

На правах рукописи



Ларенков Антон Алексеевич

**ПОЛУЧЕНИЕ ПРЕПАРАТОВ ^{68}Ga ВЫСОКОЙ ХИМИЧЕСКОЙ И
РАДИОХИМИЧЕСКОЙ ЧИСТОТЫ ДЛЯ ПОЗИТРОННО-
ЭМИССИОННОЙ ТОМОГРАФИИ**

02.00.14 – Радиохимия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание учёной степени

кандидата химических наук

Москва

2015

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном учреждении
«Государственный научный центр Российской Федерации –
Федеральный медицинский биофизический центр имени А.И. Бурназяна»
(ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России)

| | |
|------------------------|---|
| Научный руководитель | кандидат химических наук, заведующая отделом радиационных технологий медицинского назначения ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России Кодина Галина Евгеньевна |
| Официальные оппоненты: | Розенкевич Михаил Борисович доктор химических наук, профессор, заведующий кафедрой технологии изотопов и водородной энергетики Российского химико-технологического университета им. Д.И. Менделеева Красикова Раиса Николаевна кандидат химических наук, заведующая лабораторией радиохимии Института мозга человека им. Н.П. Бехтеревой Российской академии наук |
| Ведущая организация | Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт физической химии и электрохимии им. А.Н. Фрумкина Российской академии наук |

Защита состоится **16 июня 2015 года в 15:00** на заседании диссертационного совета Д 501.001.42 по защите докторских и кандидатских диссертаций по химическим наукам при Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова» по адресу: 119991 Москва, Ленинские горы, дом 1, строение 10, кафедра радиохимии, аудитория 308.

С диссертацией можно ознакомиться в Фундаментальной библиотеке Московского государственного университета им. М.В. Ломоносова по адресу: 119192, Москва, Ломоносовский проспект, д. 27, а также на сайте химического факультета <http://www.chem.msu.ru>

Автореферат разослан 15 апреля 2015 года.

Учёный секретарь диссертационного совета
Д 501.001.42

Северин Александр Валерьевич



ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность работы.

Преимущества методов ядерной медицины обусловили на протяжении нескольких последних десятилетий её устойчивое развитие и превращение в неотъемлемую часть клинической практики в развитых странах. Однако, усовершенствование конкурирующих методов диагностики – таких как спиральная компьютерная томография, доплерэхография и томографическое отображение ядерного магнитного резонанса (МРТ) для определения локализации и перфузии болезни – ставит перед ядерной медициной неотложную задачу сосредоточиться на своих уникальных возможностях по проведению функциональной оценки биологических процессов и, в частности, поиску и оценке внутриклеточных и внеклеточных изменений. Последние достижения в сфере направленной радионуклидной терапии также дали новый импульс для работы в этой области. Одним из главных достижений ядерной медицины за последние годы стала позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ). Сегодня ПЭТ - наиболее информативный метод радионуклидной диагностики, обеспечивающий пространственное разрешение, возможность измерения абсолютной активности в исследуемом органе, количественную и кинетическую оценку физиологических процессов. Однако для получения изотопов, используемых в этом методе (^{11}C , ^{13}N , ^{15}O , ^{18}F и др.) необходимо наличие циклотрона непосредственно в клиническом учреждении. Это значительно увеличивает стоимость эксплуатации ПЭТ-центра и, соответственно, стоимость самого обследования, делая его менее доступным для пациентов. Экономически гораздо более выгодно иметь генератор позитрон-излучающего радионуклида и набор реагентов для получения требуемого радиофармацевтического препарата (РФП) непосредственно в клинической лаборатории. Кроме того, использование генераторных радионуклидов открывает возможность осуществления высокотехнологичных процедур ПЭТ даже теми медицинскими учреждениями, в которых организация циклотронного комплекса не возможно по тем или иным причинам.

Радионуклид ^{68}Ga ($T_{1/2} = 67,71$ мин., $\beta^+ - 90\%$), получаемый из радионуклидного генератора $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$, по совокупности ядерно-физических и химических свойств, является наиболее перспективным для синтеза РФП, применяемых в ПЭТ, и позволил открыть новое направление в химии Me^{III} -радиофармацевтических препаратов. На сегодняшний день изучено большое количество всевозможных соединений с ^{68}Ga , позволяющих визуализировать различные физиологические процессы (от ^{68}Ga -цитрата и ^{68}Ga -апотрансферрина для визуализации инфекционных очагов и воспалений до сложных макроциклических биоконъюгатов, меченных ^{68}Ga и стабилизированных нерадиоактивными элементами). Основная часть РФП с ^{68}Ga представлена аналогами соматостатина, применяемыми для визуализации нейроэндокринных опухолей в ведущих медицинских учреждениях по всему миру.

Химическая форма ^{68}Ga в элюате генератора $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$, подразумевает, теоретически, его универсальное и прямое использование в приготовлении РФП, при условии наличия подходящего хелатирующего агента. Однако, наличие конкурирующих (примесных) катионов металлов в элюате (главным образом, Fe^{3+} , Cu^{2+} , Zn^{2+}) препятствуют образованию комплексов $^{68}\text{Ga}^{3+}$. Проскок материнского радионуклида ^{68}Ge через колонку с сорбентом имеет порядок $10^{-3}\%$ от общей активности ^{68}Ge в генераторе на момент элюирования, что несёт дополнительную дозовую нагрузку на пациента. Помимо всего прочего, достаточно большой (от 5 до 10 мл) объём элюата генератора требует концентрирования активности для мечения наномолярных количеств пептидов и получения РФП с высокой молярной активностью. Таким образом, очистка и концентрирование

элюата генератора ^{68}Ga являются обязательными процедурами перед непосредственно реакцией меченая биоконъюгатов. Генератор $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ в настоящее время выпускается в России (ЗАО «Циклотрон», Обнинск).

На сегодняшний день несколько крупных компаний организовали серийный выпуск автоматизированных модулей синтеза РФП для генератора $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$, соответствующих мировым стандартам качества и применяемых в ряде медицинских учреждений по всему миру. Эти модули включают в себя процесс концентрирования и очистки элюата генератора, основанный на том или ином физико-химическом методе отделения галлия от других металлов. Однако, предложенные на сегодняшний день методы кондиционирования элюата генератора $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ имеют ряд недостатков и ограничений, таких как использование концентрированной соляной кислоты, сложный процесс автоматизации, низкая степень очистки от ряда примесей металлов, использование органических растворителей, переходящих в кондиционированный раствор ^{68}Ga , что влечёт за собой необходимость в дополнительных стадиях (таких как упаривание, разбавление, твёрдофазная экстракция), присутствие балластных веществ (таких как NaCl в высокой концентрации) в кондиционированном растворе и невозможность применения этих методов для всего спектра прекурсоров.

Цель и задачи работы.

С учётом сказанного выше, целью настоящей работы были поиск оптимальной химической системы и разработка научных основ технологии высокой очистки растворов ^{68}Ga , получаемых из радионуклидного генератора $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$, от примесей металлов и материнского радионуклида ^{68}Ge , без использования концентрированных кислот и большого числа дополнительных стадий; полученный препарат должен быть получен в химической форме, максимально удобной для клинического применения в медицинских высокотехнологичных процедурах позитронно-эмиссионной томографии.

Для достижения поставленной цели необходимо решить следующие задачи:

- ✓ Изучение сорбционного поведения микроконцентраций радионуклида ^{68}Ga на ионообменных смолах в смешанных средах соляная кислота – органический растворитель в статических и динамических условиях;
- ✓ Изучение химических закономерностей и механизмов процессов ионного обмена ^{68}Ga в смешанных средах методами ЯМР-, XANES-, EXAFS-спектроскопии;
- ✓ Выбор оптимальных условий высокой очистки растворов ^{68}Ga от примесей металлов и материнского радионуклида ^{68}Ge при одновременном концентрировании по ^{68}Ga методом ионного обмена;
- ✓ Экспериментальное подтверждение пригодности полученных очищенных и сконцентрированных растворов для высокоэффективного инкорпорирования $^{68}\text{Ga}^{3+}$ в молекулы различных прекурсоров радиофармацевтических препаратов;
- ✓ Автоматизация процесса очистки от примесей металлов и материнского радионуклида при одновременном концентрировании растворов ^{68}Ga , а также синтеза радиофармацевтических препаратов на их основе.

Научная новизна работы:

- Проведено систематическое изучение ионообменного поведения радионуклида ^{68}Ga на катионо- и анионообменных смолах в смешанных средах соляная кислота – ацетон и соляная кислота – этанол.
- Значения коэффициентов распределения ^{68}Ga в статических условиях в среде соляная кислота – органический растворитель (ацетон, этанол) получены в диапазоне концентраций соляной кислоты от 0,1 до 3,0 М и объёмном содержании органического

растворителя от 0 до 90 % на катионообменной смоле Dowex 50W×8 (H⁺) и анионообменной смоле Dowex 1×8 (Cl⁻). Значения коэффициентов распределения ⁶⁸Ga в исследованных смешанных средах получены впервые для анионного обмена галлия вообще, и для катионного обмена микроконцентраций галлия (⁶⁸Ga) в частности. Найденны соотношения компонентов смесей, при которых процессы сорбции-десорбции ⁶⁸Ga на ионообменных смолах протекают наиболее эффективно, в том числе, при которых возможна одновременная десорбция с катионообменной смолы с сорбцией на анионообменной смоле при низких концентрациях соляной кислоты.

- Методами ЯМР-спектроскопии и XANES/EXAFS-спектроскопии подтверждено существование галлия в водных растворах, в том числе разбавленных растворах соляной кислоты, в форме гексааквакатиона [Ga(H₂O)₆]³⁺ с октаэдрической координацией, и переход галлия в форму тетрагидрогаллат-аниона [GaCl₄]⁻ с ростом кислотности среды. Установлено, что применение смешивающегося с водой органического растворителя (аcetона, этанола) позволяет количественно перевести галлий из формы гексааквакатиона в форму тетрагидрогаллат-аниона уже при низких концентрациях соляной кислоты (даже 0,1 М HCl).
- На основе полученных результатов исследования ионообменного поведения ⁶⁸Ga в смешанных средах определены оптимальные условия и разработаны способы получения концентрированных растворов ⁶⁸Ga высокой химической и радиохимической чистоты, защищенные патентами РФ.
- Экспериментально доказана пригодность растворов ⁶⁸Ga, получаемых в соответствии с разработанными способами, для синтеза различных РФП надлежащего качества.
- Разработанные способы успешно имплементированы в коммерчески доступный автоматизированный модуль синтеза радиофармацевтических препаратов для применения в условиях повседневной медицинской практики в соответствии с нормами GMP.

