтических лекарственных препаратов для диагностических исследований.

**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,  $^{123}\text{I}$ » и «О-йодгипсурат,  $^{123}\text{I}$ » на основе йода-123, выделенного из облучённой мишени оксида теллура-122.
3. Проведение исследований по получению РФЛП «Йодофен,  $^{123}\text{I}$ ».
4. Проведение исследований по усовершенствованию методики получения РФЛП «МИБГ,  $^{123}\text{I}$ » и изучению влияния условий проведения его синтеза на качество и радиохимическую чистоту препарата.
5. Разработка состава реагентов для получения РФЛП на основе меченных  $^{123}\text{I}$  рекомбинантных адресных молекул для радионуклидной диагностики онкологических заболеваний с гиперэкспрессией Her-2/neu.

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

1. Установлены особенности протекания физико-химических процессов синтеза РФЛП «Натрия йодид,  $^{123}\text{I}$ » и «О-йодгиппурат,  $^{123}\text{I}$ ». Впервые отработана и реализована на имеющемся в университете среднем циклотроне Р-7М методика экспрессного – одностадийного получения препаратов из мишеней оксида теллура-122 по реакции (d,n) и определено, что весь цикл приготовления РФЛП по новой методике занимает 40-50 минут, в отличие от 2-3 часов по альтернативным технологиям.

2. Впервые разработан состав реакционной смеси и методика получения РФЛП «МИБГ,  $^{123}\text{I}$ » 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,  $^{123}\text{I}$ » 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 результатов работы:**

1. Экспериментально подтверждена возможность использования разработанных методик для синтеза пяти диагностических радиофармацевтических лекарственных препаратов на основе йода-123. Проведена наработка опытных партий меченого 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,  $^{123}\text{I}$ » и «О-йодгиппурат,  $^{123}\text{I}$ » из йода-123, полученного по реакции  $^{122}\text{Te}(d,n)^{123}\text{I}$ .
2. Методика получения препарата «Йодофен,  $^{123}\text{I}$ » и подготовка опытных партий препарата для проведения медико-биологических испытаний.
3. Экспериментальные исследования по разработке состава реагентов и методики получения препарата «МИБГ,  $^{123}\text{I}$ ».
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 диссертационной работы представлены в докладах 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 диссертационной работы.** 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.

## ГЛАВА 1. ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР

За последние годы ядерная медицина существенно «шагнула вперед». Методами радионуклидной диагностики можно детально исследовать человека. Использование радиоактивных фармацевтических лекарственных препаратов (РФЛП) для визуализации биохимических изменений, которые происходят при протекании любой болезни, дало возможность мирового признания применения данных препаратов для диагностики живых организмов в медицине и биологии. Для подготовки этих РФЛП, представляющих биологический интерес, требуются эффективно меченые составы, поэтому методология радиоактивного мечения считается одной из основ, на которой держится ядерная медицина.

В данной главе рассмотрены и обобщены работы, посвящённые методам получения йода-123. Так же рассмотрены методики и технологии синтеза радиофармацевтических лекарственных препаратов на его основе.

### 1.1. Методы и технологии получения йода-123

По своим ядерно-физическим и медико-биологическим свойствам йод-123 является одним из наиболее удобных радионуклидов для проведения однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (ОФЭКТ), так как имеет относительно небольшую энергию  $\gamma$ -излучения 159 кэВ с высоким выходом 83,4% и небольшой период полураспада 13,31 ч. Толщина слоя полупоглощения его  $\gamma$ -квантов в воде составляет 4,7 см, что обеспечивает хорошую проникающую способность излучения в тканях организма [4].

Введение йода-123 в диагностическую практику, вместо  $^{131}\text{I}$  с периодом полураспада 8,04 дней, в 100 раз снизило дозу облучения пациента [5]. Йод-123 в меньшей степени повреждает щитовидную железу, чем  $^{131}\text{I}$  ввиду отсутствия  $\beta$ -излучения в спектре, вследствие чего так же снижается тканевая дозовая нагрузка на пациента [2].

Известно более 10 радиоактивных изотопов йода. Но в практической медицине применяются всего 3: это  $^{131}\text{I}$ ,  $^{125}\text{I}$  (радиоиммунологический анализ [6]) и  $^{123}\text{I}$ . В работе [7] предлагается использование  $^{122}\text{I}$  для ПЭТ-исследований (Позитронно-эмиссионная томография). Сравнительные характеристики различных радиоизотопов йода приведены в таблице 1.1.

Из приведённого списка, помимо  $^{131}\text{I}$ , наиболее радиотоксичными нуклидами являются  $^{124}\text{I}$ ,  $^{125}\text{I}$  и  $^{130}\text{I}$  и их присутствие в препаратах йода-123 даже в количествах до 1 % приводит к значительному повышению лучевой нагрузки [8].

$^{123}\text{I}$  впервые был выделен в 1949 г. Перлманом [1] и в 1961 г., проведя доклинические испытания, Майерс и Ангер предложили применить его в медицине [5]. Спустя 8 лет, в 1969 г. йод-123 был применён в диагностической практике и в экспериментальных исследованиях по синтезу новых РФЛП.

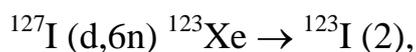
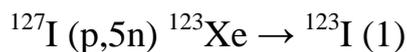
Таблица 1.1 – Ядерно-физические характеристики изотопов йода

Радионуклид	$T_{1/2}$	Вид излучения	Энергия $\gamma$ -квантов, МэВ	Выход $\gamma$ -квантов, %
$^{120}\text{I}$	81 мин	ЕС*, $\beta^+$	1,523	14,2
			0,6406	6,21
			0,5603	82,0
			0,511	90,0
$^{121}\text{I}$	2,12 ч	ЕС	0,5319	6,2
			0,511	22,0
			0,2125	84,5
$^{122}\text{I}$	3,62 мин	ЕС, $\beta^+$	0,564	17,7
			0,511	15,2
$^{123}\text{I}$	13,3 ч	ЕС	0,5385	0,27
			0,5290	1,05
			0,5056	0,26
			0,4404	0,35
			0,1591	83,0

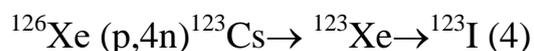
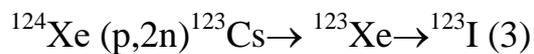
$^{124}\text{I}$	4,17 дн	ЕС, $\beta^+$	1,6910	10,7
			0,7227	10,2
			0,6027	62,0
			0,511	51,0
$^{125}\text{I}$	60,14 дн	ЕС	0,0354	6,75
$^{126}\text{I}$	12,8 дн	ЕС, $\beta^+$ , $\beta^-$	0,7538	3,94
			0,662	32,6
			0,3838	35,4
$^{130}\text{I}$	12,5 ч	$\beta^-$	1,1573	11,4
			0,7394	80,8
			0,6684	94,0
			0,5361	99,8
			0,4180	32,6
$^{131}\text{I}$	8,04 дн	$\beta^-$	0,6369	6,9
			0,3644	82,4
			0,2843	5,8

ЕС\*- электронный захват.

Известно более 25 ядерных реакций получения йода-123 [9]; все реакции можно условно разделить на 2 группы: прямые, в результате которых непосредственно образуется  $^{123}\text{I}$ , и косвенные (непрямые), протекающие через образование короткоживущих предшественников, например,  $^{123}\text{Xe}$  ( $T_{1/2}=2,08$  ч) и  $^{123}\text{Cs}$  (1,6 с). Примером косвенных методов, могут служить реакции, описанные в публикации [10]:



а также реакции [11,12]:

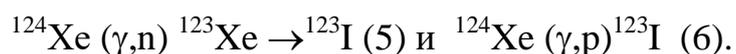


позволяют получать йод-123 с высокой радионуклидной чистотой.

Примесь  $^{125}\text{I}$  по этой реакции составляет 0,2-0,5 %. Однако, с учётом большего периода его полураспада, в сравнении с  $^{123}\text{I}$ , относительное содержание этого радионуклида в целевом продукте со временем возрастает до не допустимой величины, существенно превышающей 0,2 % [13].

Описанные выше реакции (1–4) могут быть реализованы на высокоэнергетических ускорителях протонов. Так, например, в реакции (3)  $^{124}\text{Xe}$  нужно облучать протонами с энергией 20-65 МэВ [14], в (4) реакции – 42-65 МэВ, а в (1) реакции – 58-65 МэВ. Для наработки йода-123 из мишеней хлористого цезия применяют протоны с энергией (1 ГэВ) [15].

Фотоядерные реакции отмечены в работах [16,17], как весьма перспективные для крупномасштабного производства йода-123:



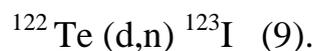
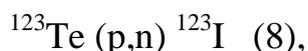
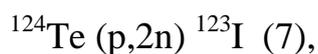
Например, в Курчатовском институте на сильноточном ускорителе электронов «Факел» с применением фотоядерных реакций наработаны опытные партии йода-123 с активностью  $37 \pm 2$  ГБк и содержание примесных радионуклидов составило 0,02 %. Ксеноновые мишени облучали тормозным  $\gamma$ -излучением от электронного пучка с энергией 30 МэВ и при токе пучка 350 мкА. Ксеноновая газовая мишень при этом находилась под высоким давлением, степень обогащения по  $^{124}\text{Xe}$  составляла до 99,8 % [16].

Метод получения йода-123 посредством таких косвенных реакций носит название «генераторный», т.к. в результате ядерной реакции образуется материнский радионуклид  $^{123}\text{Xe}$ , который распадается с образованием дочернего продукта  $^{123}\text{I}$  [4].

В настоящее время производители промышленных количеств  $^{123}\text{I}$  отдают предпочтение реакции (3). Реакция имеет максимальный выход на протонах с энергией 30 МэВ. Функциональная зависимость её выхода определяется плотностью тока частиц и временем облучения мишени. Например, при облучении ксеноновой мишени в течение 3 ч при токе 120 мкА, выход йода-123 достигает 370 МБк/мкА·ч.

В России был накоплен многолетний опыт производства РФЛП на основе  $^{123}\text{I}$ , полученного облучением  $^{124}\text{Xe}$  на сильноточном ускорителе электронов «Факел», с последующим его использованием на Заводе «Медрадиопрепарат» (г. Москва). Облучение  $^{124}\text{Xe}$  проводилось по реакции (3) в сконструированном специально для этих целей стальном баллоне. По завершению облучения  $^{124}\text{Xe}$  извлекали потоком гелия, вымораживали в ловушках (-196 °С) и после выдерживания для накопления  $^{123}\text{I}$ , образовавшийся радионуклид смывали со стенок баллона 0,02 М раствором натрия гидроксида, с добавкой йодида натрия концентрации 0,5 мкг/л. Добавка натрия йодида в состав промывного раствора, способствовало сохранению  $^{123}\text{I}$  в форме йодида и в то же время не препятствовало последующему мечению йодом-123 йодорганических соединений. В отличие от приведённой, существуют также технологии, в которых  $^{123}\text{I}$  смывают со стенок баллона водным аммиачным раствором, содержащим в составе гидроксиламин. После раствор пропускают через анионообменную колонку, где радионуклид элюируют водным раствором щелочи [8].

Прямые ядерные реакции протекают, в отличие от косвенных методов, главным образом, на мишенях из обогащённого изотопа теллура под действием ускоренных дейтронов и протонов. Для таких реакций могут использоваться циклотроны средней и малой мощности [18,19]:



К их основным недостаткам следует отнести возможность образования по конкурирующим реакциям примесей  $^{124}\text{I}$ ,  $^{125}\text{I}$ ,  $^{126}\text{I}$  и  $^{130}\text{I}$  из соответствующих изотопных примесей теллура с массами 124 - 130 в материале исходной мишени. В частности, в работе [20] предлагается оптимальное содержание указанных примесей на уровне 3 %, что обеспечивает содержание примесных радиоактивных изотопов йода в препарате в сумме не более 0,6-1,5 %. По данным [18, 21, 22], при увеличении степени обогащения мишеней по теллуру-123 от 70 до 99,3 % наблюдается снижение примеси  $^{124}\text{I}$  от 2,3 % до 0,024, а примеси  $^{130}\text{I}$  в пределах от

5,9 до 0,2 % (на момент выделения). С учётом сказанного, к изотопному составу исходного материала мишеней должны предъявляться очень жёсткие требования.

Радиоактивный  $^{123}\text{I}$  выделяют из облучённой теллуровой мишени путём термодистилляции при температуре 650 - 720 °С с последующим поглощением его паров раствором NaOH. Методики достаточно полно описаны в литературе и в основном очень схожи между собой [21, 22]. Средний выход йода-123 по такой технологии составляет 90 %.

Из приведённых прямых реакций получения йода-123 из теллуровых мишеней для крупномасштабного производства используется только реакция (7). По этой реакции теоретический выход изотопа  $^{123}\text{I}$  при начальной энергии протонов  $E_p=22,4$  МэВ составляет 240 МБк/мкА·ч [24].

По реакции (8) можно нарабатывать до 13 ГБк йода-123 за один цикл облучения, что позволяет применять её на малых циклотронах типа МГЦ-20, СС-18/9 (теоретический выход 118,4 МБк/мкА·ч при энергии протонов 15 МэВ). Так же, стоит отметить, ввиду того что содержание изотопа  $^{123}\text{Te}$  в природном элементе теллура составляет всего 0,89 %, то это обстоятельство делает метод весьма дорогостоящим. Несмотря на это, в России именно по этой реакции нарабатывается значительная доля йода-123 для синтеза диагностических РФЛП в г. Санкт-Петербург, НПО «Радиевый институт им. В.Г. Хлопина» [23].

По реакции (9) на циклотронах средней мощности (типа У-120) можно нарабатывать порядка 18,5 МБк/мкА·ч йода-123. Основываясь на этой реакции, на базе Научной лаборатории радиоактивных веществ и технологий Томского политехнического университета на циклотроне средней мощности Р-7М был отработан синтез нескольких РФЛП на основе йода-123. Подробно этот вопрос будет рассмотрен в экспериментальной главе.

В настоящее время за границей используется несколько десятков высокоинформативных диагностических препаратов на основе йода-123. В нашей стране врачи радиологи применяют лишь 5 йодных РФЛП. Разумеется, что из-за отсутствия в России отработанных методик синтеза большинства известных в мировой ядерной медицине йодных препаратов и не создаются крупные

производства йода-123. В связи с этим, разработка технологий синтеза и организация производств на ускорителях малой и средней мощности снизит недостаток препаратов на основе йода-123 в нашей стране. Что привлечёт внимание радиохимиков и врачей радиологов к объединению в группы для разработки инновационных диагностических РФЛП. А это в свою очередь повысит качество медицинской помощи населению и стимулирует появление новых рабочих мест для выпускников вузов по соответствующим специальностям [27].

## **1.2. Методы и технологии получения соединений меченных йодом-123**

При разработке технологий синтеза йодных РФЛП, при выборе метода введения радиоактивной метки в структуру молекулы необходимо принимать во внимание природу её активных групп способных к йодированию. Нужно стремиться к тому, чтобы в результате мечения биологические свойства соединения не изменялись. Например, экспериментальные исследования показали в случае большого количества в молекуле белка атомов йода происходит изменение нативной конформации белковой молекулы. Наилучший радиохимический выход реакции изотопного обмена происходит при соотношении атомов йода и молекул белка 1 к 1.

### **1.2.1 Общая характеристика методов радиойодирования**

Йод, как элемент обладает весьма благоприятными химическими свойствами для синтеза различных радиофармацевтических лекарственных препаратов. Биосинтез, химический синтез и изотопный обмен являются основными методами приготовления РФЛП.

*Биосинтез* – это процесс создания сложных органических веществ в ходе биохимических реакций, протекающих с помощью ферментов. В общем случае биосинтез трёхстадийный: на первой стадии радионуклид вводится в среду живого организма, на второй – радионуклид видоизменяется организмом до

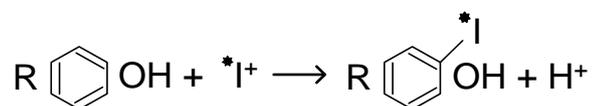
нужной молекулярной структуры, на третьей стадии проводят извлечение уже модифицированного продукта требуемой структуры.

Этим методом синтезируют субстанции, получение которых другими методами затруднительно. К ним относятся витаминные комплексы, жиры и жироподобные вещества, а также макромолекулы нуклеотидов.

Методом *химического синтеза* проводят мечение в основном органических молекул. При этом происходит реакция замещения радионуклида на так называемые «уходящие группы», которые в последствие связываются специально подобранными реагентами. Меченная субстанция на финальной стадии очищается от продуктов взаимодействия и различных примесей при помощи специально подобранных колонок с сорбентом. Радиоактивную метку нужно вводить на последних стадиях, количество которых лучше сделать минимальным. Этим возможно снизить вероятность конкурирующих реакций. И как результат – повышение радиохимической чистоты продукта.

Суть реакции *изотопного обмена* заключается в обмене атома стабильного йода в интересующей молекуле на его радиоактивный аналог. С помощью этого метода синтезируются многие органические соединения галогенпроизводных, а также гетероциклические и алифатические соединения. Изотопным обменом достигается высокая радиохимическая чистота продукта [28].

В практической радиохимии используются два основных метода введения метки радиойода в органические молекулы: электрофильное ( $S_E$  или  $A_E$ ) и нуклеофильное ( $S_N$ ) замещение.



В основе метода  $S_E$  содержится взаимодействие активированных соединений, таких как анилины, фенолы, органические соединения с реагентами, содержащими в своём составе радиоактивный йод ( $*I$ ) в степени окисления +1. Например, монохлорид йода  $ICl$ , йодоген или хлорами-Т [29]:

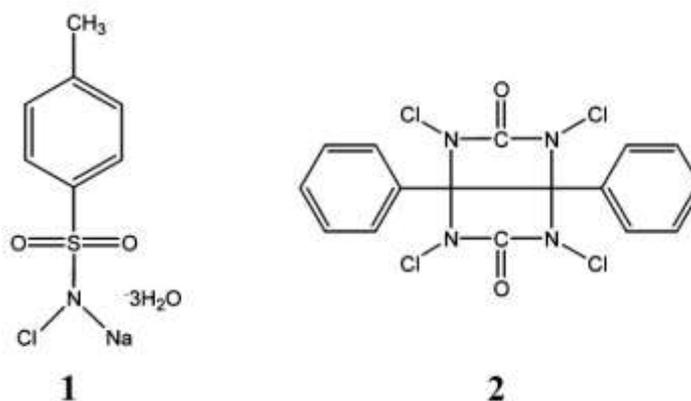
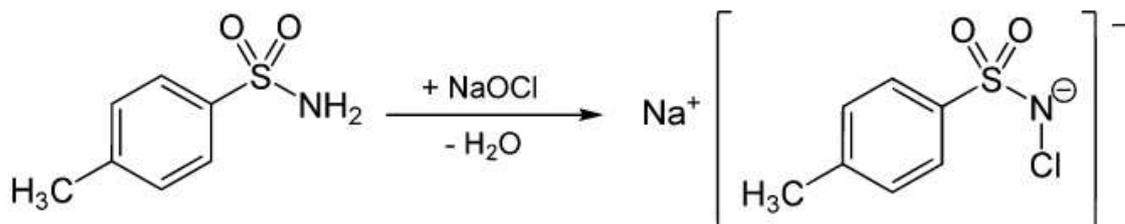


Рисунок 1.1 – Окислительные реагенты: 1- хлорамин-Т, 2- йодоген

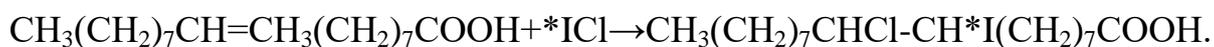
Хлорамин-Т, как и йодоген содержат активный (электрофильный) хлор. Водные растворы этих окислительных реагентов слабоосновные (обычно pH 8,5).

Хлорамин-Т, например, получают окислением толуолсульфонамида гипохлоритом натрия, причём последний получают из гидроксида натрия и хлора ( $\text{Cl}_2$ ):



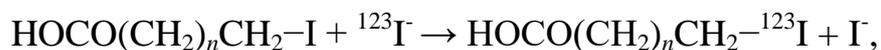
Действие хлорамина-Т и йодогена основано на превращении йодида в монохлорид йода ( $\text{ICl}$ ).  $\text{ICl}$  быстро претерпевает электрофильное замещение преимущественно активированными ароматическими кольцами, такими как кольца тирозина аминокислоты. Таким образом, хлорамин-Т и йодоген используется для включения йода в пептиды и белки, для мечения пептидов и белков изотопами радиоактивного йода.

Метод  $A_E$  основан на ионном присоединении  $^*\text{I}$  по двойной связи, например, в реакции монохлорида йода с олеиновой кислотой:



Стоит отметить условие, при котором происходят такие реакции: нужно сгенерировать электрофил при помощи монохлорида йода  $\text{ICl}$  с полярной связью  $\text{I} \rightarrow \text{Cl}$  смешивая с йодидом натрия  $\text{Na}^*\text{I}$  без носителя.

Изотопное замещение стабильного йода, имеющегося в молекулах исходных йодорганических соединений, на его радиоактивный аналог, имеющийся в растворе йодида натрия ( $\text{Na}^{123}\text{I}$ ), обычно происходит по механизму  $S_N$ . Этот метод используется для синтеза РФЛП, содержащих в составе как алифатические, так и ароматические группы. В случае с алифатическими группами, замещение происходит при небольшом повышении температуры смеси реагентов, растворённых в спирте или ацетоне, например, при мечении  $\omega$ -йодалифатических кислот, имеющих линейную цепь:



где  $n = 1 - 16$ .

В ароматическом ряду изотопное замещение происходит значительно сложнее. Применяется нагревание до температуры, близкой к температуре разложения этих органических веществ. Изотопное замещение йода, стоящего в орто-положении, составляет исключение. Например, замещение радиоактивного йода на стабильный в *o*-йодгиппуровой кислоте проходит достаточно легко при температуре  $80 - 100$  °С. Введение в реакционный объём соединений одновалентной меди в роли катализатора, уменьшает энергию активации реакции разрыва связи йод–углерод. Соответственно процесс можно осуществить в более мягких условиях, чем в случае мечения мета- и пара-йодпроизводных органических молекул. Таким способом проводят мечение анилинов, модифицированных жирных кислот, фенолов, и др. [30].

### 1.2.2 Синтез РФЛП на основе йодорганических соединений

При выборе метода мечения молекул органических соединений необходимо учитывать природу этих соединений и необходимость сохранения биологических свойств этих соединений в результате маркировки. Химические свойства  ${}^{123}\text{I}$

позволяют достаточно эффективно использовать его для мечения специфических для определённых органов или тканей соединений ввиду того, что в бензольном кольце прочность связи I–C выше, чем в алифатических соединениях, соответственно необходимо подбирать условия маркировки. РФЛП на основе йод-органических соединений включаются в кровоток пациента и накапливаются в определённых органах, в зависимости от выбранной субстанции для мечения. При дальнейшей сцинтиграфии врач радиолог имеет полную картину о функциональном состоянии этих исследуемых органов, что позволяет подобрать оптимальную тактику лечения.

Радиофармацевтические лекарственные препараты на основе йода можно условно разделить на три группы:

1. метаболические аналоги;
2. рецептор-связывающиеся препараты;
3. препараты на основе антител.

К первой группе относятся РФЛП на основе аминокислот, жирных кислот, модифицированных белков и производных глюкозы меченных радиоiodом. Среди жирных кислот чаще всего применяются высшие  $\omega$ -йоджирные кислоты: 16-йодкапроновая, 17-йодэнантовая и 15-(*p*-йодфенил)-3-изопальметиновая или метилпентадекановая кислота. Процедура маркировки жирных кислот йодом-123 будет подробно рассмотрена в практической части работы.

Примером метаболического аналога гиппуровой кислоты является РФЛП «О-йодгиппурат,  $^{123}\text{I}$ ». Натрия о-йодгиппурат, меченный  $^{123}\text{I}$  после внутривенного введения быстро покидает сосудистое русло, секретирясь эпителием канальцев почек в мочу. Распределение препарата в организме позволяет использовать его для радиоизотопных исследований почек и мочевыводящих путей методом однофотонной эмиссионной компьютерной томографии [28].

В основе метода введения  $^{123}\text{I}$  в молекулу о-йодгиппуровой кислоты лежит реакция нуклеофильного обмена радиоiodа с атомом стабильного йода-127 о-йодгиппурата. Схема реакции представлена на рис. 1.2.

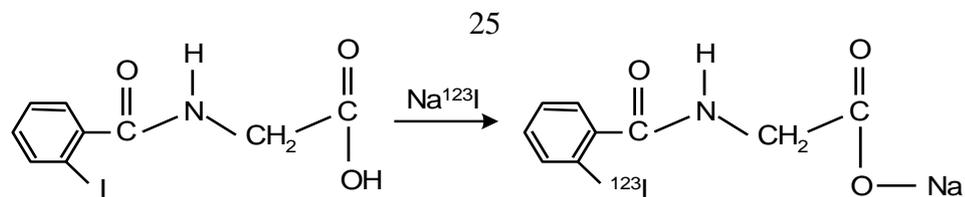


Рисунок 1.2 – Схема реакции синтеза меченного  $^{123}\text{I}$  натрия о-йодгиппурата

Как правило, в практике радиохимического синтеза РФЛП «О-йодгиппурат,  $^{123}\text{I}$ » синтезируется двухстадийно. В начале сублимируют  $^{123}\text{I}$  в 0,01 М щелочной раствор гидроксида натрия. Затем полученный раствор выпаривают и к сухому остатку добавляют смесь раствором о-йодгиппуровой кислоты, NaCl и  $\text{Na}_3\text{PO}_4$ . Образовавшийся состав дополняют раствором бензилового спирта для того, чтобы поддержать стерильность. В среднем продолжительность синтеза РФЛП по этой технологии составляет 2–3 ч.

Радиохимическую чистоту препарата определяют при помощи метода нисходящей хроматографии на бумаге, используя систему [бензол : кислота уксусная : вода ÷ 2 : 2 : 1]. О-йодгиппурат на хроматограмме (а именно, аминогруппа) проявляется в области с  $R_f = 0,35 \pm 0,05$ . При этом радиохимическая чистота получаемого препарата (РХЧ) не должна быть менее 97 % [30].

Жирные кислоты (пальмитиновая, стеариновая и пр.), являющиеся основным питанием для нормального функционирования миокарда, относятся к группе метаболических аналогов. В этой связи, появляется уникальная возможность для исследования жизнеспособности отдельных областей сердечной мышцы, с помощью меченых радиоизотопами таких соединений или их модифицированных аналогов [31]. В 90-е годы основное внимание исследовательские коллективы сфокусировали на применении 15-(*p*-йодфенил)-пентадекановой кислоты (ИФПК) меченой йодом-123 [32, 33]. Учёные исследователи разработали аналогичную по составу, но обладающую разветвленной цепью 15-(*p*-йодфенил)-3-*R,S*-метилпентадекановую кислоту (ЙФМПК) (рис. 1.3) [34]. Благодаря разветвлённой цепи энергетический обмен замедляется, соответственно информация о состоянии сердечной мышцы получается более детальная.

РФЛП «ЙФПК,  $^{123}\text{I}$ » используется в кардиологии в Европе, Канаде и в США. В мировой практике за рубежом производится его усовершенствованная модификация – РФЛП «ЙФМПК,  $^{123}\text{I}$ » [35] для клинических исследований.

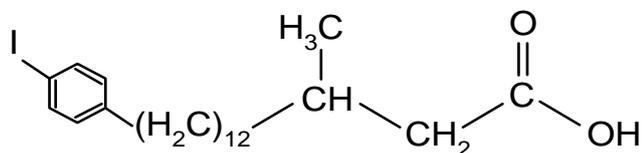
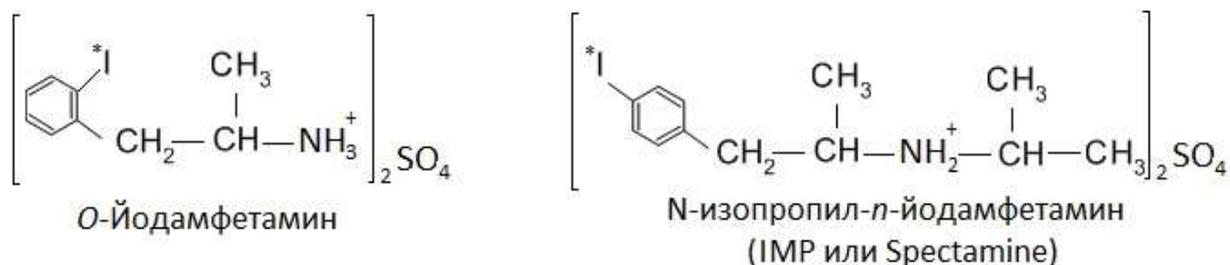


Рисунок 1.3 – Структурная формула молекулы йФМПК

Учитывая большую важность проблемы и её сложность, в России были проведены совместные исследования нескольких организаций: Томский политехнический университет, НИИ кардиологии ТНЦ СО РАМН (г. Томск), НПО «Радиовый институт им. В.Г. Хлопина» (г. Санкт - Петербург) и НИФХИ им. Л.Я. Карпова (г. Обнинск), по получению схожего по свойствам РФЛП, названного в итоге работы «Йодофен,  $^{123}\text{I}$ ». В Филиале НИФХИ решалась задача синтеза субстанции. В период с 1997 по 1999 гг. здесь были получены первые партии субстанции 15-(*p*-йодфенил)-3-метилпентадекановой кислоты для мечения раствором натрия йодида,  $^{123}\text{I}$  [36, 37]. Несколько позднее более простая схема её синтеза была разработана и апробирована и в Томском политехническом университете [2]. Результаты этих исследований описаны в экспериментальной части работы.

К рецептор-связывающимся препаратам относятся амины, меченые  $^{123}\text{I}$ . К примеру, йодамфетамин и его производные, выпускаемые под торговыми марками перфузамин, СПЕКТамин, N-изопропил-(I)-*p*-йодамфетамин (ИМР), используемый в визуализации перфузии церебральной крови.



В синтезе приведённых выше препаратов применяется набор лиофилизатов. Для уменьшения прочности связи I-C используют катализатор – соединения одновалентной меди. Мечение йодамфетамина проводят следующим образом: в предварительно подготовленный лиофилизат йодамфетамина (2 мг) в стерильном стеклянном флаконе шприцом вносят 0,5 мл раствора  $^{123}\text{I}$ , аскорбиновую кислоту, 130 мг пентагидрата сульфата меди (II) и 0,5 мг сульфата олова. Полученную смесь кипятят в течение 30 мин. По истечению времени, реакционный флакон охлаждают, разводят 0,9 % раствором NaCl и добавляют раствор цитрата натрия, доводя pH до 4. Методом ВЭЖХ определяется радиохимическая чистота продукта [38]. Подвижная фаза при этом применяется следующего состава: смесь [ацетонитрил : вода : метанол : триметиламин : уксусная кислота ÷ 10 : 45 : 45 : 0,17 : 0,13].

Гидрофобность йодамфетамина и его производных позволяет препаратам на его основе проникать через липидный бислой мембран клеток гематоэнцефалического барьера в ткани головного мозга. Использование меченного йодом-123 йодамфетамина при ОФЭКТ-диагностике церебрального инфаркта миокарда даёт возможность обнаружить нарушения на ранних стадиях развития заболевания в отличие от КТ или МРТ исследований, успешных лишь в 50 % случаев [28].

### 1.3. Получение РФЛП «Мета-йодбензилгуанидин, $^{*}\text{I}$ »

«Мета-йодбензилгуанидин,  $^{*}\text{I}$ » (МИБГ,  $^{*}\text{I}$ , MIBG,  $^{*}\text{I}$ ), имеет сходную молекулярную структуру с адренергическим гормоном – норэпинефрином. РФЛП мета-йодбензилгуанидин, меченый радиоактивным йодом является индикатором, используемым в качестве диагностического средства для осуществления визуализации состояния симпатической нервной системы и оценки целостности и функционального состояния адренергических нервных окончаний различных органов и тканей [39, 40]. МИБГ применяется и в терапевтических целях. Он накапливается клетками нейроэндокринных симпатомедулярных опухолей

различных локализаций [41]. Меченный терапевтическими бета-активными и долгоживущими йодом-125 или йодом-131 применяется для лечения первичных нейробластом [42], феохромоцитом [43], апудом (карциноидов), симпатических параганглиом, медулярного рака щитовидной железы, а также их метастазов и костномозговой инфильтрации при нейробластомах [44].

МИБГ,  $^{131}\text{I}$  при терапии вводится внутривенно в количестве от 3,7 до 7,4 ГБк с интервалом времени в 4 часа. Таким же образом возможно применение и мета-йодбензилгуанидина, меченного йодом-125. Радиотерапевтический МИБГ меченный радиоiodом, продемонстрировал хорошие результаты в локализации первичного очага и метастатических поражений и применяется как высокочувствительный и специфический РФЛП. Структурная формула МИБГ представлена на рис. 1.4.

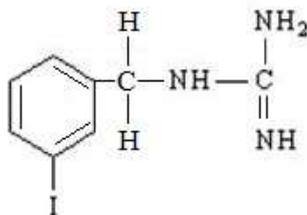


Рисунок 1.4 – Структурная формула мета-йодбензилгуанидина

Создание РФЛП «МИБГ,  $^{131}\text{I}$ » связано с фамилией Виланд, который разработал субстанцию и пометил её в 1982 году в университете штата Мичиган [45, 46]. В основе синтеза лежала реакция нуклеофильного обмена между  $^{127}\text{I}$  молекулы мета-йодбензилгуанидина на  $^{131}\text{I}$ . По этой методике синтез происходит в твёрдой фазе, вблизи точки плавления МИБГ, в присутствии катализатора  $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$ . Наибольший радиохимический выход по этой технологии не превышал 75 % [47].

Ввиду практически одинаковых химических свойств всех радиоизотопов йода, методики введения их в молекулу мета-йодбензилгуанидина также схожи. Реакция нуклеофильного замещения происходит при температуре около 160 °C в твёрдой фазе, с добавкой  $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$  в качестве катализатора, что позволяет

уменьшить энергию активации связи «йод-углерод». При продолжительном нагревании аммиак испаряется вместе с парами воды.

Для изотопной маркировки мета-йодбензилгуанидина, так же, как и в большинстве случаев, применяется  $\text{Na}^{123}\text{I}$  в щелочном растворе. На рис. 1.5, в качестве примера, рассмотрена схема получения мета-йодбензилгуанидин сульфата меченного йодом-123.

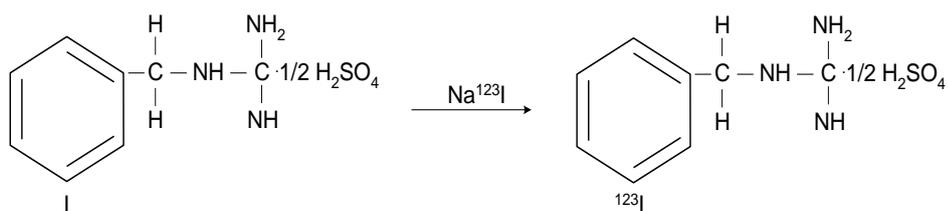


Рисунок 1.5 – Схема получения мета-йодбензилгуанидин сульфата меченного йодом-123

Технология основана на процессе происходящем в твёрдой фазе. Суть методики заключается в следующем: во флакон вносят 5 мг мета-йодбензилгуанидин сульфата. К нему добавляют водный раствор сульфата аммония. Соотношение подбирается в зависимости от концентрации раствора катализатора. Затем в полученную смесь вносят 1 мл йода-123 в щелочном растворе. Флакон с полученным раствором, перемешивают, закрывают пробкой, укупоривают алюминиевым колпачком и вставляют в него трубку, другой конец которой вставляют во второй флакон для удаления паров  $\text{H}_2\text{O}$  и  $\text{NH}_3$ . Флакон со смесью погружают в печь, нагревают до  $160\text{ }^\circ\text{C}$  и инкубируют в течение 40 – 50 мин. По завершению указанного времени, установку разбирают, флакон развальцовывают и проводят растворение в физиологическом растворе  $\text{NaCl}$ . После финишной стерилизации препарат готов.

Существует методика, где кроме сернокислого аммония используется сернистокислый натрий ( $\text{Na}_2\text{SO}_3$ ). По этой методике дополнительно проводят хроматографическую очистку продукта синтеза на колонке, содержащей хлористое серебро на силикагеле в качестве носителя [30].

Для проведения визуализации объёмная активность синтезированного препарата должна быть в пределах 150 – 300 МБк/мл. Радиохимическую чистоту

полученного РФЛП и содержание в нём примеси несвязанного  $^{123}\text{I}$  оценивают методом восходящей хроматографии на пластинах силуфола марки UV 254. В качестве подвижной фазы используется смесь: аммиак (2М) : нитрат аммония (1М) : метанол, в соотношении 2 : 1 : 27, соответственно. В результате меченный МИБГ,  $^{123}\text{I}$  на радиохроматограмме определяется в области с  $R_f \approx 0,4$ . Радиохимическая чистота полученного препарата должна быть не менее 95,0 %.

