

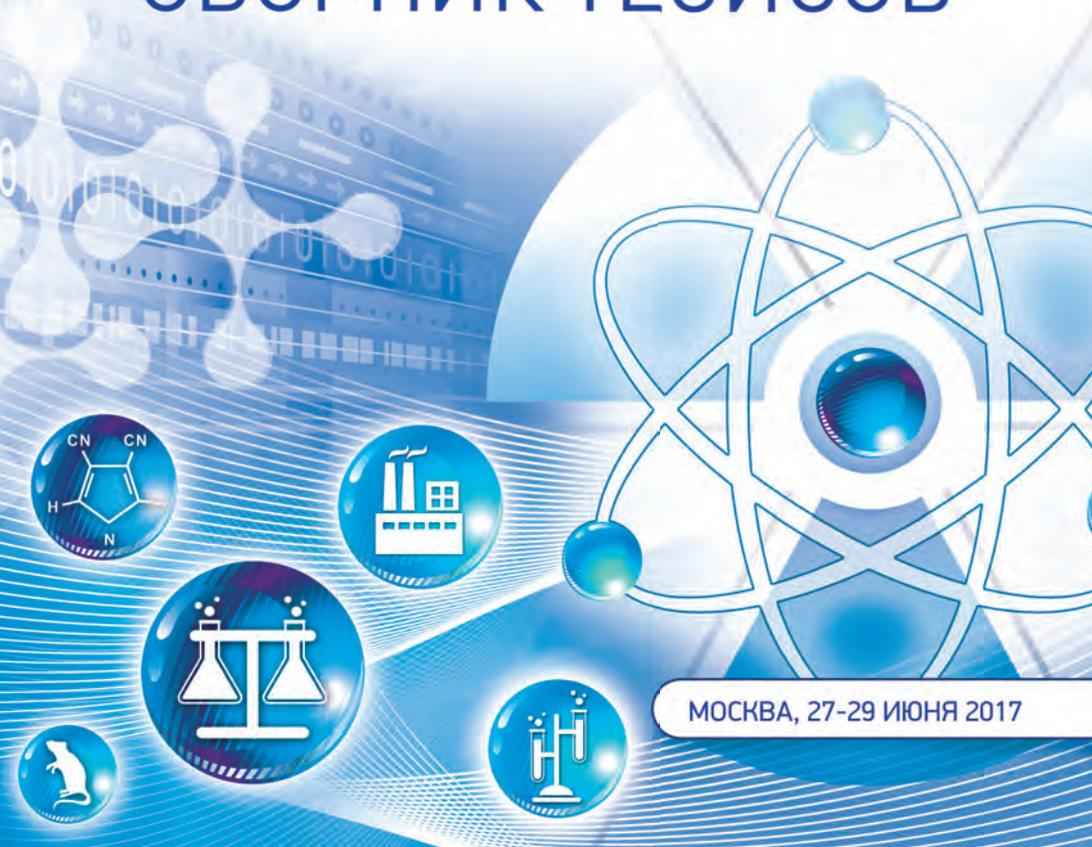


II МЕЖДУНАРОДНАЯ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ
КОНФЕРЕНЦИЯ

РАДИОФАРМА-2017

АКТУАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ РАЗРАБОТКИ,
ПРОИЗВОДСТВА И ПРИМЕНЕНИЯ
РАДИОФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ

СБОРНИК ТЕЗИСОВ



МОСКВА, 27-29 ИЮНЯ 2017



**Федеральное медико-биологическое агентство
России**



ФГБУ «Государственный научный центр Российской Федерации – Федеральный медицинский биофизический центр имени А.И. Бурназяна» ФМБА России



ФГУП «Федеральный центр по проектированию и развитию объектов ядерной медицины» ФМБА России



ООО «ДИАМЕД»



Межрегиональная общественная организация
«Общество ядерной медицины»



Государственная корпорация по атомной энергии «Росатом»



Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова
Химический факультет/Кафедра радиохимии



Мероприятие проведено (проводится) при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований, Проект № 173310150

II Международная научно-практическая конференция

**«АКТУАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ РАЗРАБОТКИ, ПРОИЗВОДСТВА
И ПРИМЕНЕНИЯ РАДИОФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ»**

**РАДИОФАРМА-2017»,
27-29 июня 2017 г. Москва**



Москва, 2017

УДК 615
ББК 528.я43

Сборник тезисов докладов II Международной научно-практической конференции «Актуальные проблемы разработки, производства и применения радиофармацевтических препаратов» 2017 / под ред. Г.Е. Кодиной и А.Я. Марук – М. : ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, 2017. – 144 с.

ISBN 978-5-9500292-4-0

Главной целью конференции «РАДИОФАРМА-2017» является очередная творческая встреча научно-исследовательских организаций, медицинских центров, разработчиков и производителей радиофармацевтической продукции, практических ЛПУ, работающих в области создания и внедрения в клиническую практику новейших технологий ядерной медицины.

В настоящем Сборнике представлены результаты, полученные научными коллективами в последние годы и относящиеся к тематике конференции «РАДИОФАРМА-2017».

Отпечатано в типографии ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России
123182, г. Москва, ул. Живописная, д. 46
Тираж 300 экз.
Подписано в печать 19.06.2017.

Конференция посвящается 70-летию системы ФМБА России, деятельность которого связана с разработкой и внедрением в клиническую практику первых отечественных радиофармпрепаратов, многие из которых применяются в ядерной медицине до настоящего времени практически на всем постсоветском пространстве



Уважаемые коллеги!

Примите искренние поздравления с началом работы 2-й Международной конференции «Актуальные проблемы разработки, производства и применения радиофармацевтических препаратов» - «РАДИОФАРМА-2017»!

Считаю необходимым отметить, что задачи разработки и производства отечественных радиофармацевтических препаратов (РФП) еще в первые годы становления ядерной медицины решались в организациях ФМБА - ФГБУ ГНЦ ФМБЦ

им А.И. Бурназяна ФМБА России (ранее Институт биофизики) и ФГУП «Федеральный центр по проектированию и развитию объектов ядерной медицины ФМБА России» (ранее Завод «Медрадиопрепарат»), которые и в настоящее время являются ведущими в области создания инновационных РФП.

В научной программе предстоящей Конференции примут участие специалисты в области радиофармацевтики и ядерной медицины из разных стран, в ходе работы Конференции будут обсуждаться вопросы сложных проблем синтеза, контроля качества и клинического применения меченых соединений и РФП, радиационной безопасности персонала и пациентов при их обращении, а также смежных специальностей. Целью мероприятия является внедрение новых знаний и достижений науки в клиническую практику современной медицины, внедрение самых современных высокоинформативных диагностических методик, принципиально новых методов лечения.

Молодые ученые смогут сделать доклад по результатам своих научных работ и принять участие в Конкурсе докладов молодых ученых.

Дорогие друзья! От всего сердца хотелось бы пожелать Вам плодотворной работы, новых славных достижений в области ядерной медицины и радиофармацевтики, удачи во всех начинаниях, здоровья, счастья, благополучия!

*Руководитель Федерального
медико-биологического агентства*



В.В. Уйба



Уважаемые коллеги!



От имени Министерства образования и науки Российской Федерации приветствую и поздравляю организаторов, участников и гостей Международной научно-практической конференции «Актуальные проблемы разработки, производства и применения радиофармацевтических препаратов» - «РАДИОФАРМА-2017»!

В настоящее время ядерная медицина является высокотехнологичной областью, в которой работают квалифицированные врачи, физики, химики, биологи и инженеры. Одним из условий, определяющих развитие ядерной медицины, является объединение усилий научно-исследовательских организаций, медицинских центров, разработчиков и производственных предприятий, практических лечебно-профилактических учреждений в области создания и внедрения в клиническую практику новейших радиофармпрепаратов.

Правительством Российской Федерации фармацевтическая и медицинская промышленность определена как приоритетная отрасль модернизации российской экономики. Для реализации указанных направлений разработана федеральная целевая программа «Развитие фармацевтической и медицинской промышленности Российской Федерации на период до 2020 года и дальнейшую перспективу (ФЦП «Фарма-2020»).

Министерство образования и науки Российской Федерации является государственным заказчиком мероприятий ФЦП «Фарма-2020» по доклиническим исследованиям инновационных лекарственных средств, кадровому обеспечению отечественной фармацевтической и медицинской промышленности и технологическому перевооружению государственных учреждений науки и образования. Основная цель ФЦП «Фарма-2020» - переход фармацевтической промышленности на инновационную модель развития.

Считаю необходимым отметить, что в рамках ФЦП «Фарма-2020» в 2013-2017 гг. выполнено или находится на завершающих этапах 15 проектов по доклиническим исследованиям инновационных радиофармацевтических препаратов, а с 2017 года стартует еще 6 проектов. Реализация этих проектов позволит внести конкретный вклад в лечебно-диагностическую программу повышения продолжительности жизни населения, а также значительно снизить финансовые затраты на лечение за счёт повышения эффективности ранней диагностики и сокращения сроков стационарного и амбулаторного лечения.

Желаю всем участникам, гостям конференции и выставки успехов и конструктивной работы.

Заместитель Министра образования и науки
Российской Федерации
Л.М. Огородова

A handwritten signature in blue ink, appearing to read 'L.M. Ogorodova'.



Уважаемые коллеги, дорогие друзья!

Приветствую участников конференции «Радиофарма-2017»!

Ядерная медицина в Российской Федерации сегодня – это одно из наиболее динамично развивающихся направлений научной и практической деятельности. Последнее пятилетие ознаменовалось радикальным техническим перевооружением диагностических и лечебных подразделений, распространением передовых гибридных диагностических технологий и методов персонализированной радионуклидной терапии. Значительное расширение как географии, так и видов радионуклидной диагностики и терапии потребовало не менее значительного развития отечественной радиофармацевтики.

Российская радиофармацевтика справилась и с не менее серьезным вызовом, а именно – с подготовкой кадров для открывающихся локальных производств, прежде всего – в ПЭТ-центрах. В настоящее время нет ни одного производственного комплекса, простаивающего по причине отсутствия квалифицированных специалистов по производству радиофармпродукции.

События последних лет особенно остро ставят перед отраслью задачу полного удовлетворения спроса на продукцию для ядерной медицины в условиях ограниченных и негарантированных поставок из-за рубежа. Успех в этом деле невозможен без конструктивного сотрудничества производителей и ученых, врачей и разработчиков диагностической аппаратуры.

Конференция «Радиофарма» уже стала заметным явлением в жизни ученых и производителей радиофармацевтической продукции, специалистов в области ядерной медицины и медицинской визуализации в целом, важным профессиональным форумом, который вносит значительный вклад в развитие и популяризацию современных достижений в области ядерной медицины и фармакологии.

Желаю Вам успешной и плодотворной работы на конференции «Радиофарма-2017»!

Генеральный директор ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России д.м.н., доцент
Самойлов А.С.

СОДЕРЖАНИЕ

ИННОВАЦИОННЫЕ РАЗРАБОТКИ В ОБЛАСТИ СОЗДАНИЯ РАДИОФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ	8
INNOVATIVE SOLUTIONS IN RADIOPHARMACY	8
ПРОИЗВОДСТВО ИЗОТОПОВ ДЛЯ ЯДЕРНОЙ МЕДИЦИНЫ	32
MANUFACTURE OF ISOTOPES FOR NUCLEAR MEDICINE	32
ПРОИЗВОДСТВО РАДИОФАРМПРЕПАРАТОВ В КЛИНИЧЕСКИХ ПЭТ-ЦЕНТРАХ	51
PRODUCTION OF RADIOPHARMACEUTICALS IN CLINICAL PET-CENTERS	51
ФАРМРАЗРАБОТКА И ДОКЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ РАДИОФАРМПРЕПАРАТОВ	63
PHARMACEUTICAL DEVELOPMENT AND PRECLINICAL TRIALS OF RADIOPHARMACEUTICALS	63
КОНТРОЛЬ КАЧЕСТВА РАДИОФАРМПРЕПАРАТОВ	77
QUALITY CONTROL OF RADIOPHARMACEUTICALS	77
ПРОИЗВОДИТЕЛИ И ПОТРЕБИТЕЛИ НА РЫНКЕ ЯДЕРНОЙ МЕДИЦИНЫ	92
MANUFACTURERS AND CUSTOMERS AT THE NUCLEAR MEDICINE MARKET	92
КЛИНИЧЕСКОЕ ПРИМЕНЕНИЕ РФП И НОРМАТИВНАЯ ДОКУМЕНТАЦИЯ	101
CLINICAL APPLICATION OF RADIOPHARMACEUTICALS AND REGULATORY DOCUMENTATION	101
ФОРМИРОВАНИЕ СИСТЕМЫ КАЧЕСТВА ПРОИЗВОДСТВА РФП	110
FORMATION OF QUALITY ASSURANCE SYSTEM FOR RADIOPHARMACEUTICAL PRODUCTION	110
ПОДГОТОВКА КАДРОВ	121
PROFESSIONAL TRAINING	121

**ИННОВАЦИОННЫЕ РАЗРАБОТКИ В ОБЛАСТИ СОЗДАНИЯ
РАДИОФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ**



INNOVATIVE SOLUTIONS IN RADIOPHARMACY

РОЛЬ ФЦП «ФАРМА-2020» В РАЗВИТИИ ОТЕЧЕСТВЕННОЙ РАДИОФАРМАЦЕВТИКИ

А.А. Семиц, Е.Б. Андреева

*Министерство здравоохранения Российской Федерации
semin-aa@mon.gov.ru*

Министерство образования и науки Российской Федерации является государственным заказчиком мероприятий ФЦП «Фарма-2020» по доклиническим исследованиям инновационных лекарственных средств, кадровому обеспечению отечественной фармацевтической и медицинской промышленности и технологическому перевооружению государственных учреждений науки и образования. Основная цель ФЦП «Фарма-2020» - переход фармацевтической промышленности на инновационную модель развития.

Считаю необходимым отметить, что в рамках ФЦП «Фарма-2020» в 2012-2017 гг. выполнено или находится на завершающих этапах 15 проектов по доклиническим исследованиям инновационных радиофармацевтических препаратов, перечень которых представлен ниже в таблице.

№ п п	Тема (приводится с сокращениями)	Головной исполнитель	Сроки, гг.
1	Доклинические исследования радиофармпрепарата на основе меченого технецием-99м антибиотика фторхинолонового ряда для медицинской диагностики	ФГБУ «НИИ кардиологии СО РАМН	2012- 2014
2	Доклинические исследования нового лимфотропного радиофармпрепарата на основе меченого технецием-99м гамма-оксида алюминия	ФГБУ «НИИ онкологии СО РАМН	2012- 2014
3	Доклинические исследования радиофармпрепарата на основе радионуклида галлий-68 для диагностики воспалительных заболеваний методом ПЭТ	ООО «ДИАМЕД»	2013- 2015
4	Доклинические исследования радиофармпрепарата, меченого ¹⁸ F, для диагностики первичных и метастатических опухолей костей методом ПЭТ	ФГБУ РНЦ РХТ Минздрава России	2013- 2015
5	Доклинические исследования инновационного радиофармпрепарата на основе аминокислоты, меченой ¹⁸ F, для дифференциальной диагностики онкологических заболеваний методом ПЭТ	ФГБУ РНЦ РХТ Минздрава России	2013- 2015
6	Доклинические исследования инновационного терапевтического радиофармпрепарата на основе мета-йодбензилгуанидина, меченого йодом-131 для лечения феохромоцитомы надпочечников	ОАО «НИФХИ им. Л.Я. Карпова»	2014- 2016
7	Доклинические исследования инновационного радиофармацевтического препарата на основе рения-188 для радионуклидной терапии ревматических заболеваний	ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России	2015- 2017
8	Доклинические исследования радиофармацевтического препарата на основе галлия-68 , получаемого с помощью автоматизированного модуля синтеза, для визуализации очагов опухолевого ангиогенеза	ООО «НПФ «ПОЗИТОМ-ПРО»	2015- 2017
9	Доклинические исследования радиофармацевтического препарата на основе пептидного аналога альфа-меланоцит-стимулирующего гормона для диагностики меланомы и ее метастазов методом ОФЭКТ	ООО «НПФ «ПОЗИТОМ-ПРО»	2015- 2017
10	Доклинические исследования радиофармацевтического препарата на основе меченой ^{99m} Tc производной глюкозы для радионуклидной диагностики онкологических заболеваний	Томский НИМЦ РАН	2015- 2017
11	Доклинические исследования радиофармпрепарата на основе	ОАО «НИФХИ	2015-

1	самария-153 в полимерном носителе для лучевой терапии метастатических опухолей позвоночника	им. Л.Я. Карпова»	2017
1 2	Доклинические исследования лекарственного средства с ренийем-188 для лечения опухолей и метастазов	ФГУП ФЦПР ФМБА России	2015- 2017
1 3	Доклинические исследования радиофармпрепарата на основе самария-153 в термочувствительном носителе для локальной лучевой терапии опухолей	ОАО «НИФХИ им. Л.Я. Карпова»	2016- 2018
1 4	Доклинические исследования радиофармпрепарата на основе микросфер альбумина 5-10 мкм с ренийем-188 для лечения резистентных синовитов	ФГУП ФЦПР ФМБА России	2016- 2018
1 5	Доклинические исследования лекарственного средства, предназначенного для диагностики воспаления методом однофотонной компьютерной томографии на основе аутологичных лейкоцитов, меченных индием-111	ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России	2016- 2018

Таким образом, поддержаны исследования РФП для всех направлений современной ядерной медицины – ОФЭКТ (^{99m}Tc , ^{111}In), ПЭТ (^{18}F , ^{68}Ga) и радионуклидной терапии (РНТ - ^{153}Sm , ^{188}Re). Для препаратов, исследованных в рамках проектов 12-15 гг. уже получены первые позитивные результаты клинических исследований.

С 2017 года стартует еще 6 проектов. При этом наряду с РФП на основе уже перечисленных радионуклидов, будут исследованы инновационные РФП с ^{90}Y (РНТ) и ^{89}Zr (ПЭТ).

Реализация этих проектов позволит внести конкретный вклад в лечебно-диагностическую программу повышения продолжительности жизни населения, а также значительно снизить финансовые затраты на лечение за счёт повышения эффективности ранней диагностики и сокращения сроков стационарного и амбулаторного лечения.

СИНЕРГИЯ БИОТЕХНОЛОГИЙ И ЯДЕРНОЙ МЕДИЦИНЫ: НАУЧНАЯ ПОВЕСТКА ИНЖЕНЕРНО-ФИЗИЧЕСКОГО ИНСТИТУТА БИМЕДИЦИНЫ НИЯУ МИФИ

И.Н. Завестовская

НИЯУ МИФИ, Москва, INZavestovskaya@mephi.ru

Представлен разрабатываемый Инженерно-физическим институтом биомедицины НИЯУ МИФИ проект, направленный на получение, диагностику и апробацию *in vitro* и *in vivo* селективных РФП и методов их доставки на основе новых биосовместимых, универсальных материалов с целью диагностики и терапии онкологических заболеваний. Онкологические заболевания занимают одно из лидирующих мест в структуре причин смертности населения в мире и относятся к категории наиболее значимых заболеваний с медицинской, социальной и экономической точек зрения. Разработка методов диагностики и лечения онкологических заболеваний является актуальной задачей ядерной медицины.

Уровень своевременной и полноценной диагностики онкологических заболеваний и вопросы их эффективного лечения в России в значительной степени обусловлены отставанием ядерно-медицинских технологий и остаются "слабым звеном" отечественного здравоохранения. Решение указанных проблем во многом связано с разработкой отечественных высокоэффективных радиофармпрепаратов (РФП).

Международный научный коллектив в составе: Французский Национальный Центр Научных Исследований (CNRS), ИФИБ НИЯУ МИФИ, АО «НИФХИ им. Л.Я.Карпова» ГК «Росатом», МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, АО «ГНЦ РФ - ФЭИ», имеют результаты, служащие заделом для реализации проекта. Созданы радиофармацевтические препараты (РФП) для диагностики и терапии онкологических заболеваний легких; для исследования гемодинамики; для сцинтиграфии лимфатической системы и печени; для сцинтиграфии скелета; для лечения ревматоидного артрита; для радионуклидной терапии костных метастазов. Разработаны новые лазерно-плазменные методы получения ультрачистых наноматериалов и методы биодетекции, биовизуализации и нанотерапии на их основе.

При разработке новых РФП для радионуклидной терапии онкологических и неонкологических заболеваний важным является выбор радионуклидов с оптимальными ядерно-физическими характеристиками и носителей для их адресной доставки к очагу опухолевого или неопухолевого поражения. Из большого перечня радионуклидов медицинского назначения лидирующее положение занимают радионуклиды ^{90}Y и ^{188}Re . Радионуклид ^{90}Y обладает удобными с точки зрения терапевтического применения ядерно-физическими характеристиками и может быть использован для синтеза различных терапевтических РФП, востребованных в радионуклидной терапии. Препараты на основе ^{188}Re получают из генератора. Генератор ^{188}Re может располагаться в клинике, и необходимое количество готового радиофармпрепарата может быть получено по мере поступления пациентов. Принципиально новой, не имеющей аналогов в мире, частью проекта является подбор и апробация новых биосовместимых, универсальных, биодegradуемых нановекторов на основе кремния для адресной доставки разработанных РФП в опухоль. Селективное и целенаправленное воздействие излучения радиофармацевтических препаратов на патологический очаг в организме является основным преимуществом радионуклидной терапии. Адресная доставка РФП позволяет формировать в очагах очень высокие поглощенные дозы (до нескольких сотен Гр) при минимальном повреждении нормальных тканей и незначительных побочных эффектах. Синергия биотехнологий и ядерной медицины и разработка методов нановекторной доставки РФП позволит получить новые прорывные результаты по синтезу материалов с уникальными свойствами, обеспечивающими реализацию концепции нанотераностики онкологических заболеваний и созданию отечественного производства (на базе предприятий ГК «Росатом») инновационных и высокотехнологичных РФП для ядерной медицины с выходом на зарубежный рынок.

FEASIBILITY OF IN VIVO IMAGING OF VEGFR2 EXPRESSION USING HIGH AFFINITY ANTAGONISTIC BIPARATOPIC AFFIBODY CONSTRUCT Z_{VEGFR2}-BP₂

B. Mitran, R. Güler, F.P. Roche, E. Lindström, R.K. Selvaraju, F. Fleetwood, S.S. Rinne, L. Claesson-Welsh, V. Tolmachev, S. Ståhl, J. Löfblom, A. Orlova

Uppsala University, Uppsala, Sweden; Royal Institute of Technology, Stockholm, Sweden

anna.orlova@pet.medchem.uu.se

Aim: Vascular endothelial growth factor receptor-2 (VEGFR2) is a key mediator of angiogenesis. Therefore it has emerged as a promising target in a wide variety of malignancies and several ophthalmological disorders. Molecular imaging of VEGFR2 expression may enable patients' stratification for therapies targeting VEGF-VEGFR signaling axis. Z_{VEGFR2}-Bp₂ is an antagonistic bipolaratopic affibody construct (14.4 kDa) with equally high affinity to human and murine VEGFR2. The aim of this study was to develop an imaging probe for in vivo visualization of VEGFR2 expression in tumors using the Z_{VEGFR2}-Bp₂ derivative.

Materials and methods: Maleimido derivative of NODAGA was site-specifically conjugated to a unique cysteine at C-terminus of HEHEHE-Z_{VEGFR2}-Bp₂. HEHEHE-Z_{VEGFR2}-Bp₂-NODAGA was radiolabeled with ¹¹¹In. In vitro specificity, binding affinity and cellular processing were investigated using VEGFR2-expressing MS1 murine endothelial cell line. The biodistribution of ¹¹¹In-HEHEHE-Z_{VEGFR2}-Bp₂-NODAGA was studied in BALB/c nu/nu mice bearing MS1 and PC-3 subcutaneous xenografts and in gl261 glioblastoma orthotopic tumors. Experimental imaging was performed using SPECT/CT for small rodents.

Results: HEHEHE-Z_{VEGFR2}-Bp₂-NODAGA was radiolabeled with ¹¹¹In with >98% radiochemical yield and specific activity of 15 GBq/μmol. ¹¹¹In-HEHEHE-Z_{VEGFR2}-Bp₂-NODAGA demonstrated specific binding to VEGFR2-expressing MS1 cells. The internalized fraction was 58% of cell-associated radioactivity after 24h. The dissociation constant (K_D) of ¹¹¹In-HEHEHE-Z_{VEGFR2}-Bp₂-NODAGA binding to MS1 cells was 33±18 pM. Tumor targeting and biodistribution studies showed specific dose-dependent uptake in tumors (3.1±0.7 %ID/g for 1 μg, 2.4±1.3 %ID/g for 4 μg, 0.8±0.1 %ID/g for 20 μg at 2 h pi). Uptake in liver, spleen and lung was also saturable, indicating VEGFR2-mediated accumulation. Variation in tumor uptake over time was negligible up to 24 h (1.9±0.2 %ID/g at 6h pi, 1.9±0.4 %ID/g at 24h pi). At 6 h pi, lung uptake decreased by approximately 60% compared to 2 h pi. There was no statistically significant decrease of ¹¹¹In-HEHEHE-Z_{VEGFR2}-Bp₂-NODAGA in other organs. The tumor-to-organ ratios at 6 h pi were 9.1±0.6, 4.7±0.4, 27±2, for blood, muscle and brain, respectively. MS1 subcutaneous tumors and gl261 orthotopic tumors were visualized using SPECT/CT.

Conclusion: ¹¹¹In-HEHEHE-Z_{VEGFR2}-Bp₂-NODAGA was able to specifically target VEGFR2 in vivo. Tumor-to-blood ratio for anti-VEGFR2 affibody construct was higher than for other anti-VEGFR2 imaging probes. While the high uptake in major metastatic sites such as liver, lungs and bones limit the diagnostic potential in most cancers, ¹¹¹In-HEHEHE-Z_{VEGFR2}-Bp₂-NODAGA could be a promising probe for imaging of VEGFR2 expression in glioblastoma.

НОВЫЕ ТЕХНОЛОГИИ РАДИОТОРИРОВАНИЯ В СИНТЕЗЕ РФП ДЛЯ ПЭТ

Р.Н. Красикова^{1,2}, О.С. Федорова^{1,2}, В.В. Орловская¹

¹ФГБУ науки Институт мозга человека им. Н.П. Бехтеревой РАН, Санкт-Петербург; raisa@ihb.spb.ru;

²СПбГУ, Институт Химии, Санкт-Петербург.

В последние годы позитронная эмиссионная томография (ПЭТ) приобретает все большее значение в клинической диагностике, в особенности для визуализации различных процессов, ассоциирующихся со злокачественностью опухолей (гликолиза, транспорта аминокислот, пролиферации, апоптоза и ангиогенеза, уровня гипоксии, экспрессии определенного типа рецепторов и др.). Для реализации этих возможностей предложены (но далеко не всегда используются) различные классы радиотрейсеров (радиофармпрепаратов - РФП). Так, несмотря на востребованность, применение ароматических аналогов аминокислот, содержащих фтор-18 ($T_{1/2}$ 110 мин) в ароматическом кольце ($[^{18}\text{F}]\text{ФАК}$) тормозится именно сложностью методов синтеза. Как показано на примере $[^{18}\text{F}]\text{ФДГ}$, эффективный метод синтеза РФП должен включать одну-две стадии и основываться на прямом введении фтора-18 в молекулу радиотрейсера, что до недавнего времени считалось невозможным в применении к неактивированным ароматическим субстратам, таким, как $[^{18}\text{F}]\text{ФАК}$.

Кардинальное изменение ситуации в последние 3-5 лет связано с появлением новых подходов к введению фтора-18 в неактивированные арены и гетероарены с катализом комплексами переходных металлов, которые могут быть положены в основу создания автоматизированных технологий синтеза. Для прямого введения фтора-18 в различные ароматические соединения были предложены реакции радиоторирования нескольких типов предшественников, включая производные пинаколиновых эфиров арилбороновых кислот (arylBPin), станильные производные, йодониевые соли, соединения гипервалентного йода, йодониевые илиды и др. Многие из этих методов прошли апробацию на примере синтеза 6- $[^{18}\text{F}]\text{-L-ФДОФА}$ - уникального РФП с широким спектром диагностического применения в ПЭТ (исследования болезни Паркинсона, двигательных расстройств, опухолей мозга, включая глиомы, нейроэндокринных опухолей) и других радиотрейсеров, в том числе рецепторных радиолигандов для исследований нейродегенеративных заболеваний.

Кроме того комплексы металлов эффективно используются и для трансформации нуклеофильного $[^{18}\text{F}]\text{фторида}$ в электрофильные реагенты высокой удельной активности, также используемые для введения метки в ароматические субстраты.

Применение этих разработок в области синтеза и автоматизации РФП на основе фтора-18 будет рассмотрено на примере получения наиболее клинически значимых ПЭТ радиотрейсеров.

ПЕРСПЕКТИВЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ АЛЬФА-ЭМИТТЕРОВ ДЛЯ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ В ЯДЕРНОЙ МЕДИЦИНЕ

С.Н. Калмыков^{1,2}, Р.А. Алиев^{1,2}, А.Н. Васильев^{1,3}, В.С. Остапенко^{1,3}, С.В. Ермолаев³,
Е.В. Лапшина³, Б.В. Егорова¹, А.Д. Зубенко⁴, Ю.В. Фёдоров⁴, О.А. Фёдорова^{1,4}

¹ МГУ имени М.В.Ломоносова, Москва, stepan@radio.chem.msu.ru

² НИЦ «Курчатовский институт», Москва

³ Институт ядерных исследований РАН, Троицк, Москва

⁴ Институт элементоорганических соединений имени А.Н. Несмеянова, Москва

Альфа-излучение характеризуется высокой линейной передачей энергии, которая обеспечивает многоклеточные нерепарируемые разрывы ДНК и, соответственно, гибель клеток. При таргетной доставке альфа-эмиттеров к раковым клеткам с помощью соответствующих векторов становится возможным уничтожение остаточных опухолевых клеток после резекции либо свободно циркулирующих одиночных клеток.

Единственным зарегистрированным альфа-эмиттером на сегодняшний день является $^{223}\text{RaCl}_2$, который используется при паллиативном лечении костных метастазов при раке предстательной железы. Однако перспективность альфа-излучающих радионуклидов по сравнению с уже используемыми в терапии бета-эмиттерами была продемонстрирована в клинических испытаниях на примере меченого пептидного препарата – октреотида – аналога соматостатина (^{213}Bi -DOTATOC) для терапии нейроэндокринных метастазов в печени и канцероматоза костного мозга, которые оказались резистентными по отношению к РФП на основе бета-излучателей (^{90}Y -DOTATOC и ^{177}Lu -DOTATOC) [1].

Совместно с ИЯИ РАН нами разработана схема выделения ^{225}Ac и ^{223}Ra из облученного протонами высоких энергий природного тория с помощью экстракционно-хроматографических смол Triskem inc. По всей видимости, возможность использования ^{225}Ac ограничена его относительно большим периодом полураспада и соответственно потенциально высоким токсическим эффектом на почки. Важно, что воздействие РФП с короткоживущим ^{213}Bi вызывает быстрое уменьшение размера опухоли в течение 30 дней, тогда как РФП с более долгоживущим ^{225}Ac вызывает аналогичное уменьшение размеров опухоли, но в течение более длительного периода времени [2]. Таким образом, получаемый ^{225}Ac ($T_{1/2}=10$ д) может быть эффективно использован в качестве генератора ^{213}Bi ($T_{1/2}=46$ мин) в течение 1-2 месяцев.