Теоретическая и практическая значимость работы.

Сведения о сорбционном поведении исследуемых радионуклидов, а также о структуре их соединений необходимы в любых направлениях работ с соответствующими химическими элементами и их различными изотопами.

В результате систематического изучения ионообменного поведения ⁶⁸Ga на катионо- и анионообменных смолах в смешанных средах соляная кислота – ацетон и соляная кислота – этанол установлено, что применение подобных сред позволяет достигнуть эффективной очистки растворов ⁶⁸Ga от металлических и радионуклидных примесей с одновременным концентрированием методами ионного обмена без использования концентрированных растворов кислот (соляной кислоты), токсичных веществ, дополнительных процедур в короткие сроки. Конечный очищенный раствор ⁶⁸Ga представляет собой разбавленную соляную кислоту (0,01-0,1 М) без каких-либо органических растворителей и балластных соединений (солей металлов, например, NaCl), и может быть использован для синтеза различных РФП надлежащего качества с высокой молярной активностью.

В ходе выполнения работы составлена, утверждена и аттестована «Методика измерений радиохимической чистоты радиофармацевтических препаратов на основе ⁶⁸Ga» МУК 4.3. 012–2012.

Разработана и испытана установка автоматизированного синтеза РФП на основе ⁶⁸Ga. Технология получения активной фармацевтической субстанции – высокочистого и концентрированного раствора ⁶⁸Ga, – и синтеза РФП на её основе, созданные и апробированные в процессе выполнения диссертации, были применены в доклинических

исследованиях ряда новых РФП в ФБГУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России и будут использованы в дальнейшем в ходе клинических испытаний.

Имплементирование разработанных технологий в коммерчески доступный автоматизированный кассетный модуль синтеза РФП открывает возможность клинического применения препаратов ^{68}Ga в медицинских учреждениях.

Результаты работы используются в учебно-педагогическом процессе в рамках цикла «Химическая технология радиофармацевтических препаратов» на кафедре Радиохимии и технологии радиофармацевтических препаратов Института последипломного профессионального образования ФБГУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России.

Методология и методы исследования.

Методологической основой исследования послужили традиционные подходы к исследованию закономерностей сорбционного разделения микроколичеств элементов, а также теоретические и экспериментальные наработки по созданию радиофармпрепаратов, методам контроля их качества и системного анализа результатов.

В работе применялись следующие экспериментальные методы исследований и методики: методики проведения радиометрических измерений, инструментальные методы радиохимического и физико-химического анализа, методы биологического контроля, а также методы статистической обработки результатов. Экспериментальные исследования выполнены на сертифицированном и поверенном научном оборудовании с использованием аттестованных методик в аккредитованных лабораториях.

Положения, выносимые на защиту:

- Результаты систематического исследования сорбционного поведения ^{68}Ge , ^{68}Ga и металлических примесей на ионообменных смолах в смешанных средах в статических и динамических условиях.
- Результаты изучения структуры соединений галлия, образующихся в водно-этанольных растворах HCl методами ЯМР, XANES, EXAFS: добавление органического растворителя приводит к переходу октаэдрического катиона $[\text{Ga}(\text{H}_2\text{O})_6]^{3+}$ в тетраэдрический анион $[\text{GaCl}_4]^-$ при относительно низких уровнях кислотности вследствие координационной лабильности галлия.
- Технологические параметры процессов высокой очистки растворов ^{68}Ga (условия очистки от примесей металлов и материнского радионуклида при одновременном концентрировании растворов ^{68}Ga).
- Экспериментальное доказательство пригодности технологического процесса для синтеза радиофармацевтических препаратов надлежащего качества.
- Автоматизированная система очистки от примесей металлов и материнского радионуклида при одновременном концентрировании растворов ^{68}Ga , а также синтеза радиофармацевтических препаратов на их основе.

Апробация результатов.

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

1. Четвертая Российская Школа по радиохимии и ядерным технологиям, Озерск, 5 – 10 сентября 2010г.;
2. Первый мировой конгресс по ^{68}Ga и пептидной рецепторной радионуклидной терапии, Бад Берка (Германия), 23 – 26 июня 2011г.;
3. Седьмая международная конференция по изотопам, Москва, 4 – 8 сентября 2011г.;

4. Научно-практическая конференция «Актуальные проблемы ядерной медицины», Санкт-Петербург, 7 – 8 декабря 2011г.;
5. Пятая Российская школа-конференция по Радиохимии и Ядерным технологиям, Озёрск, 10 – 14 сентября 2012г.;
6. Международная конференция «Ядерные науки и их приложения», Самарканд (Узбекистан), 25 – 28 сентября 2012г.;
7. Седьмая Российская конференция по радиохимии «Радиохимия-2012», Димитровград, 15 – 19 октября 2012г.;
8. Ежегодный конгресс Европейской ассоциации по ядерной медицине, Милан (Италия) 27 – 31 октября 2012 г.;
9. Второй мировой конгресс по ^{68}Ga , молекулярной визуализации, направленной радионуклидной терапии и дозиметрии, Чандигарх (Индия), 28 февраля – 2 марта 2013г.;
10. Ежегодный конгресс Европейской ассоциации по ядерной медицине, Лион (Франция), 19 – 23 октября 2013г.;
11. Восьмая международная конференция по изотопам, Чикаго (США), 24 – 28 августа 2014г.

По основным материалам диссертации опубликовано 15 печатных работ, в том числе 2 статьи в журналах, рекомендуемых ВАК, 2 патента и 11 тезисов докладов в сборниках российских и международных конференций.

Структура и объём работы.

Диссертация выполнена на 154 листах печатного текста и состоит из введения; обзора литературных данных; главы, посвященной методикам эксперимента и анализа; трёх глав с основными результатами работы и их обсуждениями, а также выводов. Список цитируемой литературы насчитывает 118 позиций. Работа содержит 4 приложения, 47 таблиц и 61 рисунок.

Благодарности.

Автор выражает глубочайшую благодарность своим коллегам – сотрудникам Отдела радиационных технологий медицинского назначения ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России за помощь и содействие в настоящей работе, особенно Клементьевой О.Е., Брускину А.Б., Малышевой А.О. и Марук А.Я. Отдельную благодарность автор выражает Зубавичусу Я.В. (НИЦ «Курчатовский институт», XANES/EXAFS-спектроскопия), Киракосян Г.А. (ИОНХ им. Н.С. Курнакова РАН, ЯМР-спектроскопия), Рольфу Линдеру, Аннике Герик (Eckert&Ziegler Eurotop GmbH) и Тульской Т.И. (ООО «ДИАМЕД»). Особую благодарность автор выражает своему научному руководителю Кодиной Галине Евгеньевне.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Во **Введении** обоснована актуальность темы диссертации и сформулированы основные цели проведенных исследований, научная новизна и практическая значимость полученных результатов.

Глава 1 (Обзор литературных данных) состоит из девяти разделов, содержащих анализ литературных данных по теме диссертации. Рассмотрены основные положения концепции радиофармацевтических препаратов, визуализации процессов с участием РФП методом позитронно-эмиссионной томографии, описаны основные радионуклиды для ПЭТ, основные характеристики и особенности генератора $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$, а также

сольватационные, биохимические и фармакологические аспекты химии галлия и РФП на основе ^{68}Ga .

Отдельно рассмотрены литературные данные по влиянию примесей металлов на процесс инкорпорирования ^{68}Ga в молекулы БХА-конъюгированных соединений, методы очистки и концентрирования ^{68}Ga из элюата генератора $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ для синтеза РФП и варианты их автоматизации.

Изложенный материал позволяет заключить, что на сегодняшний день разработка радиофармацевтических препаратов на основе ^{68}Ga для диагностики разного рода заболеваний является крайне актуальной задачей, и возрастающая необходимость в клиническом применении РФП с ^{68}Ga в условиях жёстких нормативных требований как к качеству самих РФП, так и к методам их синтеза, связаны с необходимостью создания простых, но эффективных технологий для рутинного синтеза этих РФП. Описанные исследования говорят о том, что для успешного синтеза РФП на основе ^{68}Ga из БХА-конъюгированных прекурсоров необходимо учитывать, в первую очередь, влияние примесей металлов в элюате. В целом, для ставших уже классическими хелаторов NOTA и DOTA прослеживается серьёзное влияние на эффективность реакции мечения присутствия Fe^{3+} , Cu^{2+} и Zn^{2+} , и их содержание должно быть минимизировано для синтеза радиофармацевтических препаратов с высокой молярной активностью. Чем большую величину молярной активности и эффективности реакции мечения необходимо получить, тем меньшее содержание примесей металлов должно быть в реакционной смеси. Таким образом, универсальное применение некондиционированного элюата генератора $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ непосредственно для синтеза РФП высокого качества невозможно, и ключевым этапом в процессе синтеза РФП становится использование методов эффективной очистки и концентрирования элюата генератора $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$. Технология кондиционирования элюата генератора $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ должна с высокой воспроизводимостью и в как можно более короткие сроки позволять получать концентрированный раствор ^{68}Ga с минимальным присутствием примесей металлов в удобной для медицинского применения форме, без использования в процессе агрессивных и токсичных химических веществ. Технология должна обеспечивать возможность проведение полного процесса синтеза РФП на основе ^{68}Ga из БХА-конъюгированных прекурсоров в автоматизированном режиме и быть максимально удобной для реализации в условиях повседневной медицинской практики.