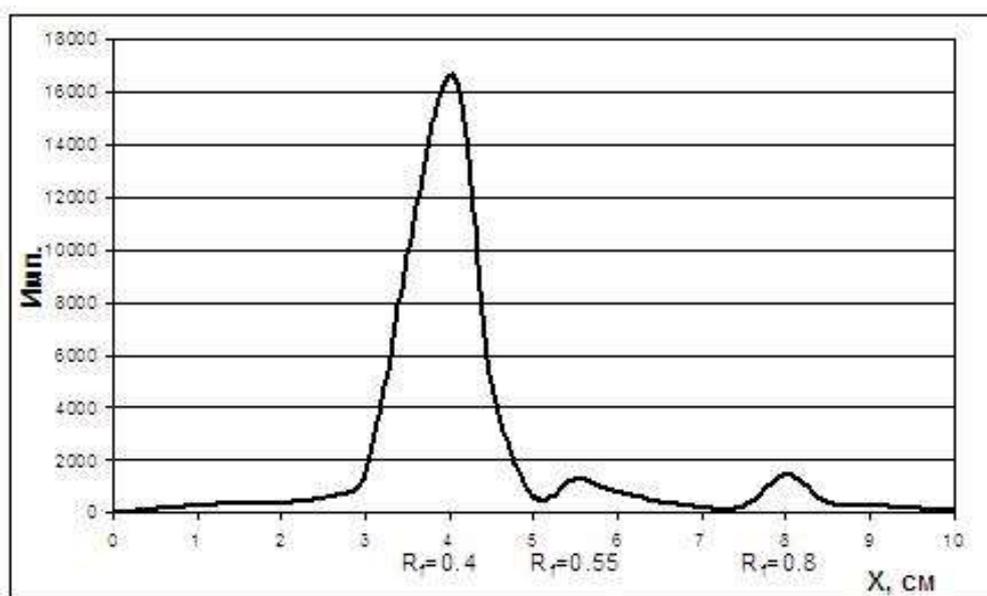


Рисунок 1.6 – Радиохроматограмма препарата «МИБГ,  $^{123}\text{I}$ »

На рис. 1.6 представлена радиохроматограмма препарата «МИБГ,  $^{123}\text{I}$ ». На хроматограмме чётко определяются 3 пика. Максимальный с  $R_f = 0,4$  относится к меченному МИБГ,  $^{123}\text{I}$ , на втором по интенсивности –  $R_f = 0,55$  по всей видимости, продукт разложения мета-йодбензилгуанидина, на третьем,  $R_f = 0,8$ , отображается свободный йод-123 в форме йодид-ионов, определяющий радиохимическую чистоту препарата.

Со времён первого синтеза «МИБГ,  $^{*}\text{I}$ » появилось множество способов введения радиоактивного йода в молекулу мета-йодбензилгуанидина. Среди них следует отметить жидкофазный обмен в присутствии катализатора меди  $\text{Cu (I)}$  [48,49]. Практический выход препарата по этой технологии составляет более 90 % [50].

Реакцией электрофильного замещения также можно вводить радиоактивный йод в МИБГ. В работе [51] описывается технология синтеза МИБГ,  $^{123}\text{I}$ , в которой для очистки РФЛП применяется жидкостно-хроматографическая колонка высокого давления (ЖХКВД). Синтез основан на реакции электрофильного обмена  $^{123}\text{I}$  триметилсилил-м-бензилгуанидина (ТМСБГ) и триметилсилильной группы  $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$  под действием окислителей: хлорамина-Т или надуксусной кислоты [42, 49, 52].

Методика мечения триметилсилил-м-бензилгуанидина йодом-123 описывается ниже. Во флакон с 1 мг хлорамина-Т, вносят 0,5 мг ТМСБГ, растворённого в 0,2 мл трифторэтановой кислоты. К полученной смеси добавляют йод-123 в щелочном растворе NaOH. Флакон встряхивают и выдерживают 15 мин при комнатной температуре. Далее в реакционный объём добавляют 0,4 мл смеси 10 М  $\text{NH}_4\text{OH}$  и  $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$  в пропорции 85 к 15 объёмных %, тем самым останавливая процесс. Очистку целевого продукта от непрореагировавших примесей проводят на ЖХКВД-колонке. Раствор элюата разбавляют физиологическим раствором NaCl и проводят финишную стерилизацию на мембранном фильтре диаметром пор 0,22 мкм.

Использование малых объёмов реагентов позволяет применять для очистки непрореагировавшего йода компактную обратнофазовую ЖХКВД-колонку, размером всего 53 мм. Время очистки при этом сокращается до 5 мин. Выход целевого продукта по описанной технологии составляет около 90 %. А общее время синтеза, включая приготовление растворов – менее одного часа [30].

А. Донован в публикации [53] описывает растворно-фазовый метод синтеза «МИБГ,  $^{123}\text{I}$ » с высоким радиохимическим выходом. Применение кремния и перфторорганических соединений мета-йодбензилгуанидина с оловом даёт хорошие результаты. Очистку препарата выполняют путём фильтрации через экстракционный патрон, содержащий обогащённый фтор [54].

Ниже описана методика проведения синтеза.

В пробирку вносят 0,5 мг 3-три[2-перфторогексилэтил]станилбензилгуанидина, с концентрацией 0,4 мкмоль. Далее 0,02 мл йодогена,

с концентрацией 1 мг/мл [55]. После окисления производной МИБГа, последовательно по каплям добавляют 0,1 мл 5 %-го раствора уксусной кислоты в метаноле и всего 0,005 мл  $^{123}\text{I}$  в щелочном растворе NaOH. Пробирку энергично встряхивают для перемешивания органических веществ. После 3 мин инкубации при комнатной температуре, реакцию прекращают внесением в реакционный объём 0,001 мл водного раствора метабисульфита натрия, с концентрацией 44 мг/мл. В полученную смесь добавляют 1 мл воды, пробирку вновь встряхивают и вводят полученный раствор в экстракционный патрон, содержащий обогащенный фтор. Реакционный флакон промывают 3 мл  $\text{H}_2\text{O}$  и вводят промывной раствор в тот же патрон. Затем в патрон вносят 6 мл  $\text{H}_2\text{O}$ , 6 мл смеси  $\text{CH}_3\text{OH}$  и 1 М  $\text{CH}_3\text{COOH}$  в пропорции 80 к 20 объёмных %. Введение воды в патрон позволяет удалить из препарата остаточные соли и свободный непрореагировавший йод, а смесь метанола и уксусной кислоты вымывает радиофармацевтический лекарственный препарат в нужной форме.

Выход целевого продукта по этой технологии в пределах 80 %, но суммарное время получения 20 мин [56].

#### 1.4. Радиойодирование гормонов.

Мелатонин или *n*-ацетил-5-метокситриптамин – основной гормон эпифиза, регулятор циркадного ритма всех живых организмов. К другим важнейшим функциям мелатонина относится его антиоксидантная активность в организме животных. Так как мелатонин вырабатывается в основном в ночной период суток во время сна, он получил название «гормон сна». Существуют работы, в которых описывается применение меченого мелатонина для диагностики в онкологии.

Получение меченого мелатонина приводится в работах Оливера Джэймса [57]. Синтез осуществляют следующим образом: 0,4 г мелатонина смешивают с 20 мл 96 % этилового спирта. В смесь добавляют 40 мл дигидрофосфата натрия, с концентрацией 0,05 М. В реакционный объём вносят 0,5 мл раствора  $^{123}\text{I}$  в гидрокарбонате натрия, с концентрацией 0,01 М. Реакционную смесь

активируют добавкой 150 мл окислительной смеси, состоящей из 30 % перекиси водорода и ледяной уксусной кислоты в соотношении 100 : 50 объёмных %. Флакон встряхивают при комнатной температуре в течение 1 ч. Добавка 40 мг, растворённого в 150 мл воды тиосульфата натрия, останавливает реакцию. Меченный мелатонин элюируют добавлением 2,2 мл хлороформа. Не связанный  $\text{CHCl}_3$  испаряют в токе аргона. Сухой остаток растворяют 0,9 % раствором  $\text{NaCl}$ , содержащем 2 % чистого этанола. Очистку меченного продукта проводят методом высокоэффективной жидкостной хроматографии. Практический выход реакции выше 80 %. На рис. 1.7 представлена схема введения радиоактивного йода в молекулу мелатонина.



Рисунок 1.7 – Схема получения 2-<sup>123</sup>I-йодмелатонина

Для того чтобы выяснить степень очистки синтезированного 2-<sup>123</sup>I-йодмелатонина, в полученный раствор вносят 100 мл 96 % этилового спирта. Отобрав 10 мл раствора с предыдущей стадии, в него добавляют 1 мл октанола и перемешивают встряхиванием в течение 1 минуты. Далее в полученную смесь вводят 1 мл фосфатно-буферного раствора, с концентрацией 0,1 М, рН = 7,5 и встряхивают в течение 5 мин. После разделения фаз, проводят определение активности каждой фазы. Затем рассчитывают коэффициент разделения из отношения активностей  $P = \text{активность октанола} / \text{активность буфера}$ . Для определения стабильности, 100 мл радиойодированного мелатонина (740 МБк) разводят в 500 мл человеческой плазмы и инкубируют в течение 2 ч

при температуре 37 °С. По завершению указанного времени, 2-<sup>123</sup>I-йодмелатонин осаждают смесью ацетонитрила и этилового спирта в соотношении 1 : 1 объёмных % и сепарируют в центрифуге в течение 5 мин со скоростью вращения 5000 об/мин. Для определения устойчивости меченного мелатонина в плазме, отбирают пробу из верхнего слоя и проводят анализ методом высокоэффективной жидкостной хроматографии [2].

Интерлейкин 8 или Хемокин CXCL8 являются провоспалительными хемокинами – пептидные информационные молекулы, стимулирующие передвижение лейкоцитов в крови и их миграцию из крови в ткани. Это обстоятельство делает их пригодными для обнаружения воспалений, если к ним прикрепить радионуклид. В публикации [58] приводится способ мечения интерлейкина 8 радиоактивным йодом. Для окисления и перевода в нужную химическую форму применяют хлорамин – Т, либо йодоген.

Методика радиойодирования состоит в следующем: на первой стадии готовится смесь, состоящая из 0,05 мл раствора <sup>123</sup>I с активностью 18,5 МБк в щелочном растворе NaOH, с концентрацией 2 мкМ и 0,03 мл 0,1 М фосфатно-буферного раствора с pH = 9,3. На второй стадии 0,01 мг интерлейкина 8 растворяют в 0,01 мл фосфатно-буферного раствора и инкубируют в течение 5 минут при комнатной температуре. По истечению указанного времени растворы с первой и второй стадии смешивают в микропробирке. В реакционный сосуд вносят 0,01 мл свежеприготовленного хлорамина-Т с концентрацией 3 мг/мл и энергично встряхивают до полного растворения. Выдержав реакционную смесь в течение 30 мин при комнатной температуре, в раствор вносят 0,05 мл 1 %-ого раствора Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>. В качестве окислительного агента возможно применение йодогена. Йодоген используется в виде плёнки на дне пробирки, которую получают выпариванием йодогена растворённого в дихлорметане.

Амартей [59] приводит метод синтеза и технологию мечения соединений, с помощью которых можно обнаружить диабет на ранних стадиях. В работе приведены 2 состава на основе пептидных гормонов дельта-клеток

поджелудочной железы и гипоталамуса: *островок Лангерганса (IC-2)* и *рецепторы соматостатина (SSTRs)*.

На рис. 1.8 представлена схема радиойодирования модифицированного IC-2: (N-{6-[(тертбутокс) карбониламино]-2,2,4-триметилгексил}-2-[5-(1,1-диметил-1-станнаэтил)(3-пиридил)]-карбониламино}-3-(2-нафтил) пропанамид).



Рисунок 1.8 – Схема введения йода-123 в молекулу аналога IC-2

Для окисления и перевода в нужную форму молекулы применяется йодоген. В реакционный флакон, содержащий 20 мкг йодогена, добавляют 0,1 мг SnS, растворённого в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , который в последствие выпаривают в токе аргона. Во второй флакон вносят 0,01 мл йода-123 в 0,05 мл 0,1 % раствора  $\text{CH}_3\text{COOH}$  в  $\text{CH}_3\text{OH}$ . Полученный раствор переносят во флакон с йодогеном и инкубируют полученную смесь в течение 15 мин без нагревания. Для того чтобы отсоединить аминокислотный остаток, в раствор добавляют  $(\text{C}_6\text{H}_5)_3\text{N}$ . Свободный йод-123 удаляют на колонке с активированным С-18 и промывают 2 мл  $\text{H}_2\text{O}$ . Меченный IC-2 смывают ацетонитрилом или 96 % этиловым спиртом.

Мечение второго состава проводят следующим образом. 0,010 мг  $\text{Tyr}^{11}$ -SS-14 растворяют в 0,05 М гидрофосфате натрия. Во флакон вносят 0,03 мл щелочного раствора  $^{123}\text{I}$ . Затем в реакционный объём добавляют 3 мл хлорамина-Т ( $\text{C} = 1$  мг/мл). Флакон энергично встряхивают и инкубируют без нагревания в течение 1 мин. Свободный йод-123 удаляют на колонке с активированным С-18 и промывают 1,5 мл  $\text{H}_2\text{O}$ . Меченый  $\text{Tyr}^{11}$ -SS-14 смывают

ацетонитрилом или метиловым спиртом. Затем ацетонитрил или метанол удаляют в токе аргона, а пробирку замораживают.

С начала 2000-х годов в онкологии для диагностики стали применять ферменты. Ферменты ускоряют биохимические реакции расщепления органических веществ с выделением энергии и синтез новых молекул в организме. Набор ферментов в биологических системах раковых клеток, отличается от таковых в здоровых тканях. На этом основан принцип взаимодействия внутриклеточных ферментов и состава, описанного в публикации [60]. Меченное соединение в результате гидролиза ферментами организма осаждается на внешней поверхности раковых клеток. Эксперименты на животных показали, что на здоровых клетках вне опухолей приведённый состав практически не осаждается.

На рис. 1.9 представлена многостадийная схема получения и радиододирования этого состава.

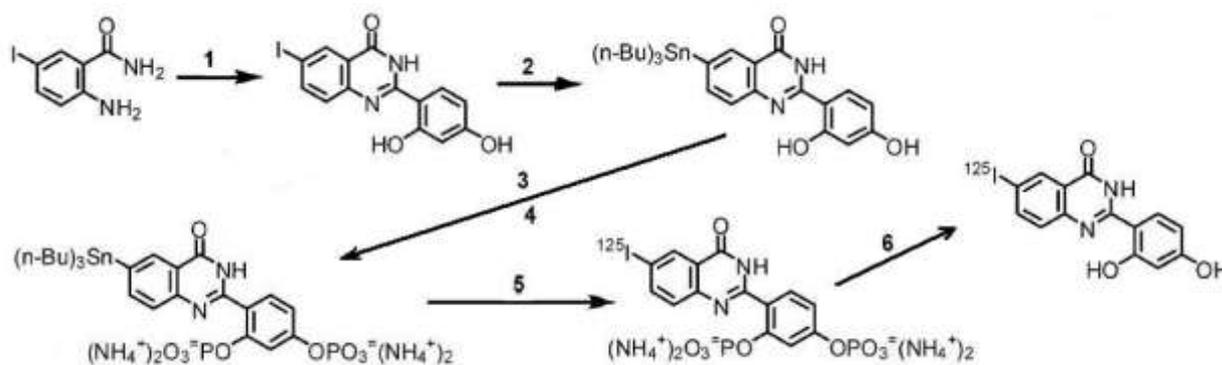


Рисунок 1.9 – 1) 2,4-дигидроксibenзальдегид, п-толуинсульфоновая кислота;

2) гекса-н-бутилдитин / палладий(0) / диоксан, встряхивание; 3) фосфорный оксихлорид / бензин / 0<sup>0</sup>C; 4) 28% водный гидроксид аммония; 5) Na<sup>125</sup>I / Йодоген;

6) PLAP – плацентарная щелочная фосфатаза

Очистку меченного 2-(2',4'-дифосфорилоксифенил) - 6-йодо - 4- (3H) - гуаназолинона проводят на колонке ZORBAX SB-C18 (5 мкм, 9,4 x 250 мм). В качестве элюентов используют 0,05 моль/л фосфатный буфер (pH = 2,5) и метанол; скорость потока 3 мл/мин; длина волны 254 нм. Радиохимический выход около 96 %, а радиохимическая чистота выше 98 %.

В работе [61] описано меченное радиоактивным йодом соединение, для диагностики заболеваний кожи на ранних стадиях – меланомы человека.

На рис. 1.10 схематически изображено введение йода-125 в молекулу аналога йодбензамида.

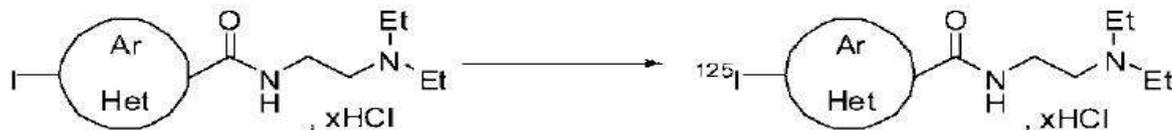


Рисунок 1.10 – Схема радиойодирования *n*-(2-диэтиламиноэтил)-4-йодобензамида, (где Ar или Het – нафталин, пиридин, индол, бензо[*b*-]фуран, бензо[*b*-]тиофен, имидазол[1,2-*a*-] пиридин, бензимидазол, хинолин, хинолон, изохинолин, хиноксалин, 1,6-нафтиридин)

Технология изотопного обмена заключается в следующем. Во флаконе растворяют аналог йодбензамида в цитратном буфере. В раствор вносят  $^{125}\text{I}$  в растворе NaOH и 0,5 % водный раствор  $\text{CuSO}_4$ . Реакционную смесь инкубируют во флаконе в течение 1 ч при 150 °C. Охладив раствор, его вводят для очистки от непрореагировавших примесей, в жидкостно-экстракционную колонку Extrelut. Радиохимический выход по этой методике составляет 70 %, а РХЧ продукта выше 97 %. Определение РХЧ проводят методом ТСХ. Элюент представляет собой смесь дихлорметана и этилового спирта в пропорции 97 : 3 объёмных %. Фармокинетические показатели описанных в работе составов, после проведения испытаний на экспериментальных животных, дают предпосылку к дальнейшим исследованиям.

Альтернативные способы введения радиоактивного йода в молекулу бензамида с использованием  $\text{Ti}(\text{TFA})_3$  и хлорамина-Т приводятся в работе [62].

В первом случае к раствору бензамида в тетрафторамина (0,25 мг в 100 мкл ТФА) добавляют 150 мкл раствора  $\text{Ti}(\text{TFA})_3$ . Через 20 мин, образовавшийся раствор комплекса таллия добавляют к сухому  $\text{Na}^{123}\text{I}$  (400-500 МБк). Реакционную смесь выдерживают в течение 15 мин и нейтрализуют 1 мл концентрированного аммиака. После чего раствор очищают методом твердофазной экстракции. Меченный состав смывают с патрона 1 мл EtOH,

высушивают в вакууме и растворяют в 500 мкл смеси ацетонитрил / 0,1 М ацетат аммония

(50/50 v/v). Далее раствор пропускают через колонку Alltech Alphabond (C18, 10 мкм, 300 x 7,5 мм). Устанавливают скорость прохождения раствора 2 мл/мин, а время его удержания 17 мин. Полученный раствор высушивают в вакууме и растворяют в физиологическом растворе для биологических испытаний.

В случае проведения мечения с применением хлорамина-Т, к раствору, состоящему из 0,25 мг триметилоловянной производной бензамида в 0,2 мл этилового спирта, добавляют щелочной раствор йода-123, с объёмной активностью 0,5 ГБк, 100 мкл окислителя хлорамина-Т (C=4,5 мМ) и 100 мкл HCl (C=1М). Смесь выдерживают в течение 5 мин при комнатной температуре. Затем в реакционный объём вносят 100 мкл Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>5</sub>, (C=260 мМ) и 100 мкл NaHCO<sub>3</sub>, (C=650 мМ). К образовавшемуся раствору добавляют 0,35 мл смеси ацетонитрил / ацетат аммония, с концентрацией 0,1 М в соотношении 70 : 30 объёмных % и пропускают через колонку Phenomenex Bondclone (C18, 10 мкм, 300 x 7,8 мм). Устанавливают скорость прохождения раствора 1,5 мл/мин, а время его удержания 13 мин. Схема реакций изображена на рис. 1.11.

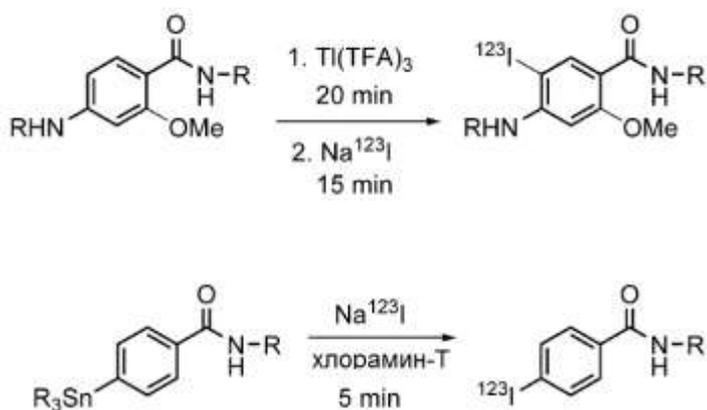


Рисунок 1.11 – Мечение радиоактивным йодом производных бензамида

В работе [63] описывается применение <sup>123</sup>I-2β-карбометокси-3β-(4-йодофенил) пропана для диагностики болезни Паркинсона и болезни Альцгеймера. В исследованиях было обследовано 185 пациентов и у 92 из них обнаружена болезнь Паркинсона.

В статье [51] описывается технология радиойодирования  $\beta$ -СИТ. В её основе лежит реакция электрофильного замещения в присутствии надуксусной кислоты. В реакционном флаконе смешивают 0,05 мг метилового эфира 3- $\beta$ -(4'-триметилстаннилфенил)-тропан-2- $\beta$ -карбоновой кислоты и 0,2 мл этанола. В полученный раствор вносят 100 мкл 6 М HCl, 1 мл  $^{123}\text{I}$  в щелочном растворе и 0,1 мл 2 % раствора перуксусной кислоты. Реакционную смесь инкубируют при комнатной температуре в течение 2 мин. Синтез останавливают, добавив 1 мг  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$ , растворённого в 0,1 мл  $\text{H}_2\text{O}$ . Очистку препарата производят методом высокоэффективной жидкостной хроматографии. В качестве элюата используют метанол. Элюент высушивают в вакууме и растворяют в требуемом объёме физиологического раствора.

В работе [64] описываются препараты на основе  $^{125}\text{I}$  для терапии рака лёгких. В основе этих препаратов содержатся фосфолипиды – сложные эфиры многоатомных спиртов и высших жирных эфиров следующего состава: 7-(*p*-йодофенил) гептил фосфохолин и 12-(*p*-йодофенил) додецил фосфохолин. Мечение этих эфиров проводят следующим образом: 5 мг модифицированного фосфохолина, вносят в реакционный флакон и запечатывают его. Через иглу добавляют 200 мкл оксациклопентана и 50 мкл  $^{125}\text{I}$  в NaOH и энергично встряхивают. После полного растворения сложного эфира растворитель выпаривают методом продувки реакционной смеси жидким азотом. Образовавшийся сухой остаток растворяют в толуоле. Далее флакон выдерживают в течение 2 ч при 160 °C. Затем в смесь вновь добавляют 200 мкл оксациклопентана. Реакционную смесь вносят в колонку, заполненную силикагелем-60. В качестве элюента так же применяется оксациклопентан, который в последствие удаляется жидким азотом. РХЧ меченного соединения оценивают методом ТСХ, применяя немаркированный состав в качестве раствора сравнения. Радиохимическая чистота составляла более 95 % для обоих составов [65].

В статье [66] приводятся исследования амилоидоза, как причины болезни Альцгеймера с помощью радиойодированных производных стирилпиридина.

На рис. 1.12 изображена схема получения этих составов.

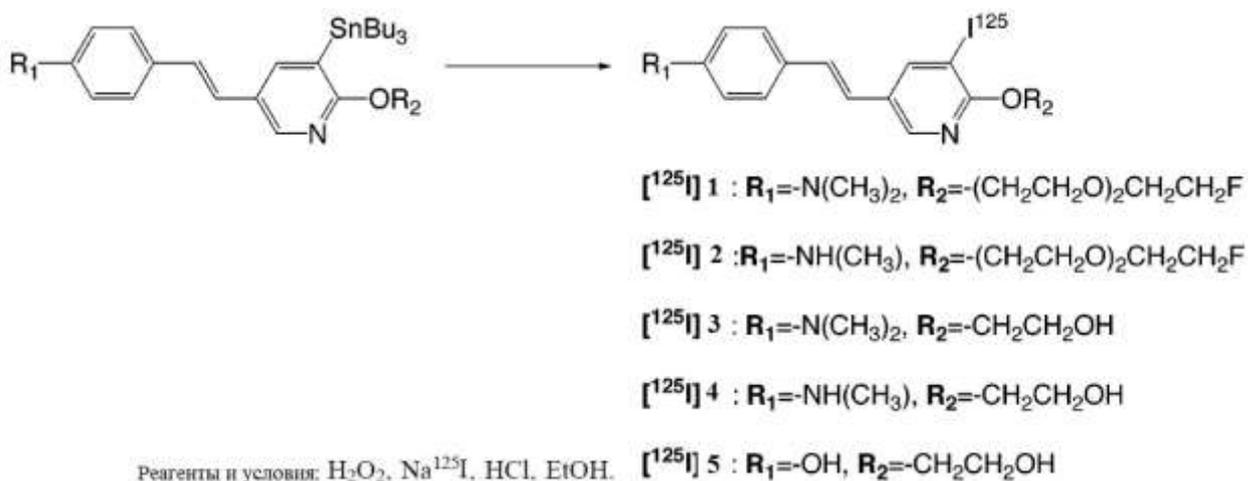


Рисунок 1.12 – Схема реакции мечения радиоактивным йодом аналогов стирилпиридина.

( $\text{Bu}_3$  –радикал, содержащий три бутиловых группы)

Процедуру введения йода в молекулу модифицированного стирилпиридина осуществляют посредством отрыва трибутилоловянных групп [67]. Согласно приведённой технологии, 0,05 мл 3 %  $\text{H}_2\text{O}_2$  вносят с помощью шприца в закупоренный флакон, содержащий смесь 0,05 мл трибутилолова в этаноле, 0,05 мл 1 н соляной кислоты и 0,05 мл щелочного раствора йода-125. Флакон встряхивают и через 10 мин в раствор вносят 0,1 мл гидросульфита натрия. Далее реакционную смесь нейтрализуют 1,5 мл бикарбоната натрия и проводят экстракцию этиловым эфиром уксусной кислоты, трижды промывая его объёмом в 1 мл. Элюат выпаривают до образования сухого остатка. После во флакон вносят 0,1 мл этилового спирта и проводят очистку методом высокоэффективной жидкостной хроматографии, применяя колонку Phenomenex Gemini с активированным C18. В качестве элюента применяют смесь ацетонитрила и формиата аммония, с концентрацией 1 мМ в соотношении 8 : 2 или 7 : 3 объёмных %. Устанавливают скорость прохождения раствора 1,0 мл/мин. Элюат вновь выпаривают до образования сухого остатка, растворяют в этиловом спирте, а готовый препарат замораживают и хранят при температуре  $-20\text{ }^\circ\text{C}$  до 6 недель для проведения экспериментальных исследований. Не за долго до введения в

хвостовую вену крысы рассчитанное количество РФЛП растворяют в сыворотке альбумина.

Авторы работы [68] предлагают использовать радиодированные производные стильбена для диагностики рассеянного склероза на ранних стадиях. При этом заболевании поражается миелиновая оболочка нервных волокон головного и спинного мозга, а стильбен, попадая в организм, может связываться.

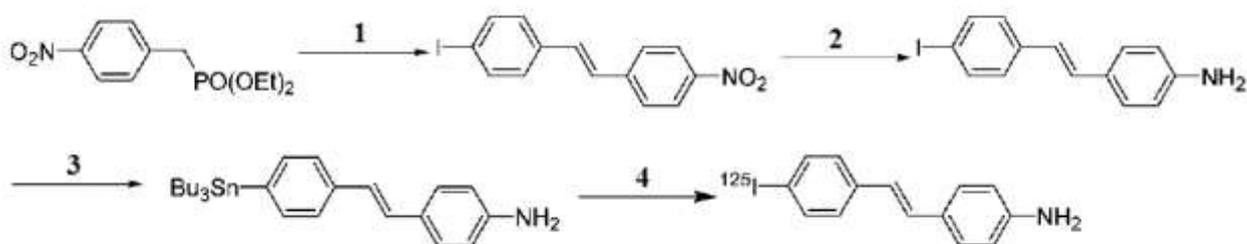


Рисунок 1.13 – Синтез и мечение производных стильбена

По представленной выше схеме, в пробирке смешивают модифицированный стильбен, 4-йодо-бензойный альдегид, растворённый в N,N-диметилформамиде и гидроксид натрия. После 2 часов инкубирования, в пробирку вносят хлорид олова, этанол и устанавливают в мешалку для перемешивания на 4 часа. На стадии 3 происходит реакция замещения йода-127 в молекуле производного стильбена на трибутилоловянную группу. Для этого в пробирку вносят тетраакс (трифенилфосфин) палладий и триэтиламин. Пробирку устанавливают в печь, нагревают до 80 °С и выдерживают в течение 24 часов. Для отщепления трибутилоловянной группы используют перекись водорода. Реакцию останавливают гидрокарбонатом натрия. После этого в пробирку вносят 3 мл этилового эфира уксусной кислоты. Растворители испаряют в токе жидкого азота, добавив в реакционную смесь сульфат натрия. Сухой остаток растворяют в ацетонитриле, и проводят очистку методом высокоэффективной жидкостной хроматографии, пропуская раствор через колонку с С-18. Устанавливают скорость прохождения раствора 1 мл/мин, а время удержания 20 мин. Прежде чем ввести препарат экспериментальным животным, раствор разбавляют 2 мл 0,9 % NaCl.

Добавляют также 2 мл раствора пропиленгликоля, 0,7 мл  $C_2H_5OH$  и 0,3 мл  $HCl$ , с концентрацией 0,3 моль/л.

Авторы публикации [69] предлагают использовать радиодобавленные синтетические йодвиниловые аминокислоты для диагностики злокачественных новообразований в головном мозге. Аминокислоты участвуют во всех биохимических процессах в организме. Этот факт делает их перспективными радиотрейсерами.

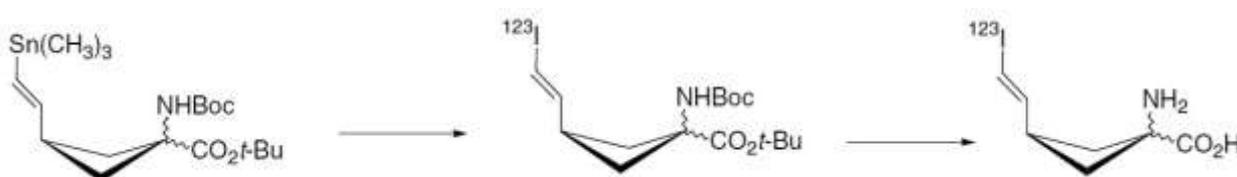


Рисунок 1.14 – Мечение синтетических йодвиниловых аминокислот

На рис. 1.14 изображена схема введения йода-123 в молекулу синтетической аминокислоты. На первой стадии проводят замену триметилстанильной группы на  $^{123}I$ . Для этого в пробирку, содержащую аминокислоту, вносят йод-123 в щелочном растворе и перекись водорода в качестве окислителя. На второй стадии добавляют тетрафторамин, дихлорометан и инкубируют смесь при температуре  $85\text{ }^{\circ}C$  в течение 1,5 ч [70]. Радиохимический выход получаемого препарата составляет порядка 40 %, а радиохимическая чистота 99 %.

### 1.5. Получение меченных $^*I$ производных глюкозы

В последние годы многие научно-исследовательские коллективы уделяют большое внимание синтезу новых диагностических  $\gamma$ -излучающих радиофармацевтических лекарственных препаратов, содержащих в своей основе производные глюкозы. В практике клинической ядерной медицины в основном используются составы, меченные позитрон-излучающими радионуклидами  $^{18}F$  и  $^{11}C$ . Например, РФЛП «2-фтор,  $^{18}F$ -2-дезоксид- $D$ -глюкоза» ( $^{18}F$ -ФДГ), содержащий фтор-18. Препарат применяют для раннего выявления

злокачественных новообразований, дифференциальной диагностики злокачественных опухолей, контроля эффективности проведённого специализированного лечения злокачественных опухолей, оценки жизнеспособности миокарда, диагностики эпилепсии, черепно-мозговой травмы, цереброваскулярных заболеваний и заболеваний головного мозга, связанных с изменением метаболизма.

В работе [71] описан аналог  $^{18}\text{F}$ -ФДГ – 6-дезоксид-6-йодо-D-глюкоза меченная йодом-125. Исходный компонент синтезируют отщеплением ацетильной функциональной группы от метоксида натрия 6-дезоксид-6-йод-1,2,3,4-тетра-О-ацетил-D-глюкопиранозы [72]. Методом Мэтью проводят изотопный обмен йода-127 в молекуле D-глюкопиранозы и йода-125 [71]. Предварительно готовят раствор 5 мг D-глюкопиранозы растворяют в 1 мл  $^{127}\text{I}$  (С=2 мкл/мл) в ацетоне. Затем во флакон вносят щелочной раствор йода-125 в 0,02 М гидроксиде натрия. Реакционную смесь помещают в сублимационный аппарат и выдерживают под вакуумом в течение 1 часа при температуре 105 °С для удаления ацетона. Охладив флакон, сухой остаток растворяют в 0,9 % NaCl. Для удаления несвязанного йода-125 раствор пропускают через колонку, наполненную анионообменной смолой AG1-X8, с диаметром пор от 200 до 400 мкм. Таким же образом можно пометить D-глюкопиранозу и йодом-123, ведь химия этих радионуклидов схожа.

Авторы публикации [73] провели мечение и испытание на биологический животный аналога  $^{18}\text{F}$ -ФДГ – 2-фтор,  $^{123}\text{I}$ -2-йодо-маннозы. Меченный аналог был устойчив в пробирке в течение суток, но в организме экспериментальных животных после введения наблюдали скорое отщепление йода-123. Авторы пришли к выводу, что для дальнейших испытаний этот состав не пригоден.

В работе [74] описана методика получения и биологические испытания меченных йодом-123 ацетатов D-глюкозы. Были исследованы два состава: 4,6-(R)-O-(2'-йодэтилиден) -  $\alpha$ ,  $\beta$ -D-глюкоза и 4,6- (R)-O-(4-йодбензилиден)-  $\alpha$ ,  $\beta$ -D-глюкоза. Сцинтиграммы мышей продемонстрировали слабое накопление в клетках меченных составов и быстрое выведение из тканей.

В статье [75] приводится описание биологических испытаний пригодности радиоiodированных аналогов  $^{18}\text{F}$ -ФДГ, в которых йод-127 находится в положении 3 и 4 (рис.1.15). К сожалению, ни одна из представленных форм не накопилась в нужной степени и не задержалась в организме экспериментальных животных.

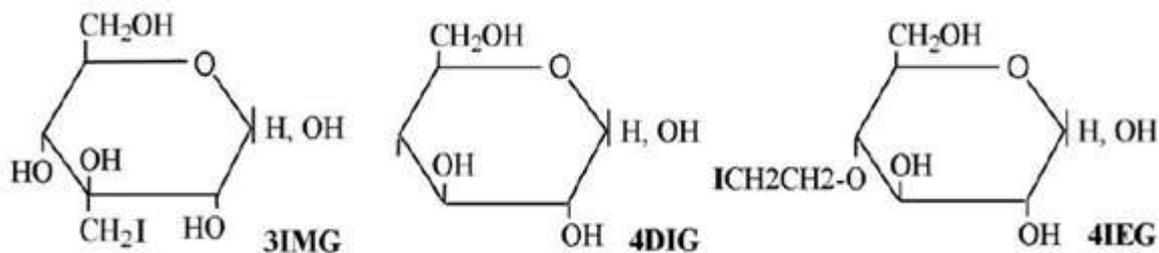


Рисунок 1.15 – Аналоги  $^{18}\text{F}$ -ФДГ с йодом-123 в 3 и 4 положении

В патенте [76] приводятся исследования снижения чувствительности тканей к действию инсулина млекопитающих с помощью аналога  $^{18}\text{F}$ -ФДГ с йодом-123 в положении 6. Сцинтиграммы мышей продемонстрировали большое накопление меченного аналога в печени в течение 5 мин после инъекции, далее наблюдалось быстрое выведение его из органа. Накопление в лёгких было сопоставимо с фоном. По результатам исследований можно сделать вывод о пригодности этого аналога не только для диагностики жизнедеятельности сердца, но и для выявления нарушений в других органах.

С начала 2000-х годов большое внимание научных коллективов, с точки зрения диагностики, уделяется исследованию поведения мембранного белка HER2/neu, относящегося к семейству рецепторов эпидермального фактора роста EGFR/ErbB, кодируемого геном человека ERBB2.

Большой научный и практический интерес представляет получение меченных радионуклидами антител. Контроль за поведением антител в организме может предоставить важную информацию в процессе исследований во время клинических испытаний и, с появлением персонализированной медицины, в ежедневной клинической практике, поскольку существующие методы отображения, такие как ОФЭКТ И ПЭТ, позволяют визуализировать и определять количественное распределение радиоактивности в организме неинвазивными процедурами. Меченные радиоизотопом антитела могут использоваться во время

доклинических исследований для определения фармакокинетики, для обнаружения и оценки реакции на лечение, ускоряя, тем самым, процесс создания радиофармацевтического лекарственного препарата. Кроме того, меченные радиоактивным изотопом антитела могут использоваться для диагностики пациентов, имеющих опухоли, специфичные к конкретным антигенам, и могут иметь преимущества для направленной (таргетной) терапии [77].