Для получения РФП радионуклиды связываются с различными носителями: сорбция ^{223}Ra на микрочастицах гидроксипатита, органические хелаторы – азакраун-эфиры, которые демонстрируют высокие константы устойчивости комплексов с Bi^{3+} , а также быстрое комплексообразование в условиях комнатной температуры. Исследована кинетика образования комплексов с новыми хелаторами, определены константы устойчивости и структуры соответствующих комплексных соединений с Bi^{3+} .

[1]. С. Kratochwil, et al. Eur J Nucl Med Mol Imaging (2014) 41:2106–2119.

[2]. М. Essler, et al. Eur J Nucl Med Mol Imaging (2012) 39:602–612

РАДИОГАЛЛИЙ В ЯДЕРНОЙ МЕДИЦИНЕ: ОТ ТРУДОВОГО ПРОШЛОГО К СВЕТЛОМУ БУДУЩЕМУ

А.Б. Брускин

ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Буруназяна, Москва; raphar@mail.ru

В докладе обобщены литературные данные об использовании в ядерной медицине радиоизотопов галлия: галлий-67, галлий-68 и галлий-66. Основное внимание уделяется галлию-68, одному из наиболее перспективных радионуклидов для позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ).

Среди рассматриваемых вопросов получение, выделение и очистка Ga-68, химические свойства и комплексоны для связывания галлия, получение и контроль качества радиофармпрепаратов (РФП) с ним, основные направления диагностического использования РФП.

USE OF ^{188}Re -LABELLED ANTI-EGFR HUMANISED MONOCLONAL ANTIBODY h-R3 FOR RADIOIMMUNOTHERAPY OF HIGH GRADE GLIOMAS.

A. Perera¹, L.A. Torres¹, G. Lopez², A. Casaco³, J.F. Batista¹, Y. Peña¹, M.A. Coca¹, I. García², J. Figueredo², R. Leyva¹, R. Gamboa¹, A. Hernandez¹, A. Prats¹, Y. Sánchez¹, S. Romero¹, R. Quesada¹, L. Alberdi¹

¹ Centre of Isotopes, Mayabeque, Cuba. Email: alejandro.perera@infomed.sld.cu

² International Centre for Neurological Restoration, Havana, Cuba.

³ Centre for Molecular Immunology, Havana, Cuba.

The aim of the present work was to label monoclonal antibody h-R3 with ^{188}Re , to assess it in an animal model and evaluate its internal dosimetry and toxicity in patients with grade III-IV gliomas through a phase I clinical trial.

Schwarz's direct labelling method was employed. Briefly, a 2000-fold molar excess of 2-mercaptoethanol was used to reduce disulfide bonds of the antibody. The amount of sodium glucoheptonate, ascorbic acid and stannous fluoride were varied to achieve optimum labelling yield. ^{188}Re -labeling yield was proportional to the volume of stannous glucoheptonate solution added to the formulation. Radiochemical purity of ^{188}Re -h-R3 was $98.0\pm 0.4\%$. Challenge against 300-fold molar excess of L-cysteine was made to assess the stability of the tracer. There was not found significant difference between stability of ^{188}Re -h-R3 and $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -h-R3 against cysteine challenge up to 24 h.

Animal biodistribution study was performed at 3 and 24 h after intravenous administration of ^{188}Re -h-R3 through tail vein of male Wistar rats. The results were compared with those attained using $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -h-R3 as a control. Similar biodistribution pattern showed monoclonal antibody labelled with both radionuclides, with high uptake in kidneys and small intestine.

A phase I dose escalation trial was performed by administering into the post-operative cavity through an indwelling catheter a single dose of 3 mg of humanized monoclonal antibody h-R3 labelled with either 370 MBq (group I) or 555 MBq (group II) of ^{188}Re . Ten patients with partial tumour resections of grade III-IV glioma were included. Biodistribution and dosimetrical studies were performed. ^{188}Re -h-R3 showed a high retention in the tumoral cavity ($85.5\pm 10.3\%$ ID 1 h post-injection) and the effective half life was 9.4 ± 1.6 h. The mean absorbed doses in the tumor region were 24.1 ± 2.9 Gy for group I and 31.1 ± 6.4 Gy for group II. Highest dose were received by kidneys, liver, and urinary bladder: 0.754, 0.223 and 0.604 mGy/MBq, respectively. About $6.2\pm 0.8\%$ ID was excreted by the urinary pathway.

The maximal tolerated dose was considered 3 mg of the antibody labelled with 370 MBq of ^{188}Re . One patient with glioblastoma multiforme (GBM) has partial response for more than 1 year and 2 patients (one with GBM and one with anaplastic astrocytoma) were asymptomatic and in complete response after 3 years of treatment. No patient developed a HAMA response.

Conclusions: Proposed procedure allowed the stable efficient labelling of h-R3 with ^{188}Re . Preliminary results of this study strongly suggest that loco-regional radioimmunotherapy of high grade glioma using the anti-EGFR humanised monoclonal antibody h-R3 labelled with ^{188}Re may be safe and constitute a promising therapeutic approach for these patients.

ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЙ ПОТЕНЦИАЛ НОВЫХ МОДУЛЬНЫХ НАНОТРАНСПОРТЕРОВ, ДОСТАВЛЯЮЩИХ ИНДИЙ-111 В ЯДРА РАКОВЫХ КЛЕТОК-МИШЕНЕЙ, ЭКСПРЕССИРУЮЩИХ РЕЦЕПТОРЫ ФОЛИЕВОЙ КИСЛОТЫ

Т.А. Слестникова^{1*}, А.А. Розенкранц^{1,2}, С.А. Овечко,² А.С. Соболев^{1,2}

¹ *Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт биологии гена Российской академии наук, Москва;*

² *Московский государственный университет им. М.В.Ломоносова, Биологический факультет, кафедра биофизики, Москва;*

*эл. почта: slacva@gmail.com

Радионуклиды, характеризующиеся чрезвычайно коротким пробегом образующихся при их распаде радиоактивных частиц (например, эмиттеры электронов Оже (ЭЭО)), считаются перспективными агентами для эффективной терапии рака с минимальным повреждением здоровых тканей в случае их адресной доставки в ядра клеток-мишеней. Рецепторы фолиевой кислоты (ФК), часто сверхэкспрессированны на опухолевых клетках и практически не представленные на доступной для кровотока поверхности клеток здоровых тканей. В данной работе, на основе разработанной в нашей лаборатории концепции модульных нанотранспортеров (МНТ), использующих естественные клеточные механизмы транспорта и сортировки макромолекул, мы создали новый МНТ с присоединенной ФК для осуществления направленной доставки терапевтического агента в ядра клеток-мишеней, сверхэкспрессированных рецепторы ФК. Мы охарактеризовали функциональность каждого модуля, входящего в состав МНТ и ответственного за тот или иной этап внутриклеточного транспорта присоединенного к транспортеру цитотоксического агента от поверхности в ядро клетки-мишени. Так МНТ-ФК эффективно и специфично интернализировались в клетки HeLa, сверхэкспрессированные рецепторы ФК; были способны нарушать целостность липосом при значениях рН среды, соответствующих рН ранних эндосом; и, наконец, обнаруживались в ядрах клеток-мишеней. Присоединение к МНТ-ФК бифункционального комплекса S-2-(4-изотиоцианатобензил)-1,4,7-триазациклононан-1,4,7-триацетата для последующего присоединения ЭЭО оставляло модули функциональными. В качестве доставляемого ЭЭО был выбран доступный, распространенный и одобренный для медицинского использования ЭЭО индий-111.

Индий-111 присоединяли к МНТ-ФК по ранее разработанному нами методу, позволяющему получить меченый транспортер с высокой начальной удельной радиоактивностью (2,7 ГБк/мг). При проверке потенциала полученной системы на культуре клеток HeLa была показана эффективность и специфичность цитотоксического действия индия-111, доставляемого новым МНТ-ФК. Однократное внутритуморозное введение МНТ-ФК с присоединенным индием-111 мышам с модельными опухолями рака шейки матки HeLa приводило к достоверному терапевтическому эффекту (до 85% торможения роста опухолей относительно контрольных групп) вплоть до полного исчезновения опухолей.

Результаты работы свидетельствуют о перспективности дальнейшего исследования терапевтического потенциала нового МНТ-ФК для эффективной доставки индия-111 в ядра раковых клеток-мишеней.

LABELLING OF ANTI-CD20 MONOCLONAL ANTIBODY 1B8 WITH ⁹⁰Y

A. Perera¹, R. Leyva¹, M. Góngora¹, A. Prats¹, A. Alberti¹, D. Dorvignit², I. Hernández¹, M. León¹

¹Centre of Isotopes, Mayabeque, Cuba. Email: alejandro.perera@infomed.sld.cu

²Centre for Molecular Immunology, Havana, Cuba

Radioimmunotherapy of non-Hodgkin lymphomas with anti-CD20 monoclonal antibodies (Mabs) labelled with β -emitter radionuclides has resulted promising. The aim of this work was to establish a method for the labelling Cuban chimeric anti-CD20 MAb 1B8 with ⁹⁰Y.

The influence of 3 BCA (NHS-DOTA, p-SCN-CHX-A''-DTPA and p-SCN-Bn-DOTA) was studied. Conjugation reaction was performed in bicarbonate buffer 0.1mol/L pH=8.5-9.0 at room temperature, varying molar ratio Mab:BCA and incubation times. After conjugation, the antibody was purified by gel filtration and by ultrafiltration through Amicon 30 kDa, and changing to ammonium acetate buffer 0.1mol/L pH=6.0-6.5. Labelling reactions were performed at room temperature and 42 °C, when DTPA and DOTA derivatives were employed, respectively. A challenging assay against 300-fold molar excess of EDTA was used to assess the stability of radioconjugates. Immunoreactivity was assayed by flow cytometry.

Depending on the BCA and the molar ratio Mab:BCA, the amount of chelating groups bound to the antibody varied in the range from 2 to 13. The same way, the labelling yield also depended on the employed BCA and the number of the chelating groups in the IgG molecule. The conjugates with p-SCN-CHX-A''-DTPA and p-SCN-Bn-DOTA showed the best results of labelling efficiency (>95%). Radioimmunoconjugate 1B8-Bn-DOTA-⁹⁰Y showed the highest stability (>90% after 96 h). The affinity of Mab 1B8 for the antigen CD20 was affected by the increasing of the molar excess of BCA in the conjugation reaction. Besides, the affinity of the immunoconjugates with NHS-DOTA showed a significantly lower affinity for the antigen, than the other two. Immunoreactive fraction of 1B8-Bn-DOTA-⁹⁰Y was (95.27 \pm 6.21) %.

Conclusions: According with the outcomes of the present work, a methodology for the satisfactory labelling of anti-CD20 monoclonal antibody was established. Radioimmunoconjugate 1B8-Bn-DOTA-⁹⁰Y showed the most adequate initial characteristics to be used in the future for the radioimmunotherapy of NHL.

НОВЫЙ РАДИОФАРМПРЕПАРАТ С ГАЛЛИЕМ-68 ДЛЯ ВИЗУАЛИЗАЦИИ ОПУХОЛЕЙ

А.Б. Брускин¹, О.Е. Клементьева¹, Г.Г. Шимчук², М.Г. Рахимов¹, А.Я. Марук¹, А.С. Лунев¹,
Г.А. Пахомов², Г.Н. Завражнов², Гр.Г. Шимчук², Г.Е. Кодина¹

¹ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна; Москва, raphar@mail.ru
¹ООО НПФ «Позитом-ПРО», Москва, info@positom.com

Разработка новых радиофармпрепаратов (РФП) с радионуклидом галлий-68 для позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) является одним из основных направлений развития современной радиофармацевтики.

ООО НПФ «Позитом-ПРО» и ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна в рамках ФЦП «Фарма 2020» ведут совместную разработку препарата на основе RGD-пептида для визуализации процесса опухолевого ангиогенеза.

Для синтеза препарата использовался разработанный ООО НПФ «Позитом-ПРО» автоматизированный модуль синтеза. Данный модуль позволяет проводить элюирование генератора в одном из 3-х режимов: обычное элюирование; элюирование с вырезом пика активности и элюирование с комбинированной очисткой элюата. Синтез РФП проводился при температуре 95°C в течении 15 мин. Использование в качестве нагревателя элемента Пельтье позволяет не только быстро нагревать, но и быстро охлаждать реакционный сосуд. Для очистки РФП использовалась очистка на картридже с силикагелем С18. Общее время синтеза составляет 20-25 мин, выход препарата около 65% (без поправки на распад). Использование автоматизированного модуля синтеза позволило значительно уменьшить дозовую нагрузку на радиохимиков.

Проведено изучение биологического поведения препарата в экспериментах *in vitro* и *in vivo*. По результатам экспериментов показано специфическое связывание РФП (предлагаемое в настоящее время название «Васкуляр, ⁶⁸Ga») с опухолевыми клетками. В экспериментах на животных с модельными опухолями обнаружено накопление препарата в зоне опухолевого роста в количестве, достаточном для визуализации методом ПЭТ. Так, у крыс с перевитой гепатокарциномой печени N1-S1, накопление в опухолевом очаге в промежутке 15 – 60 минут после введения составляло в среднем 1,4 %/г. Соотношение опухоль/мышца в том же временном интервале изменялось от 6,21 до 7,94. У мышей BALB/C (nu/nu) nude с перевитой аденокарциномой молочной железы MCF 8 через 30 минут после введения накопление в опухолевом очаге составляло 2,88 %/г при соотношении опухоль/мышца 8,4. У мышей BALB/C (nu/nu) nude с перевитой опухолью глиобластома U-87 MG, характеризующейся наибольшей васкуляризацией из всех, использованных в экспериментах, через 30 мин после введения накопление в опухолевом очаге составляло 4,12 – 4,01 %/г при среднем соотношении опухоль/мышца 10,5.

Исследования острой и хронической токсичности препарата при внутривенном введении показали его хорошую переносимость, отсутствие признаков интоксикации и негативного воздействия на основные жизненные функции лабораторных животных.

Полученные данные говорят о перспективности клинических исследований РФП «Васкуляр, ⁶⁸Ga».

КОМПЛЕКСЫ ИНДИЯ С СОПОЛИМЕРОМ N-ВИНИЛПИРРОЛИДОНА С N-ВИНИЛАМИНОМ И ХЕЛАТНЫМ УЗЛОМ (ИНОДИУКСУСНОЙ КИСЛОТЫ) - ОСНОВА ДЛЯ СОЗДАНИЯ МАКРОМОЛЕКУЛЯРНЫХ РАДИОФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ

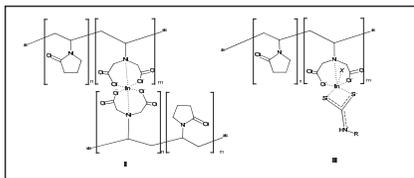
Н. И. Горшков¹, А. Ю. Мурко¹, А. Е. Мирославов², А. Е. Алексеев², А. А. Лумпов², М.Ю. Тюпина,² И. И. Гаврилова¹, М. А. Безрукова¹, А. И. Киппер¹, В. Д. Красиков¹, Д. Н. Суглобов², Е. Ф. Панарин¹

*Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт высокомолекулярных соединений Российской академии наук (ИВС РАН), 199004 Санкт-Петербург, В.О. Большой пр., 31. E-mail: ngorshkov@mail.ru
Федеральное государственное унитарное предприятие «Радиевый институт им. В. Г. Хлопина», 194021 Санкт-Петербург, 2-й Муринский пр., 28*

Синтетические биологически активные полимеры (БАСП) в последние годы привлекают внимание исследователей как перспективные транспортеры радиоактивных изотопов. БАСП с одной стороны обладают иммуностимулирующими свойствами, а с другой обеспечивают проникновению макромолекул в пораженные клетки за счет реализации EPR (enhanced permeation and retention) эффекта.

В работе синтезированы и охарактеризованы спектральными (ИК, ЯМР, сканирующая электронная микроскопия), хроматографическими методами (ВЭЖХ, ТСХ), а также методами молекулярной гидродинамики и оптики металл-полимерные комплексы (МПК) «холодного» индия с сополимером N-винилпирролидон-N-виниламин-иминодиуксусная кислота (ВП-ВА-ИДУК-In). Показано образование «сшитых» внутримолекулярных систем, в которых ион индия реализует координационное число 6 (I).

Проведены эксперименты с «горячим» индием-113m и показано его полное связывание с сополимером. Однако, реакция интерлигандного обмена с гистидином продемонстрировала практически полную деструкцию МПК. Для стабилизации структуры ВП-ВА-ИДУК-In в состав введен дитиокарбаматный солиганд (II). МПК были выделены и охарактеризованы спектральными методами. Реакция интерлигандного обмена с гистидином показала высокую стабильность МПК. Работа поддержана грантами РФФИ 16-03-00584, 15-03-09340, 15-03-09340, 6-33-01054, и грантом для молодых ученых FASIE (2016-2017).



МОДИФИЦИРОВАННЫЙ ХИТОЗАН В КАЧЕСТВЕ СОРБЕНТА ДЛЯ РАДИОНУКЛИДА Cs-131 В БРАХИТЕРАПИИ

Е.А. Маркелова, А. Васидов, С. Хужаев

Институт Ядерной Физики, Ташкент, Узбекистан, samad@inp.uz

Брахитерапия представляет собой неоперабельный способ лечения, когда непосредственно внутрь раковой опухоли имплантируют вещества в форме зерен, проволоки или катетеров. Для лечения большинства раковых опухолей лучше всего подходят радиоизотопы с периодами полураспада 4-17 суток и энергией излучения 30-40 кэВ, такими изотопами являются ^{125}I , ^{103}Pd и ^{131}Cs . Для применения в быстро растущих опухолях излучение следует подводить к раковым клеткам с более высокой равномерной мощностью и одновременно сохранять все преимущества применения радиоизотопа, излучающего мягкие рентгеновские лучи. Таким изотопом является изотоп ^{131}Cs ($T_{1/2} = 9,8$ суток, $E_{\gamma} = 29-31$ кэВ), способ получения, которого разработан в ИЯФ АН Узбекистан.

В данной работе экспериментально исследованы возможности полного осаждения радионуклида ^{131}Cs на хитозановых сорбентах с различными модифицирующими добавками с целью получения герметичных сферических источников рентгеновского излучения (ИРИ) для использования в капсульной брахитерапии при лечении раковых заболеваний.

В работе использован отечественный хитозан, полученный из куколок тутового шелкопряда, синтезированный в научно-исследовательском центре химии и физики полимеров.

Хитозан обладает иммуностимулирующей активностью, способностью усиливать регенеративные процессы при заживлении ран, обладает биodeградируемостью, что позволяет избежать процедуры извлечения отработанных капсул из опухоли, является биосовместимым с тканями человека, обладает низкой токсичностью, ранозаживляющим эффектом и антисептическим действием, обнаружены его иммуномодулирующий и антиопухолевый эффекты.

Установлено, что сорбция на хитозане при модификационных обработках гексацианоферратами (II) никеля и кадмия достигает 99%. В таблице приведены сорбционные характеристики ^{131}Cs на модифицированных хитозановых сорбентах в зависимости от концентрации ^{131}Cs .

Таблица - Зависимость сорбции ^{131}Cs на модифицированных хитозановых сорбентах от концентрации ^{131}Cs

№	Безносительный		0,01 М		0,05 М	
	S, %	D	S, %	D	S, %	D
Ni	99	2678	95,63	182,6	93,36	111,0
Cd	99	974	87,6	58,83	90,18	76,57
Al	67	164	49,00	16,0	44,7	13,7
Cu	100	1205	72,5	47,64	68,88	18,46

S – сорбция в %; D – коэффициент распределения

NEW EFFICIENT ROUTE TO COPPER CATALYZED ¹⁸F-FLLUORINATION OF IODONIUM SALTS

V.V. Orlovskaya¹, O.F. Kuznetsova¹, O.S. Fedorova¹, B.D. Zlatopolskiy^{2,3,4},
E.A. Urusova^{2,3}, D.Modemann², B. Neumaier^{2,3,4}, R.N. Krasikova¹

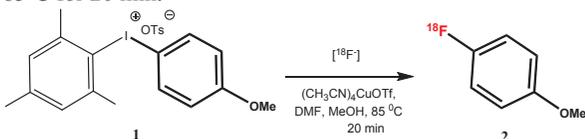
¹N.P.Bechtereva Institute of the Human Brain, St.-Petersburg, Russia;

² Institute of Neuroscience and Medicine, INM-5: Nuclear Chemistry, Forschungszentrum Julich, Germany;

³Institute of Radiochemistry and Experimental Molecular Imaging University Clinic Cologne;

⁴Max Planck Institute for Metabolism Research, Cologne, Germany

Recent reports has highlighted several improvements to overcome difficulties in producing ¹⁸F-radiofluorinated electron-rich aromatic substrates using nucleophilic [¹⁸F]F⁻. In particular, a copper-mediated fluorination of (mesityl)(aryl)iodonium salts has proved to be effective in a small-scale labeling of model aromatic substrates as well as clinically relevant compounds¹. This reaction was scaled up by elution of the [¹⁸F]fluoride adsorbed on the anion exchange (from the male side) with a solution of radiolabeling precursor in MeOH allowing higher yields and simplified automation². Inspired by these results, we aimed to further improve this methodology *via* elimination of solvent (MeOH) evaporation step that seemed to be crucial for further ¹⁸F-fluorination efficiency². The preparation of 4-[¹⁸F]fluoroanisole (**2**) from (4-anisyl)(mesityl)iodoniumtosylate (**1**) was used as a model radiosynthesis. The following radiofluorination protocol has been developed. After trapping of an aqueous [¹⁸F]F⁻ on QMA cartridge, it was rinsed with 1 mL of MeOH followed be elution of ¹⁸F with an appropriate solution (22 μmole of precursor **1** in DMF/MeOH (0.5 ml/0.12 ml) mixture. With this composition ¹⁸F-recovery from the cartridge was more than 90%. The eluate was directly collected into solution of (CH₃CN)₄CuOTf catalyst in DMF and heated at 85°C for 20 min.



RadioTLC analysis of reaction mixture confirmed formation of the desired product with RCC (radiochemical conversion) of 86±2% (n=5).

In conclusion, the suggested [¹⁸F]fluoride processing protocol *via* an appropriate choice of the solvents composition on the ¹⁸F-fluoride recovery stage is very attractive being simple, fast and efficient. The elimination of solvents removal step allowed shorter synthesis time and simplify automation. This work was supported by Russian Foundation of Basic Researches, grant 16-54-12062\16 and DFG grant ZL 65/1-1.

[1] N. Ichiishi, A.F. Brooks, J.J. Topczewski, M.E. Rodnick, M.S. Sanford, P.J.H. Scott. Copper-Catalyzed [¹⁸F]Fluorination of (Mesityl) (aryl)iodonium Salts. *Org. Lett.* 2014, 16, 3224-3227.

[2] J. Zischler, P. Krapf, R. Richarz, B. Zlatopolskiy, B. Neumaier. *Appl. Radiat. Isot.* 2016, 115, 133-137.

ПОЛУЧЕНИЕ МЕЧЕННЫХ ТЕХНЕЦИЕМ-99М НАНОКОЛЛОИДНЫХ ПРЕПАРАТОВ

В.С. Скуридин, Е.С. Стасюк, Е.А. Нестеров, Л.А. Ларионова, Н.В. Варламова, В.Л. Садкин, А.С. Рогов, Е.А. Ильина

НИ ТПУ, Томск, svs1946@rambler.ru

В современной онкологической практике все больший интерес вызывает выявление сторожевых лимфатических узлов (СЛУ) – первых узлов, стоящих на пути метастазирования злокачественных новообразований. Полагают, что если СЛУ не поражены метастатическим процессом, то все остальные регионарные лимфоузлы интактны, поэтому результаты биопсии этих узлов являются объективным диагностическим критерием распространения злокачественного процесса. Оптимальным методом выявления СЛУ считается использование меченных технецием-99м коллоидных материалов. Известно, что оптимальный размер частиц для проведения лимфосцинтиграфии составляет 20-100 нм.

Наиболее простым методом получения коллоидов с заданными размерами и свойствами является иммобилизация ^{99m}Tc на поверхности наноразмерных материалов. В работе для получения меченных ^{99m}Tc нанокolloидов были выбраны три типа наночастиц. Первый тип коллоидов был создан на основе металлохелатов с химически модифицированными комплексонами диэтилентриамин-пентауксусной кислоты (ДТПА). Второй тип коллоидов представляет собой наночастицы железа, покрытые углеродной оболочкой $\text{Fe}@C$, к которой через ковалентные связи присоединены фрагменты бензилдиметиламиноуксусной кислоты. В третьем типе коллоидов технеций-99м был адсорбирован на порошке оксида алюминия. Для проведения мечения коллоидов нами использовался ^{99m}Tc , выделяемый из генератора в виде пертехнетат-ионов. С целью получения комплексов ^{99m}Tc с коллоидами, использовался восстановитель – олово (II) хлорид дигидрат. Определение размера меченных ^{99m}Tc коллоидных частиц проводили методом спектроскопии на анализаторе размеров частиц Nanophox, а так же по методике, основанной на измерении активности суспензии до и после ее фильтрации последовательно через фильтры с заданными размерами пор: 220, 100 и 50 нм.

В результате исследований был определен состав реагентов и условия проведения синтеза трех нанокolloидных РФП. Установлена экспериментальная зависимость изменения содержания в препаратах примеси $^{99m}\text{Tc(VII)}$ от концентрации олова (II) и определено его минимальное количество (0,0175 мг/мл) для достижения РХЧ более 94 %. Выход целевого коллоида с размерами частиц до 100 нм составляет 42 - 76%. Предварительные испытания разработанных препаратов на экспериментальных животных показали, что накопление РФП в лимфатических узлах практически не наблюдается, хотя размеры коллоидных частиц находятся в требуемом диапазоне от 50 до 100 нм. Увеличить скорость «транспортирования» коллоидов по лимфатической системе удалось путем введения в состав препаратов желатина (2,5 - 4 мг/мл). Кроме этого, произошло повышение выхода целевого коллоида с размерами частиц 50 – 100 нм до 87-89 % при радиохимической чистоте препаратов 92-95 %. Повторные исследования на экспериментальных животных показали, что все синтезированные нанокolloидные препараты обеспечивают хороший уровень накопления в СЛУ. Так, уровень накопления РФП « ^{99m}Tc -ДТПАмод» и РФП « ^{99m}Tc -Fe@C (АДТ)» в СЛУ составляет 1,5% и 1,71% соответственно, при стандартных требованиях к подобным препаратам 0,5 - 1,7%. При этом уровень накопления препарата на основе оксида алюминия составляет 8,6% от общей введенной активности, что в несколько раз превосходит все известные мировые аналоги.

СТРУКТУРА МОДЕЛЬНЫХ ПРЕПАРАТОВ СУЛЬФИДА Re-188 ДЛЯ РАДИОТЕРАПИИ ОНКОЗАБОЛЕВАНИЙ ПЕЧЕНИ

Н.И. Буюк-заде¹, Я.А. Обручникова^{1,2}, К.Э. Герман^{1,3}

¹ – Медицинский Университет «Реавиз», Москва, nail.bouyukzade97@mail.ru

² – Российский химико-технологический университет им. Д.И. Менделеева, Москва

³ – Институт физической химии и электрохимии им. А.Н. Фрумкина РАН, Москва

Изучение взаимодействия рения с S^{2-} непосредственно связано с перспективами его использования в качестве радиотерапевтического препарата для лечения онкологических заболеваний печени. В настоящей работе приведены данные о строении полисульфида рения - перспективной формы для иммобилизации и транспорта данного радионуклида в организме пациента. Цель исследования являлось изучить взаимодействие рения с сульфидами в водных растворах методами спектрофотометрии, кинетического анализа, EXAFS, XANES и ультрамикрочентрифугирования. Показать, что, степень окисления рения в нем составляет +4, а избыточная сера связана в дисульфидную группу. Определить кинетические параметры реакции рения(VII) с сульфидом и влияние на эту реакцию pH раствора и концентрации сульфид-ионов.

В экспериментах для приготовления растворов использованы перренат аммония и сульфид натрия марки х.ч. Концентрации составляли 0,4 г/л (10^{-3} М) по рению и до 64 г/л (2 М) по сульфид-иону. Кинетические исследования реакции образования сульфида рения проводили методами спектрофотометрии в кварцевых кюветах при длине волны 500 нм на спектрофотометре Cary 50. Измерение pH проводили с помощью электрода ЭСК 10603 на приборе Анион 4100 (ОАО Инфроспак-аналит). Исследована кинетика реакции Re с сульфид-ионами, и показано, что реакции предшествует индукционный период. Корректно описать изменение растворимости сульфида рения от содержания ионов сульфида в растворе и рассчитать истинную величину его растворимости можно лишь с применением ультрафильтрации. Растворы ReS_4 претерпевают электроокисление при 0,5 В (отн. Ag-AgCl), давая черный, аморфный ReS_4 путем процесса, который может быть обратим при -0.9 В. На окислительную полимеризацию можно также повлиять химически, используя либо I_2 либо ферроцен в качестве окислителей.

Рентгеновская спектроскопия поглощения (XAS) показывает, что фазы Re_2S_7 и ReS_4 тесно связаны структурно. Данные XAS были откалиброваны с исследованиями на $[ReS_4]^-$ и кристаллической ReS_2 . Для обоих ReS_4 и Re_2S_7 . XAS данные показывают наличие как S_2^- так и S_2^{2-} , причем последние количественно доминируют. EXAFS исследования при переменной температуре показали, что ReS_4 и Re_2S_7 преобразуются в ReS_2 , как и ожидалось из результатов экспериментов ТГА. Эти соображения, взятые вместе с литературными данными, позволили установить строение Re_2S_7 как $REV(S)1,5(S_2)1$, и, соответственно, ReS_4 как $REV(S)1(S_2)1,5$. Эти оба материала являются членами континуума структур $Re(S)1,5-1(S_2)1-1,5$, которые отличаются с точки зрения соотношения S_2^{2-}/S_2^- . Цепочечная структура учитывает это и находится в соответствии с обратимой электрохимией и возможностью регенерации ReS_4^- .

ИССЛЕДОВАНИЕ АДСОРБЦИИ РАДИОНУКЛИДА ^{68}Ga НА НАНОЧАСТИЦАХ КРЕМНИЯ И ДИОКСИДА КРЕМНИЯ

В. Б. Бубенщиков¹, М.Г. Рахимов¹, Г.Е. Кодина¹, А.В. Кабашин²

¹ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им.А.И.Бурназяна ФМБА России, Москва; ²ИФИБ НИЯУ МИФИ, Москва
E-mail: bubenschikov2011@yandex.ru

В последнее время наночастицы кремния или диоксида кремния имеют достаточно широкий спектр применения для медицинских целей. Наночастицы SiO_2 рассматриваются как перспективные «носители» радиоактивной метки для радионуклидной диагностики и терапии. Использование наночастиц позволяет защитить лекарства от воздействия физиологических условий, увеличить продолжительность циркуляции в крови и проводить контролируемое высвобождение лекарственного средства. Однако, существующие данные об их токсичности остаются спорными: наночастицы SiO_2 не подвергаются биологическому разложению, накапливаются в различных органах – особенно в печени, что вызывает множество негативных последствий [1]. Непористые наночастицы значительно менее токсичны, чем мезопористые [2], тогда как нанокристаллы кремния, покрытые тонким слоем оксида кремния SiO_x ($1 < x < 2$) – Si-SiO_x , биологически разлагаемы (в биологической ткани распадаются до ортокремниевой кислоты $\text{Si}(\text{OH})_4$, которая естественным образом выводится из организма. [3].