Глава 2 (Методическая часть) содержит характеристики использованных в работе веществ и материалов, а также методики измерения активности ^{68}Ga , изучения ионообменного поведения ^{68}Ga в статических (с определением коэффициентов распределения) и динамических условиях, синтеза РФП на основе ^{68}Ga и определения их радиохимической чистоты (РХЧ), методы количественного определения металлов и остаточных органических растворителей, а также теста на стерильность препаратов и содержание бактериальных эндотоксинов в них. Также описаны методы изучения механизмов и химических закономерностей ионного обмена галлия в смешанных средах: ЯМР-спектроскопия и XANES/EXAFS-спектроскопия.

Глава 3 посвящена изучению ионообменного поведения ^{68}Ga в статических условиях.

Значения коэффициентов распределения ^{68}Ga получены в диапазоне концентраций соляной кислоты от 0,1 до 3,0 М и объёмном содержании органического растворителя (ацетон, спирт) от 0 до 90 % на катионообменной смоле Dowex 50W×8 (H^+) и анионообменной смоле Dowex 1×8 (Cl^-) – Рисунки 1 – 4.

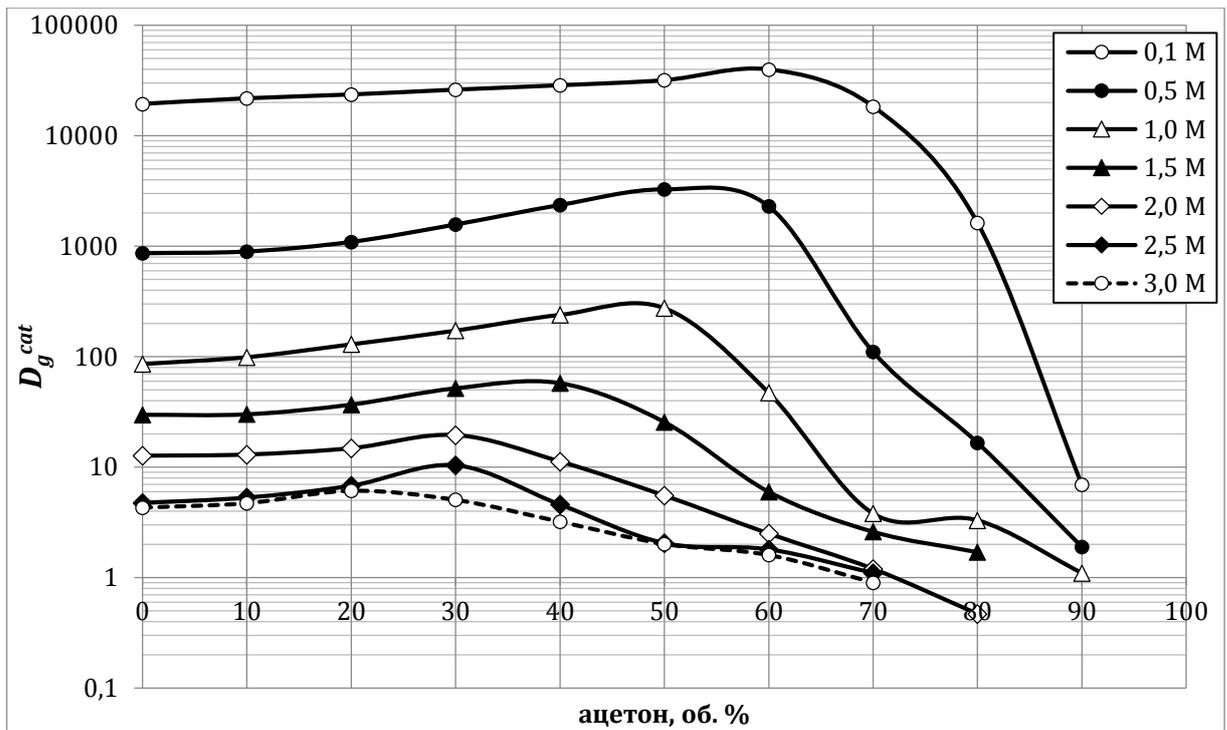


Рисунок 1 – Изменение коэффициента распределения ^{68}Ga (D_g^{cat}) при изменении объёмного содержания ацетона для различных концентраций HCl на катионите Dowex 50W×8

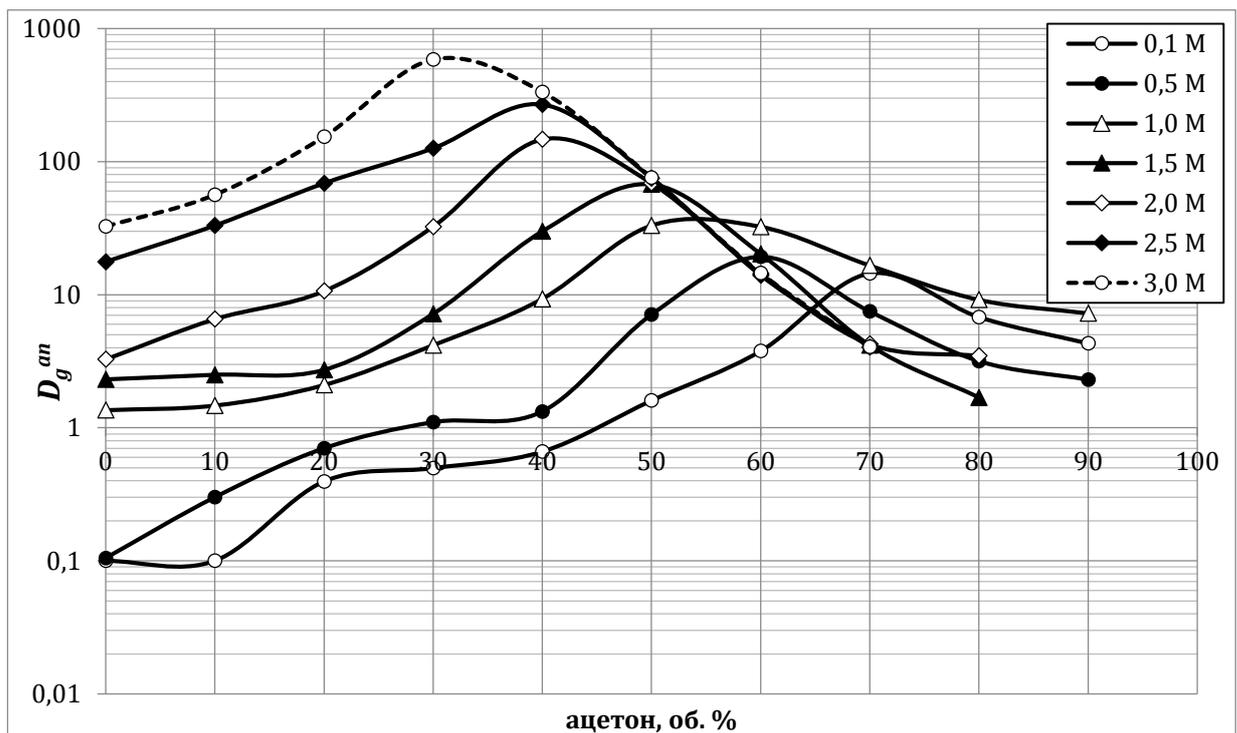


Рисунок 2 – Изменение коэффициента распределения ^{68}Ga (D_g^{an}) при изменении объёмного содержания ацетона для различных концентраций HCl на анионите Dowex 1×8

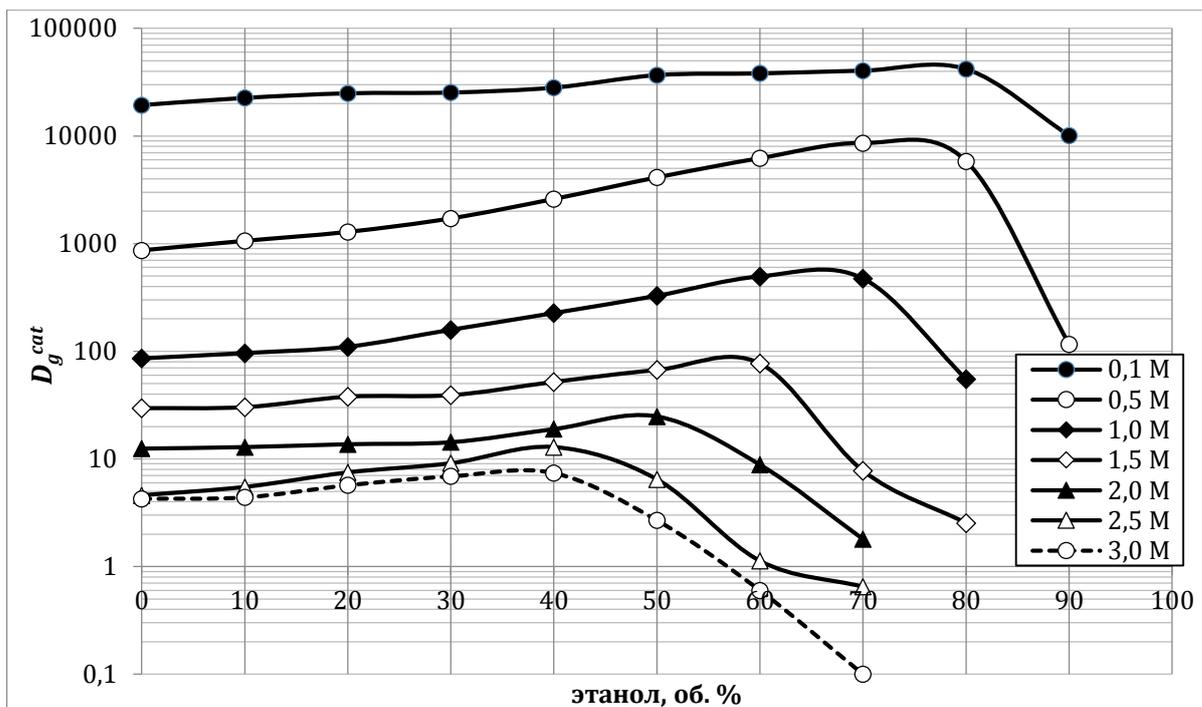


Рисунок 3 – Изменение коэффициента распределения ^{68}Ga (D_g^{cat}) при изменении объёмного содержания этанола для различных концентраций HCl на катионите Dowex 50W×8