Онкоген HER2 (ERBB2/NEU) был идентифицирован в середине 1980-х гг. посредством различных экспериментальных подходов, в частности, как гомолог рецептора эпидермального фактора роста (Human Epidermal growth factor Receptor 2 – HER2), второй гомолог вирусного онкогена *erbB* (ERBB2), а также онкоген нейроглиобластомы у крыс (отсюда и обозначение *neu*). Все представители (HER1, HER2, HER3, HER4) семейства EGFR играют большую роль в нормальном развитии и дифференцировке клеток. Стимуляция этого рецептора приводит к запуску транскрипционных механизмов, что ускоряет пролиферацию и рост клеток [78]. Амплификация или повышенная экспрессия гена этого белка играет важную роль в патогенезе и прогрессировании определённых агрессивных типов рака молочной железы, является важным биомаркером и терапевтической мишенью этого вида рака, где она выявляется в 25 – 30 % случаев [79]. При этом в 90 – 95 % случаев гиперэкспрессия является прямым результатом амплификации гена *c-erbB-2* [80].

### 1.6. Выводы по главе 1

1. В коммерческих целях для применения в медицине йод-123 получают с помощью протонов из газовых мишеней на основе  $^{124}\text{Xe}$ , твердотельных на основе  $^{124}\text{Te}$  и  $^{127}\text{I}$ , а также других исходных компонентов. Прямые реакции получения йода-123 могут быть реализованы на циклотронах путём облучения мишеней на основе обогащённых изотопов теллура-122 и 123. Так реакция (p,n) на мишени из  $^{123}\text{Te}$  требует использования ускорителей с относительно высокой энергией протонов. Она достаточно эффективна и позволяет получать до 13 ГБк йода-123 за один цикл облучения. Вместе с тем, поскольку содержание изотопа  $^{123}\text{Te}$  в

естественной смеси составляет всего 0,89 %, это обстоятельство делает метод достаточно дорогостоящим. Реакция  $^{122}\text{Te}(d,n)^{123}\text{I}$ , обеспечивающая реальный выход целевого радионуклида на уровне 18,5 МБк/мкА·ч при теоретическом выходе 40,7 МБк/мкА·ч ( $E_d=12,7$  МэВ), может быть реализована на циклотронах средней мощности, однако технологии его получения и выделения из мишени не достаточно отработаны.

2. Развитие в России производств йода-123 и лабораторий синтеза высокоинформативных РФЛП на его основе, сдерживается отсутствием стандартизованных методик производства и контроля качества этих препаратов. С учётом небольшого периода полураспада  $^{123}\text{I}$  (13,3 ч), для создания и использования препаратов на его основе с целью регионального обеспечения клиник необходима разработка экспрессных методик синтеза РФЛП.

3. Одним из главных достоинств  $^{123}\text{I}$  и РФЛП на его основе является то, что после обнаружения какого-либо заболевания в ходе диагностики можно провести терапию, используя подобные по структуре и свойствам РФЛП, меченные  $^{125}\text{I}$  или  $^{131}\text{I}$ . В качестве примера способ, когда, после обнаружения метастаз с использованием «МИБГ,  $^{123}\text{I}$ », в эти области затем вводят «МИБГ,  $^{131}\text{I}$ » для радионуклидной терапии и он избирательно накапливается в них [2, 4].

4. Ввиду большой стоимости процедуры диагностики обнаружения злокачественных новообразований на ранних стадиях развития посредством позитронно-эмиссионных томографов с применением короткоживущих радионуклидов, большой практический интерес представляет разработка технологий получения более доступных для отечественной ядерной медицины аналогичных радиофармацевтических лекарственных препаратов и биологически активных субстанций, меченных йодом-123. Применение такого рода лекарственных средств позволит анализировать процессы обмена веществ не только в молекулах, но и в клетках, а также получать информацию по уникальности и достоверности не уступающую ПЭТ – исследованиям методом

ОФЭКТ с использованием, широко распространенных в России и мире гамма-камер.

5. За последние годы в мире разработано достаточно много высокоинформативных радиофармацевтических лекарственных препаратов на основе йода-123. Наиболее распространённые из них приведены в таблице 1.2.

Таблица 1.2 – Меченные  $^{123}\text{I}$  радиофармацевтические лекарственные препараты для клинического использования

<b>Меченный йодом РФЛП</b>	<b>Медико-биологическое применение</b>
Натрия йодид, $^{123}\text{I}$	Сканирование и сцинтиграфия щитовидной железы
Орто-йодогиппурат, $^{123}\text{I}$	Выявление нарушений функции почек
IBZM йодобензамид, $^{123}\text{I}$	Сцинтиграфия меланомы [81]
Iomezenil, $^{123}\text{I}$	Центральные бензодиазепиновые рецепторы
$\beta$ -ЦИТ, $^{123}\text{I}$	Транспортеры допамина
Йодфенил-триметил-пентадекановая кислота, $^{123}\text{I}$ (Йодофен, $^{123}\text{I}$ )	Метаболизм миокардиальной свободной жирной кислоты
$^{123}\text{I}$ -йодо- $\alpha$ -метилтирозин	Мозговая транспортировка аминокислот
Метайодбензилгуанидин, $^{123}\text{I}$ (МИБГ, $^{123}\text{I}$ )	Визуализация симпатической нервной системы, оценка состояния адренергических нейрорецепторов

Из числа, приведённых в таблице РФЛП, возможностям малых и средних циклотронов и наибольший практический интерес, с точки зрения клинического применения и доступности исходных субстанций, являются Натрия йодид,  $^{123}\text{I}$ , Орто-йодогиппурат,  $^{123}\text{I}$ , Йодофен,  $^{123}\text{I}$  и МИБГ,  $^{123}\text{I}$ . Разработке технологий получения этих РФЛП на циклотроне Р-7М и посвящена настоящая работа.

## ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

В главе перечислены основные химические вещества, материалы и оборудование, которое применялось для проведения данного исследования. Приводится их характеристика, квалификация и общепринятый стандарт. Также представлены методики приготовления исходных компонентов и растворов, использовавшихся для синтеза разрабатываемых радиофармацевтических лекарственных препаратов на основе йода-123, предложена методика определения технологического выхода  $^{123}\text{I}$  из теллуровой мишени и методика обработки статистических данных.

### 2.1. Характеристики используемых веществ, материалов и оборудования

В процессе проведения экспериментальных исследований в рамках данной работы применялись различные химические вещества и материалы. Список основных веществ и материалов приведён в таблице 2.1.

Таблица 2.1 – Характеристики используемых веществ и материалов

№ п/п	Наименование	ГОСТ, ТУ	Квалификация или сортность
1	2	3	4
1	Натрия гидроксид	ГОСТ 4328-77	ХЧ
2	Аммоний серноокислый	ГОСТ 3769-78	ХЧ
3	Раствор натрия хлорида 0,9 % для инъекций	ФС 42-2572-95	Фарм.
4	Спирт этиловый	ГОСТ Р-51-652- 2000	«Высшей очистки», 96 %
5	Аскорбиновая кислота	ФСП 42-3268-08	Ч

6	Медь (II) азотнокислая трехводная	ТУ 6-09-3757-82	Ч
7	Медь (I) хлористая	ГОСТ 4164-79	Ч
8	Натрий фосфорнокислый двузамещенный	ТУ 6-09-01-584-79	Ч
9	Этилендиаминтетрауксусная кислота	ТУ 6-09-11-1721-83	ОСЧ
10	Кислота соляная	ГОСТ 3118-77	ХЧ
11	О-йодгиппуровая кислота	ТУ-6-09-05-524-93	ЧДА
12	М-йодбензилгуанидин	ТУ 2410-002-02069303-2014	ХЧ
13	15(п-йодфенил)-3-метилпентадекановая кислота	ТУ 931640-006-00210234-99	ХЧ
14	Оксид теллура-122	АО СХК	ХЧ не < 99,5%
15	Оксид алюминия, Al <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	ГОСТ 8136-85	ХЧ
16	Вода для инъекций	ФС 42-2620-97	Фарм.
18	Платина, диск Ø 24 мм, 0,4 мм	ГОСТ 24718-2014	ПЛ 99,93
19	Флаконы стеклянные	ТУ 9461-025-80007803-2007	ФО-10-НС-1А
20	Пробки резиновые медицинские	ТУ 9398-001-44111344-2005	Тип 1-1
21	Алюминиевые колпачки для укупорки лекарственных средств	ГОСТ 51314-99	Тип К 2-20

Для определения состава и свойств РФЛП, изготовленных на основе представленных реагентов, использовались стандартные методики, приведённые

в соответствующих Фармакопейных статьях или же оригинальные методики, разработанные в настоящей работе. Препараты контролировались по следующим основным показателям качества: радиохимической чистоте, рН, содержанию активных и неактивных химических примесей, качественному и количественному составу введённых при синтезе веществ (субстанций), стерильности, апиrogenности и др.

В таблице 2.2 приведён список использованных аналитических и метрологических приборов, радиометрического оборудования, лабораторных установок и приборов.

Таблица 2.2 – Радиометрическое и аналитическое оборудование

№ п/п	Наименование	Страна, фирма	Примечание
1	2	3	4
1	Хроматограф жидкостный «Стайер» (изократический)	Россия, «Амплитуда»	С рефрактометрическим детектором
2	Проточное гамма-детектирующее устройство к жидкостному хроматографу БДЖС-01А «ГАМЛЕТ»	Россия, «Амплитуда»	Диапазоны 10 кБк ÷ 50 МБк
3	Спектрофотометр СПЕКС ССП-310	Россия, Спектроскопические системы	Диапазон спектра 320 – 1100 нм
4	Эмиссионный спектрометр параллельного действия	Япония, Shimadzu ICPE-9000	Диапазон длин волн 167-800 нм
5	Гамма-спектрометр	США, «Канберра»	Диапазон 50 – 3000 кэВ
6	Сигнализатор загрязненности рук «УИМ-3А» с гамма-блоком	Россия, «Амплитуда»	Диапазон 20 ÷ 1000 кэВ
7	Дозиметр гамма-излучения ДКГ-РМ1621А	Россия, Доза	Диапазон 0,1 мкЗв/ч – 1 Зв/ч
8	Дозиметр гамма-излучения ДРГЗ-03	Россия, Доза	Диапазон 0 мкР/с – 1000 мкР/с

9	Радиометр РИС-А1, «Дозкалибратор»	Россия, «Амплитуда»	Диапазон $2,0 \times 10^6 \div 1,85 \times 10^{10}$ Бк
10	Автоматический титратор Titration Excellence T50	Швейцария, Mettler Toledo	Диапазон $\pm 2000$ мВ Разрешение 0,1 мВ
11	Насос перистальтический LOIP LS-301	Россия, ЛОИП	Диапазон 0,1 – 200 об/мин
12	Шкаф сушильный ШС-80- 01	Россия, Смоленское СКТБ СПУ	Диапазон 50 – 200 °С
13	Комплект оборудования для автоматической мойки и дезинфекции лабораторного стекла – дезинфектор G 7883CD	Швейцария, Miele	Соответствие нормам VDE VDE-EMV DVGW IP X1
14	Стерилизатор паровой ГК-10-01	Россия, ТЗМОИ	Объем камеры: 10 л
15	Ультрафиолетовый облучатель УФО-25	Россия, Ленхром	Диапазон спектра 250 – 300 нм
16	Таймер и секундомер RST TS04167	Швеция, RST Sweden	Прямой и обратный отсчёт 99 ч. 59 м. 59 с.
17	Ванна ультразвуковая УЗВ-1,3 ТТА	Россия, Сапфир	Объем 1,3 л
18	Вытяжной шкаф для работы с РФЛП ШВР-200- 01А	Россия, «Амплитуда»	Толщина свинцовой защиты рабочей камеры 10 – 50 мм
19	Весы лабораторные электронные ЛВ 210-А	Россия, Сартогосм	Диапазон 10 мг – 210 г
20	Ламинарный бокс ЛРБ- 02А-01-0-1-1-20/10	Россия, «Амплитуда»	Класс чистоты воздуха А в соответствии с ГОСТ Р52249 (GMP)

## **2.2. Методики приготовления исходных компонентов и растворов**

### **2.2.1 Приготовление раствора меди (I) хлористой**

Навеску 1 мг  $\text{CuCl}$  растворяют в 4-5 каплях концентрированной соляной кислоты (ГОСТ 3118-77) и вносят в мерную колбу на 100 мл. Объем раствора доводят до метки водой для инъекций (ФС 42-2620-97).

### **2.2.2 Приготовление 0,4 М раствора NaOH**

Навеску 0,8 г NaOH вносят в мерную колбу на 50 мл и растворяют в 30 мл воды для инъекций, после растворения объем раствора доводят водой для инъекций до метки.

### **2.2.3 Приготовление раствора о-йодгиппурата**

Навеску 36 мг о-йодгиппурата растворяют в 6,0 мл раствора меди (I) хлористой с концентрацией 10 мг/л. Доводят величину pH до 4,5 путём добавления по каплям 0,4 М раствора NaOH (порядка 10 капель).

### **2.2.4 Приготовление раствора КИТ В**

В мерную колбу на 100 мл вносят навески: NaOH в количестве 0,9 г;  $\text{Na}_2\text{HPO}_4$  - 0,392 г;  $\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_8$  - 0,068 г. Полученную смесь растворяют в 40 мл физиологического раствора натрия хлорида и после растворения объем раствора доводят до метки водой для инъекций.

### **2.2.5 Приготовление 0,01 М раствора NaOH**

В мерную колбу на 50 мл вносят 20 мг гидроксида натрия и растворяют в 40 мл воды для инъекций, после растворения объем раствора доводят до метки водой той же квалификации.

### **2.2.6 Приготовление раствора мета-йодбензилгуанидин сульфата с концентрацией 10 мг/мл**

Навеску 2 мг МИБГ растворяют в 0,2 мл воды для инъекций.

Либо 10 мг МИБГ растворяют в 1 мл воды для инъекций, а после отбирают 0,2 мл полученного раствора для проведения реакции.

### **2.2.7 Приготовление раствора аммония сульфата $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$**

Навеску 5 г аммония сульфата вносят в мерную колбу на 50 мл и растворяют в 40 мл воды для инъекций, после растворения объём раствора доводят до метки водой для инъекций.

### **2.2.8 Приготовление 2М раствора $\text{NH}_4\text{OH}$**

14,3 мл  $\text{NH}_4\text{OH}$  ( $C=14,0$  М) вносят в колбу на 100 мл и после растворения объём раствора доводят до метки водой для инъекций.

### **2.2.9 Приготовление 1М раствора $\text{NH}_4\text{NO}_3$**

Навеску 8 г вносят в колбу на 100 мл, содержащую 30 мл воды для инъекций. После растворения объём доводят водой для инъекций до метки.

### **2.2.10 Приготовление раствора $\text{Cu}(\text{NO}_3)_2 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$**

Навеску нитрата меди (II) массой 15 мг вносят во флакон объёмом 10 мл и растворяют в 2 мл этанола.

### **2.2.11 Приготовление 0,1 М раствора $\text{NaOH}$**

Навеску 200 мг гидроксида натрия вносят в мерную колбу на 50 мл и растворяют в 40 мл этанола, после растворения объём доводят спиртом до метки.

### **2.2.12 Приготовление раствора смеси 15-(п-йодфенил)-3-метилпентадекановой и аскорбиновой кислот**

Навеску 2,5 мг 15-(п-йодфенил)-3-метилпентадекановой кислоты помещают в 10 мл флакон. В этот же флакон помещают навеску 5 мг аскорбиновой кислоты. Полученную смесь растворяют в 0,5 мл этилового спирта.

### **2.2.13 Приготовление спиртовых растворов различной концентрации**

В 10 мл флакон с помощью микродозатора с насадкой 1 мл вводят 5 мл этилового спирта. Таким же способом в этот же флакон добавляют 5 мл воды для инъекций, получая 50 % раствор спирта. В другой 10 мл флакон с помощью микродозатора с насадкой 1 мл вносят 8 мл этилового спирта. Таким же способом в этот же флакон вводят 2 мл воды для инъекций, получая 80 % раствор спирта.

### 2.2.14 Методика приготовления DARPin9\_29

Для наработки DARPin9\_29 методом автоиндукции свежевывращенные трансформанты (из расчёта 1 колония на 1 мл среды) инокулировали в автоиндукционную селективную культуральную среду А (2 мМ MgSO<sub>4</sub>, 2 мМ MgCl<sub>2</sub>, 5 мМ KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>, 45 мМ K<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>, 100 мМ NaCl, 1 % дрожжевого экстракта, 25 % глицерина, 2,5 % глюкозы, 10 % лактозы, 2 % триптона, 0,1 г/л ампициллина) и инкубировали при температуре 13, 25 или 37 °С с интенсивной аэрацией (160 - 180 об/мин) на шейкере-термостате до достижения оптического поглощения A<sub>600</sub> = 10 - 12, осаждали центрифугированием. Бактерии лизировали лизоцимом. Полученные образцы анализировали с помощью электрофореза в полиакриламидном геле.

При оптимальной для бактериальной культуры температуре 37 °С и при её пониженных значениях 13 и 25 °С наблюдается выход целевого белка 45 мг на 1 л культуральной среды, который, практически, не зависит от температуры и способа индукции.

Исходя из полученных данных, оптимальным вариантом культивирования и индукции штамма-продуцента адресных молекул DARPin9\_29 является их культивирование при 25 °С при интенсивной аэрации (160 - 180 об/мин) в автоиндукционной среде, содержащей 10 % лактозу, которая вносится изначально в среду для культивирования в смеси с 2,5 % глюкозой и 25 % глицерином, до оптического поглощения A<sub>600</sub> = 10 - 12.

### 2.3. Методика приготовления мишени из обогащённого оксида теллура,



Для проведения на циклотроне реакции  $^{122}\text{Te}(d,n)^{123}\text{I}$  в качестве мишенного материала используется оксид теллура  $^{122}\text{TeO}_2$ . Реакция реализуется на дейтронах с энергией 10 - 14 МэВ. В качестве материала подложки применяется пластина из листовой пластины с углублением в центре. Подробная методика приготовления мишени приведена в экспериментальной части работы.

## 2.4. Методика измерения активности облучённой мишени

Общая схема измерения активности облучённой теллуровой мишени представлена на рис. 2.1. Здесь М – мишень, Д – полупроводниковый Ge(Li) - детектор  $\gamma$ -излучения, ПУ – предусилитель, У – усилитель, АИ – анализатор импульсов, ПК – компьютер, ГИ – генератор импульсов.

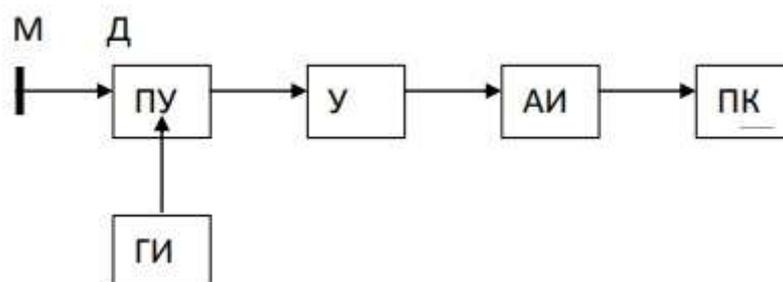


Рис. 2.1 – Схема измерения активности облучённой мишени

Для проведения измерений облученную мишень устанавливают в зависимости от наведённой активности на расстоянии 7 - 10 см от детектора и проводят измерения в течение 30 сек.

## 2.5. Методика определения технологического выхода йода-123 из теллуровой мишени при его термодистилляции

Выделение йода-123 из облучённых дейтронами мишеней обогащённого  $^{122}\text{TeO}_2$  проводили дистилляцией его в газообразном виде в 0,01 М водный раствор гидроксида натрия при температуре 700 °С. Схема экспериментальной установки представлена в III главе диссертации, раздел 3.1. В общем случае, величина потерь радионуклида при указанном способе выделения зависит от конструкции и материала газотранспортной коммуникации и температурного режима транспортировки йода-123 от мишени до поглощающего раствора. Все перечисленные факторы влияют на величину сорбции йода-123 на стенках системы, что может привести к его потерям и снижению химического выхода. В связи с этим, оценку общего выхода радионуклида из мишени проводили по

разнице её активности до и после проведения дистилляции йода-123 с последующим определением активности йода-123 в приёмном растворе. В результате сравнения этих данных определяли технологические потери йода-123, оставшегося на стенках камеры [82]. Полученные результаты позволяют количественно анализировать степень выделения йода-123 из мишени при различных параметрах его термодистилляции и на этом основании сделать выбор оптимального технологического режима.

## 2.6. Методики радиометрического анализа

### 2.6.1 Определение объёмной активности йода-123

Для анализа объёмной активности  $^{123}\text{I}$  в приёмном растворе после термодистилляции и измерения объёмной активности радиойодированных препаратов использовали следующую методику. Из растворов синтезированных РФЛП шприцевым дозатором на 5 мкл отбирали 5 проб на так называемые «пяточки» из фильтровальной бумаги диаметром 15 мм и запечатывали клейкой лентой. Определение объёмной активности образцов проводили по статье «Радиофармацевтические препараты» ГФ XIII [83] на гамма-спектрометре с Ge(Li) детектором. На этом же детекторе проводили измерение активности образцового источника  $^{152}\text{Eu}$  из стандартного набора ОСГИ. Для расчёта объёмной активности йода-123 ( $A$ ) использовали формулу 2.2.

$$A = A_0 \cdot \frac{l_0 P_0}{l P} \cdot \frac{S}{S_0} \cdot \frac{1}{V}, \quad (2.2.)$$

где  $A_0$  – измеренная активность  $^{152}\text{Eu}$ , Бк;

$S$  и  $S_0$  – площади измеряемых пиков в спектрах препарата и образцового источника с энергиями  $E=159$  кэВ и  $E_0=122$  кэВ;

$l_0=3,2 \cdot 10^{-2}$  и  $l=3,4 \cdot 10^{-2}$  – коэффициенты эффективности регистрации гамма-квантов с энергиями  $E$  и  $E_0$ , соответственно;

$P=88,8$  % и  $P_0=28,3$  % – выходы гамма-квантов  $^{123}\text{I}$  и  $^{152}\text{Eu}$ ;

$V$  – объём пробы препарата, взятой для измерения, мл.

Расчёт среднего значения активности йода-123 в 5 пробах препарата (Бк/мл) проводили при условии, что доверительная вероятность 0,95, а доверительный интервал  $\pm 1$ .

Величину радиохимического выхода (РХВ) меченного целевого продукта определяли из соотношения активности полученного РФЛП к введённой активности сублимата, используемого для его приготовления.

### 2.6.2 Определение радионуклидных примесей в РФЛП

Количество радионуклидных примесей в составе приготовленных РФЛП выражают процентным отношением их активности к активности основного радионуклида  $^{123}\text{I}$  на определённую дату и время изготовления. Для определения радионуклидных примесей, образующихся в теллуровой мишени по конкурирующим реакциям, а также в результате активации примесных элементов, присутствующих в исходном материале, проводился сравнительный анализ гамма-спектров измеренных проб. С этой целью проводили измерение площадей пиков полного поглощения основного и примесных радионуклидов для последующего сравнения с площадями пиков образцовых источников из набора ОСГИ ( $^{137}\text{Cs}$  или  $^{57}\text{Co}$ ). Для проведения расчёта активностей примесей использовали уравнение (2.2.). Для большинства радионуклидов величины выходов  $\gamma$ -квантов ( $P$ ,  $P_0$ ) приведены в справочной литературе, например, в [84, 85].

Радионуклидную чистоту (РНЧ) препарата оценивали, как отношение активности примеси (или суммы активностей примесей) к активности основного радионуклида, выраженное в %.

### 2.6.3 Определение радиохимических примесей

Радиохимическая чистота (РХЧ) является одним из основных показателей качества РФЛП, влияющих на фармакокинетику препарата и его диагностическую эффективность. Величина РХЧ определяется величиной отношения активности

радионуклида, который присутствует в препарате в устойчивой химической форме основного вещества, к общей активности этого радионуклида в этом препарате, выраженного в процентах.

В общем случае, примесный радиоiod может присутствовать в препаратах в следующих химических формах: в виде атомарного, не связанного йода, в виде йодит- и/или йодат-ионов, а также в виде соединений с продуктами разложения используемых субстанций. Поэтому в каждом конкретном случае оценка радиохимической чистоты РФЛП того или иного состава осуществлялась с учётом особенностей их синтеза.

В работе проведены исследования по определению РХЧ пяти меченных  $^{123}\text{I}$  радиофармацевтических лекарственных препаратов: «Натрия йодид,  $^{123}\text{I}$ »; «О-йодгиппурат,  $^{123}\text{I}$ »; М-йодбензилгуанидин,  $^{123}\text{I}$  («МИБГ,  $^{123}\text{I}$ »); 15(*p*-йодфенил)-3-метилпентадекановая кислота,  $^{123}\text{I}$  («Йодофен,  $^{123}\text{I}$ »); Рекомбинантные адресные молекулы DARPin9\_29.

#### РФЛП «Натрия йодид, $^{123}\text{I}$ » и «О-йодгиппурат, $^{123}\text{I}$ ».

Основными радиохимическими примесями в РФЛП «Натрия йодид,  $^{123}\text{I}$ » являются не связанный с основной субстанцией атомарный йод и йодат-ионы. Для оценки РХЧ препарата была использована стандартная методика [86] – электрофорез на бумаге при градиенте потенциала 15 В/см в течение 45 мин в электролите, содержащем охлажденный льдом раствор тетрабората натрия. Указанные радиохимические примеси определяли также и в препарате «О-йодгиппурат,  $^{123}\text{I}$ » методом нисходящей хроматографии на бумаге [87]. В качестве раствора для хроматографирования использовали смесь: бензол: уксусная кислота: вода ÷ 2:2:1. Для выявления местоположения пятна аминоксислот хроматограмму после высушивания обрабатывали 4 % раствором п-диметиламинобензальдегида в уксусном ангидриде и выдерживали в сушильном шкафу при температуре 120-140 °С в течение 5 мин. Появление на хроматограмме пятна оранжевого цвета с  $R_f = 0,35 \pm 0,05$  сигнализировало о наличии аминоксислот в составе РФЛП.

### *Примечания.*

1. Для приготовления хроматографической смеси использовали следующие компоненты: бензол, объемом 50 мл, уксусная кислота, объемом 50 мл и дистиллированная вода, объемом 25 мл. Хроматографическую смесь встряхивали в делительной воронке вместимостью 250 мл в течение 5 мин с последующим разделением фаз. Для насыщения хроматографической камеры использовали смесь нижнего слоя с 10 мл верхнего. При этом внутреннюю поверхность камеры перед обработкой подготовленной смесью предварительно выкладывали на 3/4 фильтровальной бумагой, оставляя «окно» шириной 30 – 50 мм. Остаток верхнего слоя смеси выливали на дно камеры. Подготовку камеры проводили не менее чем за 12 ч.

2. Для приготовления 4,0 % раствора п-диметиламинобензальдегида в уксусном ангидриде 4,0 г п-диметиламинобензальдегида растворяли в 96 мл уксусного ангидрида.

### РФЛП «М-йодбензилгуанидин, $^{123}\text{I}$ ».

Для определения РХЧ препарата «М-йодбензилгуанидин,  $^{123}\text{I}$ » использовали метод тонкослойной хроматографии и метод радиометрии.

На полоску пластины с тонким слоем силикагеля «Silufol UV-254» размером 15 x 150 мм, отступив от одного из краев на 25 мм (линия старта), наносили 5 мкл препарата. После высушивания пятна на воздухе полоску вносили в предварительно подготовленную хроматографическую камеру и проводили хроматографирование восходящим методом в течение 25 мин, используя в качестве растворителя смесь: метанол : 2 М раствор аммония гидрата : 1 М раствор аммония нитрата в соотношении ÷ 13,5:1:0,5 объемных процентов. В указанном режиме хроматографирования  $R_f$  м-йодбензилгуанидина сульфата составляет  $0,37 \pm 0,05$ . По завершению указанного времени хроматографическую пластинку высушивали на воздухе и обклеивали с двух сторон липкой лентой (ГОСТ 20477-86). Количественное распределение активности на отдельных

участках хроматограммы устанавливали методом радиометрии. Радиохимическая чистота полученного препарата должна быть не менее 95%.

***Примечания.***

Раствор для проведения хроматографирования приготавливали смешиванием 13,5 мл метанола, 1 мл 2 М раствора аммония гидрата и 0,5 мл 1 М раствора аммония нитрата. Камеру для хроматографирования использовали без предварительного насыщения.

РФЛП «15(р-йодфенил)-3-метилпентадекановая кислота,  $^{123}\text{I}$ ».

Радиохимическую чистоту препарата определяли следующим образом. 0,005 мл синтезированного препарата наносили на полоску силикагеля «Silufol UV-254» размером 15 x 150 мм, отступив от одного из краев на 15 мм (линия старта). Параллельно готовили аналогичным образом другую пластину, нанеся на неё 0,005 мл спиртового раствора ИФМПК ( $C=4,0$  мг/мл). После того как пятна на пластинах высохли, пластины помещали в предварительно подготовленную камеру. Методом восходящей хроматографии определяли местоположение пятна раствора свидетеля и пятна РФЛП «Йодофен,  $^{123}\text{I}$ ». При длине волны 254 нм в ультрафиолетовом свете  $R_f$  15(р-йодфенил)-3-метилпентадекановой кислоты составляет  $0,65 \pm 0,05$ .

***Примечания.***

В качестве растворителя для хроматографирования использовали смесь хлороформ – 96 % спирт – уксусная кислота в соотношении 9 : 0,5 : 0,5. Камеру для хроматографии изнутри обкладывали фильтровальной бумагой и вносили в неё 20 мл хроматографической смеси для предварительного насыщения парами растворителя в течение часа. Результаты определения РХЧ синтезированного препарата приведены в оригинальной части.

### РФЛП DARPin9\_29.

Определение РХЧ препарата «DARPin9\_29,  $^{123}\text{I}$ », проводили методом тонкослойной хроматографии и методом радиометрии. 0,0025 мл синтезированного препарата наносили на полоску iTLC-бумаги размером 15 x 150 мм, отступив от одного из краев 10 мм (линия старта). После того как пятно на пластине высохло, её помещали в предварительно подготовленную камеру. Методом восходящей хроматографии в течение 5 мин определяли местоположение пятна. При таком режиме хроматографирования меченный DARPin9\_29 остаётся на старте, а несвязанный йод-123 двигается с фронтом. По завершению указанного времени хроматографическую пластинку высушивали на воздухе и обклеивали с двух сторон липкой лентой (ГОСТ 20477-86). Количественное распределение активности на отдельных участках хроматограммы устанавливали радиометрическим методом. Радиохимическая чистота препарата составила более 95 %.

#### ***Примечания.***

Раствор для проведения хроматографирования приготавливали смешиванием 4 мл воды дистиллированной и 1 мл ацетона. Камеру для хроматографирования использовали без предварительного насыщения.

### **2.7. Определение химических примесей**

Все синтезированные препараты в обязательном порядке проверяли на содержание примесей химических элементов, таких как: Al, Ba, Be, Bi, Fe, Cd, As, Mn, Cu, Mo, Ni, Sn, Hg, Pb, Sb, Te, Zn и Cr.

Определение неактивных примесей в РФЛП и продуктах синтеза проводили с помощью эмиссионного спектрального анализа с использованием эмиссионного спектрометра Shimadzu ICPE-9000. В анализе использовали стандартные методики, приведённые в статье «Определение примесей химических элементов в радиофармацевтических лекарственных препаратах» [83]. Согласно действующим нормативным требованиям содержание неактивных

примесей в препаратах, как правило, не должно находиться выше пределов их обнаружения. Эти величины указаны в статье [83].

## **2.8. Методики проведения микробиологических испытаний**

### **2.8.1 Определение содержания бактериальных эндотоксинов**

Содержание бактериальных эндотоксинов в РФЛП определяли при помощи ЛАЛ-реактива, представляющего собой лизат клеток крови (амебоцитов) мечехвоста («*Limulus polyphemus*»). В результате ферментативной реакции происходит изменение реакционной смеси, пропорциональное концентрации эндотоксина. Методика описана в ОФС 1.2.4.0006.15 [83].

Для радиофармацевтических лекарственных препаратов, вводимых внутривенно, предельное содержание бактериальных эндотоксинов (ПСБЭ) рассчитывали по следующей формуле:

$$\text{ПСБЭ} = \frac{175 * EЭ}{V} \text{ ЕЭ/мл}, \quad (2.3.)$$

где  $V$  – максимальная рекомендуемая доза в мл.

#### Методика проведения анализа.

По 0,1 мл ЛАЛ-реактива и испытуемого раствора смешивали в пробирке. Выдержав в течение часа при 37 °С, избегая вибрации и ударов, фиксировали и положительные и отрицательные результаты. Образование плотного геля свидетельствовало о положительном результате. Случай, когда не происходило образование геля – считали отрицательным результатом.

Чувствительность ЛАЛ-реактива выражена в единицах эндотоксина [ЕЭ/мл] и соответствует минимальной концентрации Международного стандарта эндотоксина, которая вызывает образование плотного геля при реакции с данным реактивом.

Максимально допустимое разведение (МДР) представляет собой наибольшее разведение испытуемого лекарственного средства, в котором

возможно определение концентрации эндотоксина, соответствующей значению предельного содержания бактериальных эндотоксинов, установленному для данного лекарственного средства.

Испытуемое лекарственное средство может быть проверено в одном разведении или в серии разведений при условии, что конечная степень разведения не превысит значения МДР, которое рассчитывается по формуле:

$$\text{МДР} = \frac{\text{ПСБЭ}}{\lambda}, \quad (2.4.)$$

где  $\lambda = 0,03$  ЕЭ/мл – чувствительность ЛАЛ-реактива.

### 2.8.2 Определение стерильности

Все синтезированные препараты проходили испытания на стерильность по ОФС 1.2.4.0003.15 [83].

Испытания на стерильность проводили методом прямого посева. Метод прямого посева используют для испытания на стерильность ЛС, не обладающих антимикробным действием или антимикробное действие которых можно устранить разведением или инактивированием. При этом использовали 2 контрольные среды тиогликолевую среду (*среда №1*) и жидкую среду Сабуро (*среда №2*). По этой методике, пробы препаратов объёмом по 2 мл стерильной пипеткой вносили в пробирки, содержащие соответствующие питательные среды культур микроорганизмов. Посевы на тиогликолевой среде инкубировали при температуре  $32,5 \pm 2,5$  °С, в течение 3 сут. Посевы на жидкой среде Сабуро инкубировали при температуре  $22,5 \pm 2,5$  °С в течение 5 сут. Учёт результатов проводили визуально в проходящем свете, сравнивая рост тест-штаммов микроорганизмов в опытных и контрольных посевах.

### 2.9. Статистическая обработка результатов измерений

Статистическую обработку результатов радиометрических измерений экспериментально полученных активностей  $^{123}\text{I}$  проводили, используя критерий Стьюдента. Для расчётов принимали значение доверительной вероятности 0,95, а

значение доверительного интервала  $\pm 1\%$  от среднего [88, 89]. Измерения проводили не менее 5 раз с последующим внесением поправки на время распада радионуклида. Полученные экспериментальные данные при проведении исследований обрабатывали с помощью набора программ Microsoft office и методом «наименьших квадратов». При этом, как правило, строится следующая зависимость:

$$y=f(x,a_0,a_1,\dots,a_k). \quad (2.5.)$$

Сумма квадратов отклонений измеренных значений  $y_i$  от расчетных  $f(x_i, a_0, a_1, \dots, a_k)$  должна быть наименьшей в этом случае (рисунок 2.2.).

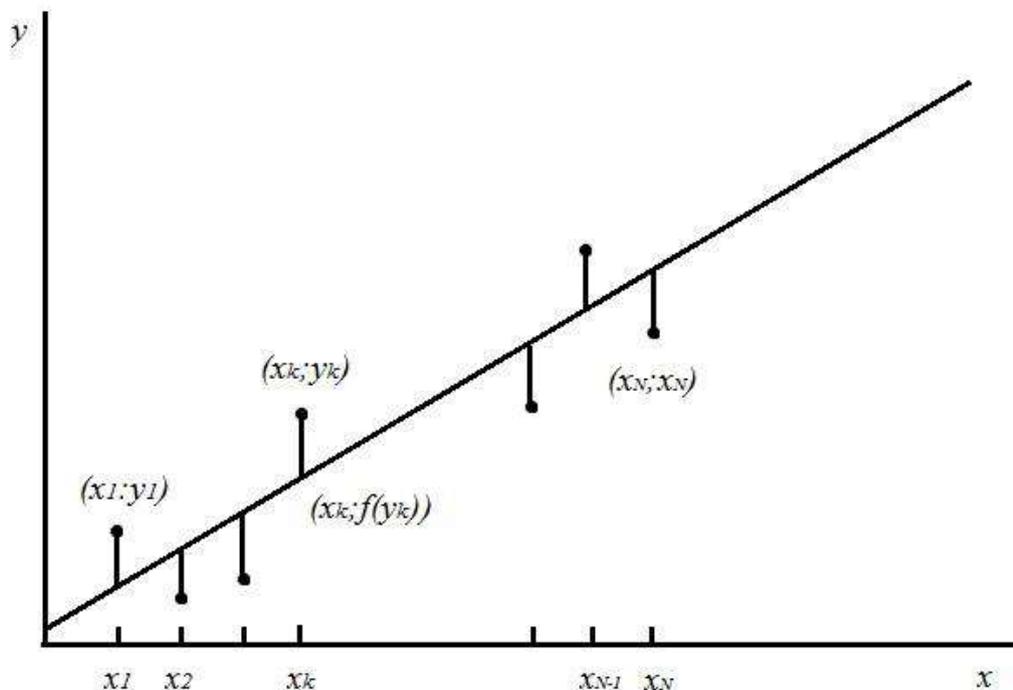


Рисунок. 2.2 – График зависимости  $y = f(x)$

Для решения этой задачи необходимо определить параметры  $a_0, a_1, a_2, \dots, a_k$ , при которых функция принимает минимальное значение.