Целью настоящей работы было изучение возможности адсорбции ^{68}Ga на наночастицах силикагеля. В работе использовались наночастицы кремния, покрытые слоем оксида кремния (Si-SiO_x), которые были получены методом лазерной абляции [4], наночастицы силикагеля (Sigma-Aldrich). Дисперсионный анализ образцов показал, что средний размер кремния и силикагеля составляет 131 ± 27 нм и 130 ± 12 нм соответственно. Определение размера частиц было выполнено методом динамического рассеяния света (Malvern Zetasizer Nano ZS).

Для поиска оптимальных условий сорбции ^{68}Ga в растворе исследовались различные концентрации наночастиц в реакционной смеси, время реакции, влияние pH, температуры. Анализ проводили методом тонкослойной хроматографии, центрифугированием с последующим разделением и радиометрией компонентов. В результате исследования были найдены условия, при которых сорбция достигает 95%. Однако *in vivo*, по предварительным данным, нанокристаллы кремния, покрытые тонким слоем оксида кремния, практически не удерживают на себе ^{68}Ga .

1. I.Y.Kim, E. Joachim, H. Choi, K. Kim, *Nanomedicine: Nanotechnology, Biology and Medicine*, **2015**, 11, 1407–1416.
2. T. Yu, A. Malugin, H. Ghandehari, *ACS Nano*. **2011**; 5, 5717—5728.
3. Tarek Baati, Ahmed Al-Kattan, Marie-Anne Esteve et al. *Sci Rep*. **2016**; 6: 25400. P. 1–13.
4. M. B. Gongalsky, L. A. Osminkina, A. Pereira et al. *Sci Rep*. 2016; 6: 24732. P. 1–8.

PROSPECTIVE RADIOLABELED MAGNETIC NANOCONSTRUCTS FOR ALPHA-RADIOIMMUNOTHERAPY

O. Mokhodoeva¹, V. Shkinev¹, R. Dzhaneloda¹, E. Ponomareva¹, M. Vlk², J. Kozempel²

¹*Vernadsky Institute of Geochemistry and Analytical Chemistry, Russian Academy of Sciences, Moscow 119991, Russian Federation
e-mail: olga.mokhodoeva@mail.ru*

²*Czech Technical University in Prague, Faculty on Nuclear Sciences and Physical Engineering, Department of Nuclear Chemistry, Břehová 7, 11519 Prague 1, Czech Republic*

Targeted Alpha Therapy (TAT) concept recently attracts a great attention due to advantages of the short range and exceedingly high ionizing density of the emitted α -particles and therefore extremely local irradiation of malignant cells and their DNA double-strand breaks. The proper selection of radioisotope and its delivery system is needed to make TAT a standard therapeutic modality.

A number of clinical trials have demonstrated the feasibility of alpha-radionuclides such as ²¹¹At, ²²⁵Ac, ²¹³Bi in the treatment of minimal residual or micrometastatic diseases. The first commercial radiopharmaceutical Xofigo based on ²²³Ra dichloride was approved by FDA and EMA in 2013 for treating symptomatic bone metastases. In this case, the radionuclides operate as in vivo generator of alpha-emitting short-lived daughters with the 95.3% fraction of energy from α -particles. The latest published results of clinical experience with ²²³Ra dichloride therapy indicate good patient and physician acceptance, logistically and technically easy to administer, and generally well tolerated with manageable adverse events [1]. The systems of ²²³Ra target delivery could be developed to treat not only bone metastases.

The use of magnetic nanoparticles such as magnetite is of particular interest for nuclear medicine, drug delivery and cancer therapy. Controlled sizes, an ability to be localized using external magnetic field permeable in biologic tissues, biocompatibility make them promising for diagnostic and therapeutic applications. Recently, the radiolabeled superparamagnetic iron oxide nanoparticles have been utilized for radionuclide imaging of cancer diseases [2].

The present work is aimed at the development of magnetite nanoconstructs labeled with ²²³Ra for targeted alpha particle therapy. To prepare the delivery system we selected the conditions of synthesis of Fe₃O₄ nanoparticles and their covering with silica and polymer shells. The method of direct radiolabeling of nanoparticles by sorption of radium-223 was developed. The prepared [²²³Ra]Fe₃O₄ nanoparticles were found to be stable in physiological solutions, that gives the prospects for their application for cancer cell treatments.

References:

- 1) Jadvar H. Cancer Biother. Radiopharm. 2015. 30(5): 195-199.
- 2) Felber M. Nanoscale. 2015. 7(15): 6653-6660.
- 3) Mokhodoeva O. et al. J. Nanopart. Res. 2016. 18(10): 301-312.

Acknowledgement:

The study was supported by RFBR according to the research project No. 15-33-70004 mol_a mos.

ИССЛЕДОВАНИЕ МЕЧЕНИЯ СУЛЬБУТИАМИНА ТЕХНЕЦЕМ-99m

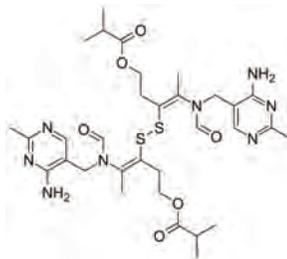
В.О. Зубарев¹, А.А.Ларенков²

¹РХТУ им. Д.И. Менделеева, Москва, vovkazyubarev25@gmail.com

²ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И.Бурназяна ФМБА России, Москва, anton.larenkov@gmail.com

Ранняя диагностика дегенеративных состояний головного мозга (включая, но не ограничиваясь болезнями Альцгеймера и Паркинсона) является одной из наиболее актуальных задач современной ядерной медицины. Активные разработки ведутся в области трейсеров на основе радионуклидов ¹⁸F и ¹¹C. При этом количество существующих радиофармпрепаратов на основе радионуклидов металлов остаётся пренебрежимо малым (можно отметить лишь ^{99m}Tc-НМРАО, нашедший клиническое применение).

Сульбутиамин – синтетическое соединение, близкое по строению к тиамину (имеет открытый тиазольный цикл, дополнительную дисульфидную связь и липофильный эфир). Накапливается в клетках ретикулярной формации, гиппокампе и зубчатой извилине, клетках Пуркиньи и клубочках зернистого слоя коры мозжечка (по данным иммунофлуоресцентного гистологического исследования). Разрешен для клинического применения при лечении астении.



В данной работе было изучено комплексобразование ^{99m}Tc с сульбутиамином, как потенциальным вектором для молекулярной визуализации функциональных состояний головного мозга.

Был выполнен поиск оптимальных условий реакции комплексобразования (включая влияние таких факторов как pH среды, концентрация восстановителя и основного вещества, температура и время реакции), а также эффективных методов анализа полученных продуктов.

Выявлен ряд особенностей реакции, в том числе образование нескольких комплексных форм с различной липофильностью и зарядом. Обнадёживающие результаты получены при первичном исследовании биораспределения полученных комплексов *in vivo*, что говорит о перспективности продолжения данных исследований.

ВЫДЕЛЕНИЕ КОМПЛЕКСА Bi^{3+} С НОВЫМ АЗАКРАУН-ЛИГАНДОМ И ЕГО УСТОЙЧИВОСТЬ В ИЗОТОНИЧЕСКОМ РАСТВОРЕ И БЫЧЬЕЙ СЫВОРОТКЕ

Е.В. Матазова¹, Б.В. Егорова¹, А.Д. Зубенко², Ю.В. Фёдоров², О.А. Фёдорова^{1,2},
С.Н. Калмыков^{1,3}

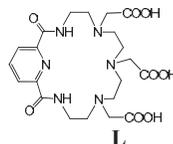
¹ МГУ имени М.В.Ломоносова, Москва, bayirta.egorova@gmail.com

² Институт элементоорганических соединений имени А.Н. Несмеянова, Москва

³ НИЦ «Курчатовский институт», Москва

Для получения РФП комплекс с радионуклидом конъюгируют с биологической молекулой, обеспечивающей доставку к раковым клеткам. Одним из перспективных радионуклидов для терапии альфа-излучением является ^{213}Bi ($T_{1/2}=46$ мин). Чаще всего используют хелаторы DOTA и DTPA, но комплекс с DTPA неустойчив *in vivo*, а DOTA медленно связывает катион (до 1 ч), либо требует повышенных температур (до 100°C).

Целями данной работы были: поиск условий очистки комплекса BiL от несвязанного с лигандом металла и определение устойчивости комплекса BiL (L –азакраун-эфир) в средах биологического значения с помощью тонкослойной хроматографии (ТСХ). Содержание Bi^{3+} в растворах и на пластинках ТСХ контролировали методом гамма-спектрометрии ^{207}Bi ($T_{1/2}=31,5$ лет) по линии $E=570\text{кэВ}$, а также методом автордиографии.



Поскольку необходимо исключить присутствие несвязанных в комплекс с лигандом форм висмута в растворе, были разработаны методики очистки BiL методом ВЭЖХ с градиентным режимом элюирования (элюент - вода-метанол) и колоночной хроматографии на силикагеле (элюент - 0,1 М MES, $\text{pH}=6$).

Для ТСХ опробовали ряд элюентов и хроматографических пластин с хелатором DOTA (табл.1).

Таблица 1. Результаты ТСХ для Bi , BiL в разных системах: пластина/элюент.

Элюент	ТСХ пластина	SiO_2		Целлюлоза	
		Bi-blank	Bi-DOTA	Bi-blank	Bi-DOTA
9% NaCl/0,01 М NaOH		$R_f=0$	$R_f=0,1-0,3$	$R_f=0$	$R_f=0,9$
$\text{Pu}:\text{H}_2\text{O}:\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$ (1:4:2)		$R_f=0$	$R_f=0,7-1$	$R_f=0,3$	$R_f=0,6-1$
$\text{CH}_3\text{CN}:\text{H}_2\text{O}:\text{NH}_4\text{OH}$ (1:2:1)		$R_f=0$	$R_f=0,8-1$	$R_f=0$	$R_f=0,8-1$

Лучшие результаты показала система: целлюлоза на Al подложке, элюент - 9% NaCl/0,01 М NaOH. В этих условиях, методом ТСХ, определили степень меченя L при разных концентрациях. Количество BiL определяли измерением радиоактивности соответствующих участков пластины методом гамма-спектрометрии. Наиболее полное мечение лиганда достигается при концентрациях лиганда $7\cdot 10^{-4}$ М.

Таблица 2. Степень меченя лиганда в зависимости от его концентрации.

c(L), М	$1\cdot 10^{-5}$	$1\cdot 10^{-4}$	$3\cdot 10^{-4}$	$7\cdot 10^{-4}$	$1\cdot 10^{-3}$
% BiL	3 ± 2	90 ± 3	$97,3\pm 0,4$	$98,5\pm 0,1$	$98,6\pm 0,1$

Раствор чистого комплекса BiL использовали для оценки устойчивости BiL в изотоническом растворе и бычьей сыворотке методом ТСХ на целлюлозной пластинке с Al подложкой, подвижная фаза: 9% NaCl/0,01 М NaOH. Контрольные точки снимались через 0, 15, 30, 60 мин, 1, 2, 5 сут. По результатам ТСХ, в течение пяти дней не наблюдается перехелатирования комплекса в изотоническом растворе и сыворотке.

Работа выполнена при финансовой поддержке гранта РФФИ №16-33-00642 и РНФ №16-13-10226.

ИССЛЕДОВАНИЕ МЕЧЕНИЯ ТЕХНЕЦИЕМ-99m ПЕПТИДА - ПРОИЗВОДНОГО ЭКСЕНДИНА

Ю.А. Митрофанов¹, А.Я. Марук²

¹*РХТУ им. Д.И. Менделеева, Москва, mitrofanoff.yura@ya.ru*

²*ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, Москва, amaruk@list.ru*

Эксендин – глюкогоноподобный пептид, который имеет высокое сродство к рецепторам, экспрессируемым на поверхности инсулином – нейроэндокринных новообразований.

Целью работы является поиск условий для мечения пептида – производного эксендина, содержащего 6-гидразинникотиновую кислоту (HYNIC), с помощью ^{99m}Tc. Использование HYNIC является современным и эффективным подходом к ведению ^{99m}Tc в пептидные молекулы, однако для образования стабильного комплекса при использовании данного подхода необходимо присутствие дополнительных лигандов (солигандов). В качестве такового в данной работе был использован трицин (N-[трис(гидроксиэтил)этил]глицин). В качестве восстановителя использовался хлорид олова (II).

Изучено влияние различных факторов (кислотность реакционной смеси, концентрация пептида и солиганда, время и температура реакции) на эффективность мечения HYNIC-эксендина технецием-99m.

В результате проведенной работы были найдены условия, позволяющие получать меченое соединение с радиохимической чистотой не ниже 95%. Такой уровень чистоты позволяет использовать препараты без дополнительной очистки.

Изученный комплекс является многообещающим агентом для диагностики нейроэндокринных опухолей.

АМИНОДИФОСФОНОВЫЕ КИСЛОТЫ – ПЕРСПЕКТИВНЫЕ ЛИГАНДЫ ДЛЯ РАДИОФАРМПРЕПАРАТОВ

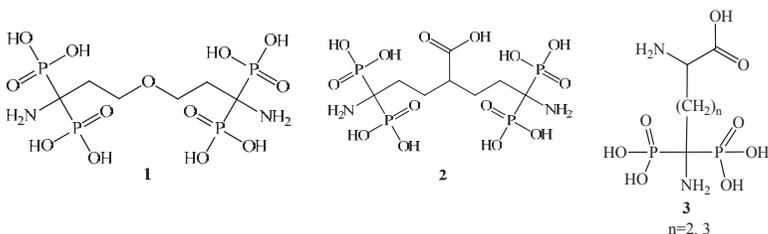
В.Е. Баулин¹, Г.С. Цебрикова², И.П. Калашникова^{1,2}, В.В. Рагулин¹, Г.Е. Кодина,³
А.Ю. Цивадзе²

¹Институт физиологически активных веществ РАН, Черноголовка, Россия
mager1988@gmail.com

²Институт физической химии и электрохимии им. А.Н. Фрумкина РАН, Москва, Россия

³ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, Москва, Россия

Аминодифосфоновые кислоты можно рассматривать как фосфоизоостеры природных аминокислот, содержащие в отличие от α -аминофосфоновых аналогов дополнительную кислую фосфоновую функцию, что может определять особенности физико-химических, биологических и комплексообразующих свойств этих кислот, интенсивно исследуемых в последнее время.¹



Данная работа посвящена синтезу и изучению комплексообразующих свойств аминодифосфоновых кислот (1-3) в качестве потенциальных лигандов катиона Sm^{3+} , радионуклидной составляющей остеотропного препарата «Самарий, ^{153}Sm оксабифор».

Подход к синтезу целевых аминодифосфоновых кислот основан на использовании простой и эффективной реакции присоединения двух молекул фосфористой кислоты к нитрилам. В этой связи были разработаны методы получения функционально замещенных нитрилов (X-CN) и динитрилов симметричного строения (NC-Y-CN), которые являются исходными соединениями для синтеза аминодифосфоновых кислот (1-3). Методом ЯМР спектроскопии на ядрах ^1H , ^{13}C , и ^{31}P был исследован процесс комплексообразования лигандов (1-3) при различных соотношениях Sm^{3+} и лиганда в растворе, а также исследованы предварительно синтезированные комплексы состава лиганд-катион 1:1 и 1:2. Доказано участие в комплексообразовании с катионом Sm^{3+} атомов азота и кислорода одной фосфорильной группы по аналогии с природными аминокислотами, что подтверждается неэквивалентностью атомов фосфора в спектрах ^{13}C и ^{31}P ЯМР.² Полученные результаты свидетельствуют о перспективности дальнейших исследований аминодифосфоновых кислот в качестве лигандной составляющей радиофармпрепаратов.

1. V.D. Romanenko, V.P. Kukhar. Arkivoc. 2012 (iv) P.127-166.

2. Цебрикова Г.С., Баулин В.Е., Калашникова И.П., Рагулин В.В., Завельский В.О., Кодина Г.Е., Цивадзе А.Ю. ЖОХ. 2016. Т. 86. Вып. 3. С. 499-504.

IN SILICO МОДЕЛИРОВАНИЕ КАК ПОДХОД ДЛЯ СОЗДАНИЯ РАДИОФАРМПРЕПАРАТОВ

А.О. Якушева, А.А. Митрофанов

Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова,
Москва, angie.chem.msu@gmail.com

Ядерная медицина – направление медицины, использующее радиоактивные вещества, радиофармпрепараты, для диагностики и терапии онкологических заболеваний. Радиофармпрепарат включает в себя биологический вектор, радионуклид и связывающий их лиганд.

Целью работы является поиск новых типов комплексообразователей, отличающихся высокими константами устойчивости образуемых комплексов и быстрой кинетикой связывания. В ходе работы необходимо выполнить следующие задачи: с помощью методов молекулярной динамики оценить среднее время образования конъюгата пептид-хелатор; проанализировать взаимодействие исследуемой системы с рецепторами соматостатинового ряда и с белками, входящими в состав плазмы крови (альбумин, иммуноглобулин G).

Рассматриваемыми лигандами являются соединения из класса азакраун-эфиров, образующие комплексы с f-элементами. Для определения перспективных центров связывания и оценки среднего времени образования комплекса пептид-хелатор для каждой системы с различными лигандами производился расчет траектории методом молекулярной динамики. По результатам расчетов определялось время образования конъюгата.

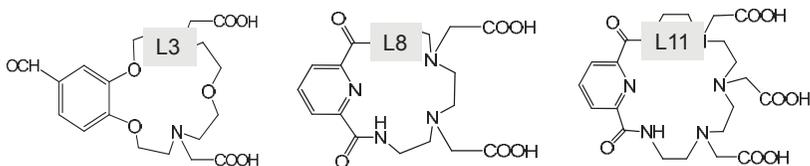


Рис.1.Рассматриваемые лиганды

Для предсказания наиболее выгодной ориентации для образования комплекса рецептора с пептидом была получена третичная структура для всех соматостатиновых рецепторов, а затем проведен молекулярный докинг. По результатам полученных моделей выбиралась модель с наибольшей энергией связи.

При исследовании комплекса пептид-хелатор на предмет побочных реакций с белками плазмы крови для каждого белка производился расчет траектории, по результатам которого строилась зависимость среднеквадратичного отклонения от времени. Взаимодействие радиофармпрепарата с белками плазмы не наблюдается.

Таким образом, с помощью методов молекулярной динамики рассчитаны траектории движения систем хелатор-пептид, металл-хелатор-пептид; получено среднее время образования конъюгата; с помощью молекулярного докинга проанализировано взаимодействие исследуемой системы с рецепторами соматостатинового ряда и белками плазмы крови.

ПРОИЗВОДСТВО ИЗОТОПОВ ДЛЯ ЯДЕРНОЙ МЕДИЦИНЫ



MANUFACTURE OF ISOTOPES FOR NUCLEAR MEDICINE

DIVERSIFYING SUPPLY OF MEDICAL ISOTOPES: PRODUCTION OF TC-99M WITH CYCLOTRON

S.V. Selivanova

*Molecular Imaging Centre, CRCHUS, Université de Sherbrooke, Sherbrooke, QC,
svetlana.v.selivanova@usherbrooke.ca*

Technetium-99m (^{99m}Tc) is the most commonly used radioisotope in nuclear imaging. Current route of ^{99m}Tc manufacturing requires irradiation of highly enriched uranium-235 in nuclear reactors to create molybdenum-99 that then decays into ^{99m}Tc . Direct production of ^{99m}Tc with cyclotrons is an environmentally friendly and a safe alternative to supply ^{99m}Tc -radiopharmaceuticals at a regional level.

Several challenges had to be addressed before cyclotron production of ^{99m}Tc could become a reality. Main directions of research and development included high-current target design, optimization of irradiation parameters, establishing appropriate processing and chemical separation, scale-up, and pre-approval regulatory activities such as quality assurance and clinical trials. We can now make sodium ^{99m}Tc -pertechnetate in sufficient quantity to supply several regional hospitals for use as is or for kits compounding. The work continues to optimize the entire flow of the manufacturing process and to reach stable production capacity.

ДИВЕРСИФИКАЦИЯ ПРОИЗВОДСТВА МЕДИЦИНСКИХ ИЗОТОПОВ: ПОЛУЧЕНИЕ ТС-99М НА ЦИКЛОТРОНЕ

С.В. Селиванова

*Molecular Imaging Centre, CRCHUS, Université de Sherbrooke, Sherbrooke, QC,
svetlana.v.selivanova@usherbrooke.ca*

Технеций-99м (^{99m}Tc) является наиболее широко используемым радиоизотопом в ядерной медицине. В настоящее время, ^{99m}Tc получают в результате распада молибдена-99, который, в свою очередь, производят путем облучения высокообогащенного урана-235 в ядерном реакторе. Непосредственное получение ^{99m}Tc на циклотроне является экологически-чистым и безопасным альтернативным методом, который может обеспечить региональное снабжение радиофармацевтическими препаратами на основе технеция.

Для того, чтобы производство ^{99m}Tc на циклотроне превратилось в реальность, необходимо было решить несколько научных и технических задач. Основными направлениями исследований являлись проектирование и разработка мишени молибдена-100, пригодной для облучения пучком протонов высокой интенсивности; создание процессов обработки мишени и химического разделения компонентов; доведение масштабов производства до уровня, соответствующего региональному спросу; а также предварительная нормативно-правовая деятельность, в частности, вопросы обеспечения качества и проведение необходимых клинических испытаний. Оптимизация производственного цикла в рамках cGMP и обеспечение стабильного ежедневного производства являются текущими приоритетами нашего центра.

ПРОИЗВОДСТВО МЕДИЦИНСКИХ РАДИОНУКЛИДОВ В РОССИИ

Б.Л. Жуйков

Институт ядерных исследований РАН, Москва-Троицк, bz@inr.ru

Представлен обзор основного производства радионуклидов в России, поставляемых на российский и международный рынок для синтеза радиофармпрепаратов. Это предприятия Г/К «Росатом» – ГНЦ Научно-исследовательский институт атомных реакторов (Дмитровград), ГНЦ РФ Физико-энергетический институт им. А.И. Лейпунского (Обнинск), Научно-исследовательский физико-химический институт имени Л.Я. Карпова (Обнинск), ФГУП Производственное объединение «МАЯК» (Озерск), ОАО Институт реакторных материалов (Заречный), Радиоинститут им. В.Г. Хлопина (Санкт-Петербург), а также ЗАО «Циклотрон» (Обнинск), НИИ ядерной физики при ТПУ (Томск), НИЦ «Курчатовский институт» (Москва), ФГУП «Завод «Медрадиопрепарат»» ФМБА, РНЦ «Прикладная химия» (Санкт-Петербург), 2-й центральный научно-исследовательский институт Министерства обороны РФ (Тверь), РНЦ Радиологии и хирургических технологий Минздрава РФ (Санкт-Петербург) и ФГБУН Институт ядерных исследований РАН (Москва-Троицк). Разработки новых методов получения радионуклидов проводятся также и в других организациях.

Уровень потребления радионуклидов для диагностики и терапии в России далеко не соответствует высоким возможностям их производства. Поэтому для стимулирования производства и развития новых технологий представляется необходимым тесное взаимодействие российских производителей с зарубежными производителями и заказчиками.

Так, в Институте ядерных исследований РАН в тесной коллаборации с российскими и западными организациями на основе собственных исследований и разработок созданы оригинальные технологии по получению на пучках протонов средних энергий радионуклидов для медицинской диагностики и терапии: стронция-82, олова-117м, актиния-225, селена-72 и др. Эти относительно новые для медицины радионуклиды уже в ближайшем будущем смогут в существенной степени заменить традиционно используемые.

Разработанные технологии широко используются не только в России, но в США, Канаде, Франции (имеется 25 патентов, из них 8 – американских). В России – в РНЦРХТ Минздрава успешно завершены клинические испытания и проведена государственная регистрация генератора рубидия-82, разработанного в ИЯИ РАН, и применяемого не только в кардиологии, но также и в нейроонкологии. Такой генератор внедряется сейчас также во Франции.

Многие сотни тысяч пациентов уже продиагностированы с помощью изотопов, полученных в ИЯИ РАН, а миллионы – по всему миру с помощью разработанных нами технологий.

V.L. Zhuiikov. Production of medical radioisotopes in Russia: status and future. A review. Appl. Radiat. Isotop. 2014, v.84, p. 48.

Б.Л. Жуйков. Успехи и проблемы получения медицинских радиоизотопов в России. Успехи физических наук. 2016, т. 186, с. 544.

ПРЯМОЕ ПРОИЗВОДСТВО ТЕХНЕЦИЯ-^{99m}Tc НА ЦИКЛОТРОНЕ C18 – ИЗГОТОВЛЕНИЕ МИШЕНИ И ТЕХНОЛОГИЯ ВОССТАНОВЛЕНИЯ МОЛИБДЕНА

А. Аветисян, Р. Даллакян, А. Мелкоян, М. Мкртчян, Н. Добровольский

*Национальная научная лаборатория им. А. Алиханяна (Ереванский физический институт),
Ереван, Армения*

rubendallakyan@mail.yerphi.am

Изотоп ^{99m}Tc имеет широкий спектр применения в ядерной медицине для диагностических целей. В настоящее время этот изотоп в основном производится несколькими исследовательскими реакторами в мире, которые являются стареющими машинами без гарантированного времени безотказной работы. Это опасная ситуация для цепочки поставок и по этой причине многочисленные ученые работают над альтернативными методами. Одним из перспективных решений является производство ^{99m}Tc с использованием протонных пучков циклотронов с облучением мишени из молибдена (¹⁰⁰Mo). Этот метод производства может обеспечить локальные поставки технеция и уменьшить распространение оружейного урана. В течение последнего десятилетия многие научные центры упорно работали над поиском альтернативных технологий производства ⁹⁹Mo/^{99m}Tc, в частности в рамках IAEA CRP по “Альтернативам для производства ⁹⁹Mo/^{99m}Tc на основе ускорителей без использования высокообогащенного урана” с использованием ускорителей заряженных частиц. Имеются некоторые технологические трудности: а) изготовление твердотельной мишени из молибденового порошка и б) очень дорогой технологический процесс восстановления обогащенного ¹⁰⁰Mo после облучения и экстракции из него ^{99m}Tc. Представлены результаты новых технологий с применением сильноточных лазеров и криогенных технологий, позволяющих решить эти проблемы. Показано значительное увеличение как механической прочности, так и теплопроводности мишени. Разработана и создана трехступенчатая установка для восстановления металлического молибдена из щелочного раствора. Для выделения полученного ^{99m}Tc из облученного молибдена используется центробежный экстрактор российского производства, ранее успешно опробованный на экспериментах на линейном ускорителе электронов. Описанные технологии позволяют производить ^{99m}Tc на циклотроне C18. С помощью реакции ¹⁰⁰Mo (p, 2n) ^{99m}Tc, что вполне доступно для многих коммерческих медицинских циклотронов, можно получить достаточное количество ^{99m}Tc для удовлетворения спроса больших городов.

ПОЛУЧЕНИЕ РАСТВОРА ^{90}Y ВЫСОКОЙ РАДИОНУКЛИДНОЙ И ХИМИЧЕСКОЙ ЧИСТОТЫ И СИНТЕЗ ^{90}Y -МИКРОСФЕР АЛЬБУМИНА КРОВИ ЧЕЛОВЕКА

В.В. Шаповалов¹, В.М. Петриев², О.П. Власова¹, Н.Р. Тогаева¹, Рыжикова Т.П.²,
А.С. Болонкин¹, К.А. Мурашин¹, Н.А. Нерозин¹, С.В. Хамьянов¹

¹Акционерное общество «Государственный научный центр Российской Федерации – Физико-энергетический институт им. А.И. Лейпунского», г. Обнинск, ovlasova@ippe.ru

²Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский радиологический центр» Минздрава России, г. Обнинск, petriev@mrrc.obninsk.ru

Поскольку для приготовления РФП необходимо применять растворы радионуклидов высокой радионуклидной и химической чистоты, для разработки препарата на основе модифицированных микросфер альбумина крови человека (МСА), меченых ^{90}Y , в АО «ГНЦ РФ – ФЭИ» была проведена работа по получению раствора хлорида ^{90}Y соответствующего качества.

Для разделения ^{90}Sr и дочернего ^{90}Y была применена технология выделения ^{90}Y , разработанная в ФЭИ, в которой использовалась экстракционно-хроматографическая смола Ln Resin, помещенная в хроматографическую колонку небольшого объема. Для эффективного разделения ^{90}Sr и ^{90}Y применяли последовательно две колонки. На момент разделения содержание ^{90}Sr в ^{90}Y составляло порядка 10^{-7} по активности. Для очистки ^{90}Y от неактивных примесных катионов была использована экстракционно-хроматографическая смола RE Resin.

Был получен раствор хлорида ^{90}Y объемной активностью до 5,4 Ки/мл, следующего качества:

- содержание $^{90}\text{Sr} < 1,7 \cdot 10^{-5} \%$ сравнимо с зарубежными аналогами;
- содержание неактивных примесей Na, Al, Cd, Zn, Ca, Pb, Cu сравнимо с качеством зарубежных растворов ^{90}Y ;
- содержание Fe в 1,5 раза превышает показатели зарубежного раствора (PerkinElmer Inc., Boston, Shelton, USA).

На базе МРНЦ им. А.Ф. Цыба были проведены предварительные исследования по изучению связывания ^{90}Y с МСА и исследованию стабильности полученного РФП для лечения рака печени. Также была изучена противоопухолевая эффективность препарата.

В эксперименте *in vitro* по изучению связывания ^{90}Y с МСА была достигнуто связывание ^{90}Y 90 %. В эксперименте *in vitro* по изучению стабильности РФП было показано, что после отмывки РФП от несвязанного ^{90}Y , стабильность препарата сохранялась на высоком уровне в течение 48 ч с момента изготовления. Исследования диссоциации РФП показали, что через 48 часов количество несвязанного ^{90}Y в растворе РФП не превышает 2%, что находится в пределах ошибки измерений. В эксперименте по изучению специфической противоопухолевой эффективности *in vivo* стабилизация роста опухоли, по сравнению с контрольной группой животных, достигается в группе животных с 14-ти дневной перевитой опухолью. Стабилизация роста опухоли у мышей, которым вводили 500 мкКи препарата, составляет 43,2%, у мышей, которым вводили препарат с активностью в 2 раза меньше (250 мкКи), стабилизация роста опухоли 31,0%.

Таким образом, результаты изучения терапевтической эффективности разработанного РФП свидетельствуют о том, что препарат обладает выраженным терапевтическим эффектом. При этом прослеживается четкая дозовая зависимость стабилизации роста опухоли.

ВЫДЕЛЕНИЕ $^{225}\text{Ac}/^{213}\text{Bi}$ И КОМПЛЕКСООБРАЗОВАНИЕ Bi^{3+} АМИНОКАРБОКСИЛАТНЫМИ ЛИГАНДАМИ

И.Л. Синенко, В.С. Остапенко

Московский Государственный Университет имени М.В.Ломоносова, Москва, Россия
irinas978@gmail.com

Сегодня одним из перспективных альфа-эмиттеров, пригодных для радиотерапии, является ^{213}Bi . Этот радионуклид можно получать генераторным методом из ^{225}Ac , который можно наработать при облучении природного тория протонами средних энергий. Однако задача отделения конечного продукта от примесей оставалась нерешённой.

Для разделения актиния и редкоземельных элементов (РЗЭ) был предложен метод экстракционной хроматографии (ЭХ). Нами впервые были получены значения коэффициентов удерживания Ac(III) , La(III) и Ce(III) в статических условиях для ЭХ систем на основе DGA, LN и TRU Resin при сорбции из азотнокислых и солянокислых растворов.