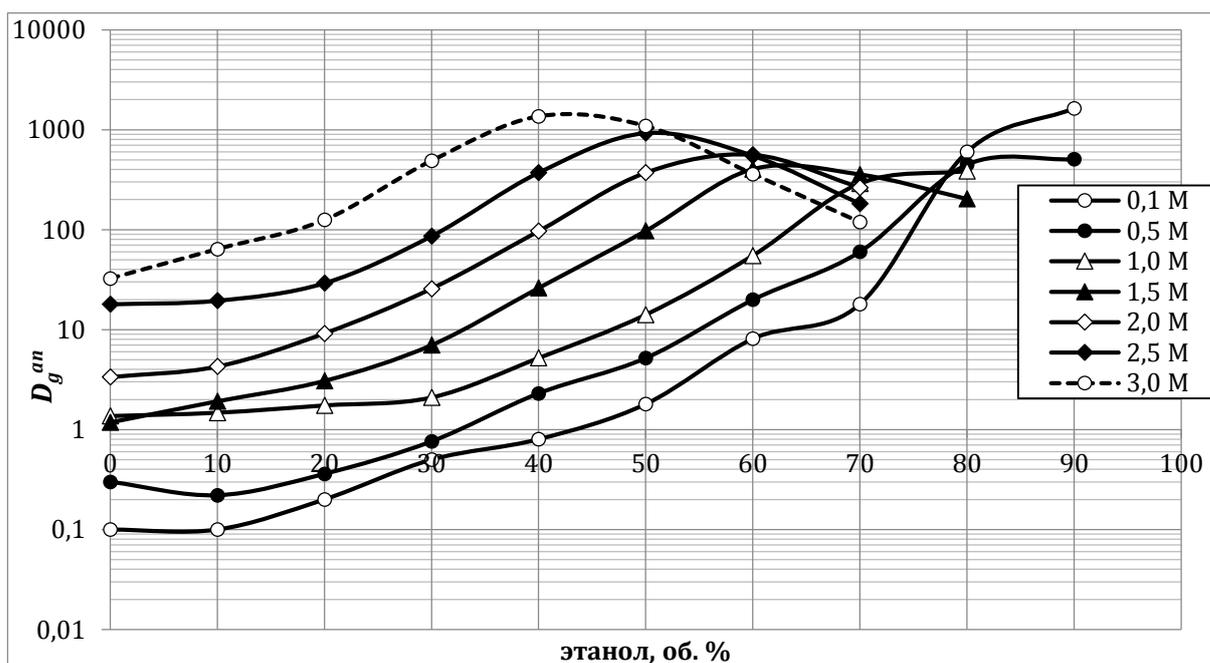


Рисунок 4 – Изменение коэффициента распределения ^{68}Ga (D_g^{an}) при изменении объёмного содержания этанола для различных концентраций HCl на анионите Dowex 1×8

Из экспериментальных данных видно, что для катионного обмена ^{68}Ga характерно наличие выраженного максимума D_g^{cat} при изменении объёмного содержания органического растворителя для каждой концентрации кислоты. D_g^{cat} растёт вместе с ростом концентрации органического растворителя в растворе до определённого момента, когда гидратное поле вокруг катиона не будет ослаблено настолько, чтобы позволить хлорид-анионам заменить диполи воды в координационной сфере катиона, что приводит к падению коэффициента распределения. Иными словами, органический растворитель заменяет молекулы воды в сольватной оболочке галлия – так называемая пересольватация.

Данный максимум с ростом концентрации кислоты смещается в область более низкого содержания органического растворителя. То есть, чем выше кислотность среды (а в нашем случае, и выше концентрация хлорид-анионов в растворе), тем быстрее ослабляется гидратное поле вокруг катиона и наступает пересольватация. Первоначальный же рост коэффициента распределения вместе с ростом объёмного содержания органического растворителя, можно объяснить тем, что до определённого момента, пока не наступила пересольватация, ацетон ослабляет гидратное поле катиона галлия, облегчая диффузию катиона к поверхности ионита. Механизмом смещения равновесия в сторону анионных комплексов – хлоргаллатов – объясняется и рост D_g^{an} с ростом концентрации кислоты.

Из экспериментальных данных видно, что наличие максимума коэффициента распределения D_g^{an} также характерно и для сорбции галлия на анионите. С ростом кислотности максимум D_g^{an} также смещается в область более низкого содержания органического растворителя. Примечательно, что максимумы коэффициентов D_g^{cat} и D_g^{an} при одной и той же концентрации HCl не совпадают, но находятся очень близко (разница составляет ~ 10 об. % органического растворителя). Стоит отметить, что появление выраженного максимума для сорбции галлия на анионите в случае этанола наблюдается при более высоких концентрациях соляной кислоты (более 1 М); при более низких концентрациях кислоты (от 0,1 до 1,0 М) наблюдается монотонный рост коэффициента распределения с ростом объёмного содержания этанола. Сами же максимумы коэффициентов распределения для отдельно взятой концентрации соляной кислоты приходятся на большее содержание этанола, чем ацетона (~ +20%). Это вероятно объясняется тем, что этанол менее эффективно ослабляет гидратное поле вокруг катиона галлия, чем ацетон. Также стоит отметить, что коэффициенты распределения галлия в среде этанол – соляная кислота значительно больше (для ряда концентраций более чем в 2 раза), чем в среде ацетон – соляная кислота.

Аквакомплексы сольватированы в растворе как за счёт электростатической гидратации, так и за счёт образования ван-дер-ваальсовых взаимодействий между водой и/или другими молекулами раствора и молекулами воды первой координационной сферы катиона. Добавление гидрофильного органического растворителя в водную систему приводит к двум эффектам: снижению активности воды a_w и изменению диэлектрической проницаемости среды (снижению). Первый эффект может обуславливать первоначальный рост коэффициента распределения вместе с ростом объёмного содержания растворителя как для катионного, так и для анионного обмена: за счёт снижения активности воды ослабляется гидратное поле вокруг комплекса и, как следствие, облегчается его диффузия к активным группам ионита (облегчается образование кулоновских взаимодействий). Оценка величины активности воды для трёхкомпонентной системы (вода–соляная кислота–органический растворитель) является чрезвычайно сложной задачей, но, в общем, для одного и того же соотношения вода:растворитель активность воды возрастает в ряду метанол-этанол-*n*-пропанол-ацетон. Как уже говорилось ранее, в случае катионного обмена коэффициент распределения, после прохождения максимума, начинает падать за счёт того, что гидратное поле вокруг катиона ослабевает настолько, что анионы хлора полностью замещают диполи воды в координационной сфере иона, комплекс приобретает отрицательный заряд, и не может вступать в реакции ионного обмена с активными группами катионообменника, а условия среды ещё не могут изменить внутреннюю фазу смолы для наступления необменной сорбции.

Второй эффект проще всего объяснить упрощённым уравнением Борна (без учёта вклада природы противоиона):

$$\Delta G_t = \frac{Z^2 \cdot e^2}{2r} \times \left(\frac{1}{\varepsilon_1} - \frac{1}{\varepsilon_2} \right),$$

где ΔG_t – свободная энергия переноса иона с зарядом Z и радиусом r из среды с диэлектрической проницаемостью ε_1 в среду с диэлектрической проницаемостью ε_2 . Для переноса иона из водного раствора ($\varepsilon \sim 80$) на ионит ($\varepsilon \sim 40$) ΔG_t должна быть положительной, но любые изменения в диэлектрической проницаемости водной среды будут снижать свободную энергию переноса иона и, как следствие, снижать коэффициент распределения D_g . Таким образом, падение коэффициента распределения на анионообменной смоле с ростом объёмного содержания растворителя, когда из-за ослабленности гидратного поля и других факторов Ga уже находится в форме аниона $[\text{GaCl}_4]^-$ (контактной ионной «пары»), связано с падением диэлектрической проницаемости среды за счёт высокого содержания растворителя, и этот эффект становится доминирующим.

Для оценки чисто радиохимических эффектов, влияющих на коэффициент распределения ^{68}Ga , нами были проведены параллельные серии экспериментов по распределению галлия в статических условиях для отдельных концентраций соляной кислоты – 0,1 и 2,5 М HCl – с радионуклидом ^{68}Ga в чистой форме и с добавлением носителя – стабильного галлия (в рабочие растворы добавляли GaCl_3 до концентрации 0,02 М). Для катионного обмена никаких статистически значимых различий обнаружено не было, тогда как для анионного обмена было обнаружено, что характер изменения коэффициента распределения остаётся прежним, однако его величина в точке максимума и его окрестностях при добавлении носителя уменьшается примерно в 2-2,5 раза (Таблица 1).

Таблица 1 – Коэффициенты распределения ^{68}Ga на анионите Dowex 1×8 (D_g^{an}) без добавления носителя и с добавлением

| Содержание GaCl_3 , М | С_{HCl} , моль/л | % (об.) этанола | | | | | | | | | |
|--------------------------------|----------------------------------|-----------------|-------|-------|------|-----|-----|-----|------|-----|------|
| | | 0 | 10 | 20 | 30 | 40 | 50 | 60 | 70 | 80 | 90 |
| - (без носителя) | 0,1 | 0,1 | 0,1 | 0,2 | 0,5 | 0,8 | 1,8 | 8,1 | 18 | 601 | 1637 |
| | 2,5 | 17,96 | 19,49 | 29,18 | 86,2 | 372 | 926 | 550 | 182 | | |
| 0,02 | 0,1 | 0,1 | 0,1 | 0,2 | 0,5 | 0,8 | 1,8 | 8,1 | 17,7 | 267 | 753 |
| | 2,5 | 17,7 | 20,1 | 28,8 | 46,5 | 155 | 358 | 273 | 97 | | |

Данные результаты показывают, что помимо собственно ионообменных эффектов галлия в смешанных средах, большое значение имеют концентрационные эффекты.