Для построения линейной зависимости данной функции (линии регрессии) требуется определить параметры функции  $y = ax + b$ . С этой целью составляется уравнение для функции  $S$ :

$$S = \sum_{i=1}^n [y_i - ax_i - b]^2. \quad (2.6.)$$

Дифференцирование функции  $S$  по  $a$  и  $b$  даёт систему линейных уравнений.

Для оценки линейной связи между величинами  $x$  и  $y$  используется коэффициент корреляции, который рассчитывается по формуле (2.7.):

$$r = \frac{\frac{1}{n} \sum x_i \cdot y_i - \bar{x} \cdot \bar{y}}{\sigma_x \cdot \sigma_y} \quad (2.7.)$$

Небольшое отличие абсолютной величины  $r$  от единицы, обеспечивает более близкое расположение экспериментальных точек к линии регрессии. Если коэффициент корреляции приравнивается к нулю, то переменные  $x$  и  $y$  являются некоррелированными.

Для проверки коэффициента корреляции обычно используется критерий Стьюдента. Формула для вычисления данного критерия представлена ниже:

$$t = \frac{\sqrt{n-2}}{\sqrt{1-r^2}} \quad (2.8.)$$

Сравнение значений проводится с помощью таблицы распределения Стьюдента при доверительной вероятности 0,95 и соответствующем числе степеней свободы. Коэффициент корреляции значительно отличается от нуля, если вычисленное значение  $t$  оказывается больше табличного значения.

### ГЛАВА 3. РАЗРАБОТКА ТЕХНОЛОГИИ ВЫДЕЛЕНИЯ ЙОДА-123 ИЗ ОБЛУЧЁННОЙ ДЕЙТРОНАМИ МИШЕНИ ОКСИДА ТелЛУРА-122

В третьей главе диссертации проведены эксперименты по отработке технологии получения йода-123 на циклотроне Р-7М по ядерной реакции  $^{122}\text{Te} (d,n) ^{123}\text{I}$ , описан процесс разработки 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. Выбран оптимальный режим проведения термодесорбции  $^{123}\text{I}$ .

Как было отмечено в I главе (раздел 1.1.), для получения йода-123 на средних и малых циклотронах достаточно эффективными являются прямые ядерные реакции, протекающие на обогащённых изотопах теллура. Например, использование реакции  $^{123}\text{Te} (p,n) ^{123}\text{I}$  на ускорителях типа СС-18/9 или МГЦ-20 позволяет получать до 13 ГБк йода-123 за один цикл облучения [23]. К основному недостатку использования этой реакции следует отнести высокую стоимость циклотронной мишени из высокообогащённого теллура-123, поскольку его содержание в естественной смеси составляет всего 0,89 %. Это обстоятельство делает эту технологию достаточно дорогостоящей.

В отличие от приведённой реакции на протонах, реакция на дейтронах  $^{122}\text{Te} (d,n) ^{123}\text{I}$ , реализуемая на мишенях из обогащённого теллура-122, может быть проведена на средних циклотронах типа У-120. Она имеет меньший выход - около 18,5 МБк/мкА·ч, но поскольку содержание изотопа теллура-122 в естественной смеси существенно выше (2,6 %), это делает использование такой реакции для наработки  $^{123}\text{I}$  достаточно целесообразным, что подтверждено нашими экспериментальными исследованиями. По этой реакции в Научной лаборатории радиоактивных веществ и технологий ТПУ отработана технология производства нескольких РФЛП на основе йода-123. В настоящее время эти препараты проходят стадию доклинических испытаний на экспериментальных животных.

### 3.1. Разработка конструкции мишени из обогащённого теллура-122 и определение условий её облучения

Для решения проблемы снижения радионуклидных примесей в виде других изотопов йода, образующихся при облучении дейтронами теллуровой мишени, и получения «чистого» йода-123, в работе использовался оксид теллура-122 с обогащением более 99 %. Основанием для этого послужили предварительные расчёты, проведенные авторами работы [90] по данным изменения выхода различных радионуклидов йода в диапазоне энергий дейтронов 8 – 14 МэВ [85]. Они 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). Пожалуй, единственным исключением является реакция  $^{130}\text{Te} (d,2n)$ , в результате которой образуется примесь  $^{130}\text{I}$ . С учётом этого в работе был использован оксид  $^{122}\text{TeO}_2$  производства Сибирского химического комбината (г. Северск) с обогащением по  $^{122}\text{Te}$  -  $99,6 \pm 0,1$  %. Паспортное содержание изотопов теллура и других элементов в этом материале приведено в таблице 3.1.

Таблица 3.1 – Изотопный и элементный состав мишени оксида теллура-122

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

На основании данных таблицы 3.1 был сделан расчёт ожидаемого состава примесей различных радионуклидов йода после облучения дейтронами «толстой» обогащённой мишени  $^{122}\text{TeO}_2$  (см. таблицу 3.2).

Таблица 3.2 – Ожидаемый состав радионуклидных примесей при использовании мишени теллура-122 с обогащением 99,6 %

Радионуклид	Содержание, %	
	На момент выделения	Через 40 ч.
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 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 стекловидную массу. Мишень готовится из диоксида теллура методом расплава или электрохимического осаждения на Pt-подложку. Изотоп подбирается исходя из возможностей ускорителя. Из-за слабых теплопроводящих свойств  $\text{TeO}_2$ , узлы для облучения мишени тщательно проектируют, комбинируя несколько способов охлаждения. В большинстве случаев эту задачу решают путём охлаждения водой – со стороны платиновой подложки и газообразным гелием – со стороны оксида теллура. Обычно при таком облучении теряется до 1 % массы оксида теллура. Известны работы, где предлагается двухстороннее охлаждение мишени водой [24]. Однако такой вариант приводит к значительному снижению начальной энергии заряженных частиц, что не целесообразно при использовании низкоэнергетичных ускорителей.

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. Ячеистая структура верхнего слоя обеспечивала увеличение контактной поверхности

оксида с платиной. Фотография платиновой подложки представлена на рисунке 3.1.



Рисунок 3.1 – Внешний вид платиновой подложки для нанесения оксида  $^{122}\text{TeO}_2$

Расплавленный  $\text{TeO}_2$  наносили на платиновую подложку при температуре  $700\text{ }^\circ\text{C}$ . С целью улучшения его сорбции и равномерного распределения по поверхности платиновой подложки в расплав добавляли порошок оксида  $\text{Al}_2\text{O}_3$  (4 % по массе).

С учётом относительно небольшого выхода йода-123 по реакции (d,n), получение его высоких активностей из мишеней теллура-122 может быть достигнуто при использовании тока пучка дейтронов не менее 10 мкА и времени облучения 3-4 ч. При работе в таком жёстком режиме, особое значение приобретает вопрос выбора оптимальной толщины мишени. Он важен с двух точек зрения. С одной, с учётом низкой теплопроводности аморфного оксида теллура, рабочий слой мишени должен быть по возможности минимальным для обеспечения теплосъёма, а с другой, мишень должна обеспечивать количественный выход радионуклида, сопоставимый с его выходом из «толстой» мишени.

Для улучшения теплосъёма использовались мишени с достаточно большой поверхностью -  $3,8\text{ см}^2$ . Для пучка дейтронов, перпендикулярно падающего на мишень, толщина слоя оксида  $^{122}\text{TeO}_2$  на подложке составляла  $50\text{ мг/см}^2$  и была

выбрана из расчёта величины пробега дейтронов, при которой их энергия снижается от исходной 13,3 МэВ до порогового значения 11 МэВ реакции (9) -  $^{122}\text{Te} (d,n) ^{123}\text{I}$ . Для сравнения, можно отметить, что толщина слоя оксида  $^{123}\text{TeO}_2$ , используемого для получения  $^{123}\text{I}$  по реакции (8) -  $^{123}\text{Te} (p,n) ^{123}\text{I}$ , составляет  $180 \text{ мг/см}^2$  для снижения энергии протонов от 12 до 6 МэВ, т.е. в 4 раза больше.

Для облучения теллуровой мишени на 2 канале циклотрона было изготовлено и смонтировано устройство, схема которого приведена на рисунке 3.2. 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  $16 \text{ мг/см}^2$ , попадают на мишень (2), закреплённую между уплотняющими фланцами.

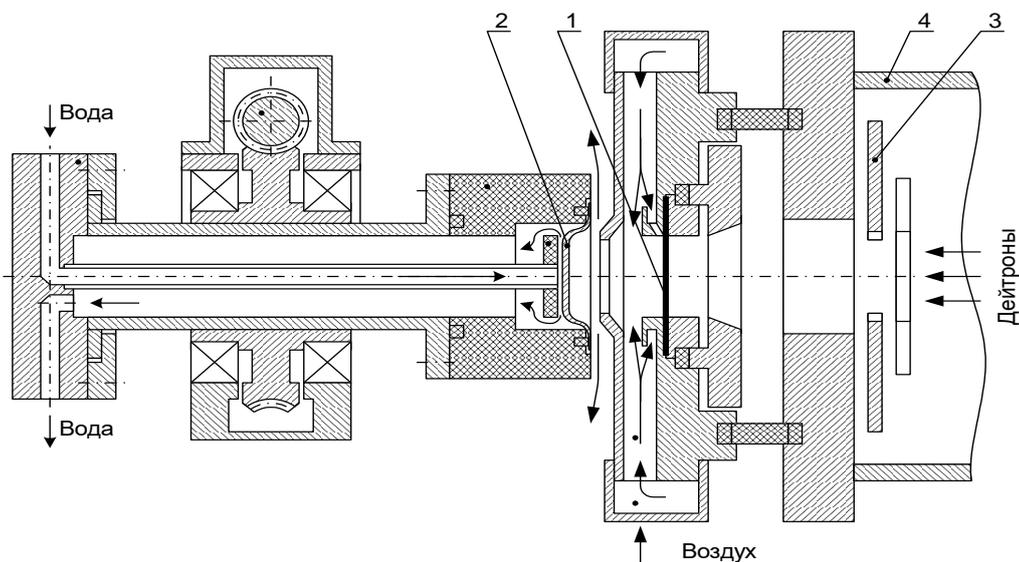


Рисунок 3.2 – Схема устройства для облучения мишени  $^{122}\text{TeO}_2$

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

Для снижения температуры мишеней проводилось их вращение с одновременным комбинированным охлаждением. Со стороны оксида она охлаждалась потоком воздуха, а со стороны подложки - интенсивным потоком

дистиллированной воды. При этом величина выхода целевого радионуклида  $^{123}\text{I}$  составляла  $14 \pm 2$  МБк/мкА·ч при общем уровне потерь оксида теллура за один цикл облучения менее 1 %.

Выделение образовавшегося  $^{123}\text{I}$  из облучённой мишени на основе обогащённого  $^{122}\text{TeO}_2$  осуществляли термодистилляционным методом. Мишень помещали в установку, где её нагревали до  $700 - 720$  °С для поглощения щелочным раствором изотопа йода-123 в газообразной форме раствором NaOH, с концентрацией 0,01 М. Схема созданной для этой цели установки приведена на рис. 3.3.

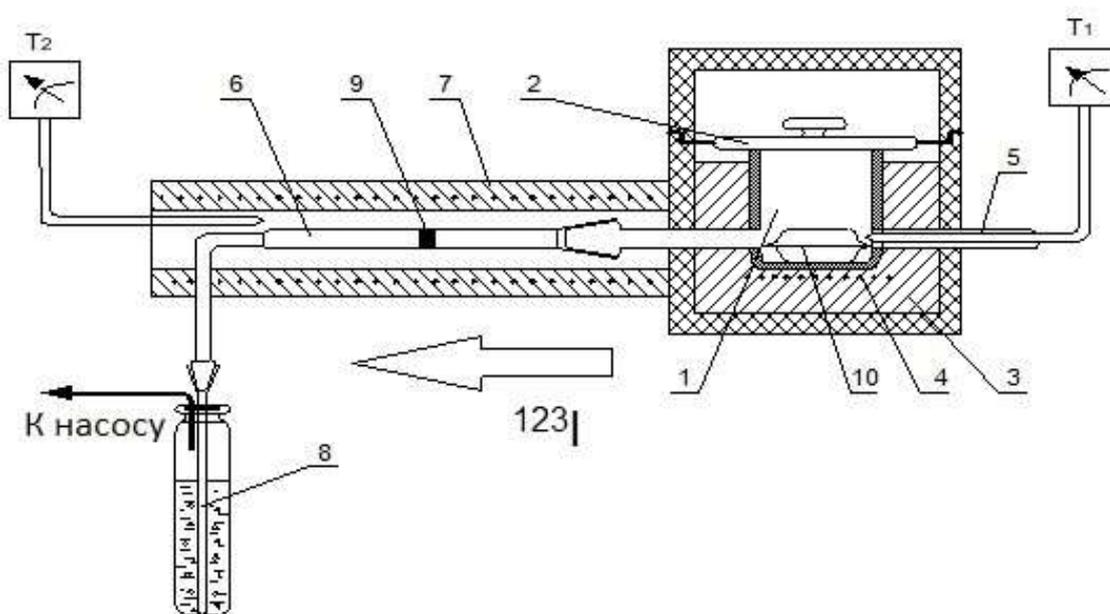


Рисунок 3.3 – Схема установки для термодистилляции йода-123 из мишени  $^{122}\text{TeO}_2$

В соответствии с представленной схемой, мишень после облучения 10 с помощью штанги – захвата помещают на дно термодистиллятора 1, облучённой стороной вверх. Над мишенью устанавливают платиновую крышку, для улавливания паров оксида теллура. Термодистиллятор закрывают крышкой 2. Термодистилляционный тракт выполнен из кварцевого стекла, что позволяет использовать его при высоких температурах. Для уменьшения потери тепла термодистиллятор 1 окружён термостатирующей рубашкой 3. В печи 4 мишень 10 нагревают в диапазоне температур  $650 - 700$  °С, контролируя температуру с помощью термопары  $T_1$ , установленную через трубку 5, используемую также для подачи воздуха. Температура нагрева трубки 6 в нагревательном элементе 7,

контролируется термопарой  $T_2$ . Для поглощения паров оксида теллура в трубке 6 дополнительно установлен фильтр 9 из оксида алюминия. Процесс термодистилляции проводят в течение 15 – 20 мин, в зависимости от температуры печи. При этом происходит испарение йода-123 из мишени в виде паров, которые под действием разрежения в приёмном флаконе 8 двигаются по трубке и поглощаются в растворе. Контроль процесса термодистилляции осуществляют с помощью дозиметра ДРГЗ-03, периодическим измерением мощности дозы излучения йода-123, накопленного в приёмном флаконе 8. После выхода мощности дозы на насыщение, печь 4 выключают.

Средний выход йода-123 из мишени составляет 97 % [91].

### **3.2. Исследование динамики термодесорбции йода-123 из облучённой мишени оксида теллура-122**

Для изучения динамики термодесорбции йода-123 из теллурических мишеней с помощью установки, представленной на рисунке 3.3, были проведены эксперименты по установлению оптимальной температуры выделения и условий транспортирования радионуклида по дистилляционному тракту при процессе его термодистилляции в диапазоне температур от 100 до 700 °С. Экспериментальные исследования выхода  $^{123}\text{I}$  проводились с использованием мишеней, облученных в одинаковых условиях (по 3 часа током 20 мкА).

Было установлено, что при достижении в термодистилляторе температуры мишени, близкой к точке плавления  $^{122}\text{TeO}_2$  ( $T_{\text{пл}}=734$  °С), наблюдается переход оксида теллура в жидкое состояние во всём объёме. При этом количество йода-123, диффундировавшего с поверхности, зависит только от времени его диффузии. Соответственно, кривая набора мощности его дозы в приёмном растворе выходит на участок насыщения при полном выделении радионуклида из мишени. Установленная закономерность была использована для проведения температурной предварительной очистки целевого радионуклида от возможных загрязняющих примесей, образующихся на поверхности мишени в процессе её охлаждения атмосферным воздухом при облучении на ускорителе (органические

загрязнения, а также фтор-18, образующийся по реакции  $^{18}\text{O} (p,n) ^{18}\text{F}$ . С учётом сказанного, мишень после облучения с целью очистки помещали в печь для отжига, устанавливали в ней температурный режим – в пределах  $450\text{ }^{\circ}\text{C}$  и проводили её отжиг в течение 20 мин. В результате этой процедуры, достигается термоочистка мишени. За этот промежуток времени контролируемая мощность дозы излучения радиоактивного  $^{123}\text{I}$  в мишени уменьшается в основном за счёт его периода полураспада.

После проведённой очистки, мишень вновь загружают в термодистиллятор 1 (рис. 3.3) и доводят температуру печи до  $T_{\text{max}}=700\text{ }^{\circ}\text{C}$ , при которой достигается полное выделение йода. Как показала практика, мишень после такого режима термодистилляции визуально имеет признаки оплавления материала, хотя и без заметных потерь  $\text{TeO}_2$ . Уровень потерь достигает порядка 1 % лишь в том случае, когда при необходимости получения более высокого выхода  $^{123}\text{I}$ , температуру печи повышали до  $720\text{ }^{\circ}\text{C}$  (не более чем на 2 мин).

Экспериментальные исследования показали, что количество выделенного йода-123 и потери мишенного материала зависят не только от температуры выделения, но и от характеристик самого сублимационного тракта установки. Так, выделяемый из мишени газообразный  $^{123}\text{I}$ , во время его движения во флакон с гидроксидом натрия может задерживаться на стенках подводящей трубки из-за изгибов и шероховатости внутренней поверхности, а также из-за неравномерного прогрева её по всей длине.

Для устранения этого недостатка проводили увеличение скорости транспортирования газообразного йода-123 в воздушном потоке с помощью перистальтического насоса, настраивая его на значение  $30,4\text{ мл/мин}$ . При этом скорость газа-носителя в термодистилляционном тракте диаметром  $9\text{ мм}$  при его протяжённости от мишени до приёмного флакона  $120\text{ мм}$  составляла  $8\text{ мм/с}$ . Анализ данных, полученных при испытании «ускоряющегося» режима показал, что при таком способе выделения, время процесса сокращается с 20 до 13 мин. Контроль изменения скорости потока воздуха осуществлялся с помощью регулятора скоростей перистальтического насоса. Полученные результаты по

изменению во времени активности  $^{123}\text{I}$  в приёмном сосуде и его дифференциальном выходе при температурном режиме дистилляции  $700\text{ }^{\circ}\text{C}$  приведены на рис. 3.4.

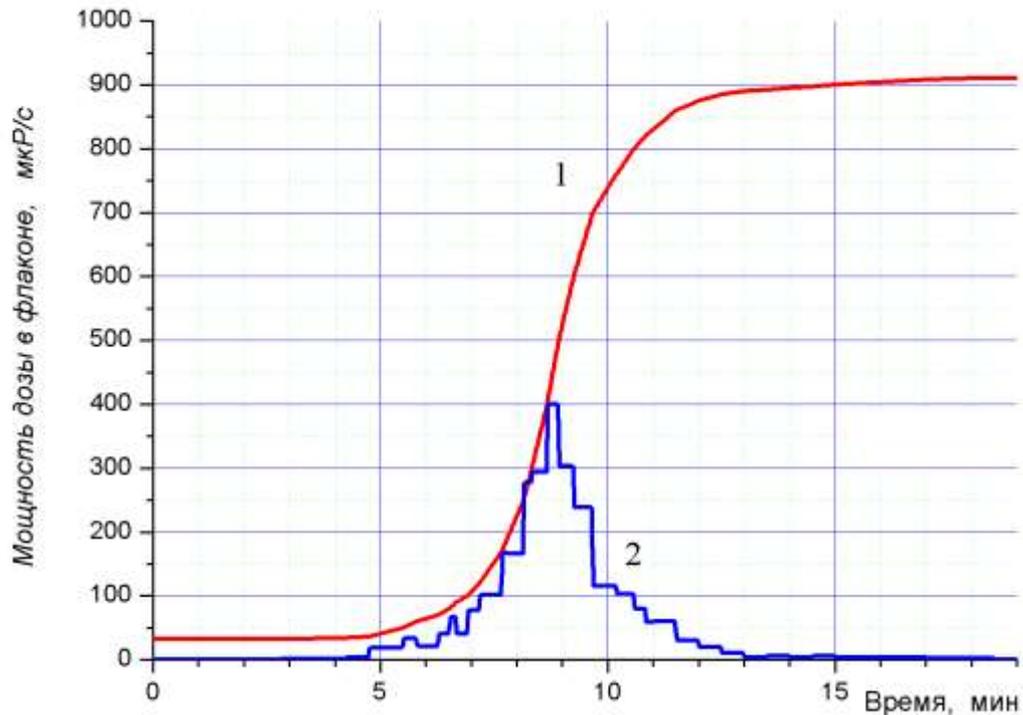


Рисунок 3.4 – Изменение во времени активности  $^{123}\text{I}$  в приёмном сосуде (кривая 1) и его дифференциального выхода (кривая 2) при рабочем температурном режиме дистилляции  $700\text{ }^{\circ}\text{C}$  с применением «ускоренного» режима изменения скорости воздушного потока в тракте

На основании полученных экспериментальных данных был сделан вывод, что при подборе режима выделения радионуклида важно принимать во внимание существующие параметры технологической установки, её размеры и составляющие материалы. Также необходимо учитывать и температуру плавления  $T_{\text{пл}}$  мишенного материала, которая определяется на предварительном этапе путём доведения материала мишени до полного расплавления с последующей обратной кристаллизацией.

В качестве оптимального режима термодесорбции  $^{123}\text{I}$  нами были выбраны следующие условия:

1) предварительная выдержка мишени при температуре  $450\text{ }^{\circ}\text{C}$  в течении 20 мин после облучения для термоочистки от загрязняющих примесей;

2) выделение йода при рабочем температурном режиме дистилляции до 700 °С;

3) применение «ускоряющего» режима изменения скоростей воздушного потока через тракт при общем времени выделения 13 мин.

В процессе изучения термодесорбции  $^{123}\text{I}$  осуществлялся постоянный контроль за содержанием в приёмном флаконе других изотопов йода, а также химической примеси теллура, выделяющихся из материала мишени. Содержание радиоизотопов йода определяли путем измерения гамма-спектра проб с помощью полупроводникового гамма-спектрометра фирмы «Canberra». Определение химических примесей выполняли методом эмиссионного спектрального анализа, сравнивая интенсивность специально выбранных спектральных линий в спектре пробы с интенсивностью тех же линий в спектрах эталонов. Анализ проводили на спектрографе кварцевом ИСП-30 в комплексе с многоканальным анализатором атомно-эмиссионных спектров (МАЭС), внесённом в реестр средств измерений.

Как показали результаты этих определений, при выбранных оптимальных температурном режиме и скорости прокачки воздуха выход радиоизотопа  $^{123}\text{I}$  из теллуровой мишени находится на уровне 99,7 %. Из радионуклидных примесей обнаруживаются  $^{124}\text{I}$  в концентрации  $(1,5 \pm 0,5) \cdot 10^{-4}$  %,  $^{125}\text{I} < 1,5 \cdot 10^{-3}$  %,  $^{130}\text{I} < (0,25 \pm 0,014)$  %,  $^{131}\text{I} < 1,3 \cdot 10^{-3}$  %, что вполне допустимо [84].

### 3.3. Выводы по главе 3

1. Проведена разработка конструкции мишени из обогащённого теллура-122 и определение условий её облучения. На основании предварительных расчётов по данным изменения выхода различных радионуклидов йода в диапазоне энергий дейтронов 8 – 14 МэВ показано, что примеси теллура с массами 123, 124, 125, 126 и 130 в стартовом материале мишени не должны превышать 0,1-0,2 %.
2. Разработана установка для проведения термодистилляции йода-123 из облученной мишени. Проведены эксперименты по установлению

оптимальной температуры выделения и условий транспортирования радионуклида по дистилляционному тракту при процессе его термодистилляции в диапазоне температур от 100 до 700 °С.

3. Выбран оптимального режим проведения термодесорбции  $^{123}\text{I}$ , включающий предварительную выдержку мишени после облучения при температуре 450 °С в течении 20 мин для термоочистки от загрязняющих примесей; проведение последующего выделения  $^{123}\text{I}$  при температурном режиме дистилляции до 700 °С; применение «ускоряющего» режима воздушного потока через тракт при общем времени выделения 13 минут.
4. 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  $^{123}\text{I}$  с активностью, достаточной для производства йодных РФЛП при общем уровне потерь оксида теллура за один цикл облучения менее 1 %.

## ГЛАВА 4. РАЗРАБОТКА МЕТОДОВ ПОЛУЧЕНИЯ РФЛП НА ОСНОВЕ ЙОДА-123

### 4.1. Разработка методик экспрессного получения РФЛП

#### «Натрия йодид, $^{123}\text{I}$ » и «О-йодгиппурат, $^{123}\text{I}$ »

Радиофармацевтические лекарственные препараты «Натрия йодид,  $^{123}\text{I}$ » и «О-йодгиппурат,  $^{123}\text{I}$ » используются в медицине, соответственно, для диагностики заболеваний щитовидной железы и почек. В России подобные препараты производились, главным образом, на основе йода-131, получаемого на ядерных реакторах. Исключение составляли г. Санкт-Петербург и г. Москва, где было налажено циклотронное производство РФЛП на основе йода-123 для обеспечения потребностей медучреждений этих городов.

#### 4.1.1 Получение РФЛП «Натрия йодид, $^{123}\text{I}$ »

Согласно разработанной нами методики, препарат «Натрия йодид,  $^{123}\text{I}$ » получают с использованием приведённой выше на рис. 3.3 установки для термодистилляции путём прямого поглощения паров йода-123, выделяемых из теллуровой мишени, 0,01 М раствором NaOH с последующим разведением его физиологическим 0,9 % раствором NaCl до требуемой объёмной активности и проведением стерилизации в автоклаве. Полученный РФЛП представляет собой прозрачную бесцветную жидкость и имеет следующий состав:

##### Состав.

Йода - 123 (ТУ 2621-001-02069303-2014)	не менее 100 МБк
Натрия гидроксида (ГОСТ 4328-77)	не более 0,4 мг
Натрия хлорида (ФС 42-2572-95)	7,4 – 8,3 мг

Воды для инъекций до 1,0 мл.  
(ФС 42-2620-97)

На его производство была разработана Спецификация и подготовлен проект Фармакопейной статьи предприятия (ФСП), приведённой в Приложении 1. Спецификация, включающая все показатели качества РФЛП, методы их контроля и нормативные требования представлена ниже.

### СПЕЦИФИКАЦИЯ

«Натрия йодид,  $^{123}\text{I}$ », раствор для внутривенного введения.

ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский Томский политехнический университет»

Показатели	Методы	Нормы
1	2	3
Описание	Визуальный	Бесцветная прозрачная жидкость
Подлинность	А. Радиометрия  Б. Эмиссионный спектральный анализ	А. В спектре излучения йода-123 преобладает линия гамма-излучения с энергией 159 КэВ (83,4%). Период полураспада йода-123 составляет 13,31 ч.  Б. В эмиссионном спектре препарата должны обнаруживаться характерные линии с длинами волн (нм): 285,28; 285,30 (дублет); 330,23; 330,29 (дублет).
рН	Потенциометрия	От 5,0 до 7,0.
Объёмная активность	Радиометрия	Не менее 100 МБк в 1 мл препарата на дату и время изготовления.

Радионуклидная чистота	Радиометрия	Соотношение величин активностей примесей йода-130 и йода-125 от активности йода-123 РФЛП не должно превышать 0,3 % и 0,015 % от активности йода-123 соответственно на дату и время изготовления.
Радиохимическая чистота	Электрофорез и радиометрия	Не менее 95%.
Натрия гидроксид	Гарантируется технологией изготовления	Не более 0,4 мг/мл.
Натрия хлорид	Потенциометрическое титрование	От 7,4 до 8,3 мг/мл.
Неактивные примеси	Эмиссионный спектральный анализ	Ge-5,0; Cu-0,25; Pb-0,5; Fe-2,0; Mn-0,05; Si-20,0, мкг/мл. Примеси: Al, Ba, Be, Bi, Cd, Mo, As, Ni, Sn, Hg, Sb, Cr, Zn не должны обнаруживаться в количествах, превышающих пределы их обнаружения.
Бактериальные эндотоксины	ЛАЛ-тест (ГФ XIII)	ПСБЭ не более 175 ЕЭ/У.
Стерильность	ГФ XIII (Метод прямого посева)	Должен быть стерилен.

Упаковка		В стеклянные флаконы объёмом 10 или 20 мл для ЛС по 50, 100, 300, 400, 500, 1000 МБк на установленную дату и время поставки. Флаконы герметично укупориваются пробками резиновыми медицинскими типа 1-1 и обжимаются алюминиевыми колпачками. На флаконы наклеиваются этикетки из бумаги этикеточной. К каждому флакону прилагается паспорт и инструкция по медицинскому применению. Флакон, паспорт, инструкцию по медицинскому применению помещают в комплект упаковочный транспортный для радиоактивных веществ.
Маркировка		В соответствии с ФСП.
Транспортирование		НП-053-04.
Хранение		ОСПОРБ-99/2010, в защищённом от света месте при температуре от 2 до 10 °С.
Срок годности		48 часов с даты и времени изготовления.
Меры предосторожности		В соответствии ОСПОРБ-99/2010.

В соответствии с приведённой Спецификацией, показатель Подлинность устанавливают радиометрическим методом по энергии гамма-излучения и  $T_{1/2}$  на гамма-спектрометре по статье ОФС.1.11.0001.15 «Радиофармацевтические лекарственные препараты» [83]. Гамма-спектр йода-123 имеет наиболее интенсивную составляющую гамма излучения с энергией 159 КэВ (83,4 %). Период полураспада йода-123 составляет 13,31 ч.

Определение объёмной активности препарата проводят по гамма-излучению йода-123 относительным методом с использованием гамма-спектрометра по статье ОФС.1.11.0001.15. Радиоактивный изотоп йод-123 распадается с периодом полураспада 13,31 ч, путём захвата орбитального электрона и испусканием монохроматического гамма-излучения с энергией 159 КэВ (83,4 %). Объёмная активность йода-123 на дату и время изготовления должна быть не менее 100 МБк в 1 мл препарата.

#### Радионуклидная примесь.

Относительное содержание примесей йода-130 и йода-125 от активности йода-123 на дату и время изготовления препарата не должно быть более 0,3 % и 0,015 %, соответственно, что гарантируется технологией его приготовления.

#### Радиохимические примеси.

Основными радиохимическими примесями в препарате «Натрия йодид,  $^{123}\text{I}$ » являются не связанный с основной субстанцией атомарный йод и йодат-ионы. Для оценки РХЧ препарата используется стандартная методика, приведённая в разделе 2.6.3 (II глава) – электрофорез на бумаге при градиенте потенциала 15 В/см в течение 45 мин в электролите, содержащем охлаждённый льдом раствор тетрабората натрия.

рН препарата определяют методом потенциометрии. Величина рН должна находиться в пределах от 5,0 до 7,0.

#### 4.1.2 Получение РФЛП «О-йодгиппурат, $^{123}\text{I}$ »

Суть синтеза РФЛП «О-йодгиппурат,  $^{123}\text{I}$ » состоит в проведении реакции изотопного обмена йода-123 с неактивным йодом, входящим в состав основной субстанции орто-йодгиппуровой кислоты (ТУ 9316-0113-00210234-2002). Схема реакции приведена на рис. 4.1:

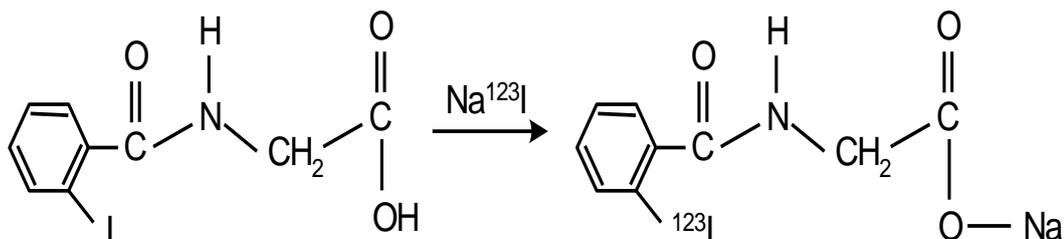


Рисунок 4.1 – Схема мечения йодом-123 о-йодгиппурата

До проведения настоящих исследований, РФЛП «О-йодгиппурат,  $^{123}\text{I}$ » получали в две стадии (ФСП 42-0304-3684-02) [86]. Натрия йодид,  $^{123}\text{I}$  получали на первой термодистилляцией йода-123 в щелочной раствор [87]. Вторая стадия состояла в мечение о-йодгиппуровой кислоты этим раствором. Методика синтеза заключалась в следующем. Раствор  $\text{Na}^{123}\text{I}$ , полученный на стадии выделения упаривали досуха. Образовавшийся сухой остаток растворяли в смеси натрия ортофосфата, натрия хлорида, и спирта бензилового. Весь процесс занимал 2-3 ч.

Для упрощения технологии и снижения времени получения препарата нами была исследована возможность его прямого одностадийного синтеза [91] непосредственно на установке для термодистилляции  $^{123}\text{I}$ , приведённой на рис. 3.3. В соответствии с этой методикой, пары йода-123 поступают в реакционный сосуд 8, содержащий раствор о-йодгиппуровой кислоты (рН=4,6) с катализирующей добавкой ионов меди (I) в количестве 0,0001 моль/л. Полученный раствор кипятили на водяной бане в течение 10 мин. В раствор добавляли гидроксид натрия, хлорида натрия и однозамещённый ортофосфат натрия. Стерилизацию полученного препарата «Натрия о-йодгиппурат,  $^{123}\text{I}$ » проводили в паровом автоклаве при температуре 119 - 121 °С (1-1,1 атм).

В соответствии с приведённой методикой общая продолжительность синтеза составляет 45 - 50 мин.

Препарат, представляет собой бесцветную прозрачную жидкость, имеющую следующий состав в пересчёте на 1 мл:

Йода-123 (ТУ 2621-001-02069303-2014)	18,0 - 185 мБк
Натрия о-йодгиппурата	6,0 - 10 мг
Натрия хлорида (ФС 42-2572-95)	5,0 - 8,5 мг
Фосфора в виде орто фосфата натрия (ГОСТ 245-76)	0,1 - 0,3 мг
Воды для инъекций (ФС 42-2620-97)	до 1 мл

Синтезированный препарат был протестирован на соответствие требованиям нормативной документации. Показатель подлинность «О-йодгиппурата, <sup>123</sup>I» определяли по спектру гамма-излучения основного радионуклида (йод-123) и по соответствию полученного раствора РФЛП стандартному тесту на аминокгруппу. На рис. 4.2 представлены гамма-спектры синтезированного препарата.

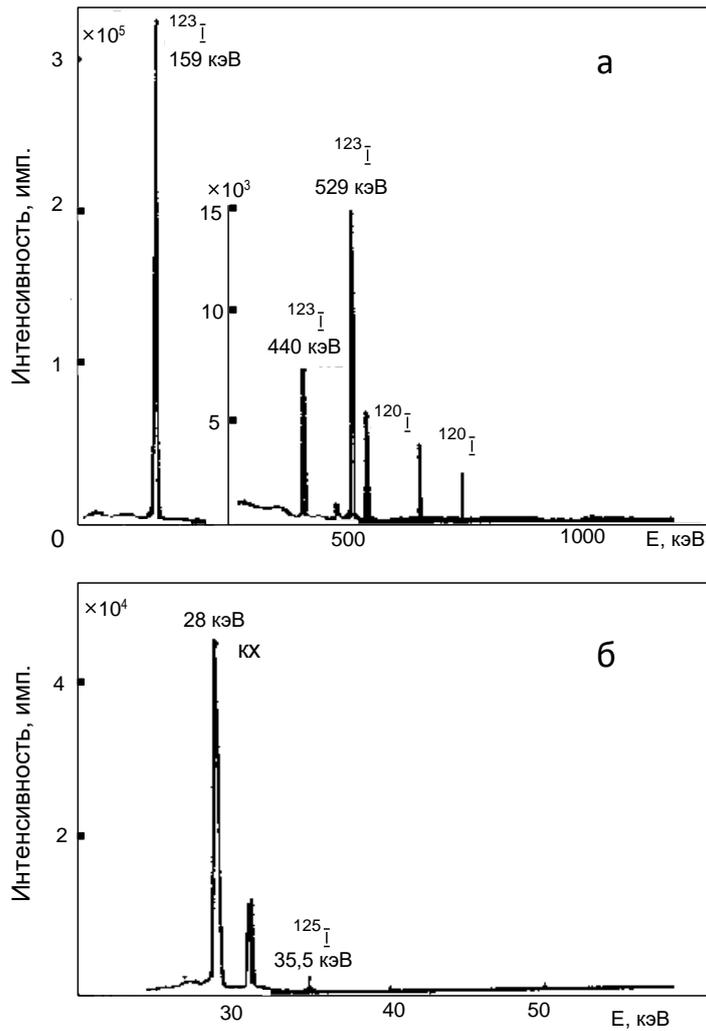


Рисунок 4.2 – Гамма-спектры РФЛП «О-йодгиппурат,  $^{123}\text{I}$ », полученные на Ge(Li) (а) и планарном германиевом ДГР5-2 (б) детекторах

Расчёты содержания примесей, проведённые по спектрам гамма-излучения 5 серий препарата, представлены в табл. 4.1. Из них следует, что препарат имеет высокую радионуклидную чистоту. Примесь  $^{130}\text{I}$  не превышает 0,3 %. Примеси  $^{124}\text{I}$  и  $^{126}\text{I}$  не обнаруживаются. Содержание  $^{125}\text{I}$  на момент получения составляет 0,015 %, а короткоживущих  $^{120}\text{I}$  и  $^{121}\text{I}$ , соответственно, 0,3 и 0,25 %. Определение примеси йода-125 проводилось после распада основного радионуклида (через 7 суток после выделения).