Полученные коэффициенты удерживания показали, что разделение ^{225}Ac , ^{140}La и $^{141,144}\text{Ce}$ возможно либо на сорбенте TRU Resin в диапазоне 2-3 М HNO_3 , либо на LN Resin в разбавленных азотнокислых растворах (0,1; 0,5 М HNO_3). Данные были подтверждены в динамических условиях. Выход актиния составил более 95%. Представленные результаты легли в основу разработки методики выделения ^{225}Ac высокой чистоты из облученного природного тория. Выделенный ^{225}Ac будет использован для создания прототипа генератора $^{225}\text{Ac}/^{213}\text{Bi}$, с помощью которого можно непрерывно получать необходимый нам висмут.

Дальнейшее применение ^{213}Bi возможно при наличии лигандов, обеспечивающих быстрое количественное связывание катиона при комнатной температуре, для чего нами было исследовано 2 полиаминополикарбоксилатных лиганда: макроциклический на основе азакраун-эфира (L1) и ациклический (L2). В первую очередь были рассчитаны константы протонирования лигандов и константы устойчивости комплексов с Bi^{3+} (табл. 1).

Таблица 1. Константы протонирования лиганда L1 и L2 в воде ($\mu=0.1\text{M}$) при 25°C

	$\lg K_1$	$\lg K_2$	$\lg K_3$	$\lg K_4$	$\lg K_5$	$\lg(\text{BiL})$
1	$9,64 \pm 0,05$	$18,03 \pm 0,07$	$20,97 \pm 0,08$			
2	$10,50 \pm 0,05$	$20,70 \pm 0,08$	$27,90 \pm 0,10$	$32,00 \pm 0,12$	$35,80 \pm 0,14$	$26,15 \pm 0,90$

Полученные значения констант комплексообразования для BiL_2 не изменяются в диапазоне pH 3 – 7 и коррелируют с данными для схожих лигандов с трёхзарядными катионами, описанными в литературе. Кроме того, была показана устойчивость комплексов BiL_2 в условиях *in vitro* (физиологический раствор и сыворотка крови) в течение суток.

ПОЛУЧЕНИЕ РАДИОНУКЛИДА ЛЮТЕЦИЯ-177 БЕЗ НОСИТЕЛЯ

З.О. Усаров, Ж. Ахмедов, О. Шеров, Н. Рустамов, А.М. Абдукаюмов, А.З. Рихсиев

ГП «РАДИОПРЕПАРАТ» ИЯФ АН РУз, Ташкент, E-mail zafar.usarov@yandex.ru

В настоящее время радиофармацевтические препараты, меченные радионуклидом ^{177}Lu высокой удельной активности, близкой к теоретической, используются в радионуклидной терапии и являются препаратами нового поколения, которые представляют собой в большинстве случаев меченые антитела или пептиды. В этом случае реакции мечения, как правило, реализуются посредством бифункциональных хелатирующих агентов (БФХА), которые присоединяются к молекулам биологически активного соединения с одной стороны и, с другой стороны, имеют хелатирующие группировки, способные связывать катионы металлов. Концентрации биологически активных соединений в составе РФП крайне малы и составляют несколько микрограммов. Поэтому для получения высокого выхода в реакции мечения исходные растворы радионуклидов, в идеальном случае, не должны содержать примесей других элементов и стабильных изотопов целевого радионуклида [1]. ^{177}Lu обладает оптимальными характеристиками для использования в ядерной медицине: удобный период полураспада ($T_{1/2} = 6,7$ суток); приемлемая энергия β -частиц ($E_{\max} 0,5$ МэВ), что позволяет уничтожать небольшие опухоли и метастазы размером 1–3 мм, не затрагивая здоровые ткани; мягкое сопутствующее γ -излучение с достаточной энергией для визуализации.

Радионуклид ^{177}Lu можно получать двумя способами:

- Облучением нейтронами ядерного реактора исходного материала, обогащенного по Lu-176 по ядерной реакции $^{176}\text{Lu} \xrightarrow{n,\gamma} ^{177}\text{Lu}$;
- Облучение нейтронами ядерного реактора исходного материала, содержащего Yb

обогащенного по Yb-176 по ядерной реакции $^{176}\text{Yb} \xrightarrow{n,\gamma} ^{177}\text{Yb} \xrightarrow{\beta^-} ^{177}\text{Lu}$

Одним из основных недостатков первого способа является значение удельной активности ^{177}Lu , существенно меньшей теоретически пропорционального плотности потока тепловых нейтронов. Кроме этого, образование «вредного» долгоживущего радионуклида $^{177\text{m}}\text{Lu}$ ($T_{1/2} = 160$ сут) неизбежно, доля (по активности) которого в ^{177}Lu может достигать 0,01%. Для эффективной реализации этой схемы необходим высокообогащенный ^{176}Lu и ядерный реактор высокой плотности потока нейтронов.

При реализации второго способа нет необходимости в ядерном реакторе с высокой плотностью потока нейтронов и получается ^{177}Lu с удельной активностью, близкой к теоретической. Для реализации этой схемы необходим обогащенный иттербий и экспрессный метод отделения безносительных количеств лютеция-177 от материала мишени иттербия.

В настоящей работе приведены результаты экспериментов по разделению безносительных количеств лютеция-177 и основных количеств материала мишени иттербия электрохимическим методом и последующей глубокой очистки лютеция-177 ионообменно-хроматографическим методом. Электрохимическое разделение Yb и Lu осуществляли с использованием Hg-катода (электролит – раствор K_2Cit 0,12 моль/л; плотность катодного тока – 40 мА/см²). В этих условиях за 1-2 часа 95-98% иттербия переходил в амальгаму.

В качестве ионообменной смолы для глубокой очистки лютеция-177 после электролиза использовалась DOWEX 50x8, 200-400 mesh, в NH_4^+ форме, а в качестве комплексообразующего реагента использовали α -оксиизомааслянную кислоту.

Элюирование радионуклидов проводилось при разных концентрациях (0,05-0,25 моль/л) и pH комплексообразователя в изократическом и градиентном режиме. Оптимальный режим разделения наблюдался при градиентном элюировании и pH комплексообразователя – 4,0-5,0.

1. Кодина Г.Е., Красикова Р.Н. Методы получения радиофармацевтических препаратов и радио- нуклидных генераторов для ядерной медицины. М., 2014. С. 60.

^{82}Sr - ^{82}Rb ГЕНЕРАТОР И АВТОМАТИЗИРОВАННАЯ ИНЪЕКЦИОННАЯ СИСТЕМА «РУБИГЕН» ДЛЯ ПОЛУЧЕНИЯ И ON-LINE ИНЪЕКЦИЙ ПЭТ-РФП

Г.Г Шимчук, Гр.Г. Шимчук, Г.А. Пахомов, А.В. Огурцов, Г.А. Авалишвили, Г.Н. Завражнов, И.А. Полонский-Буслаев, А.С. Федотов

ООО "НПФ "ПОЗИТОМ-ПРО", Москва, info@positom.com

Одним из перспективных способов развития ПЭТ-исследований является использование генераторных позитрон-излучающих нуклидов. Внедрение этой технологии привлекательно и с экономической точки зрения, так как можно обойтись без дорогого специального ускорителя и радиохимической лаборатории в медицинском учреждении, что заметно сокращает расходы на ПЭТ-диагностику и делает ее более доступной.

ООО "НПФ "ПОЗИТОМ-ПРО" разработаны, изготовлены и находятся на стадиях технических испытаний и доклинических исследований ^{82}Sr - ^{82}Rb генератор, автоматизированная инъекционная система, предназначенная для автоматических, полностью контролируемых инъекций $^{82}\text{RbCl}$, получаемого с помощью этого генератора, система автоматизированной одновременной зарядки нескольких генераторных колонок, размещающаяся в специальном защитном боксе.

^{82}Sr - ^{82}Rb генераторная колонка, размещена в защитном свинцовом кожухе толщиной 40 мм, и подключается к автоматизированной системе элюирования соединением типа Luer Lock. В качестве сорбента в колонке используется (4N) α -оксид олова. Хлорид Rb-82 для инъекций получают путем элюирования физиологического раствора через колонку генератора.

Конструкция инъекционной системы «РУБИГЕН» обеспечивает полностью автоматизированную процедуру элюирования колонки генератора с контролем основных параметров процедуры. Точность отпуска активности – не хуже 5%, скорость элюирования от 1-80 мл/мин., точность поддержания потока – не хуже 1%, контроль давления с точностью не хуже 1%, система трубопроводов – герметична, оснащена стерильными фильтрами. Присутствует гибкая система выбора начальных значений инъекций (объема препарата, скорость инъекции, выбор уровня активности и дозы для инъекции и др.), создается протокол процедуры. В состав системы входит программа с графическим



Промышленный дизайн инъекционной системы «РУБИГЕН»

представлением устройств системы и развитой структурой контроля параметров и состояния.

СТРОНЦИЙ-РУБИДИЕВЫЙ ГЕНЕРАТОР И ПЕРСПЕКТИВЫ ЕГО КЛИНИЧЕСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ

Н.А. Костеников¹, Б.Л. Жуйков², Д.В. Рыжкова³, М.С. Тлостанова¹, М.М. Ходжибекова¹, С.В. Шатик¹, В.М. Чудаков², В.В. Зайцев¹, Д.С. Сысоев¹, А.Ф. Панфиленко¹

¹ ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий» Минздрава России, Санкт Петербург, ² Институт ядерных исследований РАН, Москва, ³ ФГБУ «Северо-Западный федеральный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России, Санкт Петербург.

Целью настоящего исследования являлось изучение физических свойств $^{82}\text{Sr}/^{82}\text{Rb}$ -генератора и перспектив клинического применения РФП ^{82}Rb -хлорида. Актуальность генераторного способа производства радионуклидов обусловлена стремительным развитием метода позитронной эмиссионной томографии с одной стороны, и его высокой себестоимостью, связанной с необходимостью использования сложных и дорогостоящих циклотронно-радиохимических комплексов, или транспортирования РФП между учреждениями. Большой интерес представляет разработка радиофармпрепаратов, меченых радионуклидами генераторного производства. Особое значение имеет $^{82}\text{Sr}/^{82}\text{Rb}$ -генератор, обладающий уникальными свойствами. В частности РФП ^{82}Rb -хлорид образуется непосредственно при элюировании генератора и одновременно вводится пациенту. В настоящее время ПЭТ с РФП ^{82}Rb -хлорида используется в кардиологии, онкологии и нейроонкологии.

Результаты. При внутривенном введении РФП ^{82}Rb -хлорида радионуклидная метка [^{82}Rb] транспортируется в миокард K^+/Na^+ -АТФ-зависимым насосом пропорционально регионарной перфузии. Уровень накопления метки зависит от уровня перфузии миокарда и скорости работы K^+/Na^+ -насоса. Количественный анализ данных осуществляется программным способом с использованием динамического протокола сканирования, который позволяет построить кривые активность/время накопления и выведения РФП в миокарде и кровотоке. Проведенные исследования показали, что методика ПЭТ-сканирования миокарда с ^{82}Rb -хлоридом позволяет количественно оценивать состояние регионарной перфузии, с высокой точностью диагностировать участки постинфарктного кардиосклероза и транзиторной ишемии миокарда. Чувствительность и специфичность метода ПЭТ с ^{82}Rb -хлоридом в диагностике ИБС являются высокими, и составляют 96% и 82% соответственно.

Уровень накопления ^{82}Rb -хлорида в опухоли пропорционален ее перфузии и зависит от скорости работы K^+/Na^+ -АТФ-зависимого насоса. У всех обследованных нами больных со злокачественными опухолями было обнаружено очаговое повышенное накопление РФП в злокачественных и гипervasкулярных доброкачественных опухолях, включая опухоли головного мозга. В доброкачественных гиповаскулярных опухолях, а также при неопухолевом поражении накопление РФП в тканевой фазе оказалось низким.

В докладе изложена история метода, конструкция генератора, способы дозирования и введения РФП, особенности и перспективы его клинического применения в кардиологии, онкологии и нейроонкологии.

Сделан вывод о перспективности применения $^{82}\text{Sr}/^{82}\text{Rb}$ -генератора в клинической практике, обозначены диагностические свойства РФП « ^{82}Rb -хлорид» и основные направления его клинического применения в кардиологии и онкологии. Широкое внедрение метода поможет улучшить качество диагностики сердечно-сосудистых и онкологических заболеваний. Однако, для повсеместного внедрения $^{82}\text{Sr}/^{82}\text{Rb}$ -генератора в медицинские учреждения проекту требуется государственная поддержка.

ЦИКЛОТРОННЫЕ КОМПЛЕКСЫ НИИЭФА ДЛЯ НАРАБОТКИ РАДИОНУКЛИДОВ

А.В. Ванин, Ю.Н. Гавриш, С.В. Григоренко, В.И. Григорьев, Р.М. Клопенков, М.Л. Клопенков, В.Г. Мудролюбов

АО «НИИЭФА», Санкт-Петербург, r.klopenkov@luts.niiefa.spb.su

АО «НИИЭФА» разработан ряд циклотронных комплексов, предназначенных для производства радионуклидов непосредственно в медицинских учреждениях. Комплексы оснащаются мишенным оборудованием, изготавливаемым в НИИЭФА. Управление системами комплексов, включая мишенное оборудование, полностью автоматизировано.

Комплекс на базе циклотрона СС-12 с фиксированной энергией протонов 12 МэВ предназначен для наработки ультракороткоживущих изотопов углерода-11, азота-13, кислорода-15 и фтора-18 в районных и городских ПЭТ-центрах.

Комплекс на базе циклотрона СС-18/9М с энергией протонов и дейтронов, регулируемой в диапазоне 12 - 18 и 6 - 9 МэВ соответственно, обеспечивает производство как ультракороткоживущих, так и ряда короткоживущих радионуклидов (галлий-67, рубидий-81, индий-111, йод-123 и др.), в объеме, достаточном для функционирования 5-7 позитронных и до 15 однофотонных томографов.

Комплекс на базе циклотрона СС-30/15 с энергией протонов и дейтронов, регулируемой в диапазоне 18-30 и 9-15 МэВ соответственно, предназначен для использования в крупных радиологических и научно-исследовательских медицинских центрах. Комплекс обеспечивает коммерческое производство ультракороткоживущих, короткоживущих и ряда долгоживущих радионуклидов (натрий-22, кобальт-57, кадмий-109, церий-139 и др.), а также проведение исследований, направленных на создание новых радиофармпрепаратов.

По согласованию с конечным пользователем НИИЭФА может обеспечить поставку циклотронных комплексов в различной конфигурации, включая разветвленную систему транспортировки пучка ускоренных ионов водорода к удаленным мишеням, а также техническое сопровождение поставляемых комплексов в течение всего их жизненного цикла.

ПРОИЗВОДСТВО РАДИОИЗОТОПНОЙ ПРОДУКЦИИ В АО «ГНЦ РФ – ФЭИ» ДЛЯ ОТЕЧЕСТВЕННОЙ ЯДЕРНОЙ МЕДИЦИНЫ

Д.В. Степченков, А.А. Семенова, А.А. Кузнецов, Е.В. Сулим, В.В. Шаповалов,
М.В. Бурмистров, С.В. Ткачев, С.В. Хамьянов, Н.А. Нерозин

Акционерное общество «Государственный научный центр Российской Федерации – Физико-энергетический институт им. А.И. Лейпунского», г. Обнинск, dvstep@ippe.ru

ГНЦ РФ – ФЭИ производит радиоизотопную продукцию (РИП) для ядерной медицины России:

- генератор технеция-99m ГТ-2м для получения РФП для радиоизотопной диагностики состояния щитовидной железы, слюнных желез, желудка, мозга, заболеваний сердечно-сосудистой, гепатобиллиарной и центральной нервной системы;
- генератор рения-188 ГРЕН-1 для синтеза в клинике радиофармпрепаратов при радионуклидной терапии онкологических и неонкологических заболеваний: костные метастазы, гепато-клеточная карцинома, ревматоидный артрит, воспалительных заболеваний суставов различного генеза, радиосиноэктомия коленного сустава;
- офтальмоаппликаторы с Ru-106 для терапии онкологических заболеваний глаз и окологлазной области;
- микроисточники с I-125 для брахитерапии рака предстательной железы (в 2015 г. – 36 операций, в 2016 г. – более 20 операций).

Проводятся работы по созданию производства радиофармацевтических препаратов на основе Y-90 для терапии ревматоидного артрита и рака печени, Ra-223 для лечения метастатического рака простаты и молочной железы. Создано производство активной фармацевтической субстанции Sr-82, необходимой при производстве генератора рубидия-82 для диагностики в кардиологии.

В ГНЦ РФ – ФЭИ проведена реконструкция участка по производству радиоизотопной продукции медицинского назначения в соответствии с требованиями ГОСТ Р 52249-2009 «Правила производства и контроля качества лекарственных средств».

Разработана и внедрена система менеджмента качества производства радиоизотопной продукции на соответствие ГОСТ ISO 9001-2011. Сертификат соответствия № РОСС RU.ИС11.Р00777. Система контроля качества РИП действует на всех этапах производства и включает: 1) входной контроль материалов; 2) контроль полупродуктов; 3) приёмо-сдаточные испытания готовой продукции и контроль в течение срока годности. Контроль качества РИП выполняется с использованием методов аналитической химии, радиометрии, микробиологии. Действующая в ГНЦ РФ-ФЭИ система менеджмента качества радиоизотопной продукции позволяет своевременно проводить корректирующие мероприятия для устранения несоответствия.

СОВРЕМЕННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ЦИКЛОТРОННО-РАДИОХИМИЧЕСКИХ КОМПЛЕКСОВ С ЦИКЛОТРОНАМИ ДО 30 МэВ

М.А. Кузнецов, А.Б. Брускин, Г.Е. Кодина

ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, г.Москва, pet-mk@mail.ru

Общие тенденции увеличения номенклатуры и количества используемых радиофармпрепаратов в центрах ядерной медицины приводит к развитию технологий наработки радионуклидов и оборудования для работы с ними. Внедрение этих технологий в существующие циклотронно-радиохимические комплексы (далее ЦРХК) требует существенных изменений в оборудовании и организации работ. Особенно это актуально для ЦРХК с циклотронами до 30 МэВ, расположенными непосредственно в медицинских и научно-исследовательских учреждениях.

Авторы доклада попытались составить краткий обзор существующих наиболее интересных технологий по наработке радионуклидов, синтезу и контролю качества радиофармпрепаратов, которые активно внедряются в повседневную работу ЦРХК с циклотронами до 30 МэВ. При этом особое внимание уделялось так называемым нетрадиционным радионуклидам и технологиям, которые обычно не предусматриваются исходя при создании ЦРХК.

В качестве наиболее яркого и распространённого примера развития возможностей ЦРХК можно привести существенный рост производительности циклотронов и, соответственно ЦРХК, по так называемым классическим ПЭТ-радионуклидам. Можно предположить, что с точки зрения изменения технологий ЦРХК это отразилось в появлении технологий синтеза радиофармпрепаратов на основе ^{18}F и ^{11}C , позволяющих выполнять непрерывно несколько синтезов подряд без существенного вмешательства оператора.

Среди нетрадиционных ПЭТ радионуклидов стоит отметить распространение технологий для наработки и синтеза РФП на основе ^{64}Cu . Данный радионуклид обладает удобными характеристиками для синтеза и контроля качества радиофармпрепаратов и позволяет получать ПЭТ изображения с большим пространственным разрешением, нежели у традиционных позитрон-излучающих радионуклидов. При этом радионуклид может быть наработан на большинстве коммерчески доступных циклотронов.

Особое внимание уделено развитию технологий наработки радионуклида ^{68}Ga на циклотроне. Несмотря на его доступность при получении из генератора, появляются коммерческие образцы оборудования для наработки и выделения из мишени при получении ^{68}Ga на циклотроне. Ключевым преимуществом данного способа получения является его возможность получения в одном цикле значительно больших количеств радионуклида по сравнению с генераторным способом. Так за час облучения на циклотроне TR-24, можно получить более 10 ГБк ^{68}Ga .

Помимо этого, перспективными для внедрения в практику работы ЦРХК с циклотронами до 30 МэВ являются другие ПЭТ-радионуклиды: ^{124}I , ^{89}Zr , ^{86}Y и другие.

Нельзя не отметить, что медицинские и научные организации, имеющие в своем составе ЦРХК, все чаще обращают внимание на технологии наработки ^{99}Mo или непосредственно $^{99\text{m}}\text{Tc}$ на циклотроне по реакциям $^{100}\text{Mo} (p,pn) ^{99}\text{Mo}$ и $^{100}\text{Mo} (p,2n) ^{99\text{m}}\text{Tc}$ соответственно. В первую очередь, это связано с продолжающимся кризисом сырья материнского радионуклида ^{99}Mo в $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$ генераторах.

В докладе рассмотрены существующие возможности наработки перечисленных выше радионуклидов на циклотронах с различной энергией протонов.

PRODUCTION OF HIGH PURITY YTTRIUM-90 VIA ELECTROCHEMICAL GENERATOR

A. Alberti Ramírez; R. Serra Aguila; A. Cruz Morales; J. Morín Zorrilla, M. Pino Peraza, J. Soler Iglesias

Centro de Isótopos, Habana, Cuba, alberti@centis.edu.cu

^{90}Y is a pure beta emitter with 64,1 h half life and 2,28 MeV maximum beta energy, favorable properties for use as a therapeutic radionuclide. Radiopharmaceuticals based on ^{90}Y have been effectively used in the treatment of different pathologies like chronic synovitis, liver cancer and pain from bone metastases and neuroendocrine tumors. The results in the treatment of no-Hodgkin lymphoma, that combine the specificity of a monoclonal antibody for CD20 antigen and the pure beta energy of ^{90}Y , deserve a particular distinction. Although the half life of ^{90}Y allows its transportation, the prices are very high for a routine or a large scale use. The fact that ^{90}Y can be produced through a radionuclide generator, based on the secular equilibrium of ^{90}Sr decaying to ^{90}Y , is very attractive to develop a local production, because the cost could be significantly reduced and ^{90}Y availability could be guaranteed. In the present work the $^{90}\text{YCl}_3$ aqueous solution obtained from a generator based on electrochemical separation installed in the Center of Isotopes with productivity among 200-250 mCi (7400-9250 MBq) biweekly, is studied. The yield is 91 ± 1 %. In the final product was verified that the content of ^{90}Sr , determined by different methods, and the content of relevant metallic impurities checked by their binding capacity with DTPA in appropriate range of concentrations, are appropriate. The $^{90}\text{YCl}_3$ has excellent characteristics for using as precursor in the preparation of therapeutic radiopharmaceuticals, included those for radioimmunotherapy.

NEW FACILITY FOR PRODUCTION OF MEDICAL ISOTOPES

M. Kiselev¹; B. Lambert¹; Vernal Richards¹; W.Skarupa¹; M. Wardach¹; J. Zehner¹;
S. Ermolaev²; B. Zhuikov²

¹*Zevacor Molecular, Indianapolis, IN, USA;*

²*Institute for Nuclear Research, Troitsk, Russia*

A new facility for production of medical isotopes has been constructed in Indianapolis, IN and equipped with Cyclone 70P®, capable of delivering two simultaneous beams up to 350 uA each. Cyclotron is manufactured in Belgium by Ion Beam Applications, S.A. This is the first commercial 70 MeV cyclotron dedicated to medical use in the United States.

At present, 70 MeV Cyclotron facility has started the large scale manufacture of Sr-82 for Rb-82 generators for use in the diagnosis of cardiovascular disease. The cyclotron will also be employed to produce a wide variety of other radionuclides for both research and clinical applications. For this purpose the facility equipped with 6 target vaults and beam lines, two of which are currently equipped with target stations designed for irradiation of pneumatically transported targets.

Optimized metallic rubidium target was developed in cooperation with INR (Troitsk, RF) and LANL (Los Alamos, NM). Between September 2016 and April 2017 total of 14 irradiations have been carried out at Zevacor facility utilizing beam currents from 150 to 250 uA, and 13 batches of Sr-82 were prepared with batch activity varying from 0.5 to over 9 Ci EOB. Future plans include increasing beam current and developing new targets.

РАЗРАБОТКА И ИЗУЧЕНИЕ СОРБЕНТОВ ДЛЯ РАДИОХИМИЧЕСКОГО ВЫДЕЛЕНИЯ И ПОЛУЧЕНИЯ РАДИОНУКЛИДОВ ГЕРМАНИЙ-68 И ГАЛЛИЙ-68

С.Х. Егамедиев, С. Хужаев

Институт Ядерной Физики АН РУз, Ташкент, Узбекистан, egamedievs@mail.ru

В настоящее время во всем мире отмечается бурное развитие ПЭТ технологий. В ПЭТ-технологиях радионуклидный генератор $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ занимает особое место, вследствие благоприятных ядерно-физических свойств материнского радионуклида ^{68}Ge и дочернего радионуклида ^{68}Ga . Материнский радионуклид ^{68}Ge ($T_{1/2}=288$ сут) распадается путём электронного захвата, образует дочерний радионуклид ^{68}Ga ($T_{1/2}=68,3$ мин), который является практически чистым позитронным излучателем (90%; $E_{\beta^+}=1,899$ МэВ). Радионуклид ^{68}Ga образует различные комплексы без присутствия восстанавливающего агента, и поэтому является удобной меткой для радиофармацевтических препаратов.

Целью настоящей работы была разработка и изучение сорбентов для радиохимического выделения германия-68 без носителя и получение сорбента на основе диоксида олова $\beta\text{-SnO}_2$ для радионуклидного генератора $^{68}\text{Ge}-^{68}\text{Ga}$.

Для приготовления неподвижной фазы мы использовали смеси четыреххлористого углерода CCl_4 с ароматическими разбавителями (бензол, толуол, о-ксилол). Сорбент для выделения германия-68 из галлиевой мишени либо цинковой мишени готовили следующим образом: навеска мелкодисперсной фракции фторопласта-4 (150-200 меш) 3 г смачивалась этиловым спиртом (объем примерно 9-10 мл) до образования равномерно распределенной массы. Затем к полученной суспензии фторопласта-4 добавляли 1,5 мл экстрагента CCl_4 + о-ксилол (1:4), то есть четыреххлористый углерод разбавляли ароматическим углеводородом в объемном соотношении (1:4). Затем полученная смесь тщательно перемешивалась в течении 15 минут стеклянной палочкой и затем к полученной смеси добавляли в избытке раствор соляной кислоты (обычно 0,5 – 1 моль/л) при постоянном перемешивании. При этом этиловый спирт переходил в водный раствор, а экстрагент с носителем (фторопластом-4) образует коллоидные частицы, размер которых зависел от количества добавленного экстрагента, но лучшее соотношение экстрагент/носитель составило 0,5. Затем полученная суспензия переносилась в колонку, заполненную предварительно раствором 1 моль/л HCl методом седиментации. Для дальнейшей работы колонку с сорбентом промывалась 10 моль/л HCl и проводилось выделение германий-68. Применение данного сорбента обеспечивало получение и очистку германия-68 без носителя с радиохимическим выходом более 90%.

Растворение металлического олова в азотной кислоте нами использовалось для приготовления $\beta\text{-SnO}_2$. Показано, что адсорбционные свойства $\beta\text{-SnO}_2$ сильно зависят от условий предварительной обработки после растворения олова. Высокие коэффициенты распределения для радионуклида ^{68}Ge и наиболее высокий фактор разделения радионуклидной пары $^{68}\text{Ge}-^{68}\text{Ga}$ были достигнуты из растворов 0,6 – 1,0 М HCl на образце $\beta\text{-SnO}_2$, прокаленного при 180-200 °С. Адсорбция германия была количественной (99,5-99,7 %) из растворов соляной кислоты (0,1-1,4 М). Динамическая емкость до проскока германия составляла 10 мг Ge на 1 г $\beta\text{-SnO}_2$.

Полученный адсорбент $\beta\text{-SnO}_2$ был испытан для разделения радионуклидной цепочки $^{68}\text{Ge}-^{68}\text{Ga}$. Оптимальное отделение дочернего радионуклида ^{68}Ga от материнского радионуклида ^{68}Ge может быть достигнуто с использованием в качестве элюента раствора 0,6 М HCl . Показано, что экспериментальная генераторная колонка на основе полученного сорбента $\beta\text{-SnO}_2$ – 0,6 М HCl обеспечивает высокие выходы ^{68}Ga (60-80 %) с низким проскоком ^{68}Ge (2×10^{-4} %).

ОПРЕДЕЛЕНИЕ КОЭФФИЦИЕНТОВ УДЕРЖИВАНИЯ ПРОТАКТИНИЯ НА ЭКСТРАКЦИОННО-ХРОМАТОГРАФИЧЕСКИХ СОРБЕНТАХ В РАСТВОРАХ МИНЕРАЛЬНЫХ КИСЛОТ

Е.С. Арёфьева, В.С. Остапенко

*Московский Государственный Университет им. М.В. Ломоносова, кафедра Радиохимии,
Москва, helenaref@gmail.com*

Протактиний исследуется в различных областях науки. В геохимии по соотношениям $^{235}\text{U}/^{230}\text{Pa}$ и $^{231}\text{Th}/^{230}\text{Pa}$ определяют возраст осадочных пород, в ядерной криминалистике по соотношению $\text{U}^{235}/^{231}\text{Pa}$ устанавливают последствия техногенных аварий на различных производствах. Перспективными являются разработки различных генераторов для ядерной медицины. Протактиний, непосредственно, не используется в радиотерапии, однако ^{230}Pa является материнским для ^{230}U , который, может быть использован непосредственно или в качестве источника в генераторе $^{230}\text{U}/^{226}\text{Th}$. Одним из способов получения ^{230}Pa является облучение ториевой мишени протонами по реакции: $^{232}\text{Th}(p,3n)^{230}\text{Pa}$. Однако помимо ^{230}Pa в ходе облучения образуется целый ряд других радионуклидов. Соответственно, возникает сложная задача по выделению протактиния. На данный момент наиболее удобным и экспрессным методом является экстракционно-хроматографическое выделение на различных смолах.

Данная работа посвящена определению коэффициентов удерживания протактиния в растворах минеральных кислот (HCl и HNO_3) на новых перспективных экстракционно-хроматографических сорбентах: TEVA Resin (экстрагентом является соль четвертичного амина хлорид трикаприлметиламмония, называемого также Aliquat 336), UTEVA Resin (экстрагент - дипентил-лентилфосфонат), ТК-400 (экстрагент – октанол), TRU Resin (экстрагент - окись октилфенил-N,N-диизобутилкарбамоилфосфина растворенный в три-н-бутилфосфате), LN Resin (экстрагент - ди -(2-этилгексил) ортофосфорная кислота) и DGA Resin (экстрагент - N,N,N',N'-тетра-н-октилдигликоламид или N,N,N',N'-тетракис-2-этилгексилдигликоламид). Коэффициенты удерживания определялись в статических условиях в растворах кислот различных концентраций от 0.05 до 10 М.

В данной работе были определены коэффициенты удерживания ионов Pa(V) на экстракционно-хроматографических смолах в растворах кислот HCl и HNO_3 (0.05 – 10 М):

TEVA Resin – с увеличением концентрации HCl наблюдается рост коэффициентов удерживания до 10^4 , в среде HNO_3 – более пологая зависимость от концентрации (макс. значение коэффициента удерживания ~200)

UTEVA Resin – с увеличением концентрации HCl наблюдается резкий рост значений коэффициентов удерживания (от 30 до 2000); в HNO_3 зависимость более пологая, в концентрированных растворах значения коэффициентов удерживания ~500

ТК-400 – для HNO_3 зависимость коэффициентов удерживания от концентрации имеет пологий характер (от 20 до 200); в HCl зависимость от концентрации резкая (от 30 до $16E+4$).