Методами анализа околопороговой тонкой структуры рентгеновских спектров поглощения (XANES) и протяжённой тонкой структуры рентгеновских спектров поглощения (EXAFS) было установлено, что в чистой воде и разбавленной соляной кислоте (0,1 М) наиболее вероятной формой существования ионов галлия является аква-комплекс $[\text{Ga}(\text{H}_2\text{O})_6]^{3+}$ с октаэдрической координацией атомов галлия кислородом молекул воды. При увеличении объёмного содержания органического растворителя (этанола) в растворах соляной кислоты наблюдается сдвиг по энергии и резкое изменение формы спектра XANES, указывающие на смещение равновесия в сторону иной формы существования ионов Ga(III) в растворе. Эта форма была идентифицирована как хлоридный комплекс галлия с тетраэдрической координацией типа аниона $[\text{GaCl}_4]^-$.

По результатам анализа спектров XANES, было установлено, что для концентрации соляной кислоты 0,1 М вклад тетраэдрических хлоридных комплексов становится ненулевым при объёмном содержании этанола 80 % (доля $[\text{GaCl}_4]^-$ около 30%). Для концентрации соляной кислоты 0,5 М хлоридные комплексы наблюдаются впервые при

объёмном содержании этанола 40 % (~20%), а для концентрации соляной кислоты 2,5 М вклад хлоридных комплексов (около 15%) детектируется уже без присутствия этанола.

Сделанные из анализа спектров XANES выводы независимо подтверждаются результатами количественной обработки спектров EXAFS, позволяющей определить координационные числа (N) и межатомные расстояния (R) для атомов в первой координационной сфере ионов галлия.

Результаты обработки спектров EXAFS для всех исследованных образцов, а также предположительный состав комплексов галлия, сосуществующих в растворах при различных концентрациях компонентов, учитывающий как данные EXAFS, так и XANES, приведены в Таблице 2.

Таблица 2 – Параметры координационного окружения ионов Ga^{3+} в исследованных растворах по данным EXAFS и предполагаемый баланс форм

| НСl, М | Этанол, об. % | Коорд. сфера | N | R, Å | Баланс форм |
|--------|---------------|---------------|------------|--------------|--|
| 0,1 | 0 | Ga-O | 6.0 | 1.97 | 100% $[Ga(H_2O)_6]^{3+}$ |
| 0,1 | 10 | Ga-O Ga-Cl | 5.7 0.3 | 1.95 2.34 | 70% $[Ga(H_2O)_6]^{3+}$ + 30% $[Ga(H_2O)_5Cl]^{2+}$ |
| 0,1 | 40 | Ga-O Ga-Cl | 5.5 0.5 | 1.96 2.33 | 50% $[Ga(H_2O)_6]^{3+}$ + 50% $[Ga(H_2O)_5Cl]^{2+}$ |
| 0,1 | 70 | Ga-O Ga-Cl | 4.7 1.3 | 1.97 2.35 | 70% $[Ga(H_2O)_5Cl]^{2+}$ + 30% $[Ga(H_2O)_4Cl_2]^+$ или 35% $[Ga(H_2O)_6]^{3+}$ + 65% $[Ga(H_2O)_4Cl_2]^+$ |
| 0,1 | 80 | Ga-O Ga-Cl | 4.1 1.2 | 1.96 2.24 | 70% $[Ga(H_2O)_6]^{3+}$ + 30% $[GaCl_4]^-$ |
| 0,1 | 90 | Ga-Cl | 4.0 | 2.20 | 100% $[GaCl_4]^-$ |
| 0,5 | 0 | Ga-O Ga-Cl | 5.2 0.8 | 1.96 2.33 | 20% $[Ga(H_2O)_6]^{3+}$ + 80% $[Ga(H_2O)_5Cl]^{2+}$ |
| 0,5 | 10 | Ga-O Ga-Cl | 4.9 1.1 | 1.96 2.35 | 90% $[Ga(H_2O)_5Cl]^{2+}$ + 10% $[Ga(H_2O)_4Cl_2]^+$ или 45% $[Ga(H_2O)_6]^{3+}$ + 55% $[Ga(H_2O)_4Cl_2]^+$ |
| 0,5 | 20 | Ga-O Ga-Cl | 4.2 1.8 | 1.96 2.33 | 20% $[Ga(H_2O)_5Cl]^{2+}$ + 80% $[Ga(H_2O)_4Cl_2]^+$ или 10% $[Ga(H_2O)_6]^{3+}$ + 90% $[Ga(H_2O)_4Cl_2]^+$ |
| 0,5 | 40 | Ga-O Ga-Cl | 4.8 0.8 | 1.92 2.25 | 80% $[Ga(H_2O)_6]^{3+}$ + 20% $[GaCl_4]^-$ |
| 0,5 | 50 | Ga-O Ga-Cl | 4.9 0.7 | 1.95 2.25 | 80% $[Ga(H_2O)_6]^{3+}$ + 20% $[GaCl_4]^-$ |
| 0,5 | 70 | Ga-O Ga-Cl | 3.0 2.0 | 1.94 2.21 | 50% $[Ga(H_2O)_6]^{3+}$ + 50% $[GaCl_4]^-$ |
| 0,5 | 90 | Ga-Cl | 4.0 | 2.18 | 100% $[GaCl_4]^-$ |
| 2,5 | 0 | Ga-O Ga-Cl | 5.0 0.6 | 1.96 2.27 | - |
| 2,5 | 10 | Ga-O Ga-Cl | 4.9 0.8 | 1.95 2.27 | - |
| 2,5 | 30 | Ga-O Ga-Cl | 4.3 1.1 | 1.93 2.27 | - |
| 2,5 | 40 | Ga-O Ga-Cl | 4.2 1.2 | 1.94 2.26 | - |
| 2,5 | 50 | Ga-O Ga-Cl | 1.0 3.3 | 1.92 2.19 | 15% $[Ga(H_2O)_6]^{3+}$ + 85% $[GaCl_4]^-$ |
| 2,5 | 70 | Ga-Cl | 4.0 | 2.18 | 100% $[GaCl_4]^-$ |

Методом ЯМР-спектроскопии было установлено, что добавление органического растворителя (этанола) приводит к образованию контактной ионной «пары» Ga---Cl в растворе при относительно небольших концентрациях ионов хлора, и, соответственно, переходу октаэдрического катиона $[\text{Ga}(\text{H}_2\text{O})_6]^{3+}$ в тетраэдрический анион $[\text{GaCl}_4]^-$ вследствие координационной лабильности галлия – Рисунок 5.

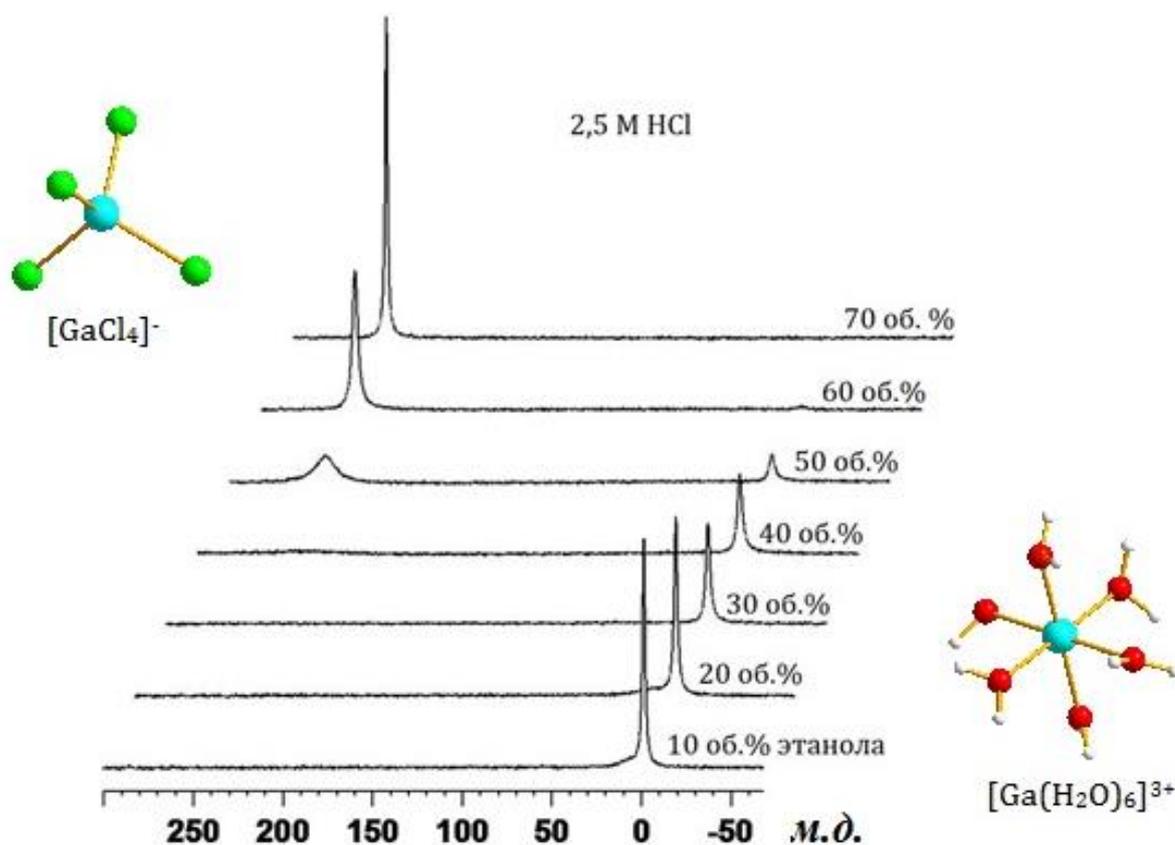


Рисунок 5 – ^{71}Ga -ЯМР-спектры 2,5 М растворов соляной кислоты с различным объёмным содержанием этанола

Как видно из Рисунка 5, единственный сигнал, соответствующий катиону $[\text{Ga}(\text{H}_2\text{O})_6]^{3+}$ с октаэдрической координацией ($\delta = 0$ м.д.), присутствует на ЯМР-спектрах серии образцов с концентрацией соляной кислоты 2,5 М и объёмным содержанием этанола от 0 до 40 %. У образца с 50 об. % этанола на ЯМР-спектре появляется второй сигнал ($\delta \sim 250$ м.д.), соответствующий тетрахлоргаллат-аниону $[\text{GaCl}_4]^-$ с тетраэдрической координацией. При объёмном содержании этанола 60 % сигнал тетраэдрического комплекса становится доминантным, а при объёмном содержании этанола 70 % – единственным. При этом, исходя из интенсивности сигналов ЯМР, соотношение комплексов $[\text{GaCl}_4]^-$ и $[\text{Ga}(\text{H}_2\text{O})_6]^{3+}$ для 50 об. % этанола составляет 3:1, а для 60 об. % этанола – 30:1. Данные результаты хорошо коррелируют с результатами, полученными в ходе данной работы методами XANES и EXAFS, а различия в соотношении форм связаны, главным образом, с различием концентрации Ga в образцах – 0,005 М для XANES/EXAFS и 0,02 М для ЯМР, – и, соответственно, соотношении концентраций Ga:Cl.