Таблица 4.1 – Результаты определения радионуклидных примесей  $^{130}\text{I}$  и  $^{125}\text{I}$  в экспериментальных партиях препарата на начало и конец его срока годности

№ серии	Радионуклидные примеси, %			
	На время приготовления		На конец срока годности (48 ч)	
	$^{130}\text{I}$	$^{125}\text{I}$	$^{130}\text{I}$	$^{125}\text{I}$
01060212	0,26	0,013	0,21	0,16
02260312	0,25	0,013	0,23	0,16
03080412	0,27	0,010	0,22	0,12
04170412	0,29	0,011	0,24	0,14
05220412	0,24	0,012	0,20	0,15

Определение радиохимической чистоты полученного препарата проводили методом тонкослойной хроматографии. При этом препарат в количестве 1-5 мкл наносят на полосу хроматографической бумаги марки «С». Бумагу за ранее пропитывали раствором тиосульфата натрия, с концентрацией 0,01 М. Полоску высушивали на воздухе и проводили хроматографирование нисходящим методом в течение 50 мин. В качестве подвижной фазы использовали смесь: бензол – кислота уксусная – вода в объёмном соотношении 2:2:1. Полученную хроматограмму высушивали в токе воздуха и радиометрическим методом измеряли скорость счёта от участка, содержащего натрия о-йодгиппурат,  $^{123}\text{I}$ . РХЧ полученного препарата должна быть не менее 97,0 %.

Доклинические испытания РФЛП «Натрия йодид,  $^{123}\text{I}$ » и «О-йодгиппурат,  $^{123}\text{I}$ » были проведены в НИИ кардиологии Томского НИМЦ [92]. Они показали высокую специфичность препаратов. На рис. 4.3 представлена сцинтиграмма почек кролика, полученная при внутривенном введении животному РФЛП «О-йодгиппурат,  $^{123}\text{I}$ ».



Рисунок 4.3 – Гамма-сцинтиграмма почек кролика с использованием радиофармпрепарата «О-йодгиппурат,  $^{123}\text{I}$ »

На получение препарата был разработан Опытно-промышленный регламент, а также Спецификация, приведённая ниже, и оформлена Фармакопейная статья предприятия (Приложение 2).

### СПЕЦИФИКАЦИЯ

«Натрия о-йодгиппурат,  $^{123}\text{I}$ », раствор для внутривенного введения.

ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский Томский политехнический университет»

Показатель	Методы	Нормы
Описание	Визуальный	Прозрачная бесцветная жидкость
Подлинность	А. Радиометрия	А. В спектре излучения йода-123 преобладает линия гамма-излучения с энергией 159 КэВ (83,4 %). Период полураспада йода-123 составляет 13,31 ч

рН	Потенциометрия	От 5,0 до 8,0
Объёмная активность	Радиометрия	Не менее 100 МБк в 1 мл препарата на дату и время изготовления.
Радионуклидная чистота	Радиометрия	Соответствует ТУ на «Натрия йодид, <sup>123</sup> I» (ТУ 2621-001-02069303-2014).
РХЧ	Электрофорез на бумаге и радиометрия	Не менее 97,0 %.
Натрия о-йодгиппурат	Спектрофотометрия	От 6,0 до 10,0 мг/мл
Натрия хлорид	Потенциометрическое титрование	От 5,0 до 8,5 мг/мл
Фосфор	Спектрофотометрия	От 0,1 до 0,3 мг/мл
Неактивные примеси	Эмиссионный спектральный анализ	Cu не более 6,5 мкг/мл, Те не более 1,5 мкг/ мл; As, Al, Ba, Be, Bi, Cr, Fe, Cd, Ni, Pb, Sb, Sn, Zn, Mn, Mo Hg, ниже пределов их обнаружения.
Бактериальные эндотоксины	ЛАЛ-тест (ГФ XIII)	ПСБЭ не более 175 ЕЭ/У.
Стерильность	ГФ XIII	Должен быть стерильным.
Упаковка		В стеклянные флаконы объёмом 10 или 20 мл для ЛС по 80 или 200 МБк в 1 мл на установленную дату и время поставки. Флаконы герметично укупориваются пробками резиновыми медицинскими типа 1-1 и обжимаются алюминиевыми колпачками. На флаконы наклеиваются этикетки из бумаги этикеточной. К каждому флакону прилагается паспорт и инструкция по медицинскому применению. Флакон, паспорт, инструкцию по медицинскому применению помещают в комплект упаковочный транспортный для радиоактивных веществ.

Маркировка		В соответствии с ФСП.
Транспортирование		НП-053-04.
Хранение		ОСПОРБ-99/2010, в защищённом от света месте при температуре от 2 до 10 °С.
Срок годности		48 ч с даты и времени приготовления.
Меры предосторожности		Должны соответствовать ОСПОРБ-99/2010.

#### 4.2. Проведение исследований по получению меченой йодом-123 15-(p-йодфенил)-3-метилпентадекановой кислоты и РФЛП «Йодофен, <sup>123</sup>I»

Как было отмечено в литературном обзоре, жирные кислоты являются основным метаболическим ресурсом миокарда, что создает предпосылки для использования РФЛП на основе жирных кислот для оценки метаболических процессов в кардиомиоцитах. На сегодняшний день наиболее перспективным аналогом ЖК, применяемым для визуализации миокарда, является меченная йодом-123 15-(p-йодфенил)-3-метилпентадекановая кислота (ЙФМПК). Структурная формула ЙФМПК приведена на рис. 4.4.

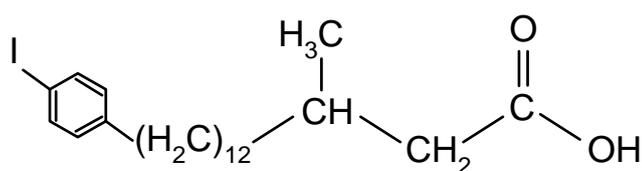


Рисунок 4.4 – Структурная формула 15-(p-йодфенил)-3-метилпентадекановой кислоты

Применение, изготовленного на её основе РФЛП «Йодофен, <sup>123</sup>I», позволяет получать высокоспецифичные результаты, используя для диагностики больных с острым инфарктом миокарда. Препарат можно применять, не отменяя медикаментозную терапию.

Учитывая большую важность проблемы и её сложность, в России были проведены совместные исследования нескольких организаций: Томский

политехнический университет, НИИ кардиологии ТНЦ СО РАМН (г. Томск), НПО «Радиевый институт им. В.Г. Хлопина» (г. С. - Петербург) и Филиал НИФХИ им. Л.Я. Карпова (г. Обнинск), по получению схожего по свойствам РФЛП, названного в итоге работы «Йодофен,<sup>123</sup>I». В Филиале НИФХИ решалась задача синтеза субстанции. В период с 1997 г. по 1999 г. здесь были получены первые партии субстанции 15-(*p*-йодфенил)-3-метилпентадекановой кислоты для мечения раствором натрия йодида,<sup>123</sup>I [37]. Несколько позднее более простая схема её синтеза была нами адаптирована к условиям получения йода-123 из обогащённого теллура-122 [93]. В задачу настоящих исследований входила наработка опытных партий препарата «Йодофен,<sup>123</sup>I» с радиохимической чистотой (степенью связывания радиоактивной метки с субстанцией) не менее 95 % для последующего проведения его доклинических испытаний в Томском НИИ кардиологии СО РАМН.

В основе созданной технологии получения «Йодофен,<sup>123</sup>I» 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. Катализатором реакции обмена служат атомы одновалентной меди. При этом в качестве восстанавливающего агента используется аскорбиновая кислота. Для проведения синтеза нами была изготовлена установка, схема которой представлена на рис. 4.5.

Суть разработанной методики изготовления препарата состоит в следующем. <sup>123</sup>I, накопленный в мишени, путём нагрева при температуре 700 °С переводят в паровую фазу. Пары <sup>123</sup>I собирают пробукливанием через раствор, содержащий гидроксид натрия и этиловый спирт.

Полученный дистиллят, содержащий <sup>123</sup>I, вносят в герметичный реакционный сосуд 1 (рис. 4.5) 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 <sup>123</sup>I с йодом, входящим в состав ЙФМПК.

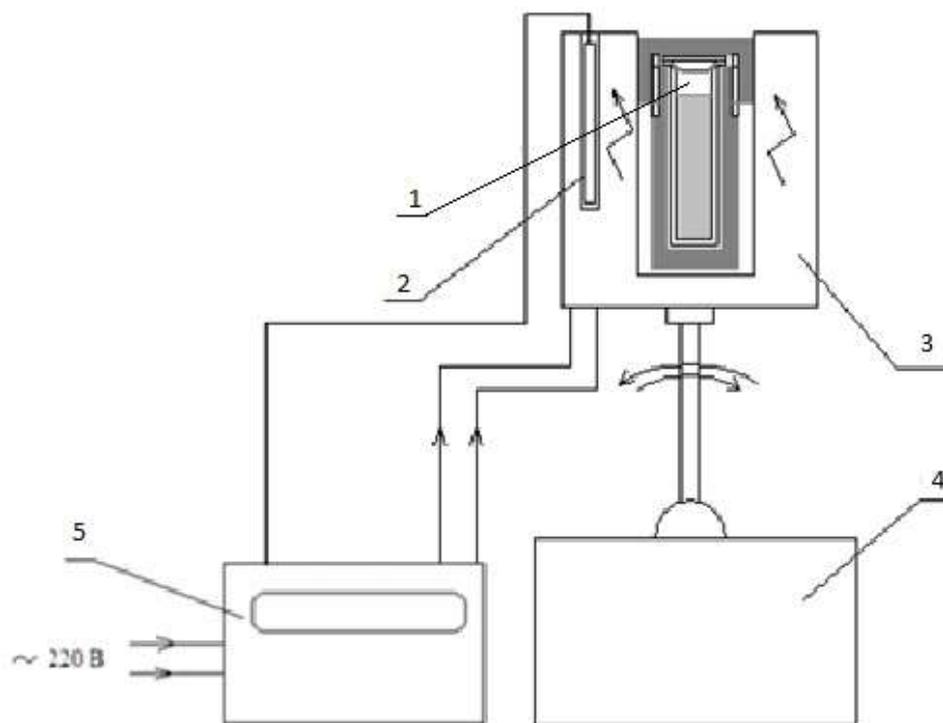


Рисунок 4.5 – Схема технологической установки синтеза РФЛП «Йодофен,  $^{123}\text{I}$ »

- 1 – герметично-закрывающийся реактор, 2 – датчик температуры,  
 3 – нагревательный элемент, 4 – встряхивающий механизм,  
 5 – регулятор температуры

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 (рис. 4.6). Осадок нитрата меди (II) задерживается механически на фильтре перед патроном, а меченная ЙФМПК сорбентом в патроне. Не вступивший в реакцию  $^{123}\text{I}$  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.

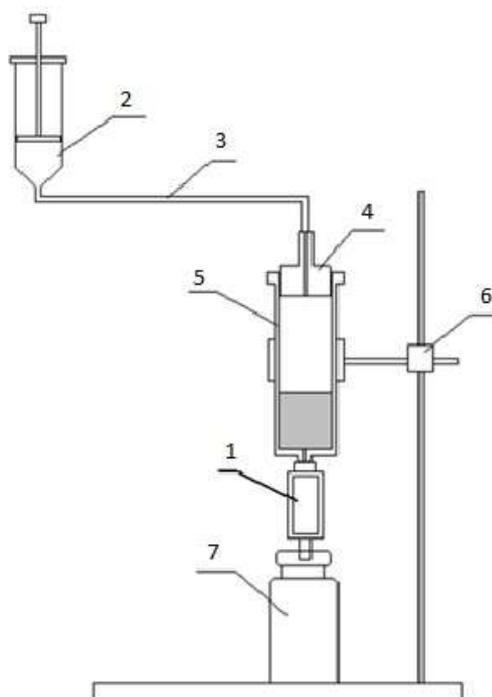


Рисунок 4.6 – Схема установки для очистки РФЛП «Йодофен,  $^{123}\text{I}$ »

- 1 – Концентрационный патрон с сорбентом Диапак С16,  
 2 – шприц на 20 мл, 3 – трубка медицинская, 4 – пробка резиновая,  
 5 – шприц на 10 мл, 6 – штатив, 7 – флакон с РФЛП

В результате анализа синтезированного препарата примеси ионов меди и аскорбиновой кислоты не обнаружены. Значит хроматографическая очистка реакционной смеси позволяет полностью избавиться от этих веществ. Определение ионов меди проводили методом атомно-эмиссионной спектроскопии по статье «Определение примесей химических элементов в радиофармацевтических лекарственных препаратах» [83]. Упарив препарат на водяной бане, растворив сухой остаток в воде проводили определение примеси аскорбиновой кислоты по методике, приведённой в ГФ XIII. Результаты этих анализов показали, что содержание ионов меди в препарате менее 0,02 мкг/мл, что ниже предела их обнаружения спектральным методом. Не обнаруживается так же примесь аскорбиновой кислоты.

Подлинность препарата устанавливается по двум параметрам: радиоактивному йоду-123, используемому для метки, и основному компоненту – субстанции ИФМПК. В спектре гамма-излучения пробы препарата должны

присутствовать основные энергетические линии 0,159 и 0,529 МэВ, выход которых составляет, соответственно, 82,9 и 1,05 %.

Для определения подлинности по основному компоненту могут быть использованы две методики, позволяющие в совокупности надёжно его идентифицировать. Одна из них основана на сопоставлении УФ – спектров поглощения раствора препарата и раствора ЙФМПК, которые имеют характерный максимум поглощения при длине волны  $230 \pm 2$  нм. Вторая методика предполагает использование метода тонкослойной хроматографии. Совпадение значения  $R_f$  раствора ЙФМПК и значения  $R_f$  раствора препарата в заданных условиях хроматографирования подтверждает подлинность РФЛП.

Определение радиохимической чистоты проводили методом тонкослойной хроматографии на пластинах "Silufol UV-254" в системе [хлороформ : этанол : уксусная кислота ÷ 9 : 0,5 : 0,5]. Препарат в этих условиях образует пятно, видимое в ультрафиолетовом свете, с  $R_f = 0,65 \pm 0,05$ . Не прореагировавшие ионы йода-123 в приведённой хроматографической системе остаются на линии старта. Хроматографирование проводили в герметичной камере, предварительно насыщенной парами растворителя в течение 1 часа. РХЧ полученного по приведённой методике препарата составляет более 95,0 %.

Созданный препарат «Йодофен,  $^{123}\text{I}$ » имеет следующий состав (в 1мл):

Йода-123	не менее 1200 МБк
(ТУ 2621-001-02069303-2014)	
15-(п-йодфенил)-3-метил	
пентадекановая кислота	
(ТУ 931640-006-00210234-99)	4,0 – 6,0 мг

Указанное значение активности препарата 1200 МБк в 1 мл выбрано после проведения доклинических исследований в Томском НИИ кардиологии. Сопоставив данные сцинтиграмм, пришли к выводу, что для получения качественного изображения миокарда, доза препарата на 1 кг веса животных должна быть около 2,5-3,0 МБк. Пересчитав на средний вес человека (70-80 кг),

получили, что пациенту необходимо вводить 180-200 МБк РФЛП. В соответствии с этим, приведённая величина активности партии препарата 1200 МБк/мл является достаточной для обследования 6-7 человек.

Содержание в препарате субстанции ЙФМПК в количестве 4-6 мг/мл обосновывается следующим. Исходя из величины активности йода-123 в получаемом препарате 1200 МБк, количество содержащегося в нём йода-123 составляет  $8,3 \cdot 10^{13}$  ядер или  $1,4 \cdot 10^{-10}$  моль. Молекулярная масса ЙФМПК  $M_r=458,4$  г/моль. Значит в 4-6 мг, используемых в синтезе РФЛП будет содержаться  $9-13 \cdot 10^{-7}$  моль, что на 3 порядка превышает требуемое по стехиометрии. Соответственно для полного замещения йода-123 из раствора натрия йодида 4-6 мг ЙФМПК вполне достаточно. Используемое для приготовления препарата количество жирной кислоты, обеспечивает возможность полного замещения  $^{123}\text{I}$  из исходного раствора. А ввиду того, что ЙФМПК обладает малой токсичностью, снижать концентрации субстанции для синтеза не целесообразно.

По результатам проведённых исследований на препарат «Йодофен, $^{123}\text{I}$ », была разработана Спецификация, приведённая ниже, и проект Фармакопейной статьи предприятия (Приложение 3).

## СПЕЦИФИКАЦИЯ

«Йодофен,  $^{123}\text{I}$ », раствор для внутривенного введения.

ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский Томский политехнический университет»

Показатели	Методы	Нормы
1	2	3
Описание	Визуальный	Бесцветная прозрачная жидкость
Подлинность	А. Гамма-спектрометрия	А. Подлинность по радионуклиду устанавливают путём измерения энергии гамма-излучения при помощи спектрометра энергий и периода полураспада по статье «Радиофармацевтические препараты» (ГФ XIV, т. 2). Спектр гамма-излучения йода-123 имеет наиболее интенсивную составляющую гамма-излучения с энергией 159 кэВ (83,4%). Активность йода-123 уменьшается с периодом полураспада 13,31 ч.
	Б. Спектрофотометрия	Б. Подлинность по 15-(п-йодфенил)-3-метилпентадекановой кислоте. Спектр поглощения испытуемого раствора, в области длин волн 230 нм $\pm$ 2 нм должен иметь максимум.

рН	Потенциометрия	От 5,0 до 6,5.
Объёмная активность	Радиометрия	Не менее 1200 МБк/мл на дату и время изготовления.
Радионуклидная чистота	Радиометрия	Соответствует ТУ на «Натрия йодид, $^{123}\text{I}$ » (ТУ 2621-001-02069303-2014).
Радиохимическая чистота	Тонкослойная хроматография и радиометрия	Не менее 95%.
15-(п-йодфенил)-3-метилпентадекановая кислота	Спектрофотометрия	От 4 до 6 мг/мл.
Упаковка		В стеклянные флаконы объёмом 10 или 20 мл для ЛС по 400, 800 или 1200 МБк на установленную дату и время поставки. Флаконы герметично закупориваются пробками резиновыми медицинскими типа 1-1 и обжимаются алюминиевыми колпачками. На флаконы наклеиваются этикетки из бумаги этикеточной. К каждому флакону прилагается паспорт и инструкция по медицинскому применению. Флакон, паспорт, инструкцию по медицинскому применению помещают в комплект упаковочный транспортный для радиоактивных веществ.

Бактериальные эндотоксины	ЛАЛ-тест (ГФ XIII)	ПСБЭ не более 175 ЕЭ/V.
Стерильность	ГФ XIII, метод прямого посева	Должен быть стерилен.
Маркировка		Соответствует ФСП.
Транспортирование		НП-053-04.
Хранение		ОСПОРБ-99/2010 в защищенном от света месте при температуре от 2 до 10 °С .
Срок годности		10,0 ч с даты и времени изготовления.
Меры предосторожности		ОСПОРБ-99/2010.

Получаемый препарат «Йодофен,  $^{123}\text{I}$ » 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. С учётом этого, объём вводимого пациентам препарата составит 1,8 мл при его активности 180-200 МБк на момент поставки (2 ч от времени изготовления) и не превысит 2,5 мл на конец срока годности. На рис. 4.7 представлены томосцинтиграммы миокарда больного с ишемической болезнью сердца при использовании препарата «Йодофен,  $^{123}\text{I}$ ».

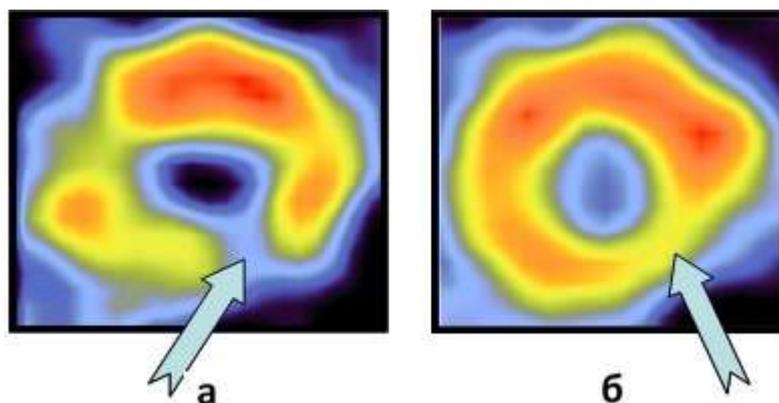


Рисунок 4.7 – Томосцинтиграммы миокарда с препаратом «Йодофен,  $^{123}\text{I}$ »:

а – через 15 мин; б – через 90 мин

Стрелкой на сцинтиграммах обозначена область сердца с нарушением кровоснабжения. Видно, что если на сцинтиграмме (а), полученной через 15 мин после введения препарата, имеется область, где отсутствует накопление препарата, то на сцинтиграмме (б), полученной через 90 мин, заметно накопление препарата в интересующей области, что говорит о жизнеспособности миокарда. Значит для больного возможна установка стента, что может значительно продлить его жизнь.

#### **4.3. Разработка методики получения и исследование факторов, влияющих на технологический выход и качество РФЛП «МИБГ, $^{123}\text{I}$ »**

Мета-йодбензилгуанидин меченный йодом-123 является радиоизотопным средством, применяемым для оценки функционального состояния симпатической нервной системы сердца и катехоламиновых опухолей, первичных нейроblastом, феохромоцитом, апудом (карциноидов), симпатических параганглиом, медуллярного рака щитовидной железы, а также их метастазов и костно-мозговой инфильтрации при нейроblastомах.

Общая схема синтеза мета-йодбензилгуанидина меченного йодом-123 показана на рис. 4.8.

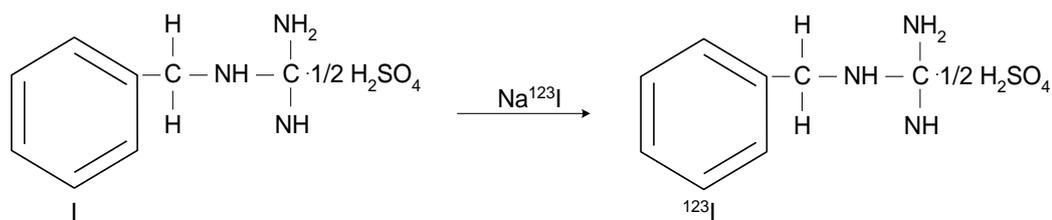


Рисунок 4.8 – Схема синтеза мета-йодбензилгуанидина меченного йодом-123

Простым и относительно «мягким» методом получения меченных йодированных ароматических соединений высокой удельной активности является метод твердофазного обмена между радиоiodом и инактивированными арилийодидами вблизи температуры плавления "hydrothermal melt point" (HMP). Известно, что для наиболее полного обмена галогена на радиоiod, требуются условия слабого окисления. Скорость изотопного обмена увеличивается в отсутствие растворителя и в присутствии аммонийных солей (сульфатов, нитратов, ацетатов, но не хлоридов!). В рассматриваемом случае более предпочтительно использование сульфата аммония, т.к. соль МИБГ также является сернокислой солью, что не требует в последующем введения дополнительных методов очистки меченного продукта от субстрата, т.к. они химически идентичны.

Описанная в обзоре литературы технология была нами усовершенствована следующим образом. На первой стадии было исследовано влияние на процесс мечения МИБГ концентрации сульфата аммония, обеспечивающего постепенное увеличение кислотности среды обмена за счёт разложения его до бисульфата с выделением аммиака.

По разным методикам МИБГ и аммония сульфат вводят в исходные реакционные смеси в соотношении от 1:1 до 1:7. Повышенное содержание аммония сульфата создаётся с целью блокирования реакции обмена между сульфат-ионами в группе гуанидина на йодид-ионы и, соответственно, для смещения равновесия в системе в пользу реакции изотопного обмена  $^{127}\text{I}$  на  $^{123}\text{I}$  в фенильной группе. С целью определения наиболее оптимального количественного соотношения мета-йодбензилгуанидина к аммонийному сульфату

была проведена серия экспериментов по получению конечного продукта, меченного йодом-123. Оптимальность того или иного соотношения оценивалось по двум критериям: радиохимическая чистота и радиохимический выход полученного продукта.

На рис. 4.9 приведена схема усовершенствованной установки для синтеза препарата с системой принудительной циркуляции. Для проведения экспериментов, полученный в результате термодистилляции  $^{123}\text{I}$  в водном растворе  $\text{NaOH}$  ( $C=0,01 \text{ M}$ ), вводили в реакционный флакон 1, в котором уже содержалась смесь мета-йодбензилгуанидин сульфата ( $C=10 \text{ мг/мл}$ ) и аммония сульфата  $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$  ( $C=50 \text{ мг/мл}$ ) в объёмном соотношении от 1:1 до 1:7. Далее проводили выпаривание полученного раствора при  $120 \text{ }^\circ\text{C}$ . При достижении температуры кипения реакционная смесь переходит в газовую фазу, и 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  $150 \text{ }^\circ\text{C}$  и в течение 40 мин проводили обмен в твёрдосолевой фазе стабильного йода-127 в молекуле МИБГ на радиойод [94]. Продолжительность твердофазного синтеза фиксировалась по времени окончания упаривания реакционной смеси досуха.

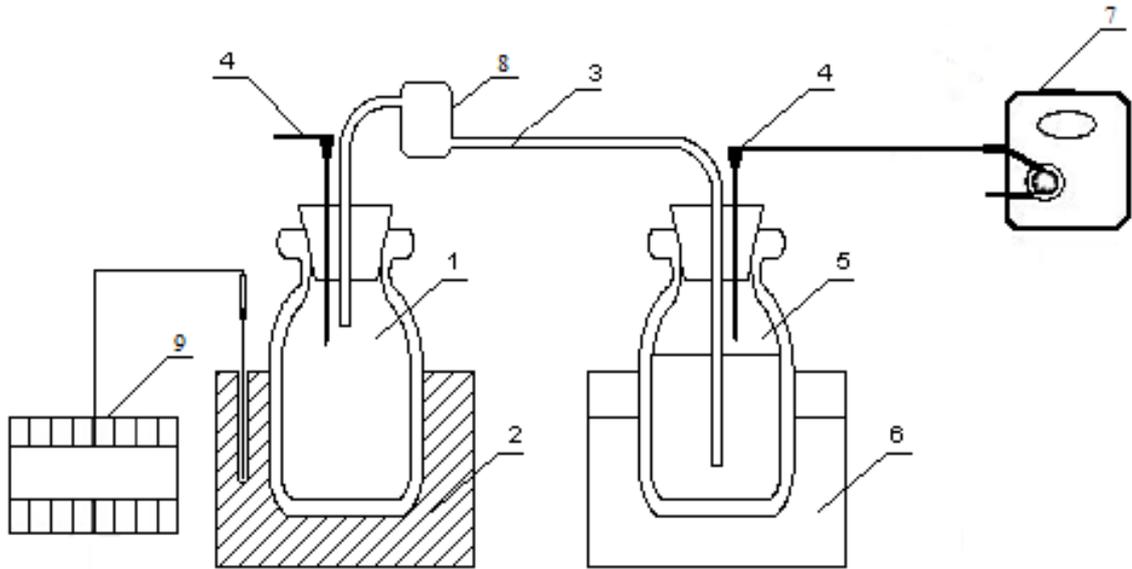


Рисунок 4.9 – Схема установки для синтеза РФЛП «МИБГ,  $^{123}\text{I}$ » с системой принудительной циркуляции.

- 1 – реакционный сосуд; 2 – нагревательный элемент; 3 – отводящая трубка; 4 – игла;  
 5 – поглотитель йода-123; 6 – охлаждающая емкость; 7 – перистальтический насос;  
 8 – конденсационный сосуд; 9 – терморегулятор МЕТАКОН-613-Т-0/20-1

Пробы для определения объёмной активности  $^{123}\text{I}$  в исходном растворе  $\text{Na}^{123}\text{I}$  и в полученных препаратах отбирали до его введения в реакционные сосуды, содержащие смеси МИБГ и аммония сульфата, а также через 50 мин после окончания синтеза РФЛП.

Для оценки РХЧ полученных продуктов использовался метод восходящей хроматографии на полоске пластинки с тонким слоем силуфола (марки UV- 254), размером 15×100 мм. В качестве примера на рис. 4.10 приведены радиохроматограммы препарата «МИБГ,  $^{123}\text{I}$ » с соотношением компонентов смеси 1:4 и исходного раствора  $\text{Na}^{123}\text{I}$ .

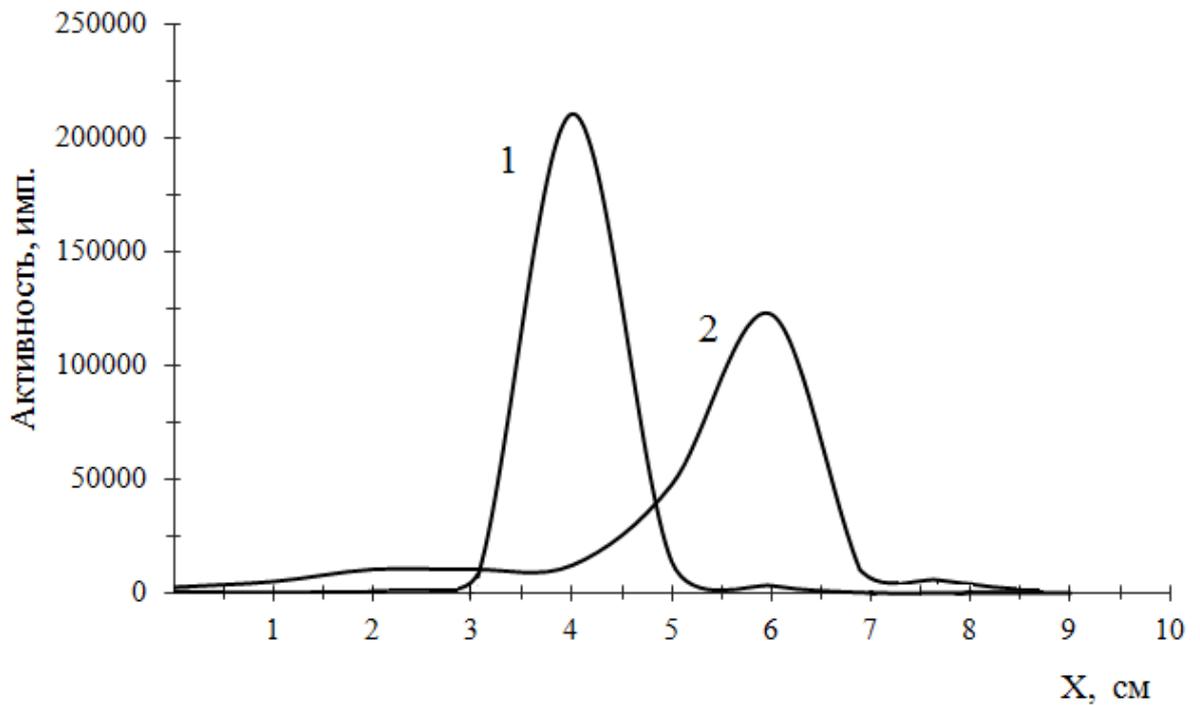


Рисунок 4.10 – Радиохроматограммы препарата «МИБГ,  $^{123}\text{I}$ » с соотношением компонентов смеси 1:4 (1) и исходного раствора  $\text{Na}^{123}\text{I}$  (2)

На вышеприведённой радиохроматограмме «МИБГ,  $^{123}\text{I}$ » определяется как пик № 1 с  $R_f = 0,43$ , а  $^{123}\text{I}$  в форме йодид-ионов, как пик № 2 с  $R_f = 0,58$ .

В таблице 4.2 представлены данные об изменении активности РФЛП по длине хроматограмм, а также данные определения объёмной активности препаратов, приведённые к одному времени.

Таблица 4.2 – Результаты распределения активности по длине хроматограмм реакционных смесей

Соотношение МИБГ/ $\text{NH}_4\text{SO}_4$	1:1	1:4	1:7
Длина, см	Активность, имп.		
1	436	733	128
2	607	271	482
3	635	691	404
4	8671	526	155719
5	182221	210158	7347

6	4898	13709	716
7	5899	3272	124
8	146	125	94
9	562	207	-
Активность, МБк	38,4	41,2	30,9

Исходя из представленных в таблице 4.2 результатов, был сделан расчёт величин РХЧ и радиохимического выхода полученных препаратов с учётом времени радиоактивного распада (табл. 4.3).

Таблица 4.3 – Результаты расчётов радиохимической чистоты и радиохимического выхода «МИБГ,  $^{123}\text{I}$ » в зависимости от соотношения реактивов в исходной смеси

Соотношение МИБГ/ $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$	1:1	1:4	1:7
Радиохимическая чистота, %	95,8	97,4	98,8
Радиохимический выход, %	85,6	99,1	75,3

Как видно из табл. 4.3, во всех трёх вариантах с разными соотношениями компонентов мы имеем достаточно высокий показатель РХЧ – более 95 %, который увеличивается с ростом содержания аммония сульфата в реакционной смеси. Вместе с тем, наибольший радиохимический выход наблюдается у смеси с соотношением 1:4, обеспечивающим наибольшую степень связывания радионуклида  $^{123}\text{I}$  с органической субстанцией.

#### 4.3.1 Исследование влияния на радиохимическую чистоту препарата «МИБГ, $^{123}\text{I}$ » условий и температурного режима синтеза

Для изучения влияния на радиохимический выход и РХЧ препарата температуры прокаливания и продолжительности проведения сухого синтеза, был

проведён ряд экспериментов при разном времени выдержки реакционной смеси в интервале 25 - 55 мин и в диапазоне температур от 140 до 160 °С.

В ходе эксперимента проводился отбор проб для анализа объёмной активности и РХЧ из исходных препаратов натрия йодида,  $^{123}\text{I}$  и меченного мета-йодбензилгуанидина. Полученные результаты приведены в табл. 4.4.

Таблица 4.4 – Результаты определения объёмной активности и РХЧ препарата «МИБГ,  $^{123}\text{I}$ », синтезированного при разных условиях

Температура синтеза, °С	Время, мин	Активность, МБк/мл		РХЧ, %	Радиохимический выход, %
		Na $^{123}\text{I}$	МИБГ, $^{123}\text{I}$		
140	25	41,1	28,3	93,2	73,4
	40	43,3	37,5	97,1	87,9
	55	47,4	42,7	97,7	99,3
150	25	44,9	37,9	93,5	85,6
	40	43,7	43,0	97,4	99,1
	55	46,6	44,8	96,9	98,1
160	25	40,9	37,6	92,4	78,1
	40	39,8	30,5	93,9	79,3
	55	48,3	38,9	94,3	81,6

На рис. 4.4 показано изменение радиохимической чистоты «МИБГ,  $^{123}\text{I}$ » при различном времени выдержки реакционной смеси при разных температурах.

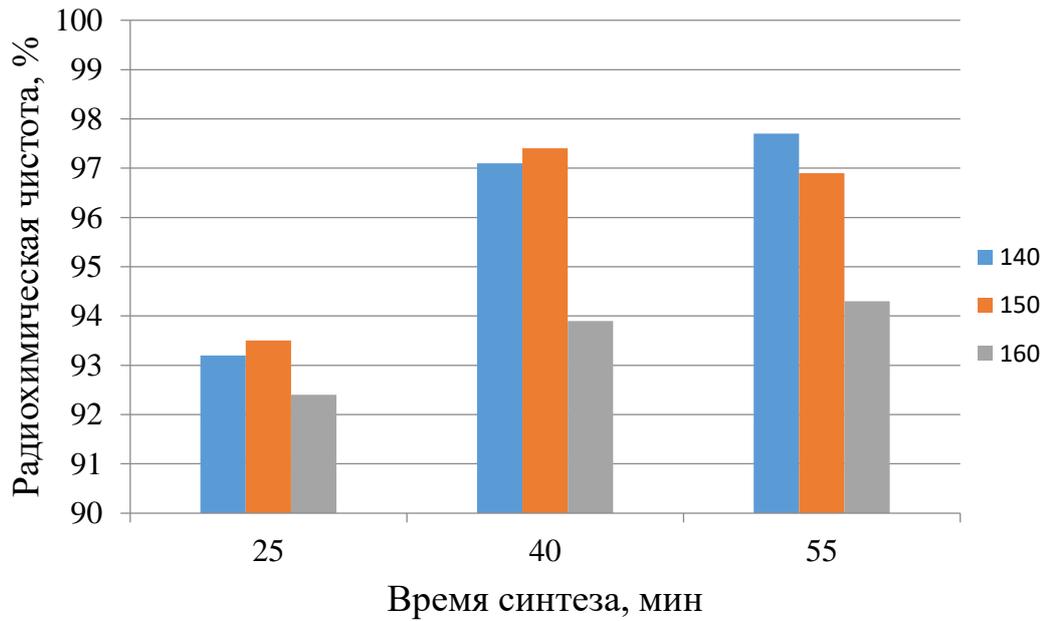


Рис. 4.11 – Изменение РХЧ препарата «МИБГ,  $^{123}\text{I}$ » при различной продолжительности и температуре процесса твердофазного замещения

Из рис. 4.11 видно, что радиохимическая чистота более 95 % достигается при температурах 140, 150 °C и продолжительности процесса твердофазного замещения более 40 мин. В этом случае решающую роль при выборе условий синтеза будет играть радиохимический выход полученного продукта, изменение которого показано на гистограмме, приведённой на рис. 4.12.