TRU Resin – в солянокислых растворах наблюдается увеличение значений коэффициентов распределения с увеличением концентраций, до порядка 10^5 , схожие значения получены и для концентрированных растворов HNO_3 .

DGA Resin – в растворах HCl $k' \sim$ от 60 до 10^4 , в растворах HNO_3 – от 100 до 10^4 .

Полученные данные позволяют выбрать оптимальные условия для экстракционно-хроматографического разделения протактиния от элементов со сходными химическими свойствами. Работа выполнена при поддержке гранта РФФИ (грант № 16-33-00656)

ГЕНЕРАТОР $^{44}\text{Ti}/^{44}\text{Sc}$

Н.А. Титченко¹, Б.В. Егорова², С.Н. Калмыков^{2,3}

¹Российский химико-технологический университет имени Д.И. Менделеева, ВХТ РАН, Москва, nikolaytitchenko@yandex.ru

²МГУ имени М.В. Ломоносова, Москва,

³НИЦ «Курчатовский институт», Москва

По сравнению с наиболее используемыми в позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) радионуклидами: ^{18}F , ^{15}O , ^{11}C , ^{13}N ($T_{1/2}=2-110$ мин) – перспективными представляются радионуклиды, характеризующиеся более долгим периодом полураспада, например, ^{44}Sc ($T_{1/2}=4\text{ч}$). Увеличение периода полураспада позволит увеличить количество процедур с одной партией радионуклида. Кроме того, ^{44}Sc может быть получен из генератора $^{44}\text{Ti}/^{44}\text{Sc}$, что является наиболее удобным в условиях медицинских учреждений.

Согласно литературным данным [1] для элюирования ^{44}Sc с генератора $^{44}\text{Ti}/^{44}\text{Sc}$ на основе аналогичной смолы AG 1-X8 (Cl-форма) подходит водный раствор 0,025M $\text{H}_2\text{C}_2\text{O}_4$ и 0,125M HCl , однако наблюдается проскок, ^{44}Ti , что авторы связывают с постепенным смещением ^{44}Ti по колонке. Раствор, содержащий 2 кБк ^{44}Ti , упарили досуха, остывший после упаривания ^{44}Ti растворили в 0,1M $\text{H}_2\text{C}_2\text{O}_4$ и загрузили на колонку. Колонка, заполненная смолой DOWEX 1-X8 (Cl-форма), предварительно была уравновешена с 0,1M $\text{H}_2\text{C}_2\text{O}_4$.

С элюентом 0,025M $\text{H}_2\text{C}_2\text{O}_4$ и 0,125M HCl было проведено 17 элюирований Sc . Содержание ^{44}Sc в каждой фракции контролировали методом гамма-спектрометрии по линиям $E=511$ и 1157 кэВ. Кривые элюирования, построенные на основе этих данных, совпадают и показывают, что основная часть ^{44}Sc элюируется с 11 мл и до 30 мл.

Суммарно элюированные растворы ^{44}Sc составляют $1,3\pm 0,1\text{кБк}$, что составляет $65\pm 5\%$ от активности исходного раствора и не меняется на протяжении всех проведенных элюирований. В растворах после элюирования по прошествии минимум 1 недели идентифицировать наличие ^{44}Sc не удалось, что свидетельствует об отсутствии проскока ^{44}Ti . Минимально детектируемая активность 0,03 Бк составляет 0,002% от общей активности элюированного ^{44}Sc .

До и после каждого элюирования проводилась авторадиграфия колонки (рис. 1). По радиограммам видно, что ^{44}Ti находится в верхней части колонки, у зоны загрузки. Сдвига радиоактивности от первого элюирования до семнадцатого не наблюдается.

[1] D. V. Filosofov, N. S. Loktionova and F. Rösch: A $^{44}\text{Ti}/^{44}\text{Sc}$ radionuclide generator for potential application of ^{44}Sc -based PET-radiopharmaceuticals, Radiochim. Acta 98, 149–156 (2010).

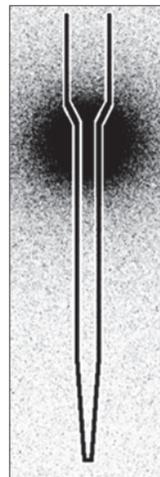


Рис. 1: Результат авторадиграфии генераторной колонки

ПРИМЕНЕНИЕ СИСТЕМЫ CYCLONE PLUS В ПРОИЗВОДСТВЕ МЕДИЦИНСКИХ РАДИОНУКЛИДОВ

Е.В. Черноокая, Р.А. Кузнецов, Г.В. Гончарова, А.В. Комарова, В.Г. Бондарева

АО ГНЦ НИИАР, г.Дмитровград, E-mail: orip@niiar.ru

При производстве медицинских радионуклидов необходимо выполнять ряд требований по чистоте получаемого продукта. Одним из методов очистки радионуклидов от примесей является хроматография. При использовании хроматографических методов разделения, выделения и очистки радионуклидов важно правильно подобрать условия, при которых проходит процесс, а так же параметры хроматографической колонки. При подборе начальных условий выделения важно знать, как именно распределяется целевой радионуклид по длине профиля хроматографической колонки. К сожалению, известные методы требуют определения множества параметров, а использование расчётных методов невозможно, так как для подобных процессов не могут быть определены параметры распределения на промежуточных стадиях. Для подбора и оптимизации условий выделения радионуклида можно применить метод визуализации, такой, как получение цифрового изображения с помощью запоминающей фосфоресцирующей системы Cyclone Plus, регистрирующей интенсивность излучения.

Возможность применения запоминающей фосфоресцирующей системы Cyclone Plus было рассмотрено применительно к стадии хроматографического выделения радионуклида ^{99}Mo . Радионуклид ^{99}Mo – материнский изотоп $^{99\text{m}}\text{Tc}$, применяемого в ядерной медицине. Чаще всего ^{99}Mo выделяют из растворов, полученных после растворения облученного материала, посредством хроматографии. В АО «ГНЦ НИИАР» применяют сорбцию на хроматографической колонке с оксидом алюминия Al_2O_3 из кислых растворов. Для оптимизации процесса выделения данного радионуклида необходимо знать, как он ведет себя в процессе сорбции на хроматографической колонке с Al_2O_3 . Целью данной работы было оценить применение запоминающей фосфоресцирующей системы Cyclone Plus для определения распределения радионуклида по профилю хроматографической колонки на примере ^{99}Mo .

В ряде экспериментов были получены данные распределения Mo-99 по профилю хроматографической колонки в зависимости от различных факторов, а так же в зависимости от стадии выделения. Был оценен вклад дочернего $^{99\text{m}}\text{Tc}$ в полученные данные. По полученным результатам можно сделать вывод, что данный метод применим для получения данных по распределению радионуклида по профилю хроматографической колонки.

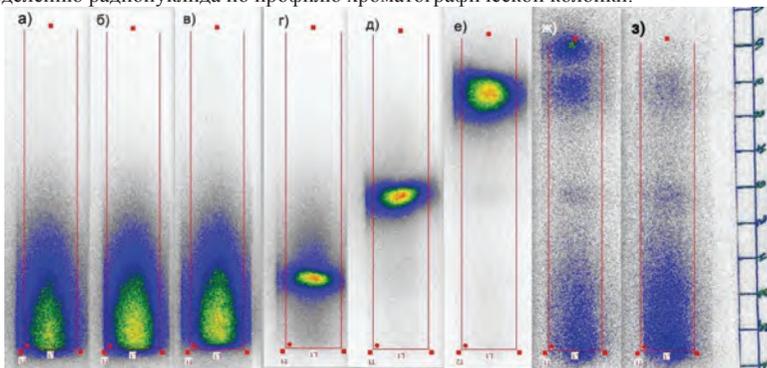


Рисунок 1 – Профиль распределения ^{99}Mo по хроматографической колонке на каждой стадии процесса: а) сорбция; б) промывка H^+ ; в) промывка H_2O ; г-з) десорбция 1-5.

УСКОРИТЕЛЬНАЯ ТЕХНИКА ДЛЯ ПРОИЗВОДСТВА МЕДИЦИНСКИХ ИЗОТОПОВ И «MINI» АППАРАТ ДЛЯ РЕАЛИЗАЦИИ ЭТИХ ТЕХНОЛОГИЙ

А.Ю.Цивадзе¹, А.Т.Филянин¹, О.А.Филянин¹, А.Э.Аветисян².

¹ИФХЭ РАН им. А.Н.Фрумкина, г. Москва, a.filyanin@vandex.ru;

²ННЛА (ЕрФИ), albert@mail.verphi.am

Ускорительные методы производства радиоактивных изотопов для медицины в последние годы развиваются очень интенсивно. Основным преимуществом таких методов является наличие большого числа медицинских изотопов для ПЭТ. На этих ускорителях – циклотронах – возможно получение целого ряда других изотопов как диагностической, так и терапевтической направленности. При этом чистота полученных таким методом изотопов намного выше, чем полученных реакторными методами, а отсутствие сопутствующих радиоактивных примесей является еще одним преимуществом данного метода. На циклотронах возможно получение также и технеция-99м – одного из наиболее востребованных изотопов для ОФЭКТ диагностики. При этом методе получения важным этапом является выделение конечного продукта из облученного молибдена-100. Одним из традиционных методов получения радионуклидов медицинского назначения является сепарация в адсорбционных колонках, но более рациональным является экстракционный.

Так в течение многих лет на заводе «Медрадиопрепарат», г. Москва работала установка по производству технеция-99м с использованием экстракционного центробежного аппарата разработанного в ИФХЭ РАН с объемом первой ступени 100 мл и 50мл - второй. В настоящее время такая же технологическая схема функционирует в Национальной Научной Лаборатории им. А. Алиханяна (Ереванский Физический Институт). В результате проведенных испытаний был получен технеций-99м, удовлетворяющий требованиям к изотопам медицинского назначения, а установка готова к работе на Ереванском циклотроне.

По предложению сотрудников указанного выше Института в ИФХЭ РАН разработана специальная конструкция 2-х ступенчатого (экстракция-промывка) «mini» аппарата с подвижной легкой фазой с объемом ступеней 20÷25 мл. Эта минимизация связана с тем, что объемы исходных растворов, получаемых при использовании ускорителей и циклотронов, находятся в указанных пределах «mini» аппарата.

Эти аппараты имеют некоторые особенности, одно из которых заключается в том, что все камеры смешения и расслаивания экстрактора выполнены под определенными углами наклона, обеспечивающими полное стекание технологических растворов в нижнюю часть ступеней после его остановки. В этом случае объемы извлекаемых растворов составляют величины близкие к 100%, что является важным моментом, особенно в случае использования «mini» аппарата.

Были проведены гидродинамические испытания «mini» аппарата, которые показали, что он может быть использован для производства технеция-99м медицинского назначения получаемого по технологиям на базе линейных ускорителей и циклотронов.

Такой аппарат может быть использован также и при получении, например, ²²³Ra, где нужны ограниченные объемы ступеней.

ПРОИЗВОДСТВО РАДИОФАРМПРЕПАРАТОВ В КЛИНИЧЕСКИХ ПЭТ-ЦЕНТРАХ



PRODUCTION OF RADIOPHARMACEUTICALS IN CLINICAL PET-CENTERS

A NEW NAPHTHALENE DERIVATIVE LABELLED WITH [¹⁸F] AS POTENTIAL PET IMAGING AGENT OF ALZHEIMER'S DISEASE SENILE PLAQUES

A. Perera¹, A. Fernandez², S. Rivero³, A. Prats¹, M. Balcerzyk², I. Fernandez², A. Parrado², M. Sablon³, R. Perez³, O. Diaz³, A. Corral², D. Orta², Ch. Rodriguez-Tanty³

¹ Centre of Isotopes, Mayabeque, Cuba. Email: alejandro.perera@infomed.sld.cu

² National Centre of Accelerators, University of Seville, Seville, Spain.

³ Centre for Neurosciences, Havana, Cuba.

The aim of the present work was the obtainment and basic characterization of a new [¹⁸F]-labelled naphthalene derivative, [¹⁸F]-2-(3-fluoropropyl)-6-methoxynaphthalene ([¹⁸F]Amylovis®), as a PET radiopharmaceutical for imaging of senile plaques. Materials and methods: [¹⁸F]Amylovis® was obtained by nucleophilic substitution in an automatic synthesiser Tracerlab FX (GE, USA). Radiosynthesis process was optimized to reach radiochemical yields above 60%, radiochemical purity >95% and specific activity of 63 TBq/mmol. [¹⁸F]Amylovis® showed high stability *in vitro* assays in hydroalcoholic solution for more than 12 h and low plasma protein binding. Biodistribution of [¹⁸F]Amylovis® in 30 healthy Balb/c mice was performed by counting *ex vivo* activity in organs of interest at different time intervals up to 180 min and pharmacokinetic parameters were calculated using non-compartmental analysis. Blood samples were also obtained to determine radioactive metabolites by RadioHPLC. Dynamic PET/CT images of healthy and transgenic APPSwe/PS1dE9 mice were acquired up to 70 min after i.v. administration. Immunohistochemistry of control and transgenic mice brain slices were performed to identify β-amyloid plaques. Both biodistribution and PET studies showed that [¹⁸F]Amylovis® crosses blood brain barrier, and allows senile plaques visualization.

Conclusions: This molecule could be a promising PET imaging agent for senile plaques.

РЕАЛИЗАЦИЯ СИНТЕЗА ФТОРЭТИЛТИРОЗИНА НА МОДУЛЕ FASTLAB

Д. Н. Муратов, А. А. Еникеев, Р. А. Батыркаев, В. В. Михеев

ООО “ПЭТ-Технологжи”, филиал “СпецФармПроизводство г. Уфа”, г. Уфа,
info@pet-net.ru

В данной работе представлены результаты производства ^{18}F -фторэтилтирозина (FET) на модуле синтеза FASTLab.

Для реализации синтеза FET с помощью модуля синтеза FASTLab была проведена установка программного обеспечения “FASTlab Developer”, позволяющая создавать и редактировать последовательность синтеза на модуле. В качестве реактивов для синтеза использовали наборы ABX. Схема сборки кассеты представлена на рис. 1.

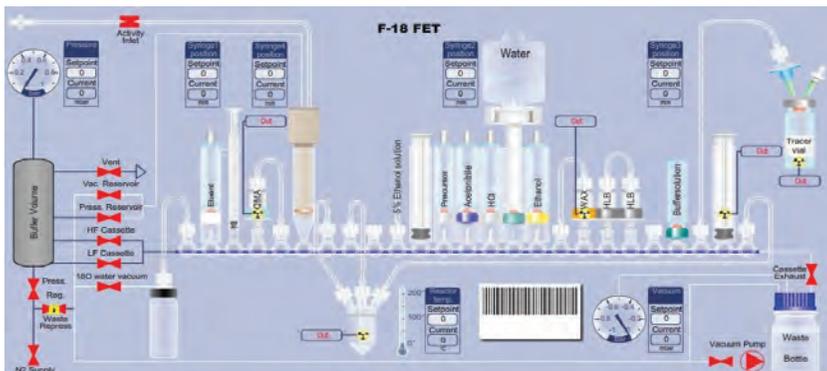
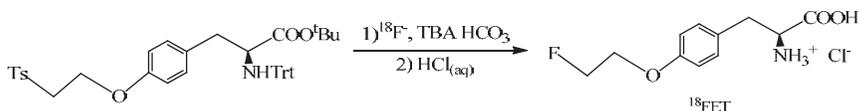


Рисунок 1. Схема сборки кассеты для синтеза FET

Наработку радионуклида ^{18}F проводили с использованием циклотрона PETTrace 880 (мишень Nb-27), нарабатываемая активность составляла ~320 Гбк. Схема реакции синтеза FET представлена ниже:



Средний выход продукта без поправки на распад составил 36% (n=9), время реакции 55 мин. Результаты испытаний приведены в табл. 1.

Таблица 1. Выход продукта FET без поправки на распад

№ синтеза	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Выход продукта (%)	38	39	34	34	38	35	34	34	35

Контроль качества FET проводили в соответствии с Европейской Фармакопеей (European Pharmacopoeia: Fluoroethyl-L-tyrosine (^{18}F) injection).

СИНТЕЗ 16 α -[¹⁸F]ФТОР-17 β -ЭСТРАДИОЛА, РАДИОТРЕЙСЕРА ДЛЯ ПЭТ ДИАГНОСТИКИ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

О.С. Федорова^{1,2}, В.В. Орловская¹, Р. Н. Красикова^{1,2}

¹ФГБУ науки Институт мозга человека им. Н.П. Бехтеревой РАН, Санкт-Петербург, fedorova@ihb.spb.ru; ²СПбГУ, Институт Химии, Санкт-Петербург.

Рецепторы к эстрогенам (ЭР) и прогестерону (ПР) вовлечены в механизмы развития и метастазирования некоторых опухолей, в частности, рака молочной железы (МЖ) - самого распространенного онкологического заболевания у женщин. Большинство этих опухолей гормонально зависимы. Опухоли с высоким содержанием ЭР и ПР, как правило, высокодифференцированные и хорошо реагируют на гормональную терапию. Эффективность гормональной терапии составляет около 50% для опухолей, экспрессирующих рецепторы к эстрогенам (ЭР+) и достигает 75% для опухолей, экспрессирующих рецепторы как к эстрогенам, так и к прогестерону (ЭР+/ПР+). Диагностика методом ПЭТ с применением меченого аналога женского полового гормона 16 α -[¹⁸F]фтор-17 β -эстрадиола ([¹⁸F]ФЭС) дает возможность неинвазивного и точного способа определения экспрессии ЭР при раке МЖ.

Целью настоящей работы является разработка автоматизированной технологии получения [¹⁸F]ФЭС на основе модификации предложенного ранее метода¹ (Рис. 1).

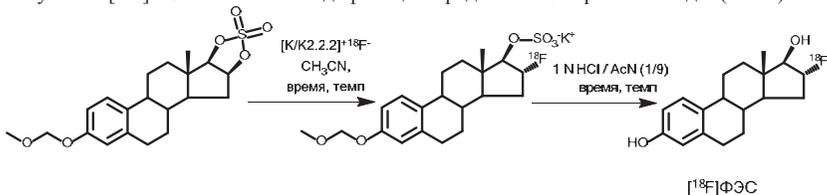


Рис. 1. Схема двухстадийного синтеза [¹⁸F]ФЭС

Метод синтеза [¹⁸F]ФЭС¹ основан на классической реакции нуклеофильного радиофторирования с последующим кислотным гидролизом. Радиохимический выход продукта (РХВ) зависит от количества дорогостоящего предшественника, условий и эффективности протекания каждой стадии. В разработанном нами варианте высокий (не менее 95%) РХВ на стадии фторирования достигался с использованием 2 мг предшественника (Nuau isotopes Co) при проведении реакции в безводном ацетонитриле (100 $^{\circ}$ C, 5 мин). Для гидролиза использовали смесь 1N HCl с AcN в соотношении 1/9 (100 $^{\circ}$ C, 5 мин); при этом конверсия составляла не менее 75%. По сравнению с методикой,¹ времена каждой из стадий были сокращены с 10 до 5 мин, а также были исключены длительные процедуры упаривания растворителя перед гидролизом и вакуумирования основного реакционного сосуда на стадии гидролиза. В итоге, предложенная модификация позволила сократить время синтеза и упростить его автоматизацию на модуле TRACERLab FX_N Pro, обеспечивая высокий РХВ на каждой стадии. Для выделения [¹⁸F]ФЭС из реакционной смеси после гидролиза использовалась встроенная в модуль TRACERLab FX_N Pro система ВЭЖХ очистки. В итоге, [¹⁸F]ФЭС был получен с радиохимической чистотой более 99% и РХВ 45-50% (с поправкой на распад), что обеспечивает получение нескольких клинических доз РФП.

¹Romer J. et al. *Nucl Med Biol*, 1999, 26:473-479.

СИНТЕЗ РАДИОФАРМПРЕПАРАТОВ ^{11}C -МЕТИОНИНА И ^{11}C -ХОЛИНА НА МОДУЛЕ СИНТЕЗА ECKERT&ZIEGLER

В.Ф. Прокопьев

ГАУЗ ТО МКМЦ «Медицинский город», victor.prokopjev@ya.ru

Позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) в настоящее время является актуальным методом радионуклидной диагностики, обладающим высокой диагностической ценностью в онкологии, кардиологии, неврологии. Количество видов диагностических услуг напрямую зависит от спектра используемых в клинике радиофармпрепаратов (РФП). Использование наиболее широко применяющегося радиофармпрепарата 18-фтордезоксиглюкоза не позволяет дифференцировать его патологическое и физиологическое накопление в таких органах, как головной мозг, предстательная железа, мочевого пузыря.

Для диагностики опухолей головного мозга методом ПЭТ в настоящее время в России применяют метионин и холин, меченные ^{11}C . По литературным данным, радиофармпрепараты обладают более высокой чувствительностью и разграничением контуров между опухолью и нормальной мозговой тканью. Дополнительным преимуществом использования ^{11}C -Холина является возможность исследования первичных опухолей и метастазов, особенно у пациентов с опухолями предстательной железы (РПЖ), которые не визуализируются с помощью [^{18}F]ФДГ. Помимо этого, ^{11}C -L-Метионин используется для оценки скорости транспорта аминокислот в опухолевую ткань, а ^{11}C -Холин – для оценки пролиферации клеток.

Производство радиофармпрепаратов, в том числе меченных ^{11}C , для проведения исследований методом ПЭТ в ГАУЗ ТО «МКМЦ» осуществляется в Радиологическом центре (РЦ), оснащенный циклотронно-радиохимическим комплексом, состоящего из циклотронного блока и радиохимической лабораторией. Для синтеза ^{11}C -L-Метионина и ^{11}C -Холина, радиохимическая лаборатория оснащена автоматическим модулем синтеза Eckert&Ziegler «Modular-Lab PharmTracer» (E&Z, Германия).

Технологическая схема синтеза ^{11}C -L-Метионина и ^{11}C -Холина является многостадийным процессом, включающим в себя введение радиоактивной метки ^{11}C в метильную группу (синтез ^{11}C -метилиодида), и метилирование прекурсора 2-диметиламиноэтанола, помещенного на картридж (C18 plus или CM plus), позволяет получать ^{11}C -Холин, а использование L-гомоцистеина тиолактона гидрохлорида позволяет получать ^{11}C -L-Метионин. После метилирования, продукт смывают этанолом, водой и соевым раствором NaCl для получения ^{11}C -Холина и раствором Na_2PO_4 в случае получения ^{11}C -L-Метионина. Полученный раствор стерилизуется с помощью фильтра 0,22 мкм в стерилизованные флаконы.

Прибор управляется с помощью программного обеспечения, позволяющего работать, как в автоматическом режиме, так и ручном. Имеется возможность вносить изменения в программу синтеза, что позволяет выполнять не только рутинные, но и исследовательские синтезы РФП.

Внедрение в РЦ данных радиофармпрепаратов позволило существенно расширить спектр проводимых диагностических исследований методом ПЭТ/КТ для жителей Тюменской области и других регионов России.

В будущем планируется, что фасовка проводится с помощью диспенсера

ОПЫТ ЭКСПЛУАТАЦИИ ОТЕЧЕСТВЕННОГО ОБОРУДОВАНИЯ ДЛЯ СИНТЕЗА РАДИОФАРМПРЕПАРАТОВ ДЛЯ ПЭТ.

В.С. Дюбков¹, А.С. Румянцев¹, А.В. Сильченко¹, Г.Г. Шимчук², Гр.Г. Шимчук², Г.А. Пахомов², А.В. Огурцов², Г.А. Авалишвили², Г.Н. Завражных², И.А. Полонский-Буслаев², А.С. Федотов²

¹ФГБУ «ННПЦССХ им. А. Н. Бакулева», г. Москва, petom@mail.ru,
²ООО "НПФ "ПОЗИТОМ-ПРО", Москва, info@positom.com

Лаборатория радиохимии ФГБУ «ННПЦССХ им. А. Н. Бакулева» и НПФ «Позитом-ПРО» с 2004 года вели совместную работу по разработке автоматизированных модулей синтеза РФП для ПЭТ, меченных радионуклидами ¹¹C и ¹⁸F. В результате этой работы были созданы опытные образцы оборудования, позволяющие получать РФП, меченные ¹¹C (¹¹C-метионин, ¹¹C-холин) и ¹⁸F (¹⁸F-фтордезоксиглюкоза), выделение и очистка которых осуществляется методом твердофазной экстракции. С момента создания и отладки данное оборудование эксплуатируется в радиохимической лаборатории ФГБУ «ННПЦССХ им. А.Н. Бакулева» для рутинного производства вышеперечисленных РФП.

В ходе эксплуатации оборудования были получены следующие результаты:

Модуль ¹¹C-метилирования – в работе с 2005 по 2017 год (12 лет). Проведено более 1500 синтезов РФП. Некритических отказов (сбоев оборудования, устранённых по ходу работы оператором) – 12. Критических отказов (сбоев оборудования, повлёкших за собой отказ в обследовании пациентов) – 3. Параметры процессов синтеза РФП: ¹¹C-метионин – время синтеза 13 минут, радиохимический выход 45-50%; ¹¹C-холин – время синтеза 11 минут, радиохимический выход 65-70%. Параметры качества препаратов соответствуют Европейской Фармакопее.

Модуль ¹⁸F-фтордезоксиглюкоза – в работе с 2010 по 2017 год (7 лет). Проведено более тысячи синтезов РФП. Некритических отказов – 7. Критических отказов – 0. Параметры процессов синтеза РФП: время синтеза 21 минута, радиохимический выход 70-75%, параметры качества РФП соответствуют Европейской Фармакопее.

За довольно продолжительное время эксплуатации разработанные модули синтеза зарекомендовали себя как надёжное оборудование для рутинной работы по наработке РФП для ПЭТ и как удобные системы для проведения научно-исследовательских работ, благодаря простой конструкции, возможности экспресс-настройки и дружественного для пользователя языка кода синтеза и мнемосхемы.



На основе накопленного опыта эксплуатации автоматизированных модулей синтеза в радиохимической лаборатории ФГБУ «ННПЦССХ им. А. Н. Бакулева» и появившейся на рынке новой элементной базы НПФ «Позитом-ПРО» разработала новый автоматизированный модуль синтеза для наработки широкого спектра РФП для ПЭТ, меченных ¹⁸F, в частности ¹⁸F-тимидина, технология производства которого проходит отладку в радиохимической лаборатории ФГБУ «ННПЦССХ им. А. Н. Бакулева».

ИЗГОТОВЛЕНИЕ И КОНТРОЛЬ КАЧЕСТВА ^{18}F -L-FДОФА

А.В. Озерская, Е.А. Бадрин, К.В. Белугин, Н.А. Токарев, Н.Г. Чанчикова

ФГБУ ФСНКЦ ФМБА России г. Красноярск, Россия, ozerskaya_av@skc-fmba.ru

В центре Центра ядерной медицины ФГБУ ФСНКЦ ФМБА России с 18 декабря 2014 осуществляются исследования методом ПЭТ с помощью ^{18}F -фтордезоксиглюкозы (ФДГ). В марте 2016 года в Центре ядерной медицины было существенно расширено перечня изготавливаемых РФП. Помимо ФДГ, были внедрены в клиническую практику такие РФП как ^{11}C -метионин (для исследований опухолей головного мозга), ^{18}F -фторхолин (для исследований рака предстательной железы), ^{18}F -натрия фторид (для исследований костной) и ^{13}N -аммония хлорид (для исследования перфузии миокарда).

В настоящий момент в Центре ядерной медицины ФГБУЗ СКЦ ФМБА России проводится организация работы по изготовлению РФП ^{18}F -дигидроксифенилаланина (^{18}F -ДОФА) в качестве диагностического средства для ПЭТ исследований нейроэндокринных и гломусных опухолей, феохромоцитомы, медуллярного рака щитовидной железы и болезни Паркинсона. Изготовление РФП осуществляется в радиохимической лаборатории Циклотронно-радиохимического комплекса, наработка ультракороткоживущих позитрон-излучающих радионуклидов (УКЖР) проводится на циклотроне «Cyclone 18/9 ST» фирмы «IBA» (Бельгия). Синтез препарата осуществляется с помощью двух модулей синтеза «Synthera» фирмы «IBA» (Бельгия). Процесс синтеза ^{18}F -ДОФА основан на методике нуклеофильного замещения с использованием предшественника {(S)-3-(5-Formyl-4-methoxymethoxy-2-nitro-phenyl)-2-(trityl-amino)-propionic acid tertbutyl ester} («ABX», Германия). Синтез включает в себя стадию извлечения [^{18}F]-фторид-иона, с помощью анионообменного картриджа. После этого происходит введение метки [^{18}F] в молекулу предшественника посредством реакции нуклеофильного замещения. Далее, промежуточный продукт подвергается окислению и последующему гидролизу, с целью снятия защитных групп с молекулы предшественника. Завершающей стадией синтеза является очистка раствора с помощью картриджей твердофазной экстракции и последующей корректировкой pH препарата. Полученный продукт стерилизуется с помощью микрофильтрации, пропуская раствор через фильтр с диаметром пор 0,22 мкм в стерилизованные флаконы. Готовая лекарственная форма - раствор для внутривенного введения ^{18}F -ДОФА. Контроль качества выполняется на основании данных, изложенных в рекомендациях компаний «IBA» (Бельгия), «ABX» (Германия) и требований, предъявляемых к препарату ^{18}F -ДОФА содержащихся в XIII Государственной фармакопее и в Европейской Фармакопее:

pH 4,0-5.5

Химические примеси:

Тетрабутиламмония карбонат <0,275 мг/мл

6-фтор-L-ДОФА <1,5 мг/мл

Радиохимическая чистота: >95%

Радионуклидная чистота: 0,511 МэВ

Энантиомерная чистота:

^{18}F -6-фтор-L-ДОФА >98%

^{18}F -6-фтор- F –ДОФА <2%

Остаточные растворители:

Этанол ≤ 15 мг/мл

Ацетонитрил ≤ 0,4 мг/мл

ДМСО ≤ 5.0 мг/мл

Расширение спектра производимых радиофармпрепаратов позволит существенно расширить показания ПЭТ диагностики.

СОВРЕМЕННЫЕ РЕШЕНИЯ ДЛЯ ОРГАНИЗАЦИИ ПРОИЗВОДСТВА ПЭТ-РАДИОФАРМПРЕПАРАТОВ

В.С. Петренко

ООО «ДжуИ Хэлскеа», Москва, Valeriy.Petrenko@ge.com

Развитие метода позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ), использование радиофармпрепаратов (РФП) в онкологических, неврологических и кардиологических исследованиях способствует совершенствованию существующих методов производства и развитие новых технологических решений для специфичных РФП. Уже сегодня осуществляются исследования с препаратами на основе ^{68}Ga , ^{124}I и другими туморотропными радионуклидами. При этом развитие и применение тех или иных радиофармпрепаратов для ПЭТ-исследований ограничивается отсутствием соответствующих технологических решений для производства. Поиск более эффективных и экономичных решений производства радиофармпрепаратов является одной из приоритетных задач ядерной медицины. Организация производства радиофармпрепаратов – высокотехнологичный процесс, который требует тщательного планирования, крупных финансовых вложений, специализированного оборудования, высококвалифицированного персонала, одобрения существующих органов и детальной стратегии реализации.

На сегодняшний день существуют различные модели организации производства РФП от крупномасштабных проектов, подразумевающих научно-исследовательскую работу с твердотельными технологиями, до модульных решений для исследований только с препаратом ^{18}F -фтордезоксиглюкозой (ФДГ). В зависимости от задач центра, типа и вида исследований, а также спектра используемых радиофармпрепаратов подбирается определенное оборудование и разрабатываются уникальные решения для реализации задач производства. Выбор той или иной модели определяет структуру и работу ПЭТ-центра.