Важно отметить, что в проведённых экспериментах сигнала, соответствующего тетраэдрическому аниону $[\text{GaCl}_4]^-$, не зафиксировано на ЯМР-спектрах образцов с концентрацией соляной кислоты 0,1 М, 2,5 М и даже 5 М – Рисунок 6 – что говорит о невозможности количественного перевода галлия в форму тетрахлоргаллат-аниона даже при использовании достаточно концентрированных растворов соляной кислоты.

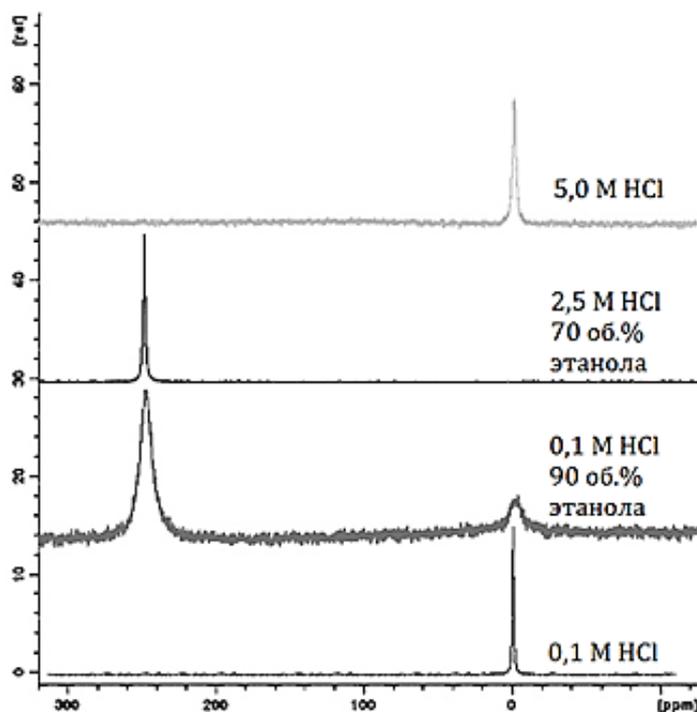


Рисунок 6 – ЯМР-спектры исследованных образцов

В данном аспекте особенно примечательным является тот факт, что добавление органического растворителя приводит к переходу весовых количеств галлия в форму хлоргаллат-аниона уже при крайне низких концентрациях соляной кислоты – 0,1 М НСl 90 об. % этанола.

Глава 4 посвящена изучению ионообменного поведения ^{68}Ga в динамических условиях.

В ходе экспериментов в динамических условиях было установлено, что ^{68}Ga из элюата генератора $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ в динамических условиях может быть количественно сорбирован уже при небольших количествах катионита (20 мг) и при значительных скоростях потока (1-5 мл/мин) – Таблица 3. При этом, материнский радионуклид ^{68}Ge на катионите не сорбируется.

Таблица 3 – Сорбция ^{68}Ga (%) на катионите Dowex AG 50W × 8 в динамических условиях (колонка 50 × Ø2,1 мм)

| Скорость потока, мл/мин | Масса катионита, мг | | |
|----------------------------|---------------------|------------|------------|
| | 10 | 20 | 40 |
| 0,5 | 88,1 ± 1,1 | 99,1 ± 0,4 | 99,4 ± 0,4 |
| 1,0 | 83,7 ± 1,9 | 98,7 ± 0,8 | 99,1 ± 0,6 |
| 5,0 | 76,3 ± 2,5 | 96,1 ± 1,2 | 98,2 ± 1,3 |

Было найдено, что для достижения наибольшей степени очистки от неизотопных носителей необходимо осуществлять промывку катионообменной смолы после сорбции на ней ^{68}Ga : для среды соляная кислота – ацетон раствором 0,5 М НСl 50 об.% ацетона, для среды соляная кислота – этанол раствором 0,5 М НСl 70 об.% этанола. Промывка катионообменной смолы растворами данного состава позволяет произвести очистку от таких примесей металлов как Cr^{3+} , Cu^{2+} , Zn^{2+} , In^{3+} , Cd^{2+} , Pb^{2+} , Sn^{2+} без потерь ^{68}Ga .

Количественный перенос ^{68}Ga с катионообменной смолы на анионообменную смолу может быть осуществлён при использовании растворов состава 2,0-2,5 М НСl 40 ± 5 об.% ацетона или 2,0-2,5 М НСl 50 ± 5 об.% этанола, при этом степень извлечения ^{68}Ga для среды соляная кислота – ацетон составляет 98,9 ± 0,4 %, а для среды соляная кислота – этанол –

98,7 ± 0,7 %. При этом Ni²⁺, Ti⁴⁺, Co³⁺, Zr⁴⁺, Fe³⁺ десорбируются вместе с ⁶⁸Ga с катионообменной смолы, но не сорбируются на анионообменной смоле. Al³⁺ с катионита растворами указанного состава не десорбируется.

Эффективность переноса ⁶⁸Ga с катионообменной смолы на анионообменную смолу в среде соляная кислота – органический растворитель тем выше, чем ниже скорость потока используемого элюента (от 250 до 1000 мл/мин), при этом десорбция с катионообменной смолы тем выше, чем меньше смолы находится в колонке (оптимально – 20 мг), а адсорбция на анионообменной смоле тем выше, чем большее количество смолы находится в колонке (оптимально – 40 мг) – Таблица 4.

Таблица 4 – Влияние скорости потока и количества ионообменной смолы на эффективность сорбции-десорбции ⁶⁸Ga (%) в динамических условиях (колонка Ø2,1 мм; раствор 2,5 М HCl 50 об. % этанола)

| Скорость потока, мл/мин | Десорбция ⁶⁸ Ga с катионообменной смолы Dowex 50W×2, % | | Сорбция ⁶⁸ Ga на анионообменной смоле Dowex 1×2, % | |
|-------------------------|---|------------|---|------------|
| | 40 мг | 20 мг | 40 мг | 20 мг |
| 1 | 88,5 ± 1,7 | 90,5 ± 1,3 | 98,1 ± 1,2 | 90,5 ± 1,1 |
| 0,5 | 92,1 ± 1,7 | 98,5 ± 0,9 | 98,7 ± 0,7 | 93,1 ± 0,9 |
| 0,25 | 98,2 ± 1,3 | 99,0 ± 0,5 | 99,1 ± 0,7 | 97,9 ± 0,6 |

Также было найдено, что удалить с анионообменной смолы после сорбции на ней ⁶⁸Ga следы соляной кислоты 2,0-2,5 М (из рабочих растворов) и ацетона (в случае среды соляная кислота – ацетон) можно промывкой этиловым спиртом 95 % без потерь ⁶⁸Ga. Удалить следы этанола с анионообменной смолы можно продувкой инертным газом или сжатым воздухом.

Кривые элюирования колонки Ø 2 мм, содержащей 40 мг анионита Dowex AG 1×2, на различных скоростях показывают, что всю сорбированную на смоле активность можно сконцентрировать в 300 мл элюата (элюент – 0,1 М HCl) – Рисунок 7.

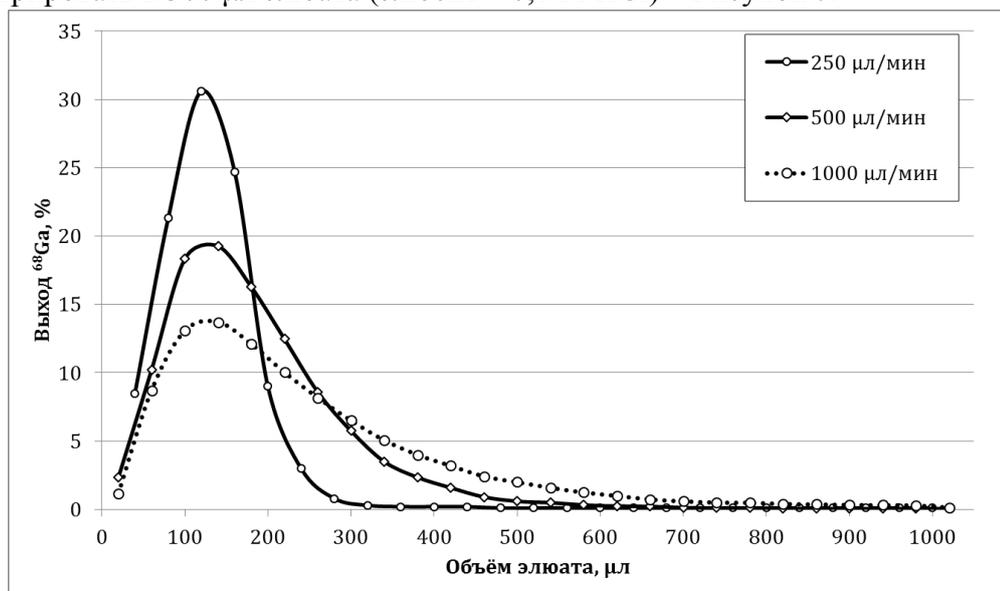


Рисунок 7 – Кривые элюирования колонки Ø 2 мм, содержащей 40 мг анионита Dowex AG 1×2, при различных скоростях потока

Достаточным количеством 0,1 М HCl для элюирования ^{68}Ga с анионита является 1 мл. Важно отметить, что для десорбции ^{68}Ga с анионообменной смолы может быть использована соляная кислота с концентрацией от 0,01 до 0,1 М с одинаковой эффективностью: при десорбции ^{68}Ga с анионообменной смолы (колонка Ø 2 мм, содержащая 40 мг анионита Dowex AG 1×2; объём элюента – 1 мл, скорость потока 1 мл/мин) растворами соляной кислоты 0,01 М, 0,02 М, 0,05 М и 0,1 М эффективность десорбции одинакова в рамках погрешности – $99,0 \pm 0,7 \%$.