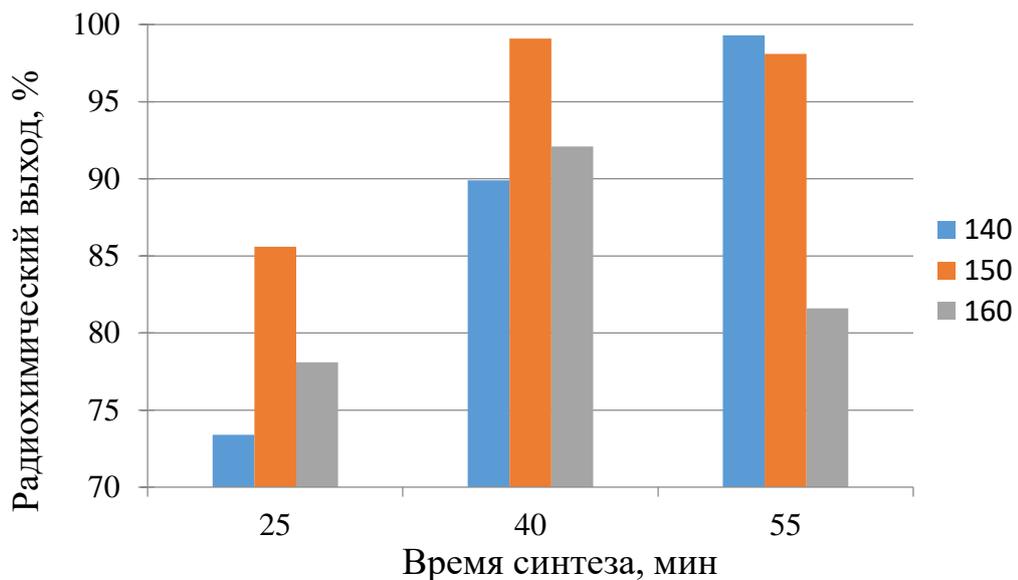


Рис. 4.12 – Изменение радиохимического выхода при различной продолжительности и температуре процесса твердофазного замещения

Из представленных результатов следует, что максимальный показатель радиохимического выхода достигается при температуре синтеза 150 °С и его продолжительности 40 мин. Однако, такой же результат может быть достигнут также и при снижении температуры твердофазного замещения до 140 °С и увеличении времени сухого синтеза до 55 мин. Дальнейшее увеличение температуры приводит к снижению как РХЧ, так и радиохимического выхода. Таким образом, для сокращения общей продолжительности времени синтеза и, соответственно, быстрого получения препарата целесообразно проводить синтез при температуре 150 °С. При такой методике радиохимическая чистота препарата составляет более 97 %.

Из представленных результатов можно сделать следующий вывод. По разработанной методике синтеза, когда в реакционном флаконе предварительно готовится смесь мета-йодбензилгуанидина сульфата (0,2 мл, С=10 мг/мл) и сульфата аммония (0,05 мл, С=50 мг/мл), в которую вносят  $^{123}\text{I}$  в NaOH (1 мл, С=0,01 М) достигается содержание радиохимических примесей менее 3 % и максимальный радиохимический выход РФЛП порядка 99 %.

Полученный в результате проведённых исследований препарат имеет следующий состав:

Йода-123 (ТУ 2621-001-02069303-2014)	100 – 300 МБк
Мета-йодбензилгуанидина (ТУ 2410-002-02069303-2014)	0,1 – 0,6 мг
Аммония сульфата (ГОСТ 3769-78)	0,1 – 0,4 мг
Натрия хлорида (ФС 42-2572-95)	8,0 – 10,0 мг
Воды для инъекций (ФС 42-2620-97)	до 1,0 мл

Срок годности от момента приготовления составляет 10 ч. Перед внутривенным введением препарат, при необходимости, разводят нужным количеством физиологического раствора.

На созданный препарат «МИБГ,  $^{123}\text{I}$ » разработана Спецификация, приведённая ниже, и проект Фармакопейной статьи предприятия (Приложение 4).

### СПЕЦИФИКАЦИЯ

«М-йодбензилгуанидин,  $^{123}\text{I}$ », раствор для внутривенного введения  
ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский Томский политехнический университет»

Показатели	Методы	Нормы
1	2	3
Описание	Визуальный	Бесцветная прозрачная жидкость
Подлинность	А. Гамма-спектрометрия	А. В спектре излучения йода-123 преобладает линия гамма-излучения с энергией 159 КэВ (83,4%). Период полураспада йода-123 составляет 13,31 ч.
	Б. Спектрофотометрия	Б. Подлинность по мета-йодбензилгуанидину. Спектр поглощения испытуемого раствора в области длин волн 210-250 нм должен быть идентичен спектру поглощения водного раствора стандартного образца, м-йодбензилгуанидина сульфата с концентрацией 0,3 мг/мл. Отношение оптических плотностей раствора при длинах волн 230 и 220 нм должно быть не менее 1,07 и не более 1,15.

	В. Тонкослойная хроматография	В. Подлинность по мета-йодбензилгуанидину. Пятно с $R_f = 0,37 \pm 0,05$ , должно быть идентично пятну поглощения в УФ свете на хроматограмме водного раствора м-йодбензилгуанидина сульфата с концентрацией 0,3 мг/мл.
рН	Потенциометрия	От 5,0 до 6,5.
Объёмная активность	Радиометрия	Не менее 100 МБк в 1 мл препарата на дату и время изготовления.
Радионуклидная чистота	Радиометрия	Соответствует ТУ на «Натрия йодид, $^{123}\text{I}$ » (ТУ 2621-001-02069303-2014).
Радиохимическая чистота	Тонкослойная хроматография и радиометрия	Не менее 95 %.
М-йодбензилгуанидин сульфат	Спектрофотометрия	От 0,10 до 0,60 мг/мл.
Натрия хлорид	Потенциометрическое титрование	От 8,0 до 10,0 мг/мл.
Сульфат-ионы	Алкалиметрическое титрование.	От 0,10 до 0,40 мг/мл.
Бактериальные эндотоксины	ЛАЛ-тест (ГФ XIII)	ПСБЭ не более 175 ЕЭ/мл.
Стерильность	ГФ XIII (Метод прямого посева)	Должен быть стерилен.
Маркировка		В соответствии с ФСП.

Продолжение спецификации на «М-йодбензилгуанидин,  $^{123}\text{I}$ »

Транспортирование		НП-053-04.
Хранение		ОСПОРБ-99/2010 в защищенном от света месте при температуре от 2 до 10 °С.
Срок годности		10,0 ч с даты и времени изготовления.
Меры предосторожности		Должны соответствовать ОСПОРБ-99/2010.

#### 4.3.2 Лабораторные испытания препарата «МИБГ, $^{123}\text{I}$ »

Динамика распределения «МИБГ,  $^{123}\text{I}$ » в организме животных была исследована в Томском НИИ кардиологии СО РАМН на белых крысах-самцах массой 200-250 г., которым через бедренную вену вводили нуклид в дозе 4,0 МБк/кг. Животных забивали методом декапитации в различные сроки после внутривенного введения (5 мин, 10 мин, 30 мин, 60 мин, 120 мин, 180 мин, 240 мин и через 24 ч). Радиометрию внутренних органов (сердце, печень, лёгкие, почки и др.) осуществляли на гамма-спектрометре "Tracor Analytic" (США). При проведении радиометрических исследований дифференциальный дискриминатор настраивался на фотопик 159 КэВ при ширине окна 20 %. На основе радиометрии рассчитывали содержание радионуклида в органах в процентах от введённого количества на 1 г органа или ткани с последующим анализом по методу Стьюдента.

На рисунке 4.13 показана динамика накопления «МИБГ,  $^{123}\text{I}$ » в органах крысы в виде кривых «активность/время», построенных по «зонам интереса»: сердца, печени, почек, мочевого пузыря в процессе выполнения сцинтиграфии всего тела.

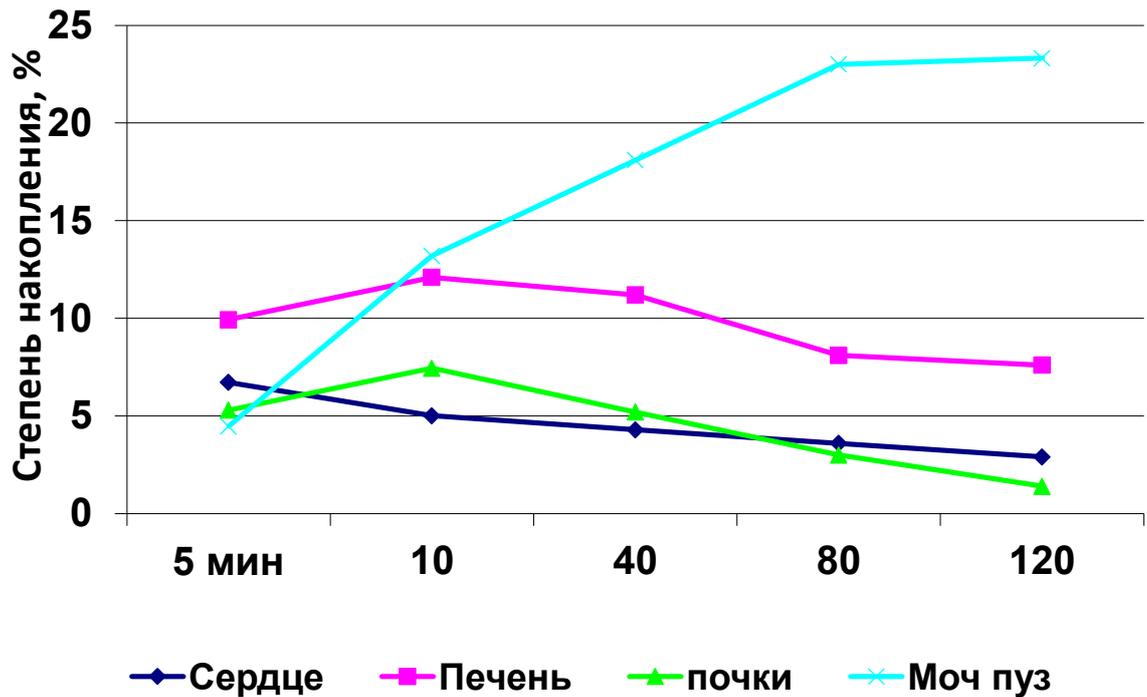


Рисунок 4.13 – Динамика накопления МИБГ,  $^{123}\text{I}$  в органах крысы по данным сцинтиграфии всего тела животного

Визуально качество изображения сердца животного при сцинтиграфии с «МИБГ,  $^{123}\text{I}$ » было вполне приемлемым, начиная с 5 мин наблюдения (Рис. 4.14, А). При этом оптимальным временем для записи сцинтиграмм явилась 15 минута исследования (Рис. 4.14, Б). Следует отметить, что возможность выполнения сцинтиграфического исследования сердца сохранялось до 80 минуты после инъекции «МИБГ,  $^{123}\text{I}$ » (Рис. 4.14, В). На основании этого можно сделать вывод, что биологическое поведение «МИБГ,  $^{123}\text{I}$ » характеризуется достаточно выраженной избирательной аккумуляцией РФЛП в сердце, что позволяет проводить его наружную детекцию.

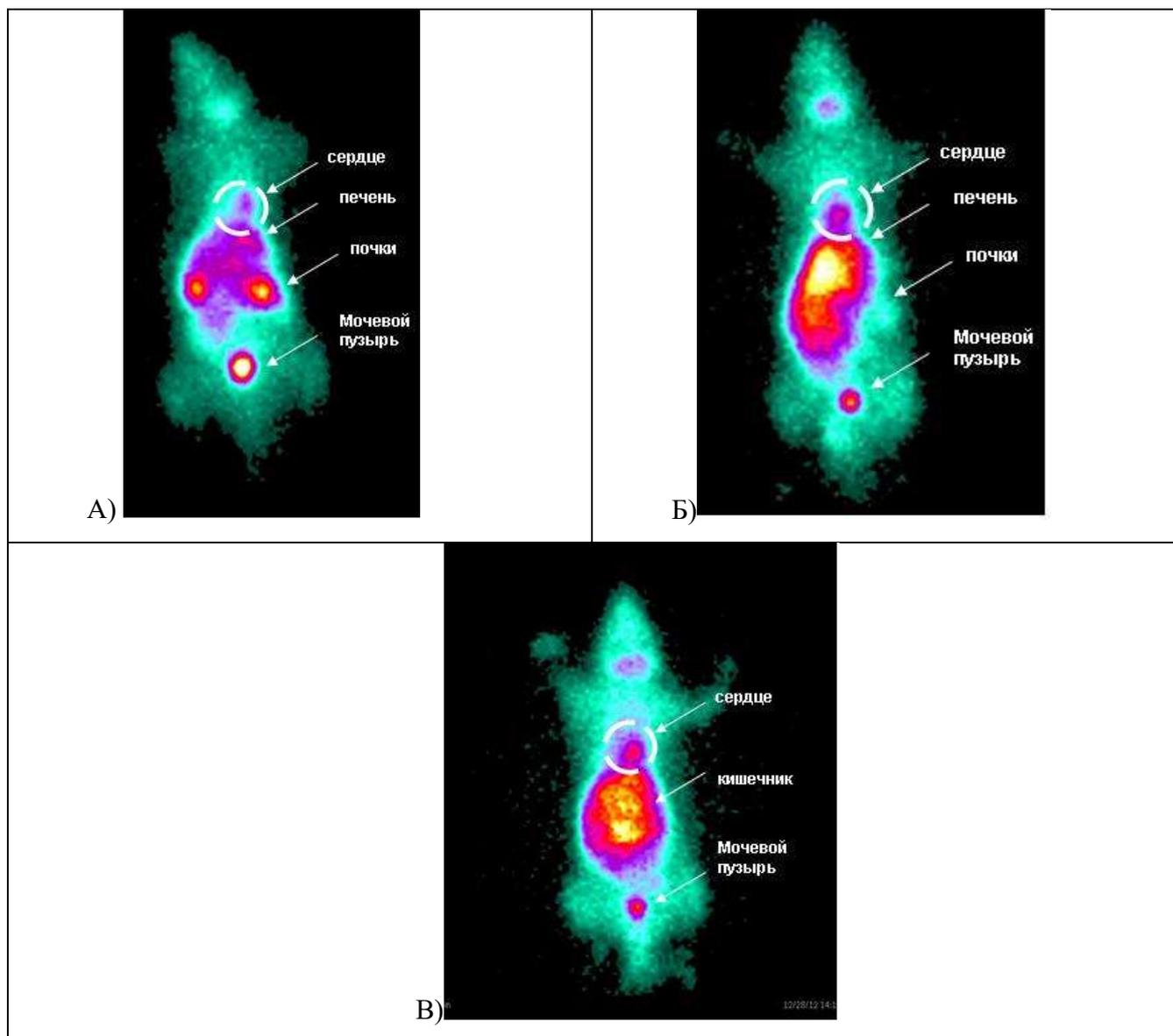


Рисунок 4.14 – Сцинтиграммы тела крысы с препаратом «МИБГ,  $^{123}\text{I}$ »:  
 А) через 5 мин после введения РФЛП; Б) через 15 мин; В) через 80 мин

#### 4.4. Разработка технологии получения и проведение биологических испытаний меченных йодом-123 рекомбинантных адресных молекул DARPin9\_29, специфичных к онкомаркеру HER2/neu

Связывающие белки и, прежде всего, антитела являются одними из важнейших объектов исследований в области молекулярной биологии. Они также находят всё более широкое применение в различных областях медицины в качестве диагностических и терапевтических средств направленного действия.

Высокая аффинность и специфичность моноклональных антител в совокупности с лечебной эффективностью и безопасностью делают их незаменимыми в борьбе с различными заболеваниями, включая онкологические и хронические воспалительные процессы. Тем не менее, использование полноразмерных антител имеет ряд ограничений, которые включают дороговизну их производства, низкую тканевую пенетрацию, сложное строение, двойственное связывание с мишенями, а также ограничение для коммерческого использования [95].

На протяжении двух последних десятилетий особый интерес вызывает изучение поверхностного рецептора Her-2/neu, относящегося к семейству трансмембранных тирозинкиназных рецепторов (EGFR=ErbB1/HER1; ErbB2/HER2; ErbB3/HER3; ErbB4/HER4) и в норме экспрессирующегося на поверхности всех эпителиальных клеток организма [96]. При злокачественной трансформации происходит амплификация гена Her-2/neu, приводящая к гиперэкспрессии кодируемого им рецептора и усиленному формированию гомо- и гетеродимеров, что обуславливает неконтролируемую передачу сигнала и нарушение процессов апоптоза, пролиферации и клеточного деления [97, 98]. Наличие гиперэкспрессии Her-2/neu выявляется на поверхности опухолевых клеток при раке лёгкого, яичников, желудка, простаты и пр. [99]. Описанные выше факторы создают предпосылки для применения рекомбинантных адресных молекул DARPin9\_29, меченных радионуклидами в качестве диагностического средства для обнаружения онкологии у больных с гиперэкспрессией Her-2/neu [100]. Главными преимуществами таких белковых структур являются их небольшой размер (14-20 кДа), стабильная структура, высокая специфичность и аффинность к антигену, а так же значительно более низкая стоимость производства, обусловленная их экспрессией в бактериальных средах.

Наши исследования проводились в рамках ФЦП ФАРМА-2020 по теме «Доклинические исследования радиофармацевтического препарата на основе меченных  $^{99m}\text{Tc}$  рекомбинантных адресных молекул для радионуклидной диагностики онкологических заболеваний с гиперэкспрессией Her-2/neu». Государственный контракт № 14.N08.11.0163 от 31.08.2017.

DARPinс представляют собой естественные анкириновые повторы пептида, которые являются наиболее распространёнными связующими белками, найденными в геноме человека, основной биологической функцией которых является построение связи с мишенью, приводящей к активизации различных механизмов действия от ингибирования ферментов до простого соединения белков друг с другом [101].

Для получения продуцента рекомбинантных адресных молекул DARPin9\_29, специфичных к онкомаркеру Her-2/neu использовали модифицированную генетическую конструкцию, полученную в Лаборатории молекулярной иммунологии ИБХ РАН (Рис. 4.15).

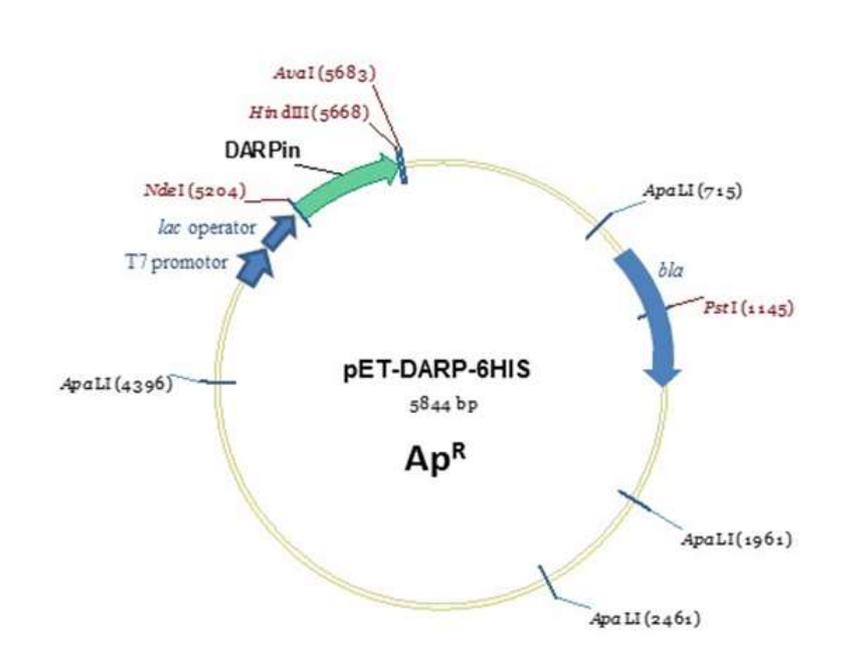


Рисунок 4.15 – Схема плазмиды рЕТ-DARP-6HIS для экспрессии гена DARPin9\_29-His6 в клетках *E. coli*

Данная конструкция содержит последовательность, кодирующую рекомбинантные адресные молекулы DARPin9\_29, снабжённые гексагистидиновым фрагментом на С-конце белковой молекулы для облегчения последующей очистки целевого белка с помощью аффинной хроматографии на Ni<sup>2+</sup>-NTA-сефарозе. Аминокислотная последовательность DARPin9\_29-His6 схематически приведена на рис. 4.16.

10      20      30      40      50      60  
 MDLGKKLLEA    ARAGQDDEVR    ILMANGADVN    AHDFYGITPL  
 HLAANFGHLE IVEVLLKHGA  
 70      80      90      100      110      120  
 DVNAFDYDNT    PLHLAADAGH    LEIVEVLLKY    GADVNASDRD  
 GHTPLHLAAR EGHLEIVEVL  
 130      140      150      160  
 LKNGADVNAQ DKFGKTAFDI SIDNGNEDLA EILQKLAAAL EHHHHHH

Число аминокислотных остатков: 167

Молекулярная масса (M): 18160,29

Теоретическое значение pI: 5,09

Молярный коэффициент поглощения: 4470

Весовой коэффициент поглощения (см<sup>-1</sup>мг<sup>-1</sup>мл: 0,246)

Рисунок 4.16 – Аминокислотная последовательность адресной молекулы DARPin9\_29-His6

#### 4.4.1 Разработка состава РФЛП на основе DARPin9\_29, меченного <sup>123</sup>I

Как уже было отмечено выше, главным требованием к радиофармацевтическим лекарственным препаратам является создание устойчивой химической связи исходной субстанции с радиоактивным маркером. В большинстве случаев это достигается путём введения в состав реакционной смеси различных вспомогательных компонентов, например, добавок, стабилизирующих валентное состояние реагирующих веществ.

Нами был исследован широкий диапазон концентраций основного активного компонента DARPin и вспомогательных компонентов. Методика проведения синтеза состояла в следующем: в пробирку помещали 30 мкл раствора очищенного DARPin9\_29 (~3,3 мг/мл, m~98 мкг (5,39 нмоль) M=18160,29 D). Затем вносили 100 мкл РФЛП Na<sup>123</sup>I в NaOH, предварительно проведя его

нейтрализацию добавлением к 100 мкл препарата 10 мкл 0,1 М HCl. После вводили 50 мкл раствора хлорамин-Т (2 мг/мл в PBS, ~175,56 нмоль). Полученную смесь инкубировали с перемешиванием при комнатной температуре в течение 2 мин. Затем добавляли 50 мкл раствора метабисульфита натрия (4 мг/мл в буферном растворе PBS), инактивирующего хлорамин-Т, и тщательно перемешивали для завершения реакции. PBS – (Phosphate buffered saline, англ.), обычно используемый в биологических исследованиях, представляет собой водный раствор солей, содержащий хлорид натрия, гидрофосфат натрия, хлорид калия и дигидрофосфат калия. Осмолярность и концентрации ионов в растворе обычно соответствуют их концентрациям в теле человека (то есть данный буферный раствор является изотоническим).

Для определения радиохимического выхода из приготовленных смесей брали по 2 пробы объемом 2,5 мкл для хроматографирования на iTLC-бумаге в системе [ацетон : вода ÷ 4:1]. Здесь меченный DARPin9\_29 остаётся на старте, а несвязанный йод-123 движется с фронтом растворителя. После в подготовленную колонку NAP-5 (предварительно пропустив через неё 10 мл PBS), работающую по принципу эксклюзионной хроматографии/гель-фильтрации, загружали объём пробы полученного раствора 500 мкл. После отбирали и удаляли первые 235 мкл раствора, вышедшего из колонки, предварительно измерив его активность. Далее в колонку вносили 900 мкл PBS. После того как весь раствор уходил в колонку, добавляли ещё объём PBS, равный  $500 - 235 = 265$  мкл. В результате, на выходе получали 900 мкл раствора DARPin9\_29, меченного йодом-123.

Для измерения его активности и радиохимической чистоты брали 2 пробы по 2,5 мкл для хроматографирования на iTLC-бумаге в той же системе [ацетон : вода ÷ 4:1]. Выход меченного DARPin9\_29 определяли из отношения активности продукта, оставшегося на старте хроматограммы, к общей первоначально взятой активности. Результаты мечения DARPin9\_29 йодом-123 приведены в таблице 4.5.

Таблица 4.5 – Результаты мечения йодом-123 молекул DARPin9\_29

№	Наименование смеси или раствора	Номер пробы	Активность, МБк	Объём, мкл	Время, мин	1 пик, %	2 пик, %
1	Комплекс после инкубации:  30 мкл DARPin 9_29 +100 мкл Na <sup>123</sup> I + 10 мкл 0,1М HCl + 50 мкл Хлорамин-Т (1мг/мл) + 50 мкл МБСН (2 мг/мл)	1-1	139,0	235	10-58	84,0	16,0
		2-1	134,0	235	10-58	81,0	35,7
2	Мёртвый (свободный) объём при очистке через колонку	1-1	0,0	500	11-00	-	-
		2-1	0,0	500	11-00	-	-
3	Очищенный комплекс:  DARPin-йод-123	1-1	93,9	900	11-15	99,8	0,2
		2-1	92,3	900	11-14	99,7	0,3
4	Низкомолекулярная фракция НМФ	1-1	17,3	2000	11-30	-	-
		2-1	27,0	2000	11-35	-	-
5	Активность, оставшаяся на колонке NAP-5	1-1	0,0	-	-	-	-
		2-1	0,0	-	-	-	-
6	Пустой флакон	1-1	11,0	-	-	-	-
		2-1	0,0	-	-	-	-

Как следует из данных таблицы, радиохимический выход, при введении изотопа йода-123 в DARPin9\_29, находится в пределах 84,0-81,0 % при радиохимической чистоте более 99,0 %.

Получаемый в результате препарат «Дарпин,  $^{123}\text{I}$ » имеет следующий состав:

Йод-123 (в виде натрия йодида)	100-300 МБк
DARpin-DPAH	0,9 – 1,1 мг
Хлорамин-Т	0,6 – 0,7 мг
Натрия метабисульфит	1,3 – 1,4 мг
Вода для инъекций (ГФ XIII ФС.2.2.0019.15)	до 2 мл

#### 4.4.2 Изучение биораспределения *in vivo* DARPin9\_29, меченного $^{123}\text{I}$

Изучение биораспределения меченного DARPin9\_29 проводили на интактных крысах-самцах линии Вистар. В исследование были включены 10 половозрелых особей, возраст 12 недель, средняя масса  $250 \pm 30$  г. Животные основной группы (в количестве  $n=5$ ) за три дня до эксперимента получали для питья 2 % раствор калия йодида с целью блокирования избыточного поглощения радиоактивного йода щитовидной железой, желудком и слюнными железами. Животные контрольной группы ( $n=5$ ) получали для питья воду без добавления калия йодида. Статистическая обработка полученных результатов осуществлялась с использованием пакета программ STATISTICA for Windows. Для оценки отличий количественных признаков между группами применялся непараметрический тест Манна-Уитни. Во всех процедурах статистического анализа уровень значимости  $p$  принимали равным 0,05. Содержание животных осуществлялось в соответствии с правилами, принятыми Европейской конвенцией по защите позвоночных животных (Страсбург, 1986).

Для определения фармакокинетических параметров исследуемый препарат вводили внутривенно 10 экспериментальным животным в дозе 20 МБк после их предварительной наркотизации. Непосредственно после введения выполняли

динамическое сцинтиграфическое исследование на двухдетекторной гамма-камере E.CAM фирмы «Siemens» с низкоэнергетическими коллиматорами для энергии гамма-квантов 140 КэВ. При этом производили запись 80 кадров по 15 секунд на кадр в течение 20 мин в матрицу 64x64 пикселей без аппаратного увеличения. Во время исследования животные располагались таким образом, что в поле зрения детектора гамма-камеры оказывалось всё тело животного. Полученные сцинтиграммы подвергались постпроцессинговой обработке с использованием пакета программ E.Soft фирмы «Siemens» (Германия).

При изучении фармакокинетики исследуемого радиотрейсера DARPin9\_29, меченного  $^{123}\text{I}$ , было установлено, что после внутривенного введения указанный трейсер достаточно быстро перераспределяется в кровяном русле и практически не покидает его в течение 1 часа. Выводится данный препарат в основном почками путём клубочковой фильтрации. На серии сцинтиграмм просматривается гиперфиксация трейсера в проекции почек, мочевого пузыря и желудка (рис. 4.17).

В качестве основных характеристик было отмечено быстрое выведение трейсера из кровотока (высокий клиренс крови), а также относительно невысокие показатели накопления изучаемого соединения в легких, печени, селезёнке, костях. Наблюдалось отчётливое накопление радиотрейсера в желудке и значительное накопление в почках, что предполагает путь почечной экскреции. У контрольной группы также наблюдалось поглощение в щитовидной железе. В обеих группах поглощение в почках существенно снижалось через 4 ч.

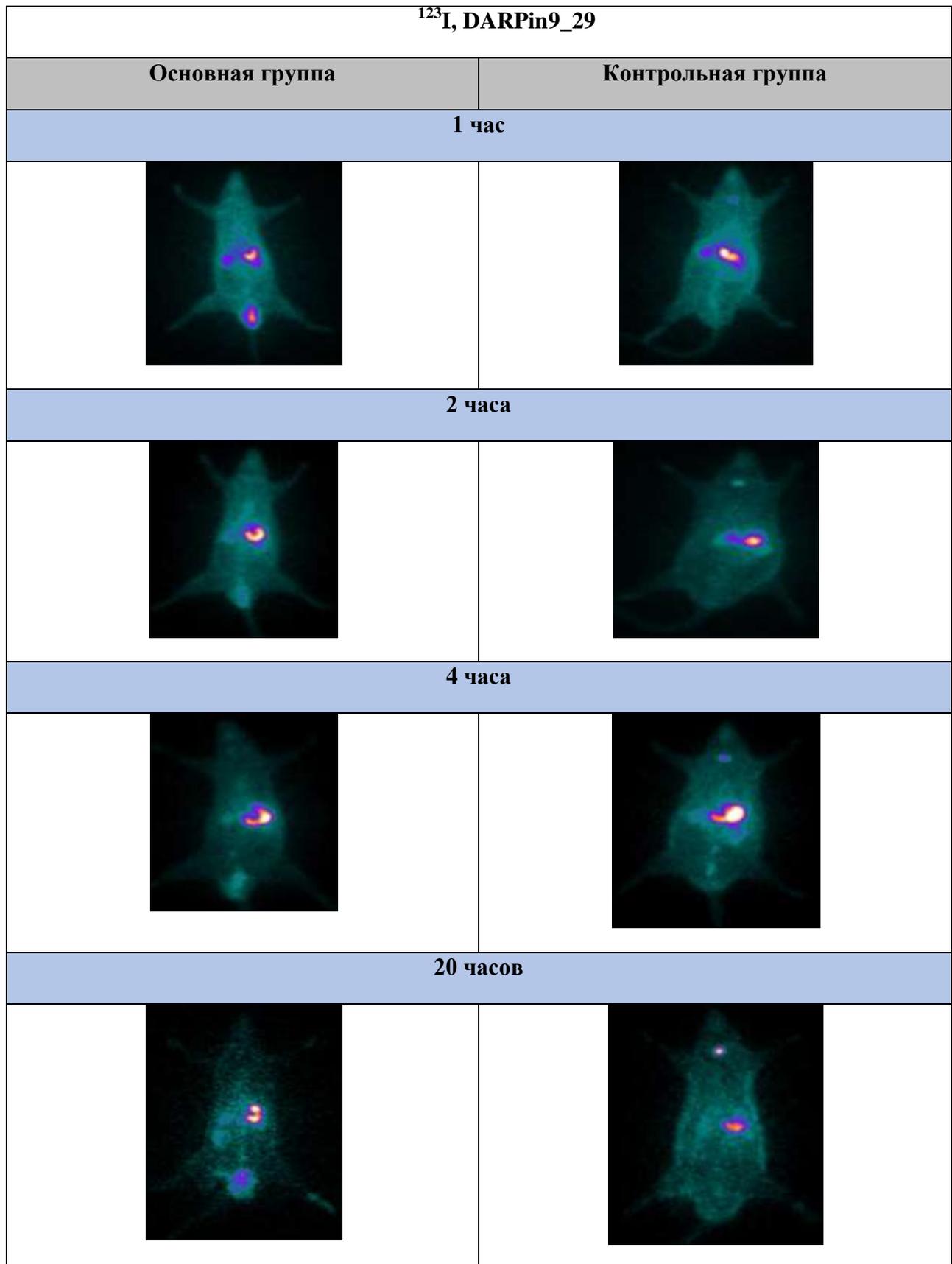


Рисунок 4.17 – Сцинтиграммы животных основной и контрольных групп после 1, 2, 4 и 20 часов введения радиотрейсера DARPin9\_29, меченного  $^{123}\text{I}$

Проведённые исследования показали, что синтезированный радиотрейсер DARPin9\_29, меченный  $^{123}\text{I}$ , имеет быстрый клиренс крови и низкое удерживание в экскреторных органах. Выводится в основном почками путём клубочковой фильтрации. Данные по его биораспределению указывают на благоприятные предпосылки для дальнейшего доклинического изучения радиотрейсера.

#### 4.5. Выводы по главе 4

1. Разработаны технологии экспрессного – одностадийного получения РФЛП «Натрия йодид,  $^{123}\text{I}$ » и «О-йодгиппурат,  $^{123}\text{I}$ ». По спектрам гамма-излучения препаратов сделана оценка содержания в них радионуклидных примесей. Показано, что примесь  $^{130}\text{I}$  в препаратах не превышает 0,3 %, а содержание  $^{125}\text{I}$  на момент получения составляет не более 0,015 %. 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.

2. Разработана методика и получены опытные партии препарата «Йодофен,  $^{123}\text{I}$ » для проведения медико-биологических испытаний. По результатам проведённых исследований на препарат «Йодофен,  $^{123}\text{I}$ » была разработана Спецификация, включающая все показатели качества РФЛП, методы их контроля и нормативные требования. Разработан проект ФСП. В результате проведённых доклинических испытаний показана функциональная пригодность РФЛП для оценки жизнеспособности миокарда.

3. Разработана схема усовершенствованной установки для синтеза РФЛП «МИБГ,  $^{123}\text{I}$ » с системой принудительной циркуляции продуктов. 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,  $^{123}\text{I}$ » характеризуется достаточно

выраженной избирательной аккумуляцией РФЛП в сердце, что позволяет проводить его наружную детекцию. Разработан проект ФСП. В результате проведённых доклинических испытаний показана функциональная пригодность РФЛП для диагностических исследований.

4. Впервые проведены экспериментальные исследования по разработке состава реагентов и методики получения меченных йодом-123 модифицированных рекомбинантных адресных молекул DARPin9\_29. Выполнена наработка опытных партий препарата для медико-биологических испытаний на экспериментальных животных. Полученные результаты по биораспределению указывают на благоприятные предпосылки для дальнейшего доклинического изучения, синтезированного радиотрейсера.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время за рубежом разработано 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. В этой связи в диссертационной работе была исследована возможность создания на среднем типовом циклотроне комплекса устройств для получения йода-123 по реакции (d,n) и достаточно простых методик синтеза на его основе РФЛП для диагностических исследований.

С этой целью при выполнении диссертационной работы необходимо было решить следующие задачи: с использованием разработанной на циклотроне Р-7М установки провести изучение динамики термодесорбции йода-123 из облучённой мишени  $^{122}\text{TeO}_2$ , подобрать температурный режим и оптимизировать условия его выделения из мишеней. Провести отработку методик экспрессного получения РФЛП «Натрия йодид,  $^{123}\text{I}$ » и «О-йодгиппурат,  $^{123}\text{I}$ ». Совместно с НПО «Радиевый институт им. В.Г. Хлопина» впервые в России провести исследования по получению РФЛП «Йодофен,  $^{123}\text{I}$ ». Отработать методику получения РФЛП «МИБГ,  $^{123}\text{I}$ » и изучить влияние условий проведения синтеза на качество и радиохимическую чистоту препарата. Провести разработку технологии получения меченных йодом-123 модифицированных рекомбинантных адресных молекул DARPin9\_29. Провести наработку опытных партий препарата для медико-биологических испытаний на экспериментальных животных.

## ОСНОВНЫЕ ВЫВОДЫ

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  $^{123}\text{I}$  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,  $^{123}\text{I}$ » и «О-йодгиппурат,  $^{123}\text{I}$ ». Представлены результаты определения радионуклидных примесей  $^{130}\text{I}$  и  $^{125}\text{I}$  в экспериментальных партиях препаратов на начало и конец их срока годности. Разработаны методики получения и наработаны опытные партии препаратов «Йодофен,  $^{123}\text{I}$ » и «МИБГ,  $^{123}\text{I}$ ». 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 меченого 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.

## БЛАГОДАРНОСТИ

Автор выражает свою благодарность своим коллегам – сотрудникам Научной лаборатории радиоактивных веществ и технологий ИЯТШ Томского политехнического университета и лично ведущему инженеру Гарапацкому Александру Александровичу за помощь и содействие в проделанной работе.

Также автор выражает благодарность сотрудникам Лаборатории радионуклидной диагностики Диагностического отдела НИИ онкологии и Лаборатории радионуклидных методов исследования НИИ кардиологии Томского НИМЦ в проведении медико-биологических испытаний синтезированных РФЛП.

Особую благодарность автор выражает своему наставнику – научному руководителю, доктору технических наук, профессору Скуридину Виктору Сергеевичу за помощь в выборе направления диссертационной работы и постоянную поддержку в ходе её выполнения.

**СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ**

РФЛП – радиофармацевтические лекарственные препараты;

ПЭТ – позитронно-эмиссионный томограф;

ОФЭКТ – однофотонный эмиссионный компьютерный томограф;

ВЭЖХ – высокоэффективная жидкостная хроматография;

ЖХКВД – жидкостно-хроматографическая колонка высокого давления;

ТСХ – тонкослойная хроматография;

РХЧ – радиохимическая чистота;

РНЧ – радионуклидная чистота;

РХВ – радиохимический выход;

РВ – радиоактивные вещества;

ЦНС – центральная нервная система;

ОСГИ – образцовые стандартные источники генерирующие излучение;

МДР – максимально допустимое разведение;

ПСБЭ – предельное содержание бактериальных эндотоксинов;

ОФС – общая фармакопейная статья;

ФС – фармакопейная статья;

ФСП – фармакопейная статья предприятия;

ГФ – государственная фармакопея.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Perlman I. The nuclear properties of the heavy elements / I. Perlman // Phys. Rev. – 1949. – V. 76. – P. 1450-1458.
2. Семенов А.С. Радиофармацевтические препараты на основе радионуклидов йода / А.С. Семенов, В.С. Скуридин, В.М. Головков, А.М. Большаков, А.А. Гарапацкий, Г.Б. Слепченко, Е.А. Ильина, А.А. Нестеров // Известия ВУЗов. Физика. – 2013. – Том 56. – N. 11/3. – С. 194-201.
3. Мацука Д.Г. Российский рынок радиофармпрепаратов» / Д.Г. Мацука // Атомная стратегия. – 2007 – N. 31. – С. 10-11.
4. Кодина Г. Е. Химическая технология радиофармацевтических препаратов: учебное пособие / Г. Е. Кодина, М. А. Богородская. – М.: ФГУ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, 2010. – С. 468-470.
5. Myers W.G. Radioiodine-123 / W.G. Myers, H.O. Anger // J. Nucl. Med. – 1962. – V. 3. – N. 3. – P. 183-187.
6. Ткачева Г.А. Радиоиммунохимические методы исследования / Г.А. Ткачева, М.И. Балаболкин, И.П. Ларичева // – М.: Справочник. Медицина. – 1983. – С. 76-78.
7. Tarkanyl F. Nuclear Reaction Cross Sections Relevant to the Production of the  $^{122}\text{Xe} \rightarrow ^{122}\text{I}$  Generator System using Highly Enriched  $^{124}\text{Xe}$  and a Medium-sized Cyclotron / F. Tarkanyl, S.M. Qaim, G. Stocklin, M. Sajjat, R.M. Lambrecht // Int. J. Appl. Radiat. Isot. – 1991. – V. 42. – N. 3. – P. 229-231.
8. Скуридин В. С. Методы и технологии получения радиофармпрепаратов: учебное пособие / В. С. Скуридин. // – Томск: Изд-во Томского политехнического университета. – 2012. – С. 43-53.
9. Zaidi J.H. Excitation functions of deuteron induced nuclear reactions on natural and enriched  $^{122}\text{Te}$ -production of  $^{123}\text{I}$  via the  $^{122}\text{Te} (d,n) ^{123}\text{I}$  process / J.H. Zaidi, S.M. Qaim and G. Stockin // J. Appl. Radiat. Isotopes. – 1983. – V. 34. – P. 1425-1430.
10. Mausner L.F.  $^{123}\text{I}$  research and production at Brock-haven National Laboratory / L.F. Mausner, S.C. Srivastava, S. Murzadek, G.E. Meinken, T. Prach // Appl. Radiat and Isotop. – 1986. – V. 37. – N. 8. – P. 843-851.
11. Robertson R. Способ использования газовой мишени для получения йода-123. Европейский патент EP № 00096730. МКИ G21C 1/10 / R. Robertson, D. Stuart// Заявл. 11.11.82. Опубл. 28.12.83. – БИ № 52.
12. В.А. Агеев. Способ получения йода-123 / В.А. Агеев, С.Л. Выречек, В.Л. Демехин, А.А. Ключников и др.// А.с. 1646424 SU. МКИ G21G 4/00 // - Заявл. 03.10.88. ДСП.

13. Qaim S.M. Recent developments in the production of  $F^{18}$ ,  $Br^{75,76,77}$ , and  $I^{123}$  / S. M. Qaim // *Appl Radiat and Isotop.* – 1986. – V. 37. – P. 803-810.
14. Ключников А.А. Способ получения йода-123 / А.А. Ключников, В.А. Агеев, С.Л. Выречек, Л.А. Кузина и др. // А.с. 1510595 SU. МКИ G21G 1/00 Заявл. 20.08.84. ДСП.
15. Алексеев Е.Г. Способ получения йодида натрия, меченного йодом-123 / Е.Г. Алексеев, В.С. Гусельников, В.М. Зайцев // А.с. 1709399 SU. МКИ G21G 1/00 Заявл. 26.07.89. Опубл. 30.01.92. – БИ № 4.
16. Балашов К.И. О возможности получения йода-123 на ускорителе электронов «Факел» / К.И. Балашов, В.С. Зенкевич, Н.В. Куренков // Препринт ИАЭ-6046/14. – М. – 1997.
17. Звара И. Возможности получения  $^{123}I$  для радиоизотопной диагностики на ускорителях электронов / И. Звара // Препринт ОИЯИ. 18-82-20. Дубна. – 1982.
18. Scholten B. Production of  $^{123}I$  at a low-energy Cyclotron / B. Scholten, S.M. Qaim, G.J. Stocklin // *Labell. Compounds and Radiopharm.* – 1989. – N. 26. – P. 175-176.
19. Silvester D.J. Preparation of Iodine-123 by  $\alpha$ -Particle bombardment of Natural Antimony / D.J. Silvester, J. Sugden, I.A. Walson // *Radiochem. Radioanal. Letters.* – 1969. – V. 2. – N. 1. – P. 17-20.
20. Алексеев Ф.Е. Производство  $^{123}I$  с помощью малогабаритного циклотрона и синтез радиофармпрепарата  $Na^{123}I$  / Ф.Е. Алексеев, Н.Р. Гребенчиков, Ю.А. Селицкий и др. // Препринт РИАН им. В.Г. Хлопина. – М. – 1991.
21. Beyer G. J. Production of  $^{123}I$  at the Rossendorf U - 120 Cyclotron / G. J. Beyer, Ch. Damm, H. Odrich, G. Pimentel // *Radiochem. Radioanal. Lett.* – 1981. – N. 47. – P. 151-155.
22. Beyer G. J. Production of  $^{123}I$  for Medical Use with Small Accelerators / G. J. Beyer, G. Pimentel, O. Solin, S. Hesclius, T. Taka, D. Rovda, H. Virtanen // *Isotopenpraxis.* – 1988. – V. 24. – N. 8. – P. 297-303.
23. Тихомиров А.В. Способ получения радионуклида йод-123 / А.В. Тихомиров, В.А. Халкин // А.с. 1597005 SU. МКИ G21G 1/00. Заявл. 01.02.88. ДСП.

24. Friedheim S. Verfahren und Vorrichtung zur Erzeugung eines Jodisotopes / S. Friedheim, S. Reiner // Deutsches Patent 2707390 C 2. G21 G1/10 – Anmeld. 21.02.77. Offenleg. 24.08.78.

25. Солин Л.М. Производство изотопов для медицины и экологии на циклотроне МГЦ-20 Радиевого института / Л.М. Солин, Е.А. Громова, В.А. Калинин, Т.С. Потапова и др // Тез.докл. Всероссийской конференции «50 лет производства и применения изотопов в России». – 1998. Обнинск. – С. 68.

26. Временная фармакопейная статья ВФС 42-3350-99. – Иодопент,  $^{123}\text{I}$ . – 1999.

27. Скуридин В. С. Разработка технологий получения короткоживущих радионуклидов и диагностических препаратов на их основе с использованием излучательных установок средней мощности: диссертация на соискание ученой степени доктора технических наук: спец. 05.17.02 / В. С. Скуридин // Томский политехнический университет (ТПУ). Науч. конс. А. И. Рябчиков. – Томск 2002. – С. 203.

28. Cohen J.B. Modern management of differentiated thyroid cancer / J.B. Cohen, J.E. Kalinyak, I.R. McDougall // Cancer Biotherapy and Radiopharmaceuticals. – 2003. – V. 18. – N. 5. – P. 689-705.

29. Кодина Г.Е. Методы получения радиофармацевтических препаратов и радионуклидных генераторов для медицины / Г.Е. Кодина // Изотопы: свойства, получение, применение – под ред. В.Ю. Баранова: в 2 томах. – М.: ФИЗМАТЛИТ, 2005. – Т. 2. – С. 311–483.

30. Скуридин В. С. Методы и технологии получения радиофармпрепаратов: учебное пособие / В. С. Скуридин // – Томск: Изд-во Томского политехнического университета, 2007. – С. 98-107.

31. Лишманов Ю.Б. Радиофармпрепараты на основе жирных кислот в оценке метаболизма сердечной мышцы / Ю.Б. Лишманов, В.И. Чернов, Е.В. Макарова, В.С. Скуридин // Мед. радиология и рад. безопасность. – 2001. – Т. 48. – N. 2. – С. 68–74.

32. Neo J. Assesment of myacardial viability by serial tomographic jodophenylpentadecanoic acid imaging comparison to rest-redistribution thalliuv imaging / J. Neo, V. Cave, V. Kuhlmeier, D. Cassel, A.S. Iskandrian // J. Nucl. Med. – 1994. – P. 35–50.

33. Kennedi P.I. Iodine 123-phenylpentadecanoic acid myocardiat scintigraphy: usefulness in the identification of myocardial ischemia / P.I. Kennedi, J.R. Corbett, P.V. Kulkami, C.I. Wolf, D.E. Jansen, C.I. Hansen, L.M. Bula, R.W. Parkey, J.T. Wilierson // J. Circulation – 1986. – N. 74. – P. 1007-1015.

34. Ambrose K.R. Evaluation of the metabolism in rat hearts of two new radioiodinated 3-methyl-branched fatty acid myocardial imaging agents / K.R. Ambrose, B.A. Owen, M.M. Goodman, F.F. Knapp // *Eur. J. Nucl. Med.* – 1987. – N. 12. – P. 486–491.
35. Fukuchi. K. Detection of coronary artery disease by iodine-123-labeled iodophenyl-9-methyl pentadecanoic acid SPECT: Comparison with thallium-201 and iodine-123 BMIPP SPECT / K. Fukuchi, S. Hasegawa, Y. Ito, H. Yamaguchi, J. Yoshioka // *Nuclear Medicine.* – 2000. – V. 14. – N. 1. – P. 11-16.
36. Жданов Г.Ф. Разработка методов синтеза молекул-носителей для йода-123. Мета-йодбензилгуанидин и 3-метил-15-(пара-йодфенил) пентадекановой кислоты / Г.Ф. Жданов, Т.А. Большакова, М.Е. Русинов, В.В. Поздеев // *Современные проблемы ядерной медицины и радиофармацевтики.* – Обнинск. – 2000. – С. 124-129.
37. Куделин Б.К. Использование изотопного обмена для производства 15-(п-[<sup>123</sup>I]йодфенил)-3-метилпентадекановой кислоты / Б.К. Куделин, Л.В. Гаврилина, Е.А. Громова, Л.М. Солин. // *Современные проблемы ядерной медицины и радиофармацевтики.* – Обнинск. – 2000. – С. 135-140.
38. Mertens J. New fast preparation of <sup>123</sup>I labeled radiopharmaceuticals / J. Mertens, W. Vanryckeghem, M. Gysemans // *Eur. J. Nucl. Med.* – 1987. – V. 13. – P. 380-381.
39. Wafelman A. R. Chromatographic determination of the radiochemical purity of [<sup>131</sup>I]MIBG infusion fluids: a comparison and discussion of the chromatographic characteristics using three different techniques / A.R. Wafelman, C.A. Hoefnagel, J.H. Beijnen // *Applied Radiation and Isotopes.* – 1993. – V. 44. – P. 859-863.
40. Bierwalters W. H. Radioiodine therapy of thyroid disease / W.H. Bierwalters // *Nucl. Med. Biol.* – 1987. – V. 14. – P. 183-187.
41. Sission J. C. The role of <sup>131</sup>I-MIBG in the diagnosis and therapy of carcinoids / D.M. Wieland, J.C. Sission // *World J. Surg.* – 1984. – V. 8. – P. 605-609.
42. Mastrangelo R. <sup>131</sup>I-metaiodobenzylguanidine in the treatment of neuroblastoma / R. Mastrangelo, S. Tornesello // *Med. Pediatr. Oncol.* – 1998. – V. 31. – P. 22-47.
43. Loh K. C. Treatment of malignant pheochromocytomas with iodine-131-metaiodobenzylguanidine/ K.C. Loh, P.A. Fitzgerald, K.K. Matthay // *J. Endocrinol. Invest.* – 1997. – V. 20. – P. 648-653.
44. Hoefnagel C. A. Anti-cancer radiopharmaceuticals / C.A. Hoefnagels // *Anti-Cancer Drugs.* – 1991. – V.2. – P. 107-111.

45. Wieland D. M. Treatment of malignant pheochromocytoma with a new radiopharmaceutical / D.M. Wieland, W.H. Beierwaltes // *Trans. Assoc. Am. Physicians.* – 1983. – V. 96. – P. 209-214.
46. Beierwaltes W. H. The treatment of thyroid carcinoma with radioactive iodine / W. H. Beierwaltes // *Int. J. Radiat. Appl. Inst. Nucl. Med. Biol.* – 1987. – V. 12. – P. 167-172.
47. Mangmer T. Solid-phase radioiodination of aryl iodides, facilitation by ammonium sulfate / T. Mangmer, J. Wu // *Org. Chem.* – 1982. – V. 47. – P. 1484-1490.
48. Vaidyanathan G. No-carrier-added 4-fluoro-3-[<sup>131</sup>I]iodobenzylguanidine and 3-[<sup>211</sup>At]astato-4-fluorobenzylguanidine / G. Vaidyanathan, D.J. Affleck, M.R. Zalutsky // *Bioconjugate Chem.* – 1996. – V. 7. – P. 102-108.
49. Vaidyanathan G. No-carrier-added synthesis of a 4-methyl-substituted meta-iodobenzylguanidine analogue / G. Vaidyanathan, M.R. Zalutsky // *Appl. Radiat. Isot.* – 1993. – V. 44. – P. 621-626.
50. Yassin T. Preparation, purification and quality control of <sup>131</sup>I-m-iodobenzylguanidine (MIBG)\* / T. Yassin, M. Bakir // *Radioanalytic. Nucl. Chem.* – 2003. – V. 3. – P. 635-640.
51. Katsifis A. A rapid and efficient preparation of [<sup>123</sup>I] radiopharmaceuticals using a small HPLC (Rocket R) column / A. Katsifis, V. Papasian, T. Jackson, C. Loc'h // *Appl. Rad. and Isotopes.* – 2006. – N. 64. – P. 27–31.
52. Vaidyanathan, G. No-carrier-added meta-[<sup>123</sup>I]iodobenzyl-guanidine: synthesis and preliminary evaluation / G. Vaidyanathan, M. Zalutsky // *Nucl. Med. Biol.* – 1995. – V. 22. – P. 61-68.
53. Donovan A. A convenient solution-phase method for the preparation of meta-iodobenzylguanidine in high effective specific activity / A. Donovan, J. Valliant // *Nucl. Med. Biol.* – 2008. – V. 35. – P. 741-746.
54. Donovan A. A new strategy for preparing molecular imaging and therapy agents using fluorine-rich (fluorous) soluble supports / A. Donovan, J. Forbes, P. Dorff, P. Schaffer, J. Babich, J.F. Valliant // *J. Am. Chem. Soc.* – 2006. – V. 128. – P. 36-42.
55. Salacinski P.R. Iodination of proteins, glycoproteins, and peptides using a solid-phase oxidizing agent, 1,3,4,6-tetrachloro-3 $\alpha$ -6 $\alpha$ -diphenyl glycoluril (iodogen) / P.R. Salacinski, C. McLean, J.E. Sykes, V.V. Clement-Jones, P.J. Lowry // *Anal. Biochem.* – 1981. V. 117. – P. 136-141.
56. Семенов А.С. Получение радиофармацевтического препарата мета-йодбензилгуанидина, меченого радиоактивным йодом / А.С. Семенов, В.С. Скуридин, В.М. Головков // *Известия ВУЗов. Физика.* – 2011. – Том 54. – N. 11/2. – С. 310–315.
57. Al-Jammaz. Synthesis and biodistribution of 2-[<sup>123</sup>I]iodomelatonin in normal mice / Al-Jammaz, B. Al-Otaibi, H. Aboul-Enein, J. K. Amartey // *Applied Radiation and Isotopes.* – 2006. V. 64. – P. 38-42.

58. Amartej J. K. Prosthetic radioiodination of interleukin-8 ( $[^{123/131}\text{I}]\text{-IL-8}$ ): biological behavior in a mouse infection model / J. K. Amartej, C. Esguerra, B. Al-Otaibi // *Applied Radiation and Isotopes*. – 2005. – V. 62. – P. 39-47.
59. Amartej J. K. Synthesis and evaluation of radioiodinated substituted  $\beta$ -naphthylalanine as a potential probe for pancreatic  $\beta$ -cells imaging / J. K. Amartej, C. Esguerra, Al-Jammaz, B. Al-Otaibi // *Applied Radiation and Isotopes*. – 2006. – V. 64. – P. 769-777.
60. Chen K. Molecular-Docking-Guided Design, Synthesis, and Biologic Evaluation of Radioiodinated Quinazolinone Prodrugs / K. Chen, A. F. Al Aowad, S. J. Adelstein, A. I. Kassis // *J. Med. Chem.* – 2007. – V. 50. – P. 663-673.
61. Chezal J. Evaluation of Radiolabeled (Hetero)Aromatic Analogues of *N*-(2-diethylaminoethyl)-4-iodobenzamide for Imaging and Targeted Radionuclide Therapy of Melanoma / J. Chezal, J. Papon, P. Labarre // *J. Med. Chem.* – 2008. – V. 51. – P. 3133-3144.
62. Pham T. Q. Synthesis and Evaluation of Novel Radioiodinated Benzamides for Malignant Melanoma / T. Q. Pham, I. Greguric, X. Liu, P. Berghofer, P. Ballantyne, J. Chapman, A. Katsifis // *J. Med. Chem.* – 2007. – V. 50. – P. 3561-3572.
63. Seibyl J.P. Reproducibility of iodine-123- $\beta$ -CIT SPECT brain measurement of dopamine transporters / J.P. Seibyl, M. Laruelle, C. H. van Dyck // *J Nucl Med.* – 1996. – V. 37. – P. 222-228.
64. Pinchuk A.N. Synthesis and Structure-Activity Relationship Effects on the Tumor Avidity of Radioiodinated Phospholipid Ether Analogues / A.N. Pinchuk, M.A. Rampy, M.A. Longino // *J. Med. Chem.* – 2006. – V. 49. – P. 2155-2165.
65. Weichert J.P. Radioiodination via isotope exchange in pivalic acid / J.P. Weichert, M.E. VanDort, M.P. Groziak, R.E. Counsell // *Appl. Radiat. Isotop.* – 1986. – V. 37. – P. 907-913.
66. Qu W. Novel Styrylpyridines as Probes for SPECT Imaging of Amyloid Plaques / W. Qu, M.P. Kung, C. Hou, T.E. Benedum, H.F. Kung // *J. Med. Chem.* – 2007. – V. 50. – P. 2157-2165.
67. Chezzi C. Biological studies of radiolabeled glucose analogues iodinated in positions 3, 4 or 6 / C. Ghezzi, P. Perret, L. Ogier, M. Abbadi, C. Morin, J. Mathieu, D. Fagret // *Nucl. Med. Biol.* – 2004. – V. 31. – P. 241-250.
68. Wu C. Molecular Probes for Imaging Myelinated White Matter in CNS / C. Wu, J. Wei, D. Tian, Y. Feng, R. H. Miller, Y. Wang // *J. Med. Chem.* – 2008. – V. 51. – P. 6682-6688.
69. Yu W. Synthesis and evaluation of  $[^{123}\text{I}]$  labeled iodovinyl amino acids syn-, anti-1-amino-3-[2-iodoethenyl]-cyclobutane-1-carboxylic acid, and 1-amino-3-iodomethylene-cyclobutane-1-carboxylic acid as potential SPECT brain tumor imaging

agents / W. Yu, L. Williams, E. Malveaux, V. M. Camp, J. J. Olsonb, M. M. Goodman // *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. – 2008. – V. 18. – P. 1264-1268.

70. Yu W. Facile Stereospecific Synthesis and Biological Evaluation of (S)- and (R)-2-Amino-2-methyl-4-[<sup>123</sup>I]iodo-3-(E)-butenoic Acid for Brain Tumor Imaging with Single Photon Emission Computerized Tomography / W. Yu, J. McConathy, J. J. Olson, V. M. Camp, M. M. Goodman, *J. Med. Chem.* – 2007. – V. 50. – P. 6718-6721.

71. Mathieu J-P. Marquage d'acides gras en position  $\omega$  par les isotopes de l'iode / J-P. Mathieu, F. Riche, S. Coornaert // *J. Biophys. Med. Nucl.* – 1982. – V.6. – P. 233-237.

72. Charronneau E. Large-scale synthesis and radiolabelling of 6-deoxy-6-iodo-D-glucose (6-DIG) / E. Charronneau, J-P. Mathieu, C. Morin // *Appl. Radioat. Isot.* – 1998. – V. 49. – P. 1605-1607.

73. Matte G. Biological evaluation of 2-fluoro-2-[<sup>123</sup>I]Iodo-mannose (FIM) / G. Matte, M. Adam, D. Lyster // *Nucl. Med. and Biol.* – 2001. – V. 28. – P. 679-682.

74. Brunet-Desruet M.-D. Biological Evaluation of Two Iodine-123-Labeled D-Glucose Acetals Prepared as Glucose Transporter / M.-D. Brunet-Desruet, C. Ghezzi, C. Morin // *Nucl. Med. Biol.* – 1998. – V. 25. – P. 473-480.

75. Perret P. Assessment of insulin sensitivity in vivo in control and diabetic mice with a radioactive tracer of glucose transport: [<sup>125</sup>I]-6-deoxy-6-iodo-D-glucose / P. Perret, C. Chezzi, J. Mathieu, C. Morin, D. Fagret // *Deabetes Metab Res Rev.* – 2003. – V. 19. – P. 306-312.

76. Пат. Novel method for measuring insulin resistance / C. Ghezzi, D. Fagret, J. Demongeot, P. Perret // Pub. No.: US 2011/0166428 A1. опубли. 7. 07. 2011.

77. Van Dongen G.A. Immuno-PET: a navigator in monoclonal antibody development and applications / G.A. Van Dongen // *Oncologist* – 2007. – V.12. – P. 1379-1389.

78. Yarden Y. Untangling the ErbB signaling network / Y. Yarden, M.X. Sliwkowski // *Nature Reviews in Molecular and Cellular Biology*. – 2001. – V. 2. – P. 127-137.

79. Slamon D.J. Human breast cancer: correlation of relapse and survival with amplification of HER2/neu oncogene / D.J. Slamon, G.M. Clark // *Science*. – 1987. – V. 235. – P. 77-82.

80. Pauletti G. Detection and quantitation of HER2/neu gene amplification in human breast cancer archival material using fluorescence in situ hybridization / G. Pauletti, W. Godolphin, M.F. Press, D.J. Slamon // *Oncogene*. – 1996. – V. 13. – P. 63-72.

81. Sillaire-Houtmann I. Phase 2 clinical study of  $^{123}\text{I}$ -N-(2-diethylaminoethyl)-2-iodobenzamide in the diagnostic of primary and metastatic ocular melanoma / I. Sillaire-Houtmann, J. Bonafous, A. Veyre // *Fr Ophtalmol.* – 2004. – V. 27. – P. 4-9.
82. Гарапацкий А.А. Исследование режимов выделения радиоизотопов йода из облученной мишени на основе  $\text{TeO}_2$  / А.А. Гарапацкий, В.М. Головков, А.М. Большаков, А.С. Семенов, В.С. Скуридин, С.М. Минин // *Известия ВУЗов. Физика:* – 2011. – Т. 54. – N. 11/2. – С. 315-319.
83. Государственная Фармакопея Российской Федерации XIII издание, Т. 1,2,3. – М.: 2018. [Электронный ресурс] URL: <http://femb.ru/feml> (Дата обращения 01.06.2020г.).
84. Гусев Н.Г. Квантовое излучение радиоактивных нуклидов / Н.Г. Гусев, П.П. Дмитриев // М.: Атомиздат. – 1977. – С. 302-308.
85. Дмитриев П. П. Выход радионуклидов в реакциях с протонами, дейтронами, альфа-частицами и гелием-3 / Дмитриев П. П. // М.: 1986. – Энергоатомиздат. – Справочник. – С.133.
86. Фармакопейная статья. Натрия о-йодгиппурат  $^{123}\text{I}$ , раствор для внутривенного введения. ФСП 42-0304-3684-02.
87. Фармакопейная статья. Натрия йодид с  $^{123}\text{I}$ , раствор для внутривенного введения и приема внутрь. ФСП 42-0004-02069303-13.
88. Румшицкий Л.З. Математическая обработка результатов эксперимента / Л.З. Румшицкий // М.: Наука. – 1971. – С. 192.
89. Чарыков А.К. Математическая обработка результатов химического анализа / А.К. Чарыков // Л.: 1984. – Химия. – Учеб. Пособие для вузов. – С. 168.
90. Скуридин В.С. Исследование возможности получения на циклотроне У-120 (Р-7М) радионуклида йода-123 и диагностических радионуклидов на его основе / В.С. Скуридин, А.Г. Рыбасов, А.И. Комов, В.М. Головков // Сб.: «Циклотрон в решении научных и практических задач» под ред. Головкова В.М. – Томск: Изд-во ТПУ. – 1999. – С. 88-98.
91. Skuridin V. Thermal Desorption of Iodine-123 from Tellurium-122 Oxide Irradiated by Deuterons / V. Skuridin, A. Garapatsky, I. Slamkulov, A. Semenov, Y. Ermakova // *J. Advanced Materials Research.* – 2014, – V. 1084. – P. 593-598.
92. Макарова Е.В. Экспериментальные исследования натрия о-йодгиппурата,  $^{123}\text{I}$ -йода / Е.В. Макарова, В.И. Чернов, Н.Г. Кривоногов, И.Ю. Швера, Ж.В. Веснина, В.С. Скуридин, А.Г. Рыбасов // Томск – 1999. – Материалы докладов пятой всероссийской научно-технической конференции. – С. 244.
93. Skuridin V. Development on complex radiopharmaceuticals by  $^{123}\text{I}$  for radionuclide diagnosis of metabolic disorders and dysfunction of the myocardial autonomic nervous system / V. Skuridin, V. Golovkov, A. Garapatskiy, A. Semenov, E. Makarova, N. Varlamova, S. Minin, V. Chernov, Y. Lishmanov // *European journal of nuclear medicine and molecular imaging.* – 2014. – V. 41. – P. 430.

94. Slamkulov I.E. Production of Meta-iodobenzilguanidine,<sup>123</sup>I Preparation for Medical Diagnostics / I.E. Slamkulov, V.S. Skuridin, A.S. Semenov, A.A. Garapatsky // J. Advanced Materials Research. – 2014. – V. 1084. – P. 451-455.
95. Петровская Л.Е. Альтернативные каркасные белки / Л.Е. Петровская, Л.Н. Шингарова, Д.А. Долгих // Биоорганическая химия. – 2011. – Т. 37. – N. 5 – С. 581-591.
96. Полянский О.Л. ERBB онкогены – мишени моноклональных антител / О.Л. Полянский, Е.Н. Лебедеенко, С.М. Деев // Биохимия. – 2012. – Т. 3. – N. 77. – С. 289-311.
97. Чернов В.И. Радиоиммунотерапия: современное состояние проблемы В.И. Чернов, О.Д. Брагина, И.Г. Синилкин // Вопросы онкологии. – 2016. – Т. 62. – С. 24-30.
98. Чернов В.И. Радиоиммунотерапия в лечении злокачественных образований / В.И. Чернов, О.Д. Брагина, И.Г. Синилкин // Сибирский онкологический журнал. – 2016. – Т.15. – N. 2. – С. 101-106.
99. Slamon D.J. Human breast cancer. Correlanion of replase and survival with amplification of HER2/neu oncogene / D.J. Slamon, G.M. Clark, S.G. Wong et. al. // Science. – 1987. – V. 235. – P. 177-182.
100. Verma S. Trastuzumab emtansine for HER2-positive advanced breast cancer / S. Verma, D. Miles, L. Gianni // N. Engl. J .Med. – 2012. – V. 367. – P. 1783-1791.
101. Hammill J.A. Designed ankyrin repeat proteins are effective targeting elements for chimeric antigen receptors / J.A. Hammill, H. VanSeggelen, C.H. Helsen // Journal for Immunotherapy of cancer. – 2015. – V. 55. – P. 1-11.

## МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

Регистрационное удостоверение № \_\_\_\_\_

Дата регистрации « \_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 20\_\_ г.

ФГАОУ ВО НИ ТПУ, 634050, г. Томск, пр. Ленина, 30

---

(наименование юридического лица, на имя которого выдано регистрационное удостоверение, адрес)

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ ПРЕДПРИЯТИЯ**\_\_\_\_\_  
(номер)Натрия йодид,  $^{123}\text{I}$ 

---

(наименование препарата)

Натрия йодид,  $^{123}\text{I}$ 

---

(международное непатентованное или химическое наименование)

Раствор для внутривенного введения, 100-200 МБк/мл

---

(лекарственная форма, дозировка)

ПРОИЗВОДИТЕЛЬ – ФГАОУ ВО НИ ТПУ, Россия

ФАСОВЩИК (ПЕРВИЧНАЯ УПАКОВКА) – ФГАОУ ВО НИ ТПУ, Россия

УПАКОВЩИК (ВТОРИЧНАЯ УПАКОВКА) – ФГАОУ ВО НИ ТПУ, Россия

ВЫПУСКАЮЩИЙ КОНТРОЛЬ КАЧЕСТВА – ФГАОУ ВО НИ ТПУ, Россия

## СПЕЦИФИКАЦИЯ

«Натрия йодид с  $^{123}\text{I}$ », раствор для внутривенного введения

ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский Томский политехнический университет

Показатели	Методы	Нормы
1	2	3
Описание	Визуальный	Бесцветная прозрачная жидкость
Подлинность	А. Радиометрия  Б. Эмиссионный спектральный анализ	А. В спектре излучения йода-123 преобладает линия гамма-излучения с энергией 159 КэВ (83,4%). Период полураспада йода-123 составляет 13,31 ч.  Б. В эмиссионном спектре препарата должны обнаруживаться характерные линии с длинами волн (нм): 285,28; 285,30 (дублет); 330,23; 330,29 (дублет).
рН	Потенциометрия	От 5,0 до 7,0.
Объёмная активность	Радиометрия	Не менее 100 МБк в 1 мл препарата на дату и время изготовления.
Радионуклидная чистота	Радиометрия	Соотношение величин активностей примесей йода-130 и йода-125 от активности йода-123 РФЛП не должно превышать 0,3 % и 0,015 % от активности йода-123 соответственно на дату и время изготовления.
Радиохимическая чистота	Электрофорез и радиометрия	Не менее 95%.
Натрия оксид	Гарантируется технологией изготовления	Не более 0,4 мг/мл.

Натрия хлорид	Потенциометрическое титрование	От 7,4 до 8,3 мг/мл.
Неактивные примеси	Эмиссионный спектральный анализ	Te-5,0; Cu-0,25; Pb-0,5; Fe-2,0; Mn-0,05; Si-20,0, мкг/мл. Примеси: Al, Ba, Be, Bi, Cd, Mo, As, Ni, Sn, Hg, Sb, Cr, Zn не должны обнаруживаться в количествах, превышающих пределы их обнаружения.
Бактериальные эндотоксины	ГФ XIII (ЛАЛ-тест)	ПСБЭ не более 175 ЕЭ/V.
Стерильность	ГФ XIII (Метод прямого посева)	Должен быть стерилен.
Упаковка		В стеклянные флаконы объёмом 10 или 20 мл для ЛС по 50, 100, 300, 400, 500, 1000 МБк на установленную дату и время поставки. Флаконы герметично укупориваются пробками резиновыми медицинскими типа 1-1 и обжимаются алюминиевыми колпачками. На флаконы наклеиваются этикетки из бумаги этикеточной. К каждому флакону прилагается паспорт и инструкция по медицинскому применению. Флакон, паспорт, инструкцию по медицинскому применению помещают в комплект упаковочный транспортный для РВ.

Маркировка		Соответствует ФСП.
Транспортирование		НП-053-04.
Хранение		ОСПОРБ-99/2010, в защищенном от света месте при температуре от 2 до 10 °С.
Срок годности		48 часов с даты и времени изготовления.
Меры предосторожности		Должны соответствовать ОСПОРБ-99/2010.

Состав.

Йода-123 не менее 100 МБк/мл

(ТУ 2621-001-02069303-2014)

Натрия оксида не более 0,4 мг

(ГОСТ 4328-77)

Натрия хлорида 7,4-8,3 мг

(ФС 42–2572-95)

Воды для инъекций до 1,0 мл

(ФС 42-2620-97)

Описание. Бесцветная прозрачная жидкость.

Подлинность.

А. В соответствии с приведенной Спецификацией, показатель Подлинность устанавливают радиометрическим методом по энергии  $\gamma$ -излучения и  $T_{1/2}$  на гамма-спектрометре по статье ОФС.1.11.0001.15 «Радиофармацевтические лекарственные препараты» [83]. Гамма-спектр йода-123 имеет наиболее интенсивную составляющую гамма излучения с энергией 159 КэВ (83,4%). Период полураспада йода-123 составляет 13,31 ч.

Б. Содержание натрия определяют по методике, описанной в статье «Определение примесей химических элементов в радиофармацевтических препаратах» (ГФ XI, ч. 1, с.322).

pH. От 5,0 до 7,0 (Потенциометрия).

Объёмная активность йода-123 в РФЛП определяется с использованием гамма-спектрометра по статье ОФС.1.11.0001.15. Величина объёмной активности йода-123 составляет площадь пика монокроматического гамма-излучения с энергией 159 КэВ и не должна быть менее 100 МБк в 1 мл препарата на дату и время изготовления.

Радионуклидная чистота. Соотношение величин активностей примесей йода-130 и йода-125 от активности йода-123 РФЛП не должно превышать 0,3 % и 0,015 % от активности йода-123 соответственно на дату и время изготовления. Указанная чистота гарантируется чистотой исходного сырья раствора натрия йодида с  $^{123}\text{I}$  и технологией изготовления.

Радиохимическая чистота. Основными радиохимическими примесями в РФЛП «Натрия йодид,  $^{123}\text{I}$ » являются не связанный с основной субстанцией атомарный йод и йодат-ионы. Для оценки РХЧ препарата была использована стандартная методика [86] – электрофорез на бумаге при градиенте потенциала 15 В/см в течение 45 мин в электролите, содержащем охлажденный льдом раствор тетрабората натрия.

Радиохимическая чистота препарата должна быть не менее 95,0%.

Примечание. Приготовление фосфатного буферного раствора с pH  $7,0 \pm 0,2$ . Раствор гидрофосфата натрия (0,0667 М раствор готовить растворением 11,866 г  $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  в 1 л воды) объёмом, 61,2 мл, поместить в колбу на 100 мл и разбавить раствором дигидрофосфата калия (0,0667 М раствор готовить растворением 9,072 г  $\text{KH}_2\text{PO}_4$  в 1 л воды) до метки.

Натрия хлорид. При потенциометрическом титровании регистрируют потенциал индикаторного – серебряного электрода. 0,1 мл РФЛП вносят в титровальную ячейку объёмом 10 мл, добавляют 5 мл  $\text{H}_2\text{O}$ . После перемешивания проводят титрование 0,01 М раствором  $\text{AgNO}_3$ .

Точка эквивалентности соответствует максимальному значению на графике.

1,0 мл 0,1 М раствора серебра нитрата соответствует 5,844 мг  $\text{NaCl}$ .

Количество NaCl в 1,0 мл препарата должно находиться в пределах от 8,0-10,0 мг.

Определение неактивных примесей химических элементов проводят в соответствии с требованиями соответствующей ОФС.

Пределы содержания примесей химических элементов в препарате не должно быть выше (мкг/мл): теллура – 5,0; меди – 0,25; свинца – 0,5; железа – 2,0; марганца – 0,05; кремния – 20,0.

Для обнаружения Si в растворы сравнения добавляют Si в концентрации (мкг/мл): 1,0; 2,5; 5,0; 10,0; 20,0; 0,0 соответственно. Линии определения (нм): кремний – 251, 433 – кобальт – 243, 665.

Допустимое содержание примесей алюминия, бария, бериллия, висмута, кадмия, молибдена, мышьяка, никеля, олова, ртути, сурьмы, хрома, цинка должно быть не выше пределов, указанных в спецификации.

Бактериальные эндотоксины. Для радиофармацевтических лекарственных препаратов, вводимых внутривенно, предельное содержание бактериальных эндотоксинов (ПСБЭ) не должно превышать  $175 \text{ ЕЭ/V}$ , где V – максимальная рекомендуемая доза препарата в мл.

Стерильность. Стерильность препарата подтверждается испытаниями по ОФС 1.2.4.0003.15.