В рамках доклада будут раскрыты следующие темы:

- Особенности планирования производства радиофармпрепаратов в зависимости от поставленных задач (собственное производство, дистрибуция, наука)
- Современные технологические решения для дистрибуции ФДГ и модульных центров
- Современные решения для производства специфичных радиофармпрепаратов на основе ^{68}Ga и с использованием твердотельных технологий
- Новые возможности кассетного модуля синтеза FASTlab для синтеза препаратов на основе ^{18}F - и ^{68}Ga
- Новые разработки для компактных лабораторий синтеза
- Современные стандарты оказания сервисной поддержки и обучения

ВЛИЯНИЕ ДОБАВОК ПИРИДИНА НА ЭФФЕКТИВНОСТЬ КАТАЛИЗИРУЕМОГО КОМПЛЕКСАМИ МЕДИ ФТОРИРОВАНИЯ АРИЛПИНАКОЛБОРАТОВ

Д.О. Антуганов¹, М.П. Зыков¹, В.В. Орловская², Р.Н. Красикова²

¹ФГБУ «Северо-Западный Федеральный Медицинский Исследовательский Центр им. В.А. Алмазова», Санкт-Петербург

²ФГБУН «Институт мозга человека им. Н. П. Бехтеревой» РАН, Санкт-Петербург

Введение. Радиофторирование пинаколовых эфиров арилбороновых кислот (ПЭАБК), катализируемое солью меди $\text{Cu}(\text{OTf})_2(\text{py})_4$, показало себя как перспективный способ введения фтора-18 в электрон-обогащенные арены.¹ Катализатор $\text{Cu}(\text{OTf})_2(\text{py})_4$ может быть получен *in situ* из нестабильного трифлата меди с избытком пиридина.² Целью исследования является изучение влияния добавления пиридина на эффективность реакции радиофторирования пинаколового эфира 4-бифенилбороновой кислоты (**I**). Реакцию проводили в «низкоосновных условиях» (минимальное количества основания при получении комплекса $[\text{F}^{18}]$ фторида с криптофиском), что, как было показано, позволяет увеличить эффективность фторирования ПЭАБК.³ Выбор Cs_2CO_3 в качестве основания основан на лучшей растворимости в полярных растворителях, по сравнению с K_2CO_3 .

Методы. К смеси водного Cs_2CO_3 (10 мкл, 160 мкг, 0.49 мкмоль) и раствора $\text{K}_2.2.2$ в ацетонитриле (20 мкл, 270 мкг, 0.72 мкмоль) добавляли 20-40 МБк $[\text{F}^{18}]\text{F}^-$ в 100-300 мкл воды и разбавляли 1.5 мл AcN . Растворители удаляли путем азеотропной отгонки с AcN (2×1 мл) в токе сжатого воздуха. К сухому остатку добавляли $\text{Cu}(\text{OTf})_2(\text{py})_4$ (3.6 мг, 5.3 мкмоль), пинакол **I** (5 мг, 17.9 мкмоль) и пиридин (0-28 мкл; 0-275 мкмоль) в 0.4 мл ДМФА. Фторирование проводили в закрытом флаконе (110°C, 20 мин) без перемешивания. Реакцию останавливали добавлением 1 мл 95% EtOH . Радиохимическую конверсию (РХК) определяли методом радио-ТСХ.

Результаты. Добавление пиридина позволяет существенно увеличить эффективность радиофторирования **I** с максимальным эффектом при отношении $\text{Py}/\text{Cu}(\text{OTf})_2(\text{py})_4$ 30:1 (Табл. 1). По нашему мнению, добавление пиридина может способствовать сольватации медного катализатора и/или комплекса $[\text{F}^{18}]\text{CsF}/\text{K}_2.2.2$. Влияние пиридина подтверждено и для других ПЭАБК: пинаколовых эфиров 2-метоксифенилбороновой кислоты (**II**), 3,4-диметоксифенилбороновой кислоты (**III**) и метил-(S)-2-((ди-трет-бутоксикарбонил)амино)-3-(2-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил-4,5-диметок-сифенил)пропионата **IV**, предшественника для синтеза 4- $[\text{F}^{18}]$ фторфенилаланила - радиотрейсера для диагностики опухолей головного мозга (Табл. 2). Кроме того, эффект добавления пиридина был отмечен и при фторировании ПЭАБК с другими межфазными катализаторами и использовании разных растворителей.

№	Пиридин, мкл	Мольное соотношение $\text{Py}/\text{Cu}(\text{OTf})_2(\text{py})_4$	РХК, %
1	0	-	56±3
2	8	20:1	78±4
3	12	30:1	83±4
4	16	40:1	79±2
5	28	70:1	70±2
6	52	130:1	58±4

Табл. 1. Влияние пиридина на эффективность фторирования **I**

№	ПЭАБК	Пиридин, мкл	РХК, %
1	II	0	23±4
2	II	12	80±2
3	III	0	40±1
4	III	12	64±5
5	IV	0	60±2
6	IV	12	71±4

Табл. 2. Влияние пиридина на фторирование прекурсоров **II-IV**

Выводы: Выходы катализируемой комплексами меди реакции фторирования арилпинаколовых боратов могут быть улучшены при добавлении в реакционную смесь пиридина. Возможность использования этого эффекта в синтезе РФП для ПЭГ изучается. Работа проводилась при поддержке РФФИ, проект № 16-54-12062/16.

[1] M. Tredwell et al., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2014**, 53(30), 7751-7755

[2] B.D. Zlatopolskiy et al., *Chem. Eur. J.*, **2015**, 21(5), 5972-5979

[3] A.V. Mossine et al., *Org. Lett.*, **2015**, 17(23), 5780-5783

СИНТЕЗ ПРОИЗВОДНОГО ВИТАМИНА В6, МЕЧЕННОГО ФТОРОМ-18

Д.Д. Ваулина¹, О.Ф. Кузнецова¹, О.С. Федорова¹, М. Linjing², S.M. Ametamey², R. Schibli²,
Т.Ф. Савельева³, В.И. Малеев³, Ю.Н. Белоконь³, Р.Н. Кراسикова¹

¹Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт мозга человека им. Н.П. Бехтеревой РАН (ИМЧ РАН), г. Санкт-Петербург; ²Center for Radiopharmaceutical Sciences of ETH, PSI and USZ, Zurich, Switzerland; ³Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт элементоорганических соединений им. А.Н. Несмеянова РАН (ИНЭОС РАН), г. Москва; vaulina@ihb.spb.ru

Витамин В6 (пиридоксин) и пиридоксаль-5-фосфат зависимые ферменты играют ключевую роль в метаболизме различных аминокислот. Более того, синтез полиаминов, необходимых для нормального клеточного роста, а также биогенных аминов, таких как гистамин и др. сигнальные транмиттеры, основывается на этих ферментах. Получение меченых фтором-18 аналогов В6 в качестве потенциальных диагностических агентов для изучения процессов онкогенеза² представляет огромный интерес. Меченный фтором-18 6-[¹⁸F]фтор-пиридоксаль, полученный в 80-е годы¹, не нашел дальнейшего применения ввиду сложного метода синтеза (электрофильное фторирование). В настоящей работе впервые предложен синтез производного витамина В6 методом классического нуклеофильного радиофторирования - замещения ацетильной уходящей группы в молекуле предшественника (Рис.1) [¹⁸F]фторидом.

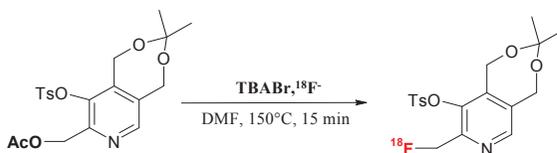


Рис.1. Схема синтеза производного [¹⁸F]В6

№	Масса предшественника, мг	МФК	Условия реакции	Выход (ТСХ) %
1	6.6±0.1	ТВАВr/i-PrOH (6.25 мг/мл)	а) DMF/0.6 мл/150°C/15 мин, б) MeCN/0.6 мл/80°C/15 мин	90.9±3.5 n=5
2	6,6	ТВАСО ₃ (20%) 20 µL/MeCN	MeCN/0.6 мл/80°C/15 мин	52,55 n=1
3	6.1±0.2	К 2.2.2/ MeCN (5 мг/мл)	MeCN/0.6 мл/80°C/10 мин	44.1±2.0 n=2

Условия ТСХ: ацетон/хлороформ/этанол/аммиак = 2/2/2/0.5

Как видно из данных таблицы, в оптимальных условиях (ДМФА, 150°C, 15 мин) и при использовании тетрабутиламмоний бромида (ТВАВr) в качестве межфазного катализатора эффективность радиофторирования достигала 90%. После очистки методом полупрепаративной ВЭЖХ (0.05M NH₄OAc/45% MeCN, XBridge 10*250 мм, 4 мл/мин) [¹⁸F]В6 получен с радиохимическим выходом 22% (EOS) и радиохимической чистотой > 98% при времени синтеза 70 мин. При изучении стабильности [¹⁸F]В6 в плазме был отмечен быстрый метаболизм с потерей метки. На 40 мин исследования доля неизмененного радиотрейсера составляла лишь 43%. Поиск более устойчивого к метаболизму производного В6 является следующим этапом. Работа поддержана грантом 1Z73Z0_152360 швейцарского научного фонда.

[1] M. Diksic, et al. *Int.J. of Rad. Appl. Instr. Part B. Nucl. Med. and Biol.* V. 16 (4) 1989, P. 413-418
[2] S. Mocellin, et al. *J Natl Cancer Inst* (2017) 109 (3): 1-9.

МОДИФИКАЦИЯ АВТОМАТИЧЕСКОГО СИНТЕЗА [¹⁸F]ФТОРМИЗОНИДАЗОЛА НА МОДУЛЕ TRACERLAB FX F-N

Д.О. Антуганов, Д.В. Рыжкова, В.В. Тимофеев, Т.А. Зыкова, Ю.О. Антуганова,
К.Ю. Тимофеева, О.П. Самбуров, М.П. Зыков

ФГБУ «Северо-Западный Федеральный Медицинский Исследовательский Центр им. В. А. Алмазова», Санкт-Петербург

[¹⁸F]Фторомизонидазол ([¹⁸F]ФМИЗО) является наиболее широко используемым РФП для оценки тканевой гипоксии методом ПЭТ. К настоящему времени накоплен мировой опыт применения [¹⁸F]ФМИЗО при мультиформной глиобластоме, немелкоклеточном раке легкого, а также опухолях головы и шеи; для определения продолжительности безрецидивной выживаемости и прогнозирования эффективности радиотерапии у пациентов со злокачественными новообразованиями различных локализаций. Это свидетельствует о клинической востребованности данного РФП.^[1-3]

Метод синтеза [¹⁸F]ФМИЗО путем радиофторирования «защищенного» коммерчески доступного прекурсора (НИТТР) в настоящее время используется практически всеми производителями этого радиотрейсера. В отличие от других методов он крайне удобен для рутинного производства РФП.^[4] Целью данной работы стала модификация процесса автоматического синтеза радиофармпрепарата, для увеличения выхода конечного продукта.

Методика синтеза: Радионуклид [¹⁸F]F⁻ получали на циклотроне «PETtrace 800». Синтез проводили на модуле GE TracerLab Fx F-N. Облученную воду сорбировали на картридже QMA Sep-Pak Light. Далее анион элюировали в реакционный сосуд. Растворитель упаривали в токе гелия и к полученному остатку добавляли 5 мг НИТТР в 1 мл ацетонитрила и нагревали при 100 °С в течение 10 минут. Гидролиз проводили 1.5 М Н₃Р₄ при 90 °С в течение 2 минут. Полученную смесь нейтрализовали и очищали на Alumina N и C18 Environmental. Картриджи промывали 2 мл воды, после чего обращено-фазовый сорбент дополнительно промыли 3 мл воды. Препарат элюировали 15 мл изотонического раствора 0.15 М NaH₂Р₄, содержащим 5% этанола (по объему). Радиохимическая чистота (РХЧ) достигала 100%, содержание хим. примесей и остаточных растворителей было ниже пределов, установленных Европейской фармакопеей (8-е изд.).^[5]

Результаты: В отличие от других методик твердофазной экстракции (ТФЭ), перед улавливанием на картридже C18 реакционную смесь пропускали через оксид алюминия. Это позволило нам избавиться от непрореагировавшего [¹⁸F]F⁻, частично от примеси десметилмизонидазола (ДММ) и достичь радиохимических выходов препарата до 59±4% (n=5) (с поправкой на распад). При обратном порядке очистки (C18 – Alumina) выходы около 50% ниже (согласно литературным и экспериментальными данным), т.к. промывка картриджа от примесей (ДММ и [¹⁸F]F⁻) смывает часть препарата в отходы.

Вывод: Предложен модифицированный метод синтеза [¹⁸F]ФМИЗО. Выход препарата может быть улучшен при модификации ТФЭ. Процедура синтеза может быть адаптирована для других автоматических модулей синтеза.

Литература:

- 1) Eschmann S. M., Paulsen F., Reimold M., et al. // *J. Nucl. Med.*, 2005, vol. 46, no. 2, pp. 253–260.
- 2) Spence A. M., Muzi M., Swanson K. R., et al. // *Clin. Cancer Res.*, 2008, vol. 14, no. 9, pp. 2623–2630.
- 3) Vaupel P., Mayer A. // *Cancer Metastasis Rev.*, 2007, vol. 26, no. 2, pp. 225–239.
- 4) Антуганов Д.О., Рыжкова Д.В., Зыков М. П. // *Радиохимия*, 2015, т. 57, № 6, стр. 531-539.
- 5) European Pharmacopoeia. Strasbourg: Council of Europe. 8th ed. Vol. 1. P. 1058-1060.

МОДИФИКАЦИЯ МОДУЛЯ TRACERLAB FX C PRO ДЛЯ СИНТЕЗА ПРЕПАРАТОВ СОДЕРЖАЩИХ ИЗОТОП ^{11}C

В.В. Тимофеев, Д.О. Антуганов, Т.А. Зыкова, О.П. Самбуров, К.Ю. Тимофеева,
Ю.О. Антуганова, М.П. Зыков

ФГБУ «СЗФМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург

В связи с активным использованием препаратов для ПЭТ широкое распространение получили модули автоматического синтеза. Для синтеза препаратов, содержащих изотоп ^{11}C , компанией GE был разработан модуль Tracelab FX C и его модификация Tracelab FX C Pro. Предлагаемые методики карбоксилирования и метилирования предполагают постоянное изменение порядка соединения клапанов, в зависимости от получаемого препарата [1,2,3]. Целью данной работы было изменение конструкции таким образом, чтобы получить возможность синтеза $[^{11}\text{C}]$ Метионина, $[^{11}\text{C}]$ Холина и Натрия $[^{11}\text{C}]$ ацетата без перекоммутации клапанов.

Эксперимент. Нами предлагается установка дополнительного клапана между молекулярными ситами и ловушкой с Ascarit/Sicapent. Один выход этого клапана соединяется с петлей, для получения газофазного MeI, другой соединяется с реактором. Этот подход позволяет «разделить» модуль на два независимых (кроме точек входа и выхода) блока. Кроме того, вывод одного из клапанов между выходом петли и разъемом для установки картриджа был снабжен внешним выводом.

Результаты. Созданная конфигурация позволяет проводить реакции карбоксилирования и метилирования без необходимости постоянных конструктивных изменений, а так же эффективно использовать Tracerlab FX C Pro как Tracerlab FX MeI, т.е. для получения $[^{11}\text{C}]$ метилйодида для последующего применения в стороннем модуле. В нашей лаборатории для синтеза $[^{11}\text{C}]$ Метионина и $[^{11}\text{C}]$ Холина в связке с Tracerlab FX C Pro применяется Tracerlab FX FE.

На текущей конфигурации модуля были получены следующие препараты:

Препарат	$[^{11}\text{C}]$ Метионин	$[^{11}\text{C}]$ Холин	Натрия $[^{11}\text{C}]$ ацетат
Средний выход*, %	20 ± 4 (n=5)	22 ± 4 (n=5)	10 ± 3 (n=3)

* - с поправкой на распад

В случае применения Tracerlab FX C Pro для получения $[^{11}\text{C}]$ метилйодида эффективность модуля составила:

Препарат	$[^{11}\text{C}]$ Метионин	$[^{11}\text{C}]$ Холин
Средний выход*, %	17 ± 5 (n=5)	20 ± 3 (n=4)

* - с поправкой на распад.

Вывод. Полученные выходы сопоставимы с результатами синтезов на «раздельных» конфигурациях модулей [4]. Таким образом, предложенные изменения показали свою состоятельность и могут применяться в автоматических системах синтеза.

Литература.

- [1] F.Lodi, S.Trespidi, D.Di Pierro et al. // Appl. Radiat. and Isot., 65 (2007) 691–695
- [2] D.Petroni, A.Berton, B.Bettini, P.A.Salvadori//J Radioanal. Nucl Chem (2014) 299:2005–2011
- [3] X.Shao, B.G. Hockley, R. Hoareau et al. // Appl. Radiat. and Isot. 69 (2011) 403–409
- [4] X.Shao, R.Hoareau, A.C.Runkle et al.// J. Label Compd. Radiopharm (2011), 54 819–838

**ФАРМРАЗРАБОТКА И ДОКЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ
РАДИОФАРМПРЕПАРАТОВ**



**PHARMACEUTICAL DEVELOPMENT AND PRECLINICAL TRIALS OF
RADIOPHARMACEUTICALS**

AFFIBODY MOLECULE-BASED PEPTIDE NUCLEIC ACID (PNA)-MEDIATED PRETARGETED RADIONUCLIDE THERAPY OF HER2-EXPRESSING XENOGRAPTS

V. Tolmachev¹, M. Altai¹, K. Westerlund², B. Mitran³, M. Oroujeni¹, M. Konijnenberg⁴,
M. de Jong⁴, A. Orlova³, A. Eriksson-Karlström²

¹ *Department of Immunology, Genetics and Pathology, Uppsala University, Uppsala, Sweden;
vladimir.tolmachev@igp.uu.se*

² *Department of Protein Technology, KTH - Royal Institute of Technology, Stockholm, Sweden;*

³ *Division of Molecular Imaging, Department of Medicinal Chemistry, Uppsala University, Uppsala,
Sweden;*

⁴ *Department of Radiology and Nuclear Medicine, Erasmus MC, Rotterdam, The Netherlands.*

Affibody molecules are small engineered scaffold proteins, which have been successfully applied for radionuclide molecular imaging. However, radionuclide therapy using radiometal-labelled affibody molecules is complicated by high renal re-absorption and strong retention of radiometals in renal proximal tubuli cells. To bypass the kidney uptake, we have developed a pretargeting strategy based on Watson-Crick pairing between two complementary peptide nucleic acids (PNAs). The PNAs were selected because they are non-toxic, non-immunogenic and cannot be degraded by nucleases or peptidases. The primary targeting agent, ZHER2:342-SR-HP1, contains an anti-HER2 ZHER2:342 affibody fused by Sortase A with a 15-mer PNA. The secondary agent HP2 contains a complementary 15-mer PNA conjugated with DOTA for labelling with radiometals.

DOTA-HP2 was labelled with ¹⁷⁷Lu with the specific activity of 24.7 GBq/μmol and radiochemical purity exceeding 98%. Specificity of HER2-binding was demonstrated in vitro using HER2-expressing SKOV-3 ovarian carcinoma and BT-474 breast carcinoma cell lines. In vivo studies were performed using nude BALB/C mice bearing SKOV-3 xenografts. We have shown that the accumulation of ¹⁷⁷Lu-DOTA-HP2 in tumours was dependent on pre-injection of ZHER2:342-SR-HP1. Injected doses of ZHER2:342-SR-HP1, ¹⁷⁷Lu-DOTA-HP2 and a time interval between injections of primary and secondary agents were optimised to provide the highest tumour-to-kidney ratio. At optimal conditions, the absorbed dose to tumour was evaluated to be 1076 mGy/MBq, the dose to kidney 206 mGy/MBq and the dose to blood 4 mGy/MBq. For therapy, the animals (group of 10) were injected with 17 MBq (3.5 μg) ¹⁷⁷Lu-DOTA-HP2 sixteen hours after injection of 100 μg ZHER2:342-SR-HP1. Six cycles of therapy with 7 days interval were performed. The median survival for the pretargeted group (66 d) was significantly longer than survival of mice in control groups treated the PBS (37 d), 16 MBq ¹⁷⁷Lu-HP2 only (32 d) and 100 μg ZHER2:342-SR-HP1 only (37 d).

In conclusion, the affibody-based PNA-mediated therapy improves is feasible and improves survival of mice bearing human HER2-expressing xenografts.

CUBAN EXPERIENCE IN RADIOPHARMACEUTICAL DEVELOPMENT AND PRODUCTION

J. Cruz Arencibia

Centro de Isótopos, Habana, Cuba, jcruz@centis.edu.cu

CENTIS was opened in 1995 with the aim of supplying of radiopharmaceuticals and other radioactive products for the Nuclear Medicine and related applications in the country. In Cuba there are 15 nuclear medicine services equipped mainly with SPECT-CT and double-head gamma cameras and 3 PET-CT. From imported ^{99}Mo was established the production of $^{99\text{m}}\text{Tc}$ generators and in parallel the production of lyophilized kits, covering the most important areas of diagnostic applications. In the field of therapeutic radiopharmaceuticals CENTIS cover the main applications: thyroid cancer with Iodine-131; palliative treatment of metastatic bone pain with Phosphorous-32; treatment of chronic synovitis with radioactive suspension based on Phosphorous-32 and treatment of tumors of neuroendocrine origin with MIBG labeled with ^{131}I . Regarding radiopharmaceutical development CENTIS is working in the final setting up of the technology of the $^{90}\text{Sr}/^{90}\text{Y}$ electrochemical generator. Nowadays were established the best electrochemical parameters to reach ^{90}Y yields between 90 and 95% with extremely low levels of ^{90}Sr and other metallic impurities. This should allow sustainable production of therapeutic radiopharmaceuticals on the basis of ^{90}Y using the potential of biotechnological development in the country. Examples in this direction are the works performed on DOTA-NHS conjugation of hR3 (Nimotuzumab) and anti CD20 conjugated to DTPA-CHX. Both radiopharmaceuticals are ready to start clinical trials taking the opportunity of the new clinical facilities belonging to CENTIS. One of the most relevant field of development is the preclinical research with radioactive substances which includes labeling, pharmacokinetics, biodistribution, toxicokinetics and skin adsorption studies of new drugs and radiopharmaceuticals supporting the Cuban biotechnological and pharmaceutical industries. More than 10 new advanced drugs were evaluated and are currently in the market.

To support the safety of all these applications CENTIS acts as Cuban Designated Institute for Radioactivity Measurements in the frame of the Mutual Recognition Agreement of the *International Committee of Weights and Measures* (CIPM). In this regard our mission is to ensure the metrological quality of the radionuclide activity measurements of radioactive materials, carried out during radioisotope productions and application of nuclear techniques to the national economy, as well as to provide competitive calibration and measurement services in the radioactivity field at national and international levels.

Summarizing CENTIS, the more complex radioactive facility in Cuba, perform several tasks using radioactive substances all focused on the human health field.

РАЗРАБОТКА ВЫСОКОСПЕЦИФИЧЕСКОГО РАДИОХИМИЧЕСКОГО СОЕДИНЕНИЯ ДЛЯ РАДИОНУКЛИДНОЙ ДИАГНОСТИКИ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ С ГИПЕРЭКСПРЕССИЕЙ HER-2/NEU

О.Д. Брагина, В.И. Чернов, М.С. Ларькина, Е.С. Стасюк, М.С. Юсубов, В.С. Скуридин, Р.В. Зельчан, А.А. Медведева, И.Г. Синилкин, М.А. Булдаков

Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр, Томск, Россия, bragina_od@mail.ru

Актуальность: На протяжении двух последних десятилетий особый интерес вызывает изучение поверхностного рецептора Her-2/neu, гиперэкспрессия которого отмечается на поверхности опухолевых клеток при раке молочной железы, легкого, яичников, желудка, простаты и ассоциируется с агрессивным течением заболевания, а также с низкими показателями общей и безрецидивной выживаемости. К сожалению, несмотря на высокую эффективность, существующие методы выявления экспрессии данного молекулярного параметра имеют ряд существенных недостатков, что обуславливает необходимость поиска новых диагностических методов, позволяющих с высокой информативностью и достоверностью выявлять злокачественные образования с гиперэкспрессией Her-2/neu. В последние годы активно развиваются радиоизотопные методы для выявления специфических опухолевых мишеней, при этом в качестве «нацеливающего» модуля выступают антитела.

Цель исследования: создание химически стабильного радиохимического соединения для визуализации клеток с гиперэкспрессией Her-2/neu.

Материалы и методы: В качестве «нацеливающего» модуля использовались рекомбинантные адресные молекулы DARPIn9_29, в качестве «визуализирующего» - технеций-99m. В качестве хелатирующего агента применялся сукцинимид-1-ил 6-(бис(пиридин-2-илметил)амино)гексаноат (DPAH-NHS ester). Исследование проводилось с использованием 2 клеточных линий: аденокарциномы человека с экспрессией (BT-474) и без экспрессии (MCF-7) Her-2/neu. Характеристика специфичности связывания исследуемого комплекса с рецептором Her-2/neu определялась с помощью прямой радиометрии и планарной скинтиграфии.

Результаты исследования: Выход меченого комплекса составил более 91 %, при радиохимической чистоте более 94 %. При проведении визуальной скинтиграфической оценки наибольшая интенсивность накопления изучаемого РФП отмечалась в культуре клеток с гиперэкспрессией поверхностного рецептора Her-2/neu. Результаты прямой радиометрии также продемонстрировали более высокое накопление РФП в клеточной линии аденокарциномы молочной железы человека BT-474 с гиперэкспрессией Her-2/neu по сравнению с контрольной группой.

Заключение: При проведении доклинических испытаний *in vitro* показана высокая стабильность исследуемого соединения, а так же его аккумуляция в группе клеток с гиперэкспрессией Her-2/neu.

**РАЗРАБОТКА И ДОКЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ НОВЫХ
РАДИОФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ, МЕЧЕННЫХ ¹³¹I и ¹⁵³Sm
В АО «НИФХИ ИМ. Л.Я. КАРПОВА»**

В.М. Бойко¹, М.С. Воронцова³, В.Р. Дуфлот¹, В.С. Ермаков¹, Т.А. Кармакова³,
О.Е. Клементьева², Г.Е. Кодина², А.А. Панкратов³, В.М. Петриев³, В.В. Поздеев¹

¹АО «НИФХИ им Л.Я. Карпова», г. Обнинск, Россия, ermakov@karpovipc.ru

²ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, г. Москва, Россия,
klementyeva.olga@gmail.com

³ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, г. Москва, Россия, raisavakub@yandex.ru

В докладе представлены результаты исследовательской деятельности АО «НИФХИ им. Л.Я. Карпова» в области экспериментальных разработок перспективной радиофармацевтической продукции для ядерной медицины.

Сегодня практически во всех развитых странах зарегистрирован и успешно применяется препарат на основе мета-йодбензилгуанидина, меченого йодом-131 («м-Йодбензилгуанидин, ¹³¹I»). Этот РФП используется для борьбы с нейроэндокринными опухолями. Однако в России данный препарат не зарегистрирован и не разрешен к клиническому применению. По инициативе АО «НИФХИ им. Л.Я. Карпова» в ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна успешно завершены доклинические исследования РФП на основе МИБГ, ¹³¹I для радионуклидной терапии ряда злокачественных опухолей. Получено подтверждение безопасности и функциональной пригодности РФП, определены прогностические значения дозовых нагрузок на органы и ткани пациентов, а также значения дозы бета-излучения, подводимого к опухолевому очагу. Подготовлен комплект документов для получения разрешения на проведение клинических исследований.

В АО «НИФХИ им Л.Я. Карпова» синтезирована термочувствительная система, включающая полимерный носитель радионуклида, которая за счет хелатно связанного радиоактивного ¹⁵³Sm оказывает терапевтическое действие на опухоль. Радионуклид не обладает трансляционной подвижностью, что не позволяет бета-эмиттеру сразу после введения или со временем выйти за пределы компактной полимерной фазы и соответствует требованиям, предъявляемым к РФП в брахитерапии. Разработан РФП на основе костного радиоактивного полимерного цемента (полиметилметакрилата), меченого самарием-153, который должен быть эффективным для восстановления опорной способности позвоночника и уменьшения выраженности болевого синдрома. Действие препарата основано на механизме термосенсибилизации опухолевых клеток за счет теплового воздействия экзотермической реакции полимеризации, усиленное локальным излучением достаточной активности для создания радикальной поглощенной дозы в метастатическом очаге.

Разработанные оригинальные отечественные препараты на основе β-излучающего самария-153 в настоящее время проходят стадию доклинических исследований в ФГБУ «НМИРЦ» и ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна. Проведен комплекс доклинических исследований общих и специфических видов токсичности термоколлапсирующего РФП. Препарат не обладает токсичностью, иммунотоксическими, мутагенными и алергизирующими свойствами. РФП на основе полиметилметакрилата с включенным в его состав радионуклидом ¹⁵³Sm также успешно выдержал первую фазу испытаний на острую токсичность и алергизирующие свойства. Установлена хорошая переносимость препарата, отсутствие выраженных симптомов интоксикации и гибели животных.

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ КОМПЛЕКСОВ ^{89}Zr С ДИКАРБОНОВЫМИ КИСЛОТАМИ ДЛЯ ПЭТ-ДИАГНОСТИКИ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ПРОЦЕССОВ И МЕТАБОЛИЧЕСКИХ ПОРАЖЕНИЙ СКЕЛЕТА

А.А. Ларенков, А.Я. Марук, М.В. Жукова, А.С. Краснопёрова

ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, Москва, anton.larenkov@gmail.com

Позитрон-излучающий радионуклид ^{89}Zr , благодаря длительному периоду полураспада ($T_{1/2}=78.42$ часа), находит всё большее применение в ПЭТ-диагностике. Ионные формы циркония обладают высоким сродством к костной ткани. Рядом исследовательских групп, например [1], была продемонстрирована возможность эффективной диагностики воспалений, поражений суставов и даже опухолей с использованием ^{89}Zr -оксалата. При этом после внутривенного введения ^{89}Zr -оксалата в течение первых часов наблюдается высокое накопление активности в кровяном русле, что препятствует высокому контрасту получаемых томограмм. Однако через сутки после введения, активность ^{89}Zr в крови падает, и нуклид распределяется окончательно между патологическими очагами и костной тканью, где прочно удерживается в течение длительного времени.