Блок-схема процедуры очистки и концентрирования элюата генератора $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ комбинированным катионо-анионным обменом в смешанной среде соляная кислота – органический растворитель (ацетон, этанол) представлена на Рисунке 8.

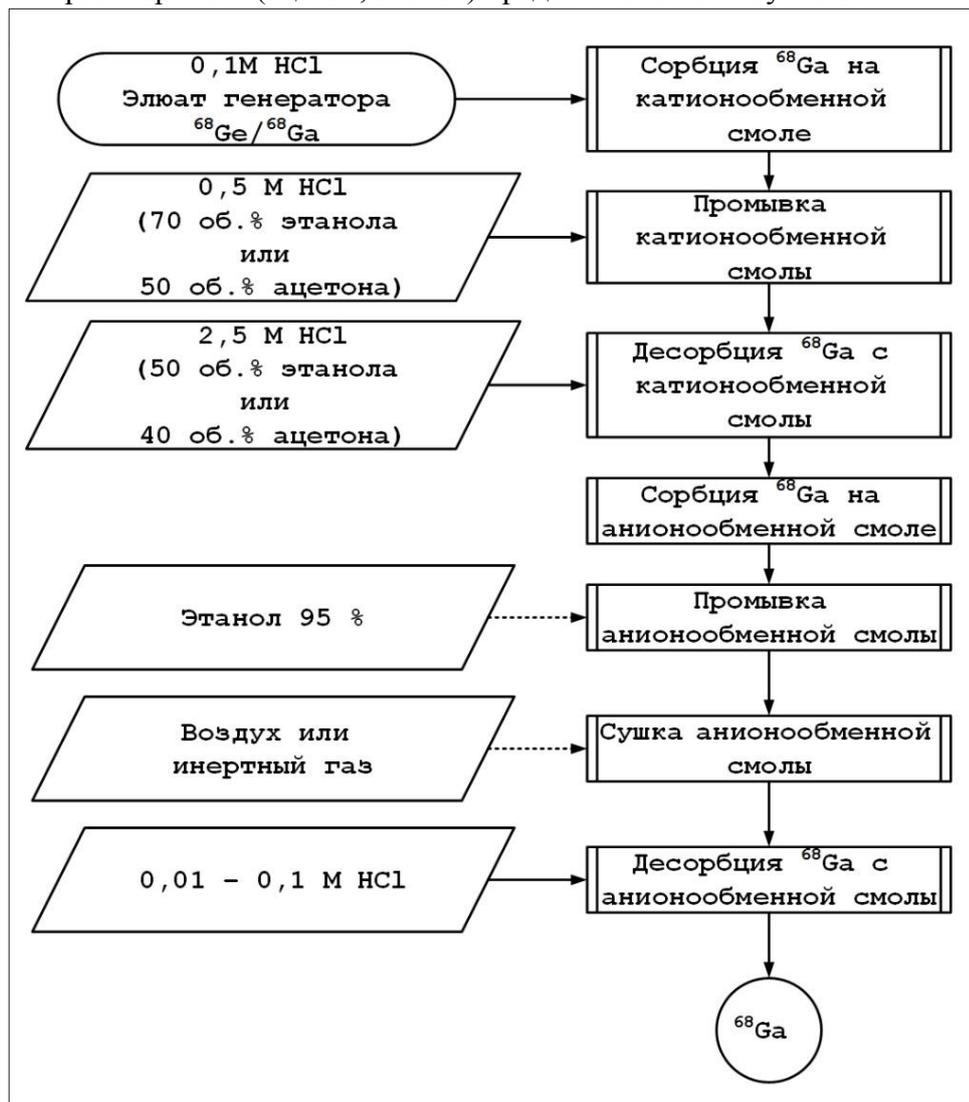


Рисунок 8 – Блок-схема процедуры очистки и концентрирования элюата генератора $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$

Суммарный радиохимический выход по ^{68}Ga процесса очистки и концентрирования с поправкой на распад составляет $95,5 \pm 2,3 \%$ (для среды соляная кислота – ацетон) и $95,09 \pm 2,81 \%$ (для среды соляная кислота – этанол). Время полного процесса кондиционирования элюата генератора $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ составляет 10-15 мин.

Экспериментальные данные показывают, что концентрация примесных катионов в растворе может быть снижена в среднем на два-три порядка, а примесь материнского ^{68}Ge также может быть снижена минимум на 5 порядков – Таблица 5. При этом оба способа

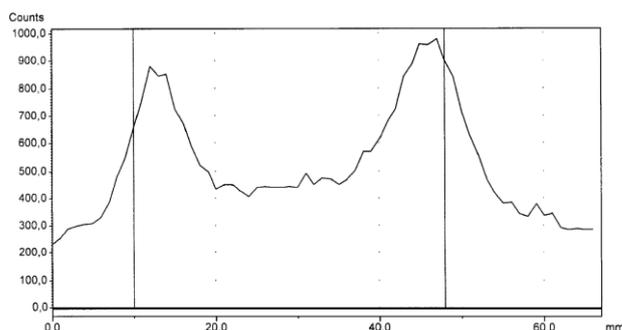
эффективны для кондиционирования как растворов ^{68}Ga , так и растворов с весовыми количествами стабильного галлия.

Таблица 5 – Результаты количественного анализа металлов в элюате генератора $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ и растворе ^{68}Ga , полученном по описываемой технологии

| Элемент | | Содержание в растворе, $\mu\text{г/л}$ | |
|------------------|---------------------------------------|--|----------------------|
| | | до очистки | после очистки |
| алюминий | Al | 286,5 | 5,5 |
| титан | Ti | 1 187,6 | 1,8 |
| хром | Cr | 14,5 | 0,01 |
| марганец | Mn | 6,9 | < 3 |
| железо | Fe | 183,9 | < 10 |
| кобальт | Co | 5,2 | < 0,07 |
| никель | Ni | 6,4 | 0,3 |
| медь | Cu | 19,3 | 0,6 |
| цинк | Zn | 5 132,0 | < 10 |
| галлий | Ga | 3,8 | 3,6 |
| германий | Ge | 0,5 | н/о |
| цирконий | Zr | 3 028,0 | < 0,01 |
| олово | Sn | 0,3 | < 0,01 |
| свинец | Pb | 278,0 | 2,8 |
| ^{68}Ge | $(^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}), \%$ | $3,2 \times 10^{-3}$ | $1,3 \times 10^{-8}$ |

Радиохроматограммы препаратов ^{68}Ga -DOTA-TATE, полученных с использованием элюата генератора $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ и кондиционированного по разработанной технологии раствора ^{68}Ga показывают, что применение процессов очистки и концентрирования элюата генератора $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ позволяет существенным образом повысить инкорпорирование ^{68}Ga в молекулы БХА-конъюгированных прекурсоров и, соответственно, получить радиофармацевтический препарат с высокой радиохимической чистотой – Рисунок 9.

I.



II.

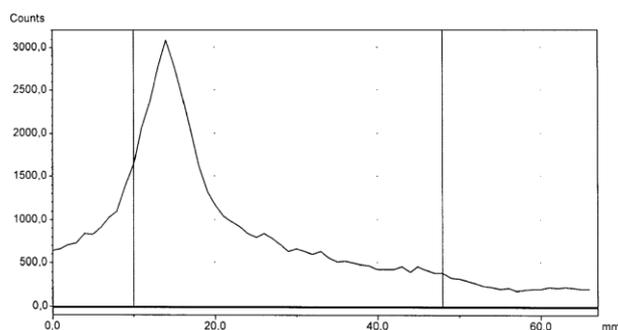


Рисунок 9 – Хроматограммы реакционной смеси при проведении реакции мечения DOTA-TATE с исходным элюатом генератора $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ (I) и кондиционированным раствором ^{68}Ga (II). $R_f(^{68}\text{Ga-DOTA-TATE}) = 0,0-0,1$; $R_f(^{68}\text{Ga}) = 0,9-1,0$

Экспериментальные данные по синтезу РФП на основе различных БХА-конъюгированных пептидов с использованием кондиционированного раствора ^{68}Ga , полученного по описываемой технологии, говорят о пригодности технологии для синтеза РФП надлежащего качества (Таблица 6).

Таблица 6 – Результаты синтеза РФП из различных прекурсоров на основе БХА-конъюгированных пептидов

| Прекурсор | DOTA-TATE | DOTA-TOC | DTPA-TOC | NODAGA-RGD | DOTA-Lys- α -октреотид | DOTA-Lys- ω -октреотид |
|-----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|-------------------------------|-------------------------------|
| Кол-во синтезов | 50 | 40 | 20 | 40 | 50 | 50 |
| РХЧ, % | 98,2 \pm 1,5 | 97,7 \pm 1,1 | 96,7 \pm 0,8 | 97,5 \pm 1,5 | 98,7 \pm 1,0 | 97,1 \pm 0,9 |

В ходе отработки технологии была проведена серия ($n = 30$) синтезов радиофармацевтического препарата ^{68}Ga -DOTA-TATE (из готовых лиофилизированных композиций) с контролем основных фармакопейных параметров. Экспериментальные данные говорят о соответствии полученных РФП требованиям качества нормативной документации и их полной пригодности для клинического применения: РХЧ > 95 % (98,1 \pm 1,1); содержание этанола < 0,05 об. % (0,03 \pm 0,01); содержание ^{68}Ge < 15 Бк, препараты стерильны и апиrogenны.