Упаковка. В стеклянные флаконы объемом 10 или 20 мл для ЛС по 50, 100, 300, 400, 500, 1000 МБк на установленную дату и время поставки. Флаконы герметично укупориваются пробками резиновыми медицинскими типа 1-1 и обжимаются алюминиевыми колпачками. На флаконы наклеиваются этикетки из бумаги этикеточной. К каждому флакону прикладывается паспорт и инструкция по медицинскому применению. Флакон, паспорт, инструкцию по медицинскому применению помещают в комплект упаковочный транспортный для радиоактивных веществ.

Маркировка. На этикетки флакона и транспортного контейнера наносится знак радиационной опасности.

На этикетке флакона отображают: предприятие-изготовитель, название препарата, способ применения, номер серии и срок годности. На этикетке транспортного контейнера: предприятие-изготовитель, адрес, название препарата, «стерильно», номер серии, срок годности, условия хранения, «радиоактивно», транспортную категорию и индекс, тип и номер контейнера.

Транспортирование. В соответствии с НП– 053-04.

Хранение. В соответствии с ОСПОРБ-99/2010.

Срок годности. 48 ч. с даты и времени изготовления.

Меры предосторожности. Работа с препаратом должна проводиться в соответствии с «Основными санитарными правилами обеспечения радиационной безопасности» (ОСПОРБ-99/2010).

Врио Ректора

ФГАОУ ВО НИ «ТПУ»

« \_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2022 г.

\_\_\_\_\_ Д.А. Седнев

## МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

Регистрационное удостоверение № \_\_\_\_\_

Дата регистрации « \_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 20\_\_ г.

ФГАОУ ВО НИ ТПУ, 634050, г. Томск, пр. Ленина, 30

---

(наименование юридического лица, на имя которого выдано регистрационное удостоверение, адрес)

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ ПРЕДПРИЯТИЯ**\_\_\_\_\_  
(номер)О-йодгипсурат,  $^{123}\text{I}$ 

---

(наименование препарата)

Натрия йодгипсурат,  $^{123}\text{I}$ 

---

(международное непатентованное или химическое наименование)

Раствор для внутривенного введения, 100-200 МБк/мл

---

(лекарственная форма, дозировка)

ПРОИЗВОДИТЕЛЬ – ФГАОУ ВО НИ ТПУ, Россия

ФАСОВЩИК (ПЕРВИЧНАЯ УПАКОВКА) – ФГАОУ ВО НИ ТПУ, Россия

УПАКОВЩИК (ВТОРИЧНАЯ УПАКОВКА) – ФГАОУ ВО НИ ТПУ, Россия

ВЫПУСКАЮЩИЙ КОНТРОЛЬ КАЧЕСТВА – ФГАОУ ВО НИ ТПУ, Россия

СПЕЦИФИКАЦИЯ«О-йодгипсурат,  $^{123}\text{I}$ », раствор для внутривенного введения.

ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский Томский политехнический университет»

Показатель	Методы	Нормы
Описание	Визуальный	Бесцветная прозрачная жидкость
Подлинность	А. Радиометрия Б. Спектрофотометрия В. Хроматография на бумаге	Соответствует ФСП
рН	Потенциометрия	От 5,0 до 8,0
Объёмная активность	Радиометрия	Не менее 100 МБк в 1 мл препарата на дату и время изготовления.
Радионуклидная чистота	Радиометрия	Соответствует ТУ на «Натрия йодид, $^{123}\text{I}$ » (ТУ 2621-001-02069303-2014).
РХЧ	Электрофорез на бумаге и радиометрия	Не менее 97,0 %
Натрия о-йодгипсурат	Спектрофотометрия	От 6,0 до 10,0 мг/мл
Натрия хлорид	Потенциометрическое титрование	От 5,0 до 8,5 мг/мл
Фосфор	Спектрофотометрия	От 0,1 до 0,3 мг/мл
Неактивные примеси	Эмиссионный спектральный анализ	Cu не более 6,5 мкг/мл, Те не более 1,5 мкг/мл; Al, As, Ba, Be, Bi, Cd, Cr, Fe, Hg, Mn, Mo, Ni, Pb, Sb, Sn, Zn ниже пределов их обнаружения.
Бактериальные эндотоксины	ЛАЛ-тест (ГФ XIII)	ПСБЭ не более 175 ЕЭ/л.
Стерильность	ГФ XIII (Метод прямого посева)	Должен быть стерильным
Маркировка		Соответствует ФСП

Упаковка		В стеклянные флаконы объёмом 10 или 20 мл для ЛС по 80 или 200 МБк в 1 мл на установленную дату и время поставки. Флаконы герметично укупориваются пробками резиновыми медицинскими типа 1-1 и обжимаются алюминиевыми колпачками. На флаконы наклеиваются этикетки из бумаги этикеточной. К каждому флакону прилагается паспорт и инструкция по медицинскому применению. Флакон, паспорт, инструкцию по медицинскому применению помещают в комплект упаковочный транспортный для радиоактивных веществ.
Транспортирование		В соответствии с НП-053-04
Хранение		В соответствии с ОСПОРБ-99/2010
Срок годности		48 ч с даты и времени приготовления
Меры предосторожности		Должны соответствовать ОСПОРБ-99/2010

Состав.

Йода – 123

Не менее 100 МБк в 1 мл

(ТУ 2621-001-02069303-2014)

\* Натрия о-йодгиппурат

6,0 – 10,0 мг

Натрия хлорида (ФС 42-2572-95)

5,0 – 8,5 мг

Фосфора в виде натрия

фосфата однозамещенного

(ГОСТ 245-76)

0,1 – 0,3 мг

Воды для инъекций

до 1,0 мл.

(ФС 42-2620-97)

Описание. Бесцветная прозрачная жидкость.

А. В соответствии с приведенной Спецификацией, показатель Подлинность устанавливают радиометрическим методом по энергии  $\gamma$ -излучения и  $T_{1/2}$  на гамма-спектрометре по статье ОФС.1.11.0001.15 «Радиофармацевтические лекарственные препараты» [83]. Гамма-спектр йода-123 имеет наиболее интенсивную составляющую гамма излучения с энергией 159 КэВ (83,4%). Период полураспада йода-123 составляет 13,31 ч.

Б. Испытание на аминокгруппу. При этом препарат в количестве 1-5 мкл наносят на полосу хроматографической бумаги марки "С". Бумагу за ранее пропитывают раствором тиосульфата натрия, с концентрацией 0,01 М. Полоску высушивают на воздухе и проводят хроматографирование нисходящим методом в течение 50 мин. В качестве подвижной фазы использовали смесь: бензол – кислота уксусная – вода в объёмном соотношении 2:2:1. Полученную хроматограмму высушивают на воздухе, обрабатывают 4,0 % раствором п-диметиламинобензальдегида в уксусном ангидриде и выдерживают в сушильном шкафу при температуре 120-140<sup>0</sup>С в течение 5 мин. Появление на хроматограмме пятна оранжевого цвета с  $R_f = 0,35 \pm 0,05$  сигнализировало о наличии аминокгруппы в составе РФЛП.

Примечание. 1. Растворитель для хроматографирования приготавливают встряхиванием смеси: 50 мл бензола, 50 мл кислоты уксусной и 25 мл воды в делительной воронке вместимостью 250 мл в течение 5 мин. Разделяют фазы. Смесь нижнего слоя и около 10 мл верхнего слоя используют для насыщения хроматографической камеры не менее 12 ч.

2. Подготовка камеры для хроматографирования. Внутреннюю поверхность камеры выкладывают на 3/4 по ширине фильтровальной бумагой, оставляя «окно» шириной 30-50 мм. Смачивают бумагу указанной выше смесью, а остаток верхнего слоя наливают на дно камеры.

3. Приготовление 4,0 % раствора п-диметиламинобензальдегида в уксусном ангидриде. 4,0 г п-диметиламинобензальдегида растворяют в 96 мл уксусного ангидрида.

pH. От 5,0 до 8,0 (Потенциометрия).

Объёмная активность йода-123.

Относительный метод, с использованием гамма-спектрометра по статье ОФС.1.11.0001.15. Радиоактивный изотоп йод-123 распадается с периодом полураспада 13,31 ч, путем захвата орбитального электрона и испусканием монохроматического гамма-излучения с энергией 159 КэВ (83,4%). Объёмная активность йода-123 на дату и время изготовления должна быть не менее 100 МБк в 1 мл препарата.

Радионуклидные примеси.

Относительное содержание примеси йода-130 не должно быть более 0,3 %, йода-125 не должно быть более 0,015 % от активности йода-123 на дату и время приготовления препарата, что гарантируется технологией его приготовления.

Радиохимическая чистота.

На хроматографическую пластину, изготовленную из бумаги марки “С” и заранее обработанную тиосульфатом натрия ( $C=0,01$  моль/л), наносят 5 мкл препарата на линию старта (80 мм от края). Для выявления местоположения пятна аминогруппы хроматограмму после высушивания обрабатывали 4 % раствором п-диметиламинобензальдегида в уксусном ангидриде и выдерживали в сушильном шкафу при температуре 120-140 °С в течение 5 мин. Появление на хроматограмме пятна оранжевого цвета с  $R_f = 0,35 \pm 0,05$  сигнализировало о наличие аминогруппы в составе РФЛП.

Радиохимическая чистота препарата должна быть не менее 97,0 %.

Натрия хлорид.

При потенциометрическом титровании регистрируют потенциал индикаторного – серебряного электрода. 0,1 мл РФЛП вносят в титровальную ячейку объёмом 10 мл, добавляют 5 мл  $H_2O$ . После перемешивания проводят титрование 0,01 М раствором  $AgNO_3$ .

Точка эквивалентности соответствует максимальному значению на графике.

1,0 мл 0,1 М раствора серебра нитрата соответствует 5,844 мг  $NaCl$ .

Количество NaCl в 1,0 мл препарата должно находиться в пределах от 8,0-10,0 мг.

Определение неактивных примесей химических элементов проводят в соответствие с требованиями соответствующей ОФС.

Пределы содержания примесей химических элементов в препарате не должно быть выше (мкг/мл): теллура – 5,0; меди – 0,25; свинца – 0,5; железа – 2,0; марганца – 0,05; кремния – 20,0.

Для обнаружения Si в растворы сравнения добавляют Si в концентрации (мкг/мл): 1,0; 2,5; 5,0; 10,0; 20,0; 0,0 соответственно. Линии определения (нм): кремний – 251, 433 – кобальт – 243, 665.

Допустимое содержание примесей алюминия, бария, бериллия, висмута, кадмия, молибдена, мышьяка, никеля, олова, ртути, сурьмы, хрома, цинка должно быть не выше пределов, указанных в спецификации.

Бактериальные эндотоксины. Для радиофармацевтических лекарственных препаратов, вводимых внутривенно, предельное содержание бактериальных эндотоксинов (ПСБЭ) не должно превышать  $175 \text{ ЕЭ/V}$ , где V – максимальная рекомендуемая доза препарата в мл.

Стерильность. Стерильность препарата подтверждается испытаниями по ОФС 1.2.4.0003.15.

Упаковка. Порциями по 80 и 200 МБк на установленную дату и время поставки во флаконы для лекарственных средств вместимостью 10 или 20 мл (ТУ 9461-025-80007803-2007), герметически укупоренные пробками резиновыми Упаковка. В стеклянные флаконы объёмом 10 или 20 мл для ЛС по 50, 100, 300, 400, 500, 1000 МБк на установленную дату и время поставки. Флаконы герметично укупориваются пробками резиновыми медицинскими типа 1-1 и обжимаются алюминиевыми колпачками. На флаконы наклеиваются этикетки из бумаги этикеточной. К каждому флакону прикладывается паспорт и инструкция по медицинскому применению. Флакон, паспорт, инструкцию по медицинскому

применению помещают в комплект упаковочный транспортный для радиоактивных веществ.

Маркировка. На этикетки флакона и транспортного контейнера наносится знак радиационной опасности.

На этикетке флакона отображают: предприятие-изготовитель, название препарата, способ применения, номер серии и срок годности. На этикетке транспортного контейнера: предприятие-изготовитель, адрес, название препарата, «стерильно», номер серии, срок годности, условия хранения, «радиоактивно», транспортную категорию и индекс, тип и номер контейнера.

Транспортирование. В соответствии с НП– 053-04.

Хранение. В соответствии с ОСПОРБ-99/2010.

Срок годности. 48 ч. с даты и времени изготовления.

Меры предосторожности. Работа с препаратом должна проводиться в соответствии с «Основными санитарными правилами обеспечения радиационной безопасности» (ОСПОРБ-99/2010).

Врио Ректора

ФГАОУ ВО НИ «ТПУ»

« \_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2022 г.

\_\_\_\_\_ Д.А. Седнев

## МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

Регистрационное удостоверение № \_\_\_\_\_

Дата регистрации « \_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 20 \_\_\_\_ г.

ФГАОУ ВО НИ ТПУ, 634050, г. Томск, пр. Ленина, 30

(наименование юридического лица, на имя которого выдано регистрационное удостоверение, адрес)

## ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ ПРЕДПРИЯТИЯ

(номер)

Йодофен, <sup>123</sup>I

(наименование препарата)

-

(международное непатентованное или химическое наименование)

Раствор для внутривенного введения

(лекарственная форма, дозировка)

ПРОИЗВОДИТЕЛЬ – ФГАОУ ВО НИ ТПУ, Россия

ФАСОВЩИК (ПЕРВИЧНАЯ УПАКОВКА) – ФГАОУ ВО НИ ТПУ, Россия

УПАКОВЩИК (ВТОРИЧНАЯ УПАКОВКА) – ФГАОУ ВО НИ ТПУ, Россия

ВЫПУСКАЮЩИЙ КОНТРОЛЬ КАЧЕСТВА – ФГАОУ ВО НИ ТПУ, Россия

СПЕЦИФИКАЦИЯ

«Йодофен,  $^{123}\text{I}$ », раствор для внутривенного введения.

ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский Томский политехнический университет»

Показатели	Методы	Нормы
Описание	Визуальный	Бесцветная прозрачная жидкость
Подлинность	А. Гамма-спектрометрия  Б. Спектрофотометрия	А. В спектре излучения йода-123 преобладает линия гамма-излучения с энергией 159 КэВ (83,4%). Период полураспада йода-123 составляет 13,31 ч.  Б. Подлинность по 15-(п-йодфенил)-3-метилпентадекановой кислоте. Ультрафиолетовый спектр поглощения препарата, снятый при количественном определении кислоты ИФМПК в области от 220 до 250 нм, должен иметь максимум при длине волны $230\pm 2$ нм.
pH	Потенциометрия, ГФ XII	От 5,0 до 6,5.
Объёмная активность	Радиометрия	Не менее 1200 МБк/мл на дату и время изготовления.
Радионуклидная чистота	Радиометрия	Соответствует ТУ на «Натрия йодид, $^{123}\text{I}$ » (ТУ 2621-001-02069303-2014).
Радиохимическая чистота	Тонкослойная хроматография и радиометрия	Не менее 95%.

15-(п-йодфенил)-3-метилпентадекановая кислота	Спектрофотометрия	От 4 до 6 мг/мл.
Бактериальные эндотоксины	ЛАЛ-тест	Предельное содержание бактериальных эндотоксинов должно быть не более 34 ЕЭ/мл.
Стерильность	ГФ XIII, метод прямого посева	Должен быть стерилен.
Упаковка		<p>В стеклянные флаконы объёмом 10 или 20 мл для ЛС по 400, 800 или 1200 МБк на установленную дату и время поставки. Флаконы герметично укупориваются пробками резиновыми медицинскими типа 1-1 и обжимаются алюминиевыми колпачками. На флаконы наклеиваются этикетки из бумаги этикеточной.</p> <p>К каждому флакону прилагается паспорт и инструкция по медицинскому применению. Флакон, паспорт, инструкцию по медицинскому применению помещают в комплект упаковочный транспортный для радиоактивных веществ.</p>
Маркировка		Соответствует ФСП.
Транспортирование		НП-053-04

Хранение		ОСПОРБ-99/2010 в защищенном от света месте при температуре от 2 до 10 °С.
Срок годности		10,0 ч с даты и времени изготовления.
Меры предосторожности		Должны соответствовать ОСПОРБ-99/2010.

Состав (в 1мл):

Йода-123 не менее 1200 МБк

(ТУ 2621-001-02069303-2014)

15-(п-йодфенил)-3-метил

пентадекановая кислота

(ТУ 931640-006-00210234-99) 4,0 – 6,0 мг

А. В соответствии с приведённой Спецификацией, показатель Подлинность устанавливают радиометрическим методом по энергии  $\gamma$ -излучения и  $T_{1/2}$  на гамма-спектрометре по статье ОФС.1.11.0001.15 «Радиофармацевтические лекарственные препараты» [83]. Гамма-спектр йода-123 имеет наиболее интенсивную составляющую гамма излучения с энергией 159 КэВ (83,4%). Период полураспада йода-123 составляет 13,31 ч.

Б. Подлинность по 15-(п-йодфенил)-3-метилпентадекановой кислоте. Спектр поглощения испытуемого раствора, в области длин волн 230 нм  $\pm$  2 нм должен иметь максимум.

Объёмная активность йода-123 в РФЛП определяется с использованием гамма-спектрометра по статье ОФС.1.11.0001.15. Величина объёмной активности йода-123 составляет площадь пика монохроматического гамма-излучения с энергией 159 КэВ и не должна быть менее 1200 МБк в 1 мл препарата на дату и время изготовления.

В качестве образцового источника применяют кобальт-57 или церий-139 из набора ОСГИ-М (ТУ 95.1649-88), если известна зависимость фотоэффективности детектора от энергии гамма-квантов. Объемная активность йода-123 в препарате должна быть не менее 1200 МБк/мл на дату и время изготовления.

Радионуклидная чистота. Соотношение величин активностей примесей йода-130 и йода-125 от активности йода-123 РФЛП не должно превышать 0,3 % и 0,015 % от активности йода-123 соответственно на дату и время изготовления. Указанная чистота гарантируется чистотой исходного сырья раствора натрия йодида с  $^{123}\text{I}$  и технологией изготовления.

Определение радиохимической чистоты. Определение радиохимической чистоты проводили методом тонкослойной хроматографии на пластинах "Silufol UV-254" в системе [хлороформ : этанол : уксусная кислота ÷ 9 : 0,5 : 0,5]. Препарат в этих условиях образует пятно, видимое в ультрафиолетовом свете, с  $R_f=0,65\pm 0,05$ . Не прореагировавшие ионы йода-123 в приведенной хроматографической системе остаются на линии старта. Хроматографирование проводили в герметичной камере, предварительно насыщенной парами растворителя в течение 1 часа. РХЧ полученного по приведенной методике препарата составляет более 95,0 %.

Определение кислоты 15-(п-йодфенил)-3-метилпентадекановой,  $^{123}\text{I}$ . 0,1 мл препарата помещают в мерную колбу вместимостью 25 мл, доводят объем раствора спиртом до метки и перемешивают. Измеряют оптическую плотность раствора при 230 нм в кювете с толщиной слоя 10 мм, используя в качестве раствора сравнения спирт 96%.

Содержание кислоты ФМПК,  $^{123}\text{I}$  в препарате (С) в миллиграммах на миллилитр вычисляют по формуле:

$$C = \frac{D \cdot 458,4 \cdot 25}{15800 \cdot 0,1},$$

где  $D$  - оптическая плотность раствора;

458,4 - молекулярная масса ФМПК;

25 - объем раствора, мл;

15800 - молярный коэффициент поглощения;

0,1 - объем препарата, взятый для определения, мл.

Содержание кислоты 15-(п-йодфенил)-3-метилпентадекановой,  $^{123}\text{I}$  в 1 мл препарата должно быть от 4 до 6 мг.

Испытание на стерильность. Препарат должен выдерживать испытание на стерильность (ГФ XIII, метод прямого посева).

Упаковка. В стеклянные флаконы объёмом 10 или 20 мл для ЛС по 400, 800 или 1200 МБк на установленную дату и время поставки. Флаконы герметично укупориваются пробками резиновыми медицинскими типа 1-1 и обжимаются алюминиевыми колпачками. На флаконы наклеиваются этикетки из бумаги этикеточной. К каждому флакону прилагается паспорт и инструкция по медицинскому применению. Флакон, паспорт, инструкцию по медицинскому применению помещают в комплект упаковочный транспортный для радиоактивных веществ.

Маркировка. На этикетке флакона со знаком радиационной опасности указывают предприятие-изготовитель, его товарный знак, название препарата, доза, способ введения, стерильно, номер серии, срок годности.

На этикетке комплекта упаковочного транспортного со знаком радиационной опасности указывают транспортную категорию, тип контейнера, предприятие-изготовитель, его товарный знак, адрес, название препарата, номер серии, срок годности, условия хранения, штрих-код, транспортный индекс, тип и номер контейнера.

Транспортирование. В соответствии с НП-053-04.

Хранение. В соответствии с ОСПОРБ-99/2010.

Срок годности. 8 часов с даты и времени изготовления.

Меры предосторожности. Работа с препаратом должна проводиться в соответствии с Основными санитарными правилами работы с радиоактивными веществами и источниками ионизирующих излучений (ОСПОРБ-99/2010).

Врио Ректора

ФГАОУ ВО НИ «ТПУ»

«\_\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2022 г.

\_\_\_\_\_ Д.А. Седнев

## МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

Регистрационное удостоверение № \_\_\_\_\_

Дата регистрации « \_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 20 \_\_\_\_ г.

ФГАОУ ВО НИ ТПУ, 634050, г. Томск, пр. Ленина, 30

---

(наименование юридического лица, на имя которого выдано регистрационное удостоверение, адрес)

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ ПРЕДПРИЯТИЯ**

\_\_\_\_\_ (номер)

М-йодбензилгуанидин, <sup>123</sup>I

---

(наименование препарата)

Йобенгуан, <sup>123</sup>I

---

(международное непатентованное или химическое наименование)

Раствор для внутривенного введения, 100-200 МБк/мл

---

(лекарственная форма, дозировка)

ПРОИЗВОДИТЕЛЬ – ФГАОУ ВО НИ ТПУ, Россия

ФАСОВЩИК (ПЕРВИЧНАЯ УПАКОВКА) – ФГАОУ ВО НИ ТПУ, Россия

УПАКОВЩИК (ВТОРИЧНАЯ УПАКОВКА) – ФГАОУ ВО НИ ТПУ, Россия

ВЫПУСКАЮЩИЙ КОНТРОЛЬ КАЧЕСТВА – ФГАОУ ВО НИ ТПУ, Россия

## СПЕЦИФИКАЦИЯ

«М-йодбензилгуанидин,  $^{123}\text{I}$ », раствор для внутривенного введения

ФГАОУ ВО НИ ТПУ

Показатели	Методы	Нормы
Описание	Визуальный	Бесцветная прозрачная жидкость
Подлинность	<p>А. Гамма-спектрометрия</p> <p>Б. Спектрофотометрия</p> <p>В. Тонкослойная хроматография</p>	<p>А. В спектре излучения йода-123 преобладает линия гамма-излучения с энергией 159 КэВ (83,4%). Период полураспада йода-123 составляет 13,31 ч.</p> <p>Б. Подлинность по мета-йодбензилгуанидину. Спектр поглощения испытуемого раствора в области длин волн 210-250 нм должен быть идентичен спектру поглощения водного раствора стандартного образца, м-йодбензилгуанидина сульфата с концентрацией 0,3 мг/мл. Отношение оптических плотностей раствора при длинах волн 230 и 220 нм должно быть не менее 1,07 и не более 1,15.</p> <p>В. Подлинность по мета-йодбензилгуанидину. Пятно с <math>R_f = 0,37 \pm 0,05</math>, должно быть идентично пятну поглощения в УФ свете на хроматограмме водного раствора м-йодбензилгуанидина сульфата с концентрацией 0,3 мг/мл.</p>

рН	Потенциометрия	От 5,0 до 6,5.
Объёмная активность	Радиометрия	Не менее 100 МБк в 1 мл на дату и время поставки.
Радионуклидная чистота	Радиометрия	Соответствует ТУ на «Натрия йодид, <sup>123</sup> I» (ТУ 2621-001-02069303-2014).
Радиохимическая чистота	Тонкослойная хроматография и радиометрия	Не менее 95%.
М-йодбензилгуанидин сульфат	Спектрофотометрия	От 0,10 до 0,60 мг/мл.
Натрия хлорид	Потенциометрическое титрование	От 8,0 до 10,0 мг/мл.
Сульфат-ионы	Алкалиметрическое титрование.	От 0,10 до 0,40 мг/мл.
Бактериальные эндотоксины	ЛАЛ-тест (ГФ XIII)	ПСБЭ не более 175 ЕЭ/л.
Стерильность	ГФ XIII (Метод прямого посева)	Должен быть стерилен.
Маркировка		В соответствии с ФСП.
Транспортирование		НП-053-04.
Хранение		По ОСПОРБ-99/2010 в защищенном от света месте при температуре от 2 до 10 °С.
Срок годности		48,0 ч с даты и времени изготовления.
Меры предосторожности		Должны соответствовать ОСПОРБ-99/2010.

Состав. \*)

Йода-123	100 – 300 МБк
ТУ 2621-001-02069303-2014	
М-йодбензилгуанидин сульфат	0,1 – 0,6 мг
(ТУ 2410-002-02069303-2014)	
Натрия хлорида	8,0 – 10,0 мг
(ФС 42–2572-95)	
Аммония сульфат	0,1 – 0,4 мг
(ГОСТ 3769-78)	
Воды для инъекций	до 1,0 мл
(ФС 42-2620-97)	

\*) получают в процессе непрерывного синтеза

Описание. Прозрачная бесцветная жидкость.

А. В соответствии с приведенной Спецификацией, показатель Подлинность устанавливают радиометрическим методом по энергии  $\gamma$ -излучения и  $T_{1/2}$  на гамма-спектрометре по статье ОФС.1.11.0001.15 «Радиофармацевтические лекарственные препараты» [83]. Гамма-спектр йода-123 имеет наиболее интенсивную составляющую гамма излучения с энергией 159 КэВ (83,4%). Период полураспада йода-123 составляет 13,31 ч.

Б. Подлинность по мета-йодбензилгуанидину. Ультрафиолетовый спектр поглощения раствора, приготовленного для количественного определения м-йодбензилгуанидина сульфата, в области длин волн от 210 до 250 нм должен быть идентичен спектру поглощения водного раствора м-йодбензилгуанидина сульфата с концентрацией 0,3 мг/мл. Отношение оптических плотностей раствора при 230 и 220 нм должно быть не менее 1,07 и не более 1,15.

В. Подлинность по мета-йодбензилгуанидину. На полоску пластинки с тонким слоем силуфола (марки UV- 254), подготовленную для определения

радиохимической чистоты, наносят 0,005 мл препарата и далее поступают так, как описано в разделе «Определение радиохимической чистоты». Хроматограмму высушивают при комнатной температуре и рассматривают в ультрафиолетовом свете, используя ультрафиолетовый облучатель УФО-254. На хроматограмме наблюдается пятно поглощения с  $R_f = 0,37 \pm 0,05$ , идентичное пятну поглощения на хроматограмме водного раствора м-йодбензилгуанидина сульфата с концентрацией 0,3 мг/мл.

pH. От 5,0 до 6,5 (потенциометрически, ГФ XIII, т. 1, с. 526).

Объёмная активность йода-123 в РФЛП определяется с использованием гамма-спектрометра по статье ОФС.1.11.0001.15. Величина объёмной активности йода-123 составляет площадь пика монохроматического гамма-излучения с энергией 159 КэВ и не должна быть менее 100 МБк в 1 мл препарата на дату и время изготовления.

Радионуклидная чистота. Соотношение величин активностей примесей йода-130 и йода-125 от активности йода-123 РФЛП не должно превышать 0,3 % и 0,015 % от активности йода-123 соответственно на дату и время изготовления. Указанная чистота гарантируется чистотой исходного сырья раствора натрия йодида с  $^{123}\text{I}$  и технологией изготовления.

Радиохимическая чистота. Для определения РХЧ препарата «М-йодбензилгуанидин,  $^{123}\text{I}$ » использовали метод тонкослойной хроматографии и метод радиометрии.

На полоску пластины с тонким слоем силикагеля «Silufol UV-254» размером 15 x 150 мм, отступив от одного из краев на 25 мм (линия старта), наносили 5 мкл препарата. После высушивания пятна на воздухе полоску вносили в предварительно подготовленную хроматографическую камеру и проводили хроматографирование восходящим методом в течение 25 мин, используя в качестве растворителя смесь: метанол : 2 М раствор аммония гидрата : 1 М раствор аммония нитрата в соотношении ÷ 13,5:1:0,5 объёмных процентов. В указанном режиме хроматографирования  $R_f$  м-йодбензилгуанидина сульфата составляет  $0,37 \pm 0,05$ . По завершению указанного времени хроматографическую

пластинку высушивали на воздухе и обклеивали с двух сторон липкой лентой (ГОСТ 20477-86). Количественное распределение активности на отдельных участках хроматограммы устанавливали методом радиометрии. Радиохимическая чистота полученного препарата должна быть не менее 95%.

Примечание. 1. Растворитель для хроматографирования готовят смешиванием 13,5 мл метанола, 1 мл 2 М раствора аммония гидрата и 0,5 мл 1 М раствора аммония нитрата.

2. Подготовка камер для хроматографирования. по 5,0 мл растворителя вносят в три камеры для хроматографирования, закрывают притертыми пробками и используют без предварительного насыщения.

М-йодбензилгуанидин сульфат. 0,5 мл препарата помещают в мерную колбу вместимостью 25 мл, доводят объем раствора водой до метки и перемешивают.

Измеряют оптическую плотность испытуемого раствора при длине волны 225 нм в кювете с толщиной слоя 10 мм, применяя в качестве контрольного раствора воду.

Содержание м-йодбензилгуанидина сульфата в препарате (С) в миллиграммах на миллилитр вычисляют по формуле:

$$C = \frac{D \cdot 324,13 \cdot 25}{9400 \cdot 0,5}$$

где: Д - оптическая плотность испытуемого раствора;

324,13 - молекулярная масса м-йодбензилгуанидина сульфата;

25 – объём испытуемого раствора в миллилитрах;

9400 - молярный показатель поглощения

м-йодбензилгуанидина сульфата;

0,5 - объём препарата, взятый для анализа, в миллилитрах.

Содержание м-йодбензилгуанидина сульфата в 1,0 мл препарата должно быть от 0,10 до 0,60 мг.

Натрия хлорид. При потенциометрическом титровании регистрируют потенциал индикаторного – серебряного электрода. 0,1 мл РФЛП вносят в титровальную ячейку объёмом 10 мл, добавляют 5 мл H<sub>2</sub>O. После перемешивания проводят титрование 0,01 М раствором AgNO<sub>3</sub>.

Точка эквивалентности соответствует максимальному значению на графике.

1,0 мл 0,1 М раствора серебра нитрата соответствует 5,844 мг NaCl.

Количество NaCl в 1,0 мл препарата должно находиться в пределах от 8,0-10,0 мг.

Сульфат-ионы. В коническую колбу вместимостью 10 мл вносят 0,5 мл препарата, 0,75 мл ацетона, 1 каплю 0,2 % водного раствора карбоксиарсеназо (ТУ 6-09-05-801-78) и титруют 0,005 М раствором бария нитрата до перехода малиновой окраски в синюю.

1,0 мл 0,005 М раствора бария нитрата соответствует 0,48 мг сульфат-ионов.

Содержание сульфат-ионов в 1,0 мл препарата должно быть от 0,10 до 0,40 мг.

Примечание. 0,2% водный раствор карбоксиарсеназо готовят растворением 0,100 г карбоксиарсеназо в 50,0 мл воды. Раствор перемешивают и хранят в защищенном от света месте.

Бактериальные эндотоксины. Для радиофармацевтических лекарственных препаратов, вводимых внутривенно, предельное содержание бактериальных эндотоксинов (ПСБЭ) не должно превышать 175 ЕЭ/V, где V – максимальная рекомендуемая доза препарата в мл.

Стерильность. Стерильность препарата подтверждается испытаниями по ОФС 1.2.4.0003.15.

Упаковка В стеклянные флаконы объёмом 10 или 20 мл для ЛС по 300, 600, 1000 МБк на установленную дату и время поставки. Флаконы герметично укупориваются пробками резиновыми медицинскими типа 1-1 и обжимаются алюминиевыми колпачками. На флаконы наклеиваются этикетки из бумаги этикеточной. К каждому флакону прикладывается паспорт и инструкция по медицинскому применению. Флакон, паспорт, инструкцию по медицинскому применению помещают в комплект упаковочный транспортный для радиоактивных веществ.

На этикетки флакона и транспортного контейнера наносится знак радиационной опасности.

На этикетке флакона отображают: предприятие-изготовитель, название препарата, способ применения, номер серии и срок годности. На этикетке транспортного контейнера: предприятие-изготовитель, адрес, название препарата, «стерильно», номер серии, срок годности, условия хранения, «радиоактивно», транспортную категорию и индекс, тип и номер контейнера.

Транспортирование. В соответствии с НП– 053-04.

Хранение. В соответствии с ОСПОРБ-99/2010.

Срок годности. 48 ч. с даты и времени изготовления.

Меры предосторожности. Работа с препаратом должна проводиться в соответствии с «Основными санитарными правилами обеспечения радиационной безопасности» (ОСПОРБ-99/2010).

Врио Ректора

ФГАОУ ВО НИ «ТПУ»

« \_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2022 г.

\_\_\_\_\_ Д.А. Седнев



Ministry of Education and Science of the Russian Federation  
 Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education  
 "National Research Tomsk Polytechnic University" (TPU)  
 30, Lenin ave., Tomsk, 634050, Russia  
 Tel. +7-3822-606333, +7-3822-701779,  
 Fax +7-3822-563865, e-mail: tpu@tpu.ru, tpu.ru  
 ОКПО (National Classification of Enterprises and Organizations):  
 02069303,  
 Company Number: 1027000890168,  
 VAT / KPP (Code of Reason for Registration)  
 7018007264/701701001, BIC 046902001

Министерство образования и науки Российской Федерации  
 федеральное государственное автономное образовательное  
 учреждение высшего образования  
 «Национальный исследовательский  
 Томский политехнический университет» (ТПУ)  
 Ленина, пр., д. 30, г. Томск, 634050, Россия  
 тел.: +7-3822-606333, +7-3822-701779,  
 факс +7-3822-563865, e-mail: tpu@tpu.ru, tpu.ru  
 ОКПО 02069303, ОГРН 1027000890168,  
 ИНН/НПД 7018007264/701701001, БИК 046902001

### АКТ

внедрения результатов диссертационной работы Семенова А.С. на тему: «Разработка методов получения радиофармацевтических лекарственных препаратов на основе  $^{123}\text{I}$  для медицинской диагностики», представленной на соискание ученой степени кандидата технических наук по специальности: 05.17.02 – Технология редких, рассеянных и радиоактивных элементов.

Настоящий акт составлен об использовании в учебном процессе результатов и методик экспериментального получения йода-123 и меченных им соединений для медицинской диагностики. Полученные Семеновым А.С. новые данные о методе наработки йода-123 по ядерной реакции  $^{122}\text{Te}(d,n)^{123}\text{I}$  на теллуре-122 и результаты по проведению синтеза меченных  $^{123}\text{I}$  высокоинформативных радиофармпрепаратов представляют большой практический интерес и показывают реальную возможность организации подобных производств на имеющихся в России среднеэнергетичных циклотронах.

Результаты исследований используются 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, включая выполнение курсовых работ в ИЯТШ НИ ТПУ.

Начало использования объекта внедрения с 2010 г.

Акт составлен \_\_\_\_\_ 2021 года.

Директор ИЯТШ

Руководитель Отделения

Ядерно-топливного цикла ИЯТШ



 О.Ю. Долматов

 А.Г. Горюнов

УТВЕРЖДАЮ



Заместитель директора на научной и  
инновационной работе НИИ онкологии  
Томского НИМЦ, д.м.н., профессор  
В.И.Чернов.  
2021г.

## АКТ

внедрения результатов диссертационной работы Семенова А.С. на тему: «Разработка методов получения радиофармацевтических лекарственных препаратов на основе  $^{123}\text{I}$  для медицинской диагностики», представленной на соискание учёной степени кандидата технических наук по специальности: 05.17.02 – технология редких, рассеянных и радиоактивных элементов.

Настоящий акт составлен комиссией:

Председатель комиссии: старший научный сотрудник отделения радионуклидной диагностики НИИ онкологии Томского НИМЦ, к.м.н. Р.В.Зельчан.

Члены комиссии: старший научный сотрудник отделения радионуклидной диагностики НИИ онкологии Томского НИМЦ, к.м.н. О.Д.Брагина;

Врач-радиолог отделения радионуклидной диагностики НИИ онкологии Томского НИМЦ, к.м.н. А.Н.Рыбина.

Опытные партии субстанции радиофармацевтического лекарственного препарата на основе меченного йодом-123 мета-йодбензилгуанидина, методика получения и состав которого были разработаны в процессе выполнения диссертационных исследований Семенова А.С., использовались в НИИ онкологии Томского НИМЦ для проведения лабораторных медико-биологических испытаний. Испытания показали функциональную пригодность препарата по уровню его накопления в исследуемых органах и всем другим основным показателям. Считаем, что создание такого стабильного радиофармацевтического лекарственного препарата с требуемыми характеристиками и высокой радиохимической чистотой, делает его конкурентоспособным по сравнению с известными отечественными и зарубежными аналогами.

Начало использования объекта внедрения с 2018 г.

Председатель комиссии:

Старший научный сотрудник отделения радионуклидной диагностики НИИ онкологии Томского НИМЦ, к.м.н.

Р.В.Зельчан

Члены комиссии:

Старший научный сотрудник отделения радионуклидной диагностики НИИ онкологии Томского НИМЦ, к.м.н.

О.Д.Брагина

Врач-радиолог отделения радионуклидной диагностики НИИ онкологии Томского НИМЦ, к.м.н.

А.Н.Рыбина