В своей работе мы решили изучить возможность эффективной визуализации очагов воспалительных процессов и поражений скелета с помощью ^{89}Zr (его комплексов с карбоновыми кислотами) как в течение длительного времени, так и на максимально ранних сроках после введения. Были исследованы комплексы ^{89}Zr с щавелевой, малоновой, янтарной и молочной кислотами. Через 60 минут после внутривенного введения ^{89}Zr -оксалата/-малата/-сукцината/-лактата, его концентрация в кровяном русле составляет около 30-35% от начальной (мышы, кролики). При этом в очагах воспаления и костных мозолях накапливается в среднем 6-8 %/г и 10%/г от введённой дозы (соответственно). В интактной костной ткани количество накопившегося ^{89}Zr как минимум в 2 раза ниже, чем в очагах поражений скелета (костная мозоль). Как и ожидалось, существенной разницы в фармакокинетике ^{89}Zr -оксалата/-малата/-сукцината/-лактата нами обнаружено не было. При этом эффективная визуализация патологий возможна в течение продолжительного времени (10-12 дней), но лишь по прошествии определённого интервала (не менее 5-6, а лучше 24 часов) между введением и ПЭТ-сканированием. Данная ситуация сродни случаю с применением в диагностических целях $^{67/68}\text{Ga}$ -Citrate. И, соответственно, решение для повышения визуализирующей эффективности было таким же, как и в более ранних работах с ^{68}Ga [2] – блокирование связывающей способности трансферрина плазмы крови. Предварительное (или совместное с РФП) внутривенное введение небольших количеств Fe(III)-цитрата позволяет существенно снизить содержание ^{89}Zr в кровяном русле и ускорить его накопление в патологических очагах: через час после введения содержание в крови – 2,5 %/г от введённой дозы, а в переломе и очаге воспаления – 14%/г и 10% соответственно. Данный факт говорит о важной роли трансферрина и, вероятно, других транспортных белков в механизмах биораспределения циркония. Примечательно, что в случае введения ^{89}Zr -оксалата без дополнительных процедур в течение 6-8 дней из организма выводится приблизительно 30% от введённой активности (с поправкой на распад). Оставшаяся же часть прочно удерживается в костной ткани и патологических очагах. При проведении блокирования трансферрина в течение первого часа с мочой экскретируется практически такое же количество от введённой активности (30-40%), и в дальнейшем никакого значимого выведения циркония из организма не наблюдалось.

[1] Ji-Ae Park, Yong Jin Lee, Ji Woong Lee et al. *Mol. Pharmaceutics*, 2016, 13 (7), pp. 2571–2577.

[2] A. Larenkov, M. Zhukova, A. Lunev, A. et al. *Journal of Nuclear Medicine*, 2015. Vol. 56, No. 5 (Suppl 2), p. 14.

РАЗРАБОТКА РАДИОФАРМПРЕПАРАТА НА ОСНОВЕ МЕЧЕННОЙ ТЕХНЕЦИЕМ-99М ПРОИЗВОДНОЙ ГЛЮКОЗЫ ДЛЯ ВИЗУАЛИЗАЦИИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ

В.И. Чернов^{1,2}, Р.В. Зельчан^{1,2}, О.Д. Брагина^{1,2}, А.А. Медведева^{1,2}, И.Г. Синилкин^{1,2},
Е.С. Стасюк², В.С. Скуридин²

¹Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский
медицинский центр, Томск, Россия

²Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего
образования «Национальный исследовательский Томский политехнический университет»,
Томск, Россия
chernov@mimc.ru

Актуальность. Несмотря на широкое распространение методов ядерной медицины, сегодня идет непрерывный поиск новых более специфичных туморотропных радиофармпрепаратов для визуализации опухолевой ткани. Одним из таких препаратов можно считать туморотропный радиофармацевтический препарат («^{99m}Tc-1-Тео-D-глюкоза»).

Цель исследования. Изучить возможность применения нового радиофармпрепарата ^{99m}Tc-1-Тео-D-глюкоза для визуализации опухолевой ткани.

Материалы и методы. На первом этапе изучались особенности накопления радиофармпрепарата в культуре клеток нормальных и злокачественных тканей. Выполнялось инкубирование клеток в буферном растворе с добавлением 25МБк исследуемого радиофармпрепарата в течение 30 минут, центрифугирование и троекратная отмывка. После этого производили измерение радиоактивности осажденных клеток и сканирование пробирок с клетками на гамма-камере. На втором этапе исследование выполнялось на модели опухолевого поражения у мышей. Животным после внутривенного введения радиофармпрепарата выполняли скинтиграфическое исследование на гамма-камере в планарном режиме. Функциональная пригодность препарата также изучалась на группе пациентов с верифицированным раком молочной железы.

Результаты. При измерении радиоактивности клеток после инкубации с радиофармпрепаратом и отмывки оказалось, что аккумуляция исследуемого препарата в злокачественных клетках в 3 раза выше, чем в клетках нормальных тканей. Уровень радиоактивности в злокачественных клетках составил 1.07 ± 0.6 МБк, а в клетках нормальных тканей 0.3 ± 0.15 МБк. Количественно накопление препарата в опухоли было в среднем на 300% выше, чем в симметричном участке. При введении «^{99m}Tc-1-Тео-D-глюкоза» пациентам с диагнозом рак молочной железы было установлено, что исследуемый препарат активно накапливается в первичной опухоли и региональных метастазах.

Выводы. Проведенное исследование продемонстрировало функциональную пригодность нового радиофармпрепарата на основе меченной технецием-99m производной глюкозы для визуализации опухолевой ткани. Представленный препарат может стать новым перспективным диагностическим радиофармпрепаратом для онкологии.

ДОКЛИНИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ТЕРАПЕВТИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ РАДИОФАРМПРЕПАРАТА «СИНОРЕН, ¹⁸⁸Re»

О.Е. Клементьева, М.В. Жукова, А.С. Красноперова, К.Э. Терновская, А.О. Малышева

ФГБУ «Государственный Научный Центр Российской Федерации - Федеральный медицинский биофизический центр имени А.И.Бурназяна» ФМБА России, Москва, kalina188@mail.ru

Введение. Различные формы артрита являются причиной длительного и интенсивного болевого синдрома, сопровождающегося существенным снижением качества жизни пациентов. Одним из методов лечения воспалительных заболеваний суставов является радиосиноэктомия. Этот метод заключается во введении в сустав коллоидных растворов радиофармпрепаратов, принцип терапевтического действия которых основан на воздействии β -частиц на синовиальную оболочку сустава. В данном исследовании доказательной базой послужили данные, полученные с помощью прибора, позволяющего дать количественную оценку спонтанных изменений положения тела животного, отражающих степень испытываемой боли, путем измерения веса, который животное переносит на каждую из задних лап.

Материалы и методы. Исследованный радиофармацевтический препарат представляет собой суспензию на основе коллоидного раствора, меченного рением-188. Препарат с объемной активностью 37 МБк/мл вводили интраартикулярно в объеме 0,05 мл. Для проведения исследования были сформированы три группы крыс. В первую группу вошли интактные животные, во вторую - крысы с моделью острого асептического синовита, не получавшие лечения, а в третью – крысы с синовитом, проходящие лечение с использованием РФП «Синорен, ¹⁸⁸Re». Животные были обследованы на приборе «тест инвалидности» (Panlab Harvard Apparatus), исследования проводились в течение 7 дней, после применения РФП.

Результаты. Данные, полученные в течение 7 дней с помощью прибора «тест инвалидности», позволяют дать точную оценку эффективности положительного терапевтического воздействия радиофармпрепарата для лечения острого асептического синовита у крыс. Для этого был рассчитан «индекс терапевтического действия», отражающий долю участия пораженной конечности в реализации опорной функции.

Полученные результаты наглядно демонстрируют увеличение доли опорной функции пораженной конечности у животных, получавших лечение радиофармпрепаратом от практически полного отказа от пользования лапой до введения РФП до результатов, достоверно не отличающихся от контрольных цифр на седьмые сутки наблюдения. У контрольных животных этот индекс составлял ~0,5 на все сроки наблюдения, у животных, получавших лечение, он изменялся от 0,013 до 0,5. В контрольной группе животных нарушенная функция не восстанавливалась, что демонстрирует изменение индекса терапевтического действия от 0,008 до 0,26.

Выводы. Была получена достоверная оценка терапевтического эффекта РФП для радиосиноэктомии на крысах с модельной патологией острого асептического синовита. Был рассчитан индекс терапевтического действия, позволяющий наглядно проследить за изменением болевого статуса пораженной конечности.

ОЦЕНКА РАДИАЦИОННОЙ БЕЗОПАСНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ РАДИОФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ ДЛЯ ДИАГНОСТИКИ И ТЕРАПИИ

А.С. Лунёв, О.Е. Клементьева, Г.Е. Кодина

ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, Москва,
mr.alekslunev@gmail.com

Соблюдение оптимального соотношения информативности и безопасности является приоритетным при разработке диагностических и терапевтических радиофармпрепаратов (РФП), так как их применение сопряжено с риском развития ряда осложнений, напрямую связанных с ионизирующим излучением радионуклида. Поэтому в процессе разработки, доклинических и клинических испытаний новых диагностических и терапевтических РФП в первую очередь необходимы сведения о создаваемых ими поглощенных и эффективных дозах в опухоли, в органах, тканях и во всем организме. Это важно с точки зрения безопасности их применения.

В докладе будут проанализированы основные тенденции в дозиметрических расчетах, принятых во всем мире, прогнозных значениях поглощенных доз при применении радиофармацевтических препаратов в диагностических и терапевтических целях. Анализ опубликованных материалов и экспериментальных данных, полученных в ФМБЦ им. А.И. Бурназяна, убедительно показывает необходимость дозиметрического контроля и планирования при проведении диагностических и терапевтических процедур с применением радиофармпрепаратов. ФМБЦ им. А.И. Бурназяна занимает лидирующее положение в данной научно-прикладной сфере. В то же время для реализации поставленной задачи необходимо не только совершенствовать методы, которые уже используются (код OLINDA/EXM), но и пытаться комплексно подходить к решению новых проблем. В частности, моделировать всё более сложные системы в программах MCNP и Mercurad 6.0, позволяющие проводить различные симуляции с объектом, внутрь которого инкорпорирован радионуклид с определенной радиоактивностью, моделировать его движение и прогнозировать, к примеру, временные риски облучения окружающих объектов (в частности, людей и лабораторных животных).

Кроме того, из доклада следует необходимость консолидации усилий научных и клинических подразделений ядерной медицины, поскольку для подтверждения теоретических и экспериментальных данных требуется их апробация в реальных клинических условиях.

РАЗРАБОТКА ТЕХНОЛОГИИ ПОЛУЧЕНИЯ РАДИОФАРМПРЕПАРАТА НА ОСНОВЕ 5-ТИО-D-ГЛЮКОЗЫ МЕЧЕННОЙ ТЕХНЕЦИЕМ-99М

Е.А. Ильина, Е.С. Стасюк, В.С. Скуридин, А.С. Рогов, В.Л. Садкин, Е.А. Нестеров

Томский политехнический университет, г. Томск, svs1946@mail.ru

Своевременная диагностика и выявление злокачественных новообразований на ранних стадиях их развития остается одной из актуальнейших проблем современной медицины. Ежегодно в нашей стране растет количество выявляемых онкологических новообразований. В 2015 году эта цифра почти достигла уровня в 600 тысяч случаев. Примерно 60 % регистрируемых пациентов выявляются на последних стадиях заболевания, а это значительно снижает возможность их лечения. Так только за 2015 год смертность от онкологии в России составила более 270 тысяч человек.

Развитие ядерных медицинских технологий в нашей стране существенно отстает от мирового уровня. По экспертным оценкам, потребность населения России в радиофармпрепаратах (РФП) удовлетворяется не более чем на 1–3%. В связи с этим, разработка инновационных радиофармацевтических препаратов для молекулярной визуализации онкообразований является весьма актуальным направлением.

К числу наиболее перспективных РФП для ранней диагностики злокачественных новообразований относятся меченные радиоактивными изотопами производные глюкозы. Это связано с тем, что в клетках опухоли наблюдается повышенный уровень метаболизма глюкозы по сравнению с нормальными клетками, что приводит к увеличенному ее поступлению в раковые клетки и, соответственно, к повышенному накоплению радиоактивности в этих областях.

В настоящее время в России для диагностики злокачественных опухолей и оценки эффективности противоопухолевой терапии используется в основном РФП на основе 2-фтор-2-дезоксид-Д-глюкозы, содержащей позитрон-излучающий радионуклид фтор-18, (^{18}F -ФДГ). Препарат применяется для проведения позитрон-эмиссионной томографии (ПЭТ). Однако несмотря на высокую диагностическую информативность этого метода, его широкое применение ограничено высокой стоимостью обследования, а также отсутствием ПЭТ-центров в большинстве регионов страны.

Основной задачей данной работы стала разработка технологии получения радиофармпрепарата на основе 5-тио-D-глюкозы меченной технецием-99м с высоким радиохимическим выходом и радиохимической чистотой (РХЧ) целевого меченого продукта. Для достижения этих целей был проведен целый ряд исследований, а именно был определен качественный и количественный состав реагентов и условия проведения синтеза 5-тио-D-глюкозы с технецием-99м, а также для увеличения срока годности и мобильной транспортировки была разработана технология изготовления лиофилизированного набора реагентов для получения меченной $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 5-тио-D-глюкозы. Для оценки функциональной пригодности препарата были проведены предварительные медико-биологические испытания препарата «5-тио-D-глюкозы, $^{99\text{m}}\text{Tc}$ ».

Перспективы дальнейшей разработки темы исследования заключаются в наработке опытных партий для проведения доклинических испытаний и микробиологических исследований разработанного радиофармпрепарата «5-тио-D-глюкоза, $^{99\text{m}}\text{Tc}$ ».

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ РАЗРАБОТКА РАДИОФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ КОМПОЗИЦИИ ДЛЯ РАДИОСИНОВЭКТОМИИ

Е.А. Лямцева, Н.А. Таратоненкова, А.О. Малышева, Г.Е. Кодина

ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, Москва, Lena1746364.91@mail.ru

Радиосинонвэктомия используется для целенаправленного, местного лечения воспаленных суставов. Этот метод лучевой терапии заключается во внутрисуставном введении радиофармпрепарата, содержащего радионуклид с высокой энергией бета-излучения. Размер коллоидных частиц препарата должен быть достаточно маленьким, чтобы они могли быть фагоцитированы клетками, но не просачиваться из сустава до момента фагоцитоза, приемлемый размер частиц обычно составляет от 2 до 10 мкм.

Во время фармацевтической разработки использовали подход, при котором коллоид с частицами заданного размера формируется непосредственно в ходе синтеза. В качестве радионуклида был выбран один из наиболее перспективных изотопов для радионуклидной терапии – ^{188}Re , а из возможных вариантов коллоидов – « ^{188}Re -оловянный коллоид». При изучении условий получения активной суспензии на основе ^{188}Re рассмотрено влияние следующих параметров: концентрация олова дихлорида дигидрата, время и температура инкубирования, концентрация хлористоводородной кислоты, присутствие стабилизатора, концентрация носителя, pH суспензии.

Суспензия хорошего качества получается при содержании олова дихлорида дигидрата от 6 до 25 мг. При концентрации 6 мг происходило образование частиц со средним диаметром меньше 1,5 мкм, а при содержании более 24 мг образовывались частицы размером крупнее 10 мкм. Оптимальна концентрация олова дихлорида дигидрата – 20 мг.

Восстановление рения-188 происходит при комнатной температуре в течение 60 минут, так как увеличение температуры приводит к укрупнению частиц. При использовании 1 М HCl получали суспензию с более крупными частицами, при этом частицы достаточно быстро слипались и оседали. Использование 0,1 М HCl позволило получить более устойчивую систему.

В качестве стабилизатора использовали Твин 80, который добавляли при восстановлении рения-188. Именно на этой стадии происходит образование частиц определенного размера. Установлено, что чем больше добавить стабилизатора, тем меньше будет размер образующихся частиц. На основании полученных результатов выбран оптимальный объем 20 % раствора Твина 80 – 10 мкл.

Раствор натрия перрената, ^{188}Re , получаемый из генератора, не содержит носителя. Обычно добавление носителя в реакционную систему приводит к ее стабилизации. Но при мольном соотношении Sn/Re в интервале от 2,5 до 1000 более 80 % образующихся частиц имели диаметр более 10 мкм, поэтому носитель не стали включать в состав радиофармацевтической композиции.

Восстановление рения-188 происходит при низком значении pH (pH 1,4). Такое значение не приемлемо для суспензии, которая будет вводиться в сустав. Для проведения нейтрализации использовался фосфатный буфер. В диапазоне pH от 3 до 6 суспензия сохраняет свое качество и соответствует требованиям, предъявляемым к препаратам для радиосинонвэктомии.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ОЦЕНКА Mn-МЕТОКСИИЗБУТИЛИЗОНИТРИЛА (Mn-МИБИ, “ПЕРФОМАНГА”) ДЛЯ ПЕРФУЗИОННОЙ МРТ МИОКАРДА ПРИ ОФЭКТ — МРТ СОВМЕЩЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЯХ

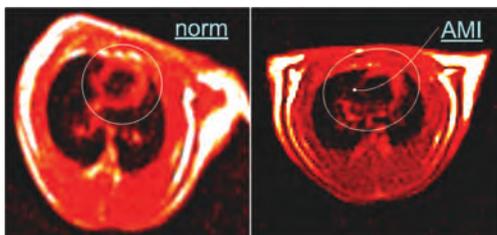
В.Ю.Усов, М.Л.Белянин, В.М.Гуляев, А.И.Безлепкин, Г.Е.Кодина, О.Ю.Бородин, С.А.Афанасьев, Н.Л.Шимановский, В.Д.Филимонов

НИИ кардиологии ТНИИЦ РАН, НИ ТПУ, НИ ММУ им.Н.И.Пирогова, ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Буназяна ФМБА Р оссии, . mritomsk@yandex.ru

Актуальность. Наиболее широко используемым для радионуклидного исследования миокардиального кровотока препаратом – комплексным соединением ^{99m}Tc – является метоксиизобутилизонитрил (МИБИ, “Технетрил” ВО “Изотоп”). Атомный радиус Mn^{2+} меньше, чем у ^{99m}Tc , а константы термодинамической стабильности для комплексов марганца с полиацетатными и изонитрильными соединениями >14 и выше, чем у ^{99m}Tc . Естественно предполагать использование комплексонов Mn с изонитрилами в качестве парамагнитных контрастных препаратов для визуализации миокарда при ОФЭКТ-МРТ совмещенных исследованиях. Мы попытались оценить при МРТ накопление МИБИ в миокарде у крыс в норме и при экспериментальном инфаркте.

Материал и методы. Комплекс Mn с МИБИ был получен в один этап из карбоната или оксида марганца(II) и гидроксида метоксиизобутилизонитрила, с выходом в итоге 0,5M раствора Mn-МИБИ, при pH= 6,3. Mn-МИБИ вводился внутривенно медленно, из расчета 0,05 мл 0,5M р-ра на кг массы. В исследование включено 12 контрольных белых крыс и 14 (все самцы) — с предварительно смоделированным инфарктированием передней стенки сердца. Сканирование в T1-взв. спин-эхо выполнено до и спустя 8-10 мин после введения Mn-МИБИ, при TR = 500 мс и TE = 15 мс, срез 2-2,5 мм, в матрицу 256x256, поле сканирования 200 x 200 мм. Оценивались визуальные изменения картины T1-взв. МРТ, и индекс усиления T1-взв спин-эхо МРТ: $\text{ИУ} = (\text{Инт. T1-взв. МРТ})_{\text{Mn-МИБИ}} / (\text{Инт. T1-взв. МРТ})_{\text{Исходн}}$.

Результаты и обсуждение. Визуально отмечалось усиление интенсивности T1-взвешенного спин-эхо изображения МРТ в области миокарда левого желудочка, в одинаковой степени по всем отделам (2,5 раза и более, в области перегородки — в 1,8-1,9 раза) и визуально меньше — в области правого желудочка.



У животных с инфарктом миокарда усиление в области инфаркта визуально было незначительным; ИУ для инфарктированных отделов $1,19 \pm 0,08$, в неповрежденной боковой стенке ИУ = $2,65 \pm 0,14$, в неповрежденной передней - ИУ = $2,28 \pm 0,17$.

Вывод. Комплекс Mn-МИБИ обеспечивает интенсивное усиление изображения миокарда при МРТ в T1-взв. спин-эхо режиме и позволяет визуализировать нарушения кровоснабжения сердечной мышцы в эксперименте. Предполагается использовать и другие комплексоны ^{99m}Tc как основу для аналогичных комплексов Mn, если стабильность и R1-релаксивность окажутся достаточными для парамагнитного контрастирования.

НЕИНВАЗИВНАЯ ДОКЛИНИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ТЕРАПЕВТИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ ¹⁸⁸Re-МЕЧЕННЫХ МИКРОСФЕР АЛЬБУМИНА

К.Э. Терновская, А.С. Красноперова, К.А. Лунёва, А.С. Лунёв, О.Е. Клементьева

ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, Москва, mr.alekslunev@gmail.com

Введение. Одним из альтернативных способов локального лучевого воздействия на гепатоцеллюлярную карциному (ГЦК) является радиоэмболизация – регионарная внутриартериальная терапия радиоактивными изотопами, носителями которых, к примеру, могут быть микросферы, выполненные из стекла или полимеров, либо масляное рентгеноконтрастное вещество липиодол.

Материалы и методы. Объектом исследования являлся радиофармацевтический препарат (РФП) с рением-188 на основе микросфер альбумина человека размером 20-40 мкм (разработан в МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ НМИРЦ Минздрава России; образцы РФП предоставлены ФГУП ФЦПР ФМБА России). Материалом исследования являлись лабораторные крысы линии Sprague Dawley массой 200±20 г с ортотопически привитой гепатоцеллюлярной карциномой N1-S1 (6·10⁶ клеток в 0,15 мл среды DMEM). Методом исследования являлся неинвазивный способ ультразвуковой визуализации с помощью системы AcuVista Grace, позволяющий отслеживать динамику роста опухоли у большого количества животных при жизни. При обнаружении экзогенно визуализируемого очага крысам через катетер в печёночную артерию вводили ¹⁸⁸Re-меченные микросферы альбумина активностью 220 МБк/кг для оценки терапевтического действия – замедления динамики роста опухоли с помощью УЗИ путем расчета объема опухолевого очага.

Результаты. Привитая ГЦК активно росла и увеличивалась в объеме в течение 14 суток до введения РФП, достигая объема 45±8 мм³. После введения крысам ¹⁸⁸Re-меченных микросфер альбумина в течение первых 14 суток достоверно наблюдали замедление роста опухоли (56±11 мм³ против 68±11 мм³ у контрольных животных), а затем в последующие 45 суток полное торможение роста ГЦК (62±13 мм³ против 89±16 мм³ у контрольных животных).

Выводы. Введение ¹⁸⁸Re-меченных микросфер альбумина оказывает достоверно подтвержденный методом УЗИ терапевтический эффект – торможение опухолевого роста.

ДОКЛИНИЧЕСКОЕ ИЗУЧЕНИЕ НОВОГО РАДИОФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО ПРЕПАРАТА ДЛЯ ДИАГНОСТИКИ МЕЛАНОМЫ

О.Е. Клементьева, А.Б. Брускин, В.Б. Бубенщиков, М.Г. Рахимов, А.Я. Марук, А.С. Лунев, Д.Н. Туманова, К.А. Лунева, М.Г. Гезина, Г.Е. Кодина

ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна; Москва, raphar@mail.ru

Одним из наиболее распространенных онкологических заболеваний является меланома (рак кожи) – злокачественная опухоль кожи, возникающая из клеток, продуцирующих меланин. С каждым годом увеличивается количество новых случаев заболевания раком кожи, при этом меланома отличается быстрым метастазированием, резистентностью к химиотерапии и высокой смертностью. Ранняя диагностика и срочное начало лечения позволяют достичь положительных результатов терапии. Поэтому создание препаратов для радионуклидного обнаружения меланомы и её метастазов на ранних стадиях представляется актуальной задачей.

Целью данной работы являются доклинические исследования инновационного радиофармацевтического препарата «Меланоскан, ^{99m}Tc » на основе пептидного аналога альфа-меланоцит-стимулирующего гормона, тропного к сверхэкспрессирующим при злокачественном росте меланокортиновым рецепторам 1-го типа, для диагностики меланомы методом однофотонной эмиссионной компьютерной томографии.

В ходе работы были найдены и оптимизированы условия синтеза и мечения пептидного аналога альфа-меланоцит-стимулирующего гормона, разработан состав лиофилизата для приготовления радиофармацевтического препарата, проведены доклинические исследования функциональной пригодности, фармакокинетики и безопасности радиофармацевтического препарата.

Как показали исследования механизма действия РФП «Меланоскан, ^{99m}Tc », выполненные *in vitro* на клетках меланомы B16F0, признанной в мировой практике исследования проблем меланомы «золотым стандартом» доклинических исследований, накопление радиофармацевтического препарата в клетках меланомы происходит по рецепторному механизму. Через час после начала инкубирования в клетках аккумулируется до 6,0 % от внесенного в инкубационную среду препарата, причем интернализированная фракция составляет более 90 %. Исследования функциональной пригодности с использованием животных с экспериментальной моделью пигментированной меланомы показали, что накопление РФП в имплантированных опухолевых очагах превышает накопление в мышечной ткани в 6 - 7 раз в первые часы введения РФП, а в крови в 2 раза. По данным о распределении изученного радиофармпрепарата в организме животных были определены периоды его эффективного полувыведения из различных органов и тканей. Для большинства органов и тканей, включая опухолевый очаг, он не превышает трех часов. Столь непродолжительный период нахождения радиофармацевтического препарата в организме гарантирует незначительные дозовые нагрузки на пациента при клиническом применении РФП.

Исследования острой и хронической токсичности препарата при внутривенном введении показали его хорошую переносимость, отсутствие признаков интоксикации и негативного воздействия на основные жизненные функции лабораторных животных.

Полученные данные говорят о перспективности клинических исследований РФП «Меланоскан, ^{99m}Tc ».

КОНТРОЛЬ КАЧЕСТВА РАДИОФАРМПРЕПАРАТОВ



QUALITY CONTROL OF RADIOPHARMACEUTICALS

**QUALITY ASSURANCE AND QUALITY CONTROL – AN INTRODUCTION TO VALIDATION
AND VERIFICATION OF ANALYTICAL METHODS IN THE EU**

K. Lofthus

Oncoinvent AS, Oslo, Norway, Lofthus@oncoinvent.com

In the EU the competent authorities expect that analytical methods for Quality Control of Radiopharmaceutical products are in place to control the quality of the end product, and that they are validated. The ICH Q2 Guideline “Validation of Analytical Procedures” described the typical characteristics that should be considered.

This presentation will give a basic description of validation and verification of an analytical method in accordance with the current expectations in the EU.

РАДИОХИМИЧЕСКАЯ ЧИСТОТА ПРЕПАРАТОВ С ^{68}Ga В ФАРМАКОПЕЕ И В РЕАЛЬНОЙ ЖИЗНИ: ПРОСТЫЕ РЕШЕНИЯ СЛОЖНЫХ ЗАДАЧ

А.А. Ларенков

ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, Москва, anton.larenkov@gmail.com

Использование быстрых и при этом максимально информативных методов определения радиохимической чистоты РФП на основе ^{68}Ga -БХА-конъюгированных пептидов (например, ^{68}Ga -DOTA-TOC/-TATE, NODAGA-RGD) и аналогичных (в частности, DOTA-PSMA-617) является крайне важной частью контроля качества данных РФП в рутинной клинической практике. Также немаловажным фактором является использование подобных методов (позволяющих быстро и эффективно контролировать содержание каждой радиохимической формы ^{68}Ga в препарате) в процессе фармацевтической разработки новых РФП. Амфотерная природа галлия вместе с его радиофармацевтической химией обуславливают две основные радиохимические примеси в РФП: гидролизованный ^{68}Ga (коллоид) и несвязанные ионные формы ^{68}Ga (^{68}Ga -свободный). Содержание каждой из этих примесей, в соответствии с фармакопейными стандартами, строго нормируется. В Европейской фармакопее (ЕФ) нет метода, позволяющего одновременно разделить все химические формы ^{68}Ga , присутствующие в РФП. При этом, как в самой ЕФ, так и в подавляющем количестве научных публикаций, «навязывается» использование ВЭЖХ при контроле качества ^{68}Ga -РФП. Помимо того, что ВЭЖХ является более сложным в аппаратурном исполнении методом по сравнению с ТСХ, сам по себе метод ВЭЖХ не является достаточным для полноценного контроля качества ^{68}Ga -РФП (коллоидная форма ^{68}Ga и даже, в некоторых случаях, ионные формы ^{68}Ga достоверно не определяются). Так стоит ли безропотно соглашаться с требованиями ЕФ, усложнять процесс контроля качества, и забывать о простом и в ряде случаев более информативном методе ТСХ?!

В ФМБЦ им. А.И. Бурназяна были разработаны и нашли применение несколько методов ТСХ с использованием полосок iTLC, позволяющих за максимально короткий срок (4-7 мин) достоверно определять содержание каждой радиохимической формы ^{68}Ga (ионные формы, коллоид и целевой комплекс) в БХА-конъюгированных РФП на его основе.

Первым из разработанных методов был прочно вошедший в процесс разработки и контроля качества ^{68}Ga -РФП метод на полосках iTLC-SG с использованием в качестве элюента всем привычной трифторуксусной кислоты в концентрации 3-5 об. %. Метод позволяет определить отдельно каждую из необходимых радиохимических форм галлия с разделением пиков не менее чем на 4 σ . При этом для ^{68}Ga -коллоида $R_f = 0.0-0.1$, для ^{68}Ga -конъюгированных пептидов $R_f 0.5-0.6$, для ионных форм ^{68}Ga $R_f = 0.9-1.0$.

Метод достаточно быстрый: для хроматографирования полоски длиной 750 мм по разработанному методу требуется 4-6 минут против 18-20 мин по фармакопейному методу. Метод был апробирован на различных соединениях (включая ^{68}Ga -DOTA-TOC, ^{68}Ga -DOTA-TATE, ^{68}Ga -NODAGA-RGD₂, ^{68}Ga -DOTA-RGD, ^{68}Ga -DOTA-PSMA и др.) и валидирован.

Однако, как выяснилось позднее, метод имеет один существенный недостаток: адекватное хроматографическое разделение отсутствует в тех случаях, когда БХА, входящий в состав РФП, имеет ациклическую природу (DATA, HBED-CC, DTPA и др.).

Данный нюанс был решён в разработанных впоследствии методах, в основе которых лежит также использование полосок iTLS (-SG и -SA) и водных растворов трифторуксусной кислоты с метанолом или ацетонитрилом. Главным принципом этих методов является то, что первоначально по ходу движения элюента по полоске распределяются характерные для всех ^{68}Ga -БХА-конъюгированных-РФП радиохимические примеси (^{68}Ga -коллоид с $R_f = 0.0-0.1$, ионные формы с ^{68}Ga $R_f = 0.5-0.6$), а целевой комплекс ^{68}Ga , уже независимо от природы БХА и пептидного фрагмента движется с фронтом элюента ($R_f = 0.9-1.0$). Методы также были апробированы на различных соединениях (включая ^{68}Ga -DTPA-TOC, ^{68}Ga -DATA-TOC и др.) и валидированы.

РАЗРАБОТКА МЕТОДИК КОНТРОЛЯ КАЧЕСТВА ПРЕПАРАТА $^{223}\text{RaCl}_2$

Р.А. Кузнецов, П.С. Буткалюк, И.Л. Буткалюк, А.С. Куприянов

АО ГНЦ НИИАР, г. Димитровград, orip@niiar.ru

Препарат $^{223}\text{RaCl}_2$ показал хорошую эффективность для паллиативной терапии костных метастазов рака предстательной железы. Основным способом получения ^{223}Ra является его периодическое генерирование из долгоживущего материнского радионуклида ^{227}Ac , который, в свою очередь, можно получить, облучая ^{226}Ra нейтронами. В настоящее время в АО "ГНЦ НИИАР" проводятся эксперименты, связанные с получением опытных образцов препарата $^{223}\text{RaCl}_2$ и определением их характеристик.

Отделение ^{223}Ra от ^{227}Ac и ^{227}Th проводится в две стадии. На первой используется сорбция ^{227}Ac и ^{227}Th на сорбенте Ln-Resin из 0,015 М HCl. На второй стадии радий сорбируется из раствора, содержащего ЭДТА, на катионообменной смоле BioRad AG-50x8. В этих условиях следы актиния и тория образуют прочные комплексы и не сорбируются катионитом. Элюирование радия осуществляется 8 М HNO_3 . Для перевода нитрата радия в хлорид используется упаривание с последующим растворением сухого остатка в 0,05 М HCl.