Глава 5 посвящена автоматизации разработанной технологии кондиционирования элюата генератора $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ комбинированным катионо-анионным обменом в смешанной среде соляная кислота – органический растворитель (этанол). Процедура очистки и концентрирования ^{68}Ga с последующим синтезом РФП на его основе была имплементирована в коммерческий кассетный автоматизированный модуль синтеза ModularLab PharmTracer производства Eckert&Ziegler Eurotope GmbH (Германия), зарегистрированный на территории РФ как изделие медицинского назначения. Для реализации разработанной процедуры была создана специальная одноразовая кассета, а также программа, позволяющая осуществлять все необходимые процедуры в модуле без участия оператора. Были проведены исследования по возможности эффективного использования коммерчески доступных ионообменных картриджей для реализации разработанной технологии, с оценкой адекватности разработанных вариантов исполнения кассеты и программы синтеза. Экспериментальные данные показали, что из опробованных коммерчески доступных картриджей наилучшие результаты по суммарному радиохимическому выходу (89,6 \pm 4,2 %) могут быть получены при использовании картриджей Chromafix HR-XC(S) и Chromafix HR-XA(S) (Macherey-Nagel). Однако, ни одна комбинация из исследованных коммерчески доступных картриджей не позволила добиться столь же высокой эффективности выделения ^{68}Ga , как при использовании колонок с насыпными ионообменными смолами Dowex и Chromalite.

В ходе отработки технологии, для оценки пригодности автоматизированного процесса кондиционирования элюата генератора $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ по разработанной технологии для синтеза РФП надлежащего качества, была проведена серия ($n = 10$) синтезов радиофармацевтического препарата ^{68}Ga -DOTA-TOC (из готовых лиофилизированных композиций) с контролем основных фармакопейных параметров – Таблица 7.

Экспериментальные данные говорят, во-первых, об успешном имплементировании разработанной технологии в автоматизированный модуль синтеза РФП и, во-вторых, о полной пригодности технологии для синтеза РФП на основе ^{68}Ga надлежащего качества в автоматизированном режиме, и, как следствие, возможности продолжения работ по внедрению разработанной технологии в повседневную клиническую практику.

Таблица 7 – Результаты синтеза РФП ^{68}Ga -DOTA-ТОС на автоматизированной модуле Modular-Lab PharmTracer с разработанной технологией кондиционирования элюата генератора $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$

| Параметр | Результат |
|--|---|
| Количество синтезов | 10 |
| Радиохимический выход (% ^{68}Ga) | $94,1 \pm 1,1$ |
| Внешний вид | Прозрачная бесцветная жидкость без посторонних частиц |
| Объём | $1,0 \pm 0,1$ мл |
| pH | $4 \div 5$ |
| РХЧ, % (ТСХ) | $>95 (98,2 \pm 0,8)$ |
| РХЧ, % (ВЭЖХ) | $>95 (97,5 \pm 1,1)$ |
| Этанол (об. %) | $\leq 0,05 (0,04 \pm 0,01)$ |
| Содержание ^{68}Ge ($^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$), % | $1,3 \times 10^{-8}$ |
| Стерильность | Стерильно |
| Бактериальные эндотоксины | < 3 МЕ/мл |

Выводы:

1. Впервые получены значения коэффициентов распределения микроконцентраций радионуклида ^{68}Ga на ионообменных смолах в смешанных средах соляная кислота – органический растворитель (ацетон, этанол). Получены зависимости коэффициентов распределения от состава среды (0,1 – 3,0 М HCl; 0 – 90 об. % органического растворителя). Применение органического растворителя позволяет десорбировать ^{68}Ga с катионита и сорбировать на анионите даже при низких концентрациях соляной кислоты.

2. Методами ЯМР- и XANES/EXAFS-спектроскопии для макроконцентраций галлия доказано, что добавление органического растворителя приводит к переходу октаэдрического катиона $[\text{Ga}(\text{H}_2\text{O})_6]^{3+}$ в тетраэдрический анион $[\text{GaCl}_4]^-$ вследствие координационной лабильности галлия. Данный переход возможен даже при крайне низких концентрациях HCl (0,1 М), но высоком объёмном содержании органического растворителя (~ 90 %).

3. Эффективная десорбция ^{68}Ga с катионита с последующей сорбцией на анионите (суммарная степень извлечения не менее 98 %) возможна при использовании растворов состава 2,0-2,5 М HCl (40 ± 5 об. % ацетона или 50 ± 5 об. % этанола). На основании полученных данных разработана технология кондиционирования элюата генератора $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$: радиохимический выход по ^{68}Ga составляет не менее 95 % (с поправкой на распад); время полного цикла – около 10-15 мин; минимальный объём конечного раствора – 300 мл. Концентрация примесных катионов в растворе может быть снижена в среднем на 2-3 порядка, а примесь материнского ^{68}Ge – минимум на 5 порядков.

4. Радиохимическая чистота препаратов, полученных с использованием кондиционированных растворов ^{68}Ga и различных прекурсоров, составляет не менее 95 %. Качество полученных РФП соответствует основным фармакопейным требованиям.

5. Разработанная технология была успешно имплементирована в кассетный автоматизированный модуль синтеза РФП для применения в условиях повседневной медицинской практики (по GMP) и на сегодняшний день была применена в доклинических исследованиях ряда новых РФП, а также будет использована в дальнейшем в ходе клинических испытаний.

Список публикаций по теме диссертации.

В изданиях, рекомендованных ВАК:

1. Ларенков А.А., Брускин А.Б., Кодина Г.Е. Радионуклиды галлия в ядерной медицине: радиофармацевтические препараты на основе изотопа ^{68}Ga . // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2011, Том 56(№5), С. 56 – 73.
2. Ларенков А.А., Брускин А.Б., Кодина Г.Е. Получение высокочистых растворов радионуклида ^{68}Ga методом ионного обмена в смешанной среде ацетон–соляная кислота. // Радиохимия. 2014, Том 56(№1), С. 51 – 58.

Патенты:

1. Ларенков А.А., Брускин А.Б., Кодина Г.Е. Способ получения растворов ^{68}Ga высокой чистоты – Патент РФ № RU 2464043 С2, приоритет от 26.09.2011г., зарегистрирован 20.10.2012г.
2. Ларенков А.А., Брускин А.Б., Кодина Г.Е. Способ получения активной фармацевтической субстанции для синтеза препаратов галлия-68 – Патент РФ № RU 2522892 С2, дата подачи заявки 09.01.2013г., опубликовано 20.07.2014г.

В других изданиях:

1. Ларенков А.А., Брускин А.Б., Кодина Г.Е. Приготовление высокочистых растворов радионуклида ^{68}Ga , применяемых для синтеза радиофармпрепаратов, методом ионного обмена. Тезисы Четвертой Российской Школы по радиохимии и ядерным технологиям, Озёрск, 5 – 10.09.2010, С. 178 – 179.
2. Larenkov A.A., Bruskin A.B. and Kodina G.E. Preparation High-Purified ^{68}Ga Solutions via Combination of Cation and Anion Exchange Processes. 1st World Congress on Gallium-68 and Peptide Receptor Radionuclide Therapy (PRRNT), Bad Berka, Germany, June 23 – 26.06.2011 // World Journal of Nuclear Medicine, 2011, Vol. 10 (Issue 1), P. 82.
3. Larenkov A.A., Bruskin A.B. and Kodina G.E. Application of combined ion exchange processes for preparation of high-purified ^{68}Ga solutions. 7th International Conference on Isotopes, Moscow, 4 – 8.09.2011, P. 75 – 76.
4. Ларенков А.А., Лесик Е.И., Брускин А.Б., Кодина Г.Е. Получение высокочистых препаратов радионуклида ^{68}Ga методом ионного обмена в смешанной среде $\text{HCl}-\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$. Тезисы Пятой Российской школы-конференции по Радиохимии и Ядерным технологиям, Озёрск, 10 – 14.09.2012, С. 63 – 65.
5. Ларенков А.А., Брускин А.Б., Кодина Г.Е. Получение препаратов ^{68}Ga высокой химической и радиохимической чистоты. Тезисы 7-ой Российской конференции по радиохимии «Радиохимия-2012», Димитровград, 15 – 19.10.2012, С. 384.
6. Larenkov A.A., Bruskin A.B. and Kodina G.E. Application of combined cation-anion exchange processes in mixed media for preparation of high-purified ^{68}Ga solutions: *comparison of HCl-acetone and HCl-ethanol media*. 2nd World Congress on Ga-68 (Generators and Novel Radiopharmaceuticals), Molecular Imaging (PET/CT), Targeted Radionuclide Therapy, and Dosimetry (SWC-2013): On the Way to Personalized Medicine. February 28.02. – 02.03.2013, PGIMER, Chandigarh, India. // World Journal of Nuclear Medicine, 2013, Vol. 12 (Suppl. 1), P. 81.
7. Лесик Е.И., Ларенков А.А. Метод очистки элюата ^{68}Ga от химических и радиохимических примесей. Научно-практическая конференция «Актуальные проблемы ядерной медицины». Санкт-Петербург, 7 – 8.12.2011, С. 15.

8. Larenkov A.A., Bruskin A.B., Kodina G.E. Preparation of ^{68}Ga solutions with high chemical and radiochemical purity. Book of Abstracts International Conference "Nuclear Science and its Application", Samarkand (Uzbekistan), 25 – 28.09.2012, P. 348.
9. Kodina G., Larenkov A., Lesik E. Ion exchange processes in HCL-ethanol media for high-purified ^{68}Ga solutions. Annual Congress of European Association of Nuclear Medicine, 27 – 31.10.2012, Milan, Italy. // Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging, Vol. 39 (Suppl. 2), P. S527.
10. Larenkov A.A., Lesik E.I., Bruskin A.B., Zubavichus Ya.V., Kodina G.E. Study of ^{68}Ga sorption-desorption mechanism in mixed media. Annual Congress of European Association of Nuclear Medicine, 19 – 23.10.2013, Lyon, France. // Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging, Vol. 40 (Suppl. 2), P. S428. DOI 10.1007/s00259-013-2535-3.
11. Larenkov A.A., Lesik E.I., Khaustova T.A., Bruskin A.B., Zubavichus Ya.V., Kodina G.E. Validation of HCl-EtOH-Method for preconcentration of $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ generator eluat and study of the sorption-desorption mechanism. 8th International Conference on Isotopes. Chicago, USA, 24 – 28.08.2014, P. 149.