В качестве контролируемых параметров при паспортизации препарата были выбраны следующие: объемная активность ^{223}Ra , содержание радиоактивных и нерадиоактивных примесей, состав и концентрация растворителя. Измерение объемной активности ^{223}Ra проводится параллельно методами гамма- и альфа-спектрометрии. Для определения концентрации нерадиоактивных примесей Ba, Ca, Fe, Cr, Ni, Pb используется метод атомно-эмиссионной спектрометрии. Данный набор примесей был выбран исходя из возможных загрязнителей, которые могли попасть в препарат $^{227}\text{Ac}(\text{NO}_3)_3$ при переработке облученных радиевых мишеней. Для контроля концентрации растворителя используется метод потенциометрического титрования исходного раствора соляной кислоты для растворения препаратов.

Все радиоактивные примеси, которые могут попасть в препарат ^{223}Ra , можно разделить на две группы. Первую группу составляют бета- и гамма-излучающие примеси, которые присутствуют в следовых количествах в препарате $^{227}\text{Ac}(\text{NO}_3)_3$, а именно ^{59}Fe , ^{51}Cr , ^{60}Co . Их содержание определяется методом гамма-спектрометрии. Во вторую группу попадают долгоживущие альфа-излучающие радионуклиды ^{227}Ac и ^{226}Ra . Прямое определение следовых количеств ^{227}Ac по собственному альфа-излучению невозможно при его активности менее 1% от активности ^{223}Ra . Выход альфа-излучения при распаде ^{227}Ac составляет лишь 1,38 % и его пик в спектре лежит на подложке от ^{223}Ra . Измерению активности ^{227}Ac по бета-излучению мешают дочерние продукты распада ^{223}Ra , а именно, ^{211}Pb и ^{211}Bi . В связи с этим проводится предварительное выделение ^{227}Ac из aliquоты препарата методом катионообменной хроматографии в присутствии ЭДТА. При этом достигнутый предел обнаружения ^{227}Ac составляет $10^{-6} \div 10^{-5}$ % от активности ^{223}Ra . Для определения содержания ^{226}Ra можно использовать метод альфа-спектрометрии, который дает предел обнаружения $\sim 0,01$ %. Альтернативные методы контроля содержания ^{226}Ra включают в себя измерение отложенных проб, после выдержки в течение 3 месяцев, для распада ^{223}Ra и определение ^{226}Ra в исходном препарате $^{227}\text{Ac}(\text{NO}_3)_3$ до накопления ^{223}Ra .

ОБОРУДОВАНИЕ ДЛЯ ОСОБО БЫСТРОГО АНАЛИЗА МЕТАЛЛОВ ДЛЯ ТЕХНОЛОГИЧЕСКОГО КОНТРОЛЯ И ПАСПОРТИЗАЦИИ В ПРОИЗВОДСТВЕ РАДИОФАРМПРЕПАРАТОВ

М.И. Мельник

ООО «Энерголаб», Москва, M.Melnik@energolab.com

Одной из важных составляющих аналитического контроля при производстве радиофармпрепаратов является анализ на содержания металлов (тяжелых и токсичных, технологических примесей). Применяемые методы и оборудование должны обладать высокой чувствительностью, отличными аналитическими и метрологическими показателями. А также иметь высокую скорость анализа и низкое потребление пробы, чтобы снизить радиационную нагрузку на персонал и оборудование и сэкономить ценный продукт.

Новый Agilent 5110 ИСП-ОЭС с синхронизированным (одновременным) двойным обзором плазмы обладает высокой чувствительностью и производительностью, лучшими аналитическими и метрологическими характеристиками среди аналогов. Agilent 5110 оснащен новейшими системами, значительно увеличивающими скорость анализа без ущерба чувствительности и точности измерений. Новые полностью интегрированные системы оптимизации потоков AVS 6/7 позволяют дополнительно в 2-4 раза поднять скорость анализа, значительно снизить объем пробы, повысить эффективность промывки систем ввода пробы и снизить объем промывных растворов. AVS 6/7 позволяют почти в 2 раза увеличить время считывания, что дополнительно повышает чувствительность и точность анализа. ПО ICP Expert нового поколения позволяет проводить скрининг и полуколичественный анализ проб любого типа и за 15 сек получать данные по примерному содержанию всех элементов. Спектрометр оснащен уникальной системой автодиагностики-автонастройки, которая значительно увеличивает срок бесперебойной работы оборудования.

Спектрометры Agilent 7900 и 7800 самые высокочувствительные, точные и высокопроизводительные одноквадрупольные масс-спектрометры с индуктивно-связанной плазмой. Спектрометры оснащены системами, которые позволяют значительно расширить их возможности, увеличить скорость и точность анализа. Системы для ввода высокосолевых проб (HMI) позволяют работать с растворами до 250 г/л общей засоленности, что сокращает и облегчает процесс пробоподготовки при анализе технологических проб, устраняют источник случайной погрешности - человеческий фактор при подготовке растворов к анализу. Система нового поколения ORS-4 в режиме с гелием значительно улучшает достоверность анализа, устраняет основные проблемы при анализе сложных проб и проб неизвестного состава. Низкопоточковая система ввода проб значительно сокращает объем анализируемых образцов, до 100-150 мкл. А новая система ISIS-3 позволяет эффективно использовать пробу, оптимизировать промывку и одновременно вводить раствор внутреннего стандарта для увеличения точности и воспроизводимости анализа.

Новейший тандемный Agilent 8900 ИСП-МС позволяет решать уникальные задачи и устранять практически любые интерференции, в том числе изобарные, с использованием коллизионного и реакционного режимов с различными газами (He, O², NH₃, H₂, CH₃F и др.). Спектрометр обладает высочайшей чувствительностью, например, позволяет анализировать ¹²⁹I, ⁹⁰Sr и ¹³⁷Cs на уровне ppt (нг/л) при этом устранять интерференции от изобарных ионов ¹²⁹Xe, ⁹⁰Zr и ¹³⁷Ba.

ОТЕЧЕСТВЕННЫЕ РАДИАЦИОННО-ТЕХНОЛОГИЧЕСКИЕ РЕШЕНИЯ ДЛЯ НУЖД ЯДЕРНОЙ МЕДИЦИНЫ

И.С. Коновалов

ООО "НТЦ Амплитуда", Зеленоград, i.konovlov@amplituda.ru

В настоящее время в России, интенсивно развиваются различные области деятельности, связанные с обращением с источниками ионизирующих излучений, начиная от производства изотопов и радиофармпрепаратов и заканчивая медицинским применением. Длительный период времени, с конца 80-х годов прошлого века, до второй половины 2000-х отечественное радиационно-защитное оборудование практически не развивалось. В этом сегменте мы очень сильно отстали от зарубежных партнеров. Начиная с 2008 года компания ООО «НТЦ Амплитуда» начала работы по созданию современных отечественных образцов радиационно-защитного оборудования.

В докладе очерчен широкий спектр технологических решений, разработанных на сегодняшний момент отечественной компанией ООО «НТЦ Амплитуда».

Показаны решения для производства изотопов и источников ионизирующих излучений: вытяжные герметичные радиохимические боксы с модульной стальной защитой по ГОСТ 28164-89, вытяжные боксы с модульной свинцовой защитой серии ШВР-200, шпаговые и копирующие манипуляторы.

Технологическое оборудование для производства РФП помимо «горячих» боксов для размещения оборудования и оснащенных манипуляторами представлено также автоматическими фасовщиками и прибором для капсулирования I-131 «АрхиМед».

В докладе также представлены комплексные решения на основе отечественных разработок для медицинских учреждений, использующих открытые источники ионизирующих излучений.

МЕТОДЫ ПОВЫШЕНИЯ ДОСТОВЕРНОСТИ ИЗМЕРЕНИЙ АКТИВНОСТИ РФП

С.В. Коростин

ООО "НТЦ Амплитуда", Зеленоград, s.korostin@amplituda.ru

Предельно допустимая относительная погрешность измерений активности РФП при диагностике и терапии в ЛПУ регламентируется Федеральным законом 102-ФЗ «Об обеспечении единства измерений» и приказом Минздрава РФ Приказом №81н на уровне $\pm 10\%$. Кроме того, согласно этим законодательно-нормативным актам, должна быть обеспечена прослеживаемость этих измерений, т.е. должна быть установлена и документально подтверждена их связь с Государственным первичным эталоном активности радионуклидов ГЭТ 6-95 посредством сличений, поверок или калибровок. Эти условия могут быть выполнены либо поверками в рамках поверочной схемы по ГОСТ 8.033-16, либо калибровками с применением аттестованных эталонов. Для этого необходимо, чтобы в Российской Федерации функционировал парк рабочих эталонов 1-го и 2-го разрядов в аккредитованных на право поверки/калибровки организациях и были соответствующие методики.

В настоящее время изготовлены и в шести организациях аттестованы на базе радиометров РИС-А1Э «Дозкалибратор» рабочие эталоны 2 разряда (ФБУ «Нижегородский ЦСМ», ФБУ «ЦСМ Московской области», ФБУ «ЦСМ в Республике Башкортостан», ФБУ «Самарский ЦСМ», ФБУ «Уралтест», НИЦ «Курчатовский институт») и в двух организациях - рабочие эталоны 1 разряда (ФГУП «ВНИИМ им.Д.И.Менделеева и ООО «НТЦ Амплитуда»), которые обеспечивают вышеуказанные требования для измерений активности РФП радиометрами на базе ионизационных камер колодецевого типа (дозкалибраторами)

Методическое обеспечение измерений активности РФП в настоящее время включает в себя методики поверки и калибровки, которые реализуют как прямой, так и косвенный методы измерений.

Прямой метод заключается в сличениях поверяемого/калибруемого дозкалибратора с эталоном, а косвенный основывается на измерении активности аликвоты РФП компарированием с эталонным источником, поверенным в соответствии с Государственной поверочной схемой по ГОСТ 8.033-16.

До недавнего времени основным методом являлся косвенный, точность которого не могла быть проконтролирована независимыми методами. Сравнение результатов измерений обоими методами повышает достоверность результатов измерений.

В настоящее время в сотрудничестве с ВНИИМ им.Д.И.Менделеева (хранителем Государственного первичного эталона активности радионуклидов) прямой метод с прослеживаемостью до рабочих (размещаемых в ЛПУ) дозкалибраторов реализован для следующих радионуклидов: I-123, I-131, Ga-67, Sm-153, Sr-89, Tc-99m, F-18. По последним двум нуклидам ВНИИМ участвовал в ключевых сличениях под эгидой Международного бюро мер и весов в числе 14 национальных метрологических институтов по Tc-99m и 10 институтов - по F-18, что существенно повышает достоверность соответствующих измерений.

В докладе представлены результаты измерений и параметры точности прямого и косвенных методов и проведено их сравнение.

ОБЕСПЕЧЕНИЕ ЕДИНСТВА ИЗМЕРЕНИЙ АКТИВНОСТИ РАДИОФАРМПРЕПАРАТОВ

И.В. Алексеев¹, А.В. Заневский¹, Г.В. Жуков¹, С.В. Сэпман¹, С.Г. Трофимчук¹,
С.В. Коростин², С.В. Лазаренко³

¹*ВНИИМ им. Д.И. Менделеева, Санкт-Петербург, i.v.alekseev@vniim.ru*

²*ООО НТЦ «Амплитуда», Москва*

³*РНПЦ Онкологии и медицинской радиологии, Республика Беларусь, Минский р-н*

Российское законодательство относит измерение активности радиофармпрепаратов к области государственного обеспечения единства измерений. Это означает, что прослеживаемость к первичному государственному эталону активности радионуклидов измерений и калибровок должна быть обеспечена в соответствии с установленными процедурами поверки и калибровки средств измерений активности. Государственный первичный эталон активности радионуклидов разработан, создан и хранится в государственном метрологическом центре ФГУП ВНИИМ им. Менделеева.

На международном уровне единство измерений в этой области поддерживается в соответствии с международным соглашением о взаимном признании измерительных эталонов и сертификатов калибровки и измерений. В соответствии с этим соглашением, измерительные и калибровочные возможности государственного первичного эталона подтверждаются в результате проведения сличений эталонов по процедуре, утверждаемой Международным Комитетом по Мерам и Весам. Наибольшее количество международных сличений по активности радионуклидов проводится с применением инструментов SIR (International Reference System), созданных на основе ионизационных камер, находящихся в Международном Бюро Мер и Весов в Париже. Проведение сличений по активности короткоживущих радионуклидов с использованием инструментов SIR, находящихся в Париже, в связи с логистическими проблемами, доступно только для нескольких метрологических институтов, находящихся в странах западной Европы. Для решения этой проблемы Международным Бюро Мер и Весов была создана установка SIRT1 (SIR Transfer Instrument), которая может быть доставлена в удаленный метрологический институт и обеспечить сличения национального эталона с международной системой SIR, без пересылки короткоживущих радионуклидов в парижскую лабораторию Международного Бюро Мер и Весов.

С целью обеспечения единства измерений в области активности радионуклидов в важнейших радиофармпрепаратах ВНИИМ им. Д.И. Менделеева, как держатель государственного первичного эталона активности радионуклидов, принял участие в международных ключевых сличениях по активности изотопов ^{99m}Tc и ¹⁸F в радиофармпрепаратах. В 2014м году перемещаемый прибор SIRT1 был доставлен во ВНИИМ и были проведены сличения с установкой, реализующей метод абсолютного 4π-γ счета, из состава государственного первичного эталона. Сличения были проведены успешно и ВНИИМ им. Д.И. Менделеева подтвердил свои измерительные возможности в этой области.

В настоящее время, с целью обеспечения прослеживаемости результатов калибровок и измерений в области активности короткоживущих радионуклидов в радиофармпрепаратах, под эгидой региональной метрологической организации СООМЕТ, ВНИИМ им. Д.И. Менделеева начал проводить сличения ионизационных камер (дозкалибраторов) с участием организаций-производителей дозкалибраторов, медицинских учреждений и национальных метрологических институтов стран-участников организации СООМЕТ. В ходе этого проекта, кроме абсолютных измерений активности радионуклидов ¹⁸F и ^{99m}Tc в радиофармпрепаратах методом абсолютного 4π-γ счета были проведены измерения активности радионуклидов ¹⁵³Sm и ¹³¹I, в том числе методом совпадений и методом двойных-тройных совпадений методом жидкого сцинтиллятора.

КОМПЛЕКС АНАЛИТИЧЕСКОГО ОБОРУДОВАНИЯ ДЛЯ КОНТРОЛЯ КАЧЕСТВА РФП

Я.А. Обручникова

ГК «Фармконтракт», y.obruchnikova@phct.ru

Вещества, в состав которых с диагностической или терапевтической целью введен радионуклид, называют радионуклидными фармацевтическими препаратами (РФП). Одной из основных стадий производства РФП является их контроль качества, осуществляемый в соответствии с принципами надлежащей производственной практики (GMP) и нормативными документами. Контроль качества включает в себя отбор проб, проведение испытаний и проверок на соответствие требованиям спецификаций, документальное оформление и выдачу разрешений на выпуск.¹

Являясь партнером компании-производителя аналитического оборудования для контроля качества РФП Elysia-raytest GmbH, Бельгия/Германия, ООО «Фармконтракт» занимается поставкой и сервисным обслуживанием этого оборудования в РФ и странах СНГ.

При производстве РФП применяют различные методы контроля: физические (определение радионуклидной чистоты, объемной и удельной активности), химические (установление радиохимической и химической чистоты) и биологические (определение стерильности и апиrogenности).

Для осуществления физических методов контроля ООО «Фармконтракт» предлагает такие приборы, как гамма-спектрометр raytest MUCHA Nova, Elysia-raytest, Германия и дозкалибратор ISOMED 2010, MED Nuklear-Medizintechnik Dresden, Германия или Curiementor 4, Canberra, США.

Контроль радиохимической и химической чистоты проводят с помощью жидкостной, тонкослойной и газовой хроматографии. Комплексная ВЭЖХ-система, контролируемая единым ПО GINA Star, состоит из хроматографа Agilent HPLC, США, комплектуемого соответствующим детектором в зависимости от типа РФП, и детектора радиоактивности raytest GABI Star. Для тонкослойной хроматографии используется сканер raytest miniGITA Star, который в зависимости от типа установленного детектора регистрирует гамма- или бета-излучение. Для проведения газовой хроматографии надежным прибором является Agilent GC, США.

Для проверки биологической совместимости применяются осмометр Knauer, Германия, рН-метр, ЛАЛ-тест Endosafe PTS, Charles River Endosafe, США.

На каждый вид оборудования производителем разработана двуязычная (англ.-рус) документация для проведения квалификации IQ/OQ и PQ, а также регулярного технического обслуживания. Оборудование Elysia-raytest с истекшим сроком действия свидетельства об утверждении типа средств измерений будет зарегистрировано в ближайшее время.

¹ ГОСТ Р 57298-2016. Радиофармацевтические лекарственные препараты. Общие требования к организации изготовления радиофармацевтических препаратов в медицинских организациях

РАЗРАБОТКА МЕТОДИКИ ИОН-ПАРНОЙ ОБРАЩЕННО-ФАЗНОЙ ВЭЖХ ДЛЯ КОНТРОЛЯ КАЧЕСТВА РАДИОФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА «МИБГ, ¹²³I»

С.В. Лосева, М. А. Краюхина, Е. П. Филькова

ФГУП Федеральный центр по проектированию и развитию объектов ядерной медицины, ФМБА России, филиал «Завод Медрадиопрепарат», г. Москва, loseva_s@mail.ru

Разработка современных и точных методов контроля качества радиофармацевтических лекарственных препаратов (РФЛП) является неотъемлемой частью развития производства РФЛП и внедрения стандартов Надлежащей производственной практики (GMP) при производстве РФЛП.

В настоящее время «золотым стандартом» среди методов контроля качества лекарственных средств является ВЭЖХ. Для контроля качества РФЛП этот метод также является наиболее перспективным. Его характеризует высокая точность, относительно небольшое время анализа и возможность полной автоматизации, в том числе с использованием дистанционно управляемого оборудования. Кроме того, ВЭЖХ является очень гибким методом, который можно модифицировать «под задачи», что позволяет применять его для определения сразу нескольких показателей качества РФЛП, в том числе за один анализ. Изучение литературы (в т.ч. Европейской Фармакопеи 8.0, Британской Фармакопеи 2017, Фармакопеи США) показало, что основными методами контроля качества МИБГ, ¹²³I в настоящее время являются – в основном ВЭЖХ, и как альтернативный метод – ТСХ, для определения радиохимической чистоты препарата.

Целью работы являлась разработка ВЭЖХ методики контроля показателей качества (подлинность, количественное определение (КО), радиохимическая чистота (РХЧ)) серийно выпускаемого РФЛП «МИБГ, ¹²³I».

Работа проводилась в отделе контроля качества – лаборатории контрольных измерений (ОКК-ЛКИ) завода «Медрадиопрепарат», филиал ФГУП «Федеральный центр по проектированию и развитию объектов ядерной медицины» ФМБА России. Разработку методики проводили на ВЭЖХ системе Dionex Ultimate 3000, с 4-х волновым УФ-детектором VWD 3000 RS, и проточным радиометрическим детектором Gabi, Raytest.

В результате проведенной работы определено, что методика «классической» обращенно-фазной ВЭЖХ не позволяет получить достоверные результаты по показателю РХЧ в РФЛП «МИБГ, ¹²³I». т.к. ионизированные соединения йода, являющиеся радиохимическими примесями, не удерживаются на сорбенте и элюируются вместе с «мертвым» объемом подвижной фазы (ПФ).

Для одновременного определения содержания основного органического вещества (МИБГ) и ионизированных примесей была начата разработка методики ион-парной обращенно-фазной ВЭЖХ. Исследовано влияние состава ПФ - содержания и природы ион-парных реагентов (триэтиламин, гексиламин), концентрации органической фазы (ацетонитрила), и pH на время удерживания различных ионизированных соединений йода и основного вещества.

В результате проведенных исследований разработана методика, позволяющая проводить количественное определение, подлинность и РХЧ серийно выпускаемого РФЛП МИБГ¹²³I.

QUALITY CRITERIA OF THE RADIOPHARMACEUTICAL SUSPENSIONS USED IN RADIOSYNOVIORTHESIS

J. Cruz Arencibia; J. Morín Zorrilla; A. Cruz Morales; J. Izquierdo Pérez

Centro de Isótopos, Habana, Cuba, jacruz@centis.edu.cu

The first β -emitter used in Radiosynoviorthesis (RSV) ^{198}Au - with good clinical results was discontinued due to the effect of gamma radiation of the radionuclide and significant joint leakage in regional lymph nodes, due to the small particle size of the suspension. ^{90}Y was recommended instead, although in the early works leakage was reported due to a lack of strict particle size control. It was also seen that colloidal solutions of ^{90}Y at $\text{pH} < 6$ may contain Y^{3+} ions migrating from the joint. Then it was evident the importance of particle size distribution in the efficacy and safety of radiopharmaceutical suspensions, as they were related both to the mechanism of action and to joint leakage.

Since the quality standards were established in United State Pharmacopoeia for Phosphocol (Chromic Phosphate [^{32}P], Mallinkrodt), a radiochemical purity (RCP) of 95% is allowed for radioactive dispersions in Radiosynoviorthesis (RSV), with the remaining 5% of radioactivity corresponding to starting radionuclide in other chemical forms. The proven efficacy and safety of Phosphocol for more than 40 years indicates that this 5%, in the form of a free phosphate, is permissible for this product. An additional prove of this is the fact that the administration of 40 MBq, maximum dose considered in RSV, would rise to the presence in the bloodstream of not more than 2 MBq of free phosphate, dose 225 times lower than that of Sodium [^{32}P]-Orthophosphate, which is used in practice in the treatment of bone metastatic pain.

Another suspension based on Chromic Phosphate [^{32}P] have also been described with excellent *in vitro* characteristics (RCP: 98%, particle size: 0,6-2,5 μm , 99%) but with unacceptable (70%) accumulation in lungs in animal trials. It means that several factors influence the formulation, particularly how the suspension is stabilized in order to favor its behavior *in vivo*.

CENTIS developed a formulation of Chromic Phosphate labeled with ^{32}P . The evaluation of production processes showed high reproducibility regarding particle size distribution (0,2-10 μm : 91 \pm 3%) with the impossibility of obtaining radiochemical purity (RCP) greater than 95%, due to the effect of the final sterilization in autoclave on the suspension. Some batches with RCP less than 95% were reprocessed in order to reach the value set in the pharmacopoeia for this parameter, without affecting the particle size distribution. Compared to Phosphocol (particle size: 0,6-2,0 μm : 91 %) the particle size distribution of CENTIS suspension with ^{32}P is shifted to larger sizes (2-10 μm), which are more acceptable nowadays. The product has been effective and safe in the practical application and is still in use.

It could be concluded that the particle size of the dispersion has influence in the degree of leakage and it is independent of the radiochemical purity of the radiopharmaceutical. When deciding whether or not to release a batch the consistency in particle size distribution rather than the content of free phosphate should be taken into account first.

ОПЫТ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ПРИБОРА Endosafe-PTS ДЛЯ ОПРЕДЕЛЕНИЯ СОДЕРЖАНИЯ БАКТЕРИАЛЬНЫХ ЭНДОТОКСИНОВ В РАДИОФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТАХ

М.Г. Гезина¹, Е.П. Павлов¹, Т.И. Тульская², А.Б. Брускин¹

¹ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, г. Москва

²ООО "ДИАМЕД", г. Москва

В ФМБЦ им. А.И. Бурназяна использование ЛАЛ-теста для определения содержания бактериальных эндотоксинов в радиофармацевтических препаратах началось в 80-х годах. Накопленный опыт показал, что в радиофармацевтике наиболее пригодными для использования являются фармакопейные качественный и количественный (полуколичественный) гель-тромб тест. Для их проведения не требуется специального лабораторного оборудования, а сами процедуры технически просты в исполнении. Результаты анализа отличаются хорошей воспроизводимостью. Метод предусмотрен в Фармакопее в качестве арбитражного контроля.

Работа с прибором Endosafe-PTS фирмы Charles River Laboratories (США) основана на методе ЛАЛ-теста. Определяются содержание эндотоксинов в образце препарата, содержание эндотоксинов в положительном контроле, оцениваются возможные мешающие факторы, для преодоления которых необходимо использовать разведения препарата, а также оценивается корректность проведения анализа.

Наш большой опыт работы в данной области показал, что в радиофармацевтических препаратах отмечено низкое содержание бактериальных эндотоксинов, а именно: по данным, полученным фармакопейными качественным и количественным методами, оно составляет менее 6 ЕЭ/мл, а при использовании прибора Endosafe-PTS – менее 10 ЕЭ/мл, что свидетельствует о совпадении результатов анализа в обоих случаях. Важным преимуществом использования прибора является то, что время анализа составляет 15 мин., что примерно в 4 раза короче, чем в случае применения фармакопейной методики. Однако, использование приборного метода обходится значительно дороже из-за высокой стоимости одноразовых картриджей. Тем не менее, в необходимых случаях, когда требуется сократить время проведения анализа, использование прибора Endosafe-PTS будет востребовано.

**ИЗУЧЕНИЕ МИКРОБИОЛОГИЧЕСКОЙ ЧИСТОТЫ СУБСТАНЦИЙ И
ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ ВЕЩЕСТВ НА ПРОИЗВОДСТВЕ РАДИОФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ
ПРЕПАРАТОВ В ООО "ДИАМЕД" В 2005-2016 гг.**

М.Г. Гезина¹, Е.П. Павлов¹, Г.И. Тульская²

¹ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, г. Москва

²ООО "ДИАМЕД", г. Москва

Изучение микробиологической чистоты субстанций и вспомогательных веществ на производстве радиофармацевтических препаратов проводилось согласно действующей ГФ XIII (ранее ГФ IX - XII). Всего было изучено свыше 200 образцов 32 наименований неорганических (натрий дифосфат 10-водный, олово дихлорид-2-водное, натрий углекислый безводный и др.) и органических веществ (золедроновая кислота, маннитол, цистеина гидрохлорид моногидрат, кислота аскорбиновая, мезо-2,3-димеркаптоянтарная кислота, и S-бензоилмеркаптоацетил-триглицин, d,l-гексаметил-пропилененаминооксим и др.).

Общее число микроорганизмов в изученных образцах не превышало 10 КОЕ/г. Смешанная микрофлора была представлено сапрофитными бактериями и грибами.

Энтеробактерии, синегнойная палочка, золотистый стафилококк и кандиды не обнаружены.

Таким образом, все изученные образцы субстанций и вспомогательных веществ, используемых на производстве радиофармпрепаратов на предприятии ООО "ДИАМЕД", соответствовали фармакопейным требованиям по показателю "Микробиологическая чистота".

Эти данные о высокой микробиологической чистоте субстанций и вспомогательных веществ коррелируют с результатами наших исследований, что свидетельствует о низком содержании бактериальных эндотоксинов в радиофармацевтических препаратах (менее 6 ЕЭ/мл), выпускаемых на предприятии ООО "ДИАМЕД".

ПОИСК ХРОМАТОГРАФИЧЕСКОЙ СИСТЕМЫ ДЛЯ КОНТРОЛЯ КАЧЕСТВА РАДИОФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО ПРЕПАРАТА «БРОМЕЗИДА, ^{99m}Tc»

Н.А. Константинов, А.О.Мальшева, Г.Е.Кодина, Т.А. Графскова, Н.Н. Вороницкая, Н.П. Семоненко

ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И.Бурназяна ФМБА России, г. Москва, bamos2008@yandex.ru

Радиофармацевтический лекарственный препарат (РФЛП) «Бромезида, ^{99m}Tc» предназначен для динамической сцинтиграфии печени, желчного пузыря, желчевыводящих путей, применяется при заболеваниях желтухой различной этиологии и других поражениях панкреато-дуоденальной зоны.

РФЛП «Бромезида, ^{99m}Tc» в медицинских учреждениях изготавливают из лиофилизата, который производится ООО «ДИАМЕД» (Москва, Россия), и элюата из генератора ⁹⁹Mo/^{99m}Tc. Во флакон с лиофилизатом вводят от 1,0 мл до 8,0 мл раствора натрия пертехнетата, ^{99m}Tc с необходимой объемной активностью шприцем путем прокола иглой резиновой пробки, флакон встряхивают. Препарат выдерживают 30 мин при комнатной температуре. В результате изготовления РФЛП в его составе могут присутствовать следующие радиохимические примеси (РХП): гидролизированный восстановленный технеций-99м (ГВТ) и пертехнетат-ионы (TcO₄⁻), не восстановленные двухвалентным оловом и не вступившие в реакцию комплексообразования.

В соответствии с нормативной документацией производителя (ФСП) определение радиохимической чистоты (РХЧ) РФЛП «Бромезида, ^{99m}Tc» проводят методом электрофореза на пластинках с агарозным гелем, используя в качестве электролита трис-барбитуратный буфер. На электрофорограмме комплекс продвигается на (31±2) мм от линии старта. Значение РХЧ РФЛП должно быть не менее 94,0 %.

В соответствии с Приказом Министерства Здравоохранения РФ № 211н от 27.04.2015 г. «Об утверждении порядка изготовления радиофармацевтических лекарственных препаратов непосредственно в медицинских организациях» перед введением пациенту должен проводиться контроль качества каждого изготовленного в медицинском учреждении РФЛП. С этой точки зрения метод электрофореза для контроля качества препарата, также как использование трис-барбитуратного буфера и приготовление геля не могут быть использованы в медицинской организации из-за сложности выполнения анализа.

Целью данной работы являлся поиск хроматографических систем для определения РХЧ или радиохимических примесей. С этой целью использовали методы тонкослойной хроматографии (ТСХ) или высокоскоростной тонкослойной хроматографии (ITLC-SG, ITLC-SA) в следующих растворителях: 0,9 % раствор NaCl, 20 % раствор NaCl, ацетонитрил, этанол, смесь ацетонитрил:вода (3:1, 2:1, 1:1). Сочетание двух хроматографических систем (ITLC-SG – ацетонитрил:вода 3:1 и ITLC-SA - 20 % раствор NaCl) позволило определить сумму радиохимических примесей, которая не должна превышать 6 %. В хроматографической системе ITLC-SG – 0,9 % раствор NaCl возможно определить три компонента одновременно: R_f = 0 (ГВТ), R_f = 0,6 (комплекс) и R_f = 1 (TcO₄⁻). В докладе будут подробно рассмотрены выбранные хроматографические системы, их достоинства и недостатки.

**ВАЛИДАЦИЯ АНАЛИТИЧЕСКИХ МЕТОДИК ОПРЕДЕЛЕНИЯ КОМПОНЕНТОВ,
ВХОДЯЩИХ В СОСТАВ НАБОРА РЕАГЕНТОВ ДЛЯ ПОЛУЧЕНИЯ РФП
«СИНОРЕН, ¹⁸⁸Re»**

Н.А. Таратоненкова, Е.А. Лямцева, А.О.Мальшева, Г.Е. Кодина

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Государственный научный центр Российской Федерации – Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна» ФМБА России, Москва, n.taratonenkova@mail.ru

Радиофармацевтический препарат «Синорен, ¹⁸⁸Re» предназначен для радиосинонвектомии - радионуклидной терапии, которая применяется при лечении ревматоидного поражения суставов, сопровождающегося выпотом.

Набор реагентов для получения РФП «Синорен, ¹⁸⁸Re» состоит из флакона № 1 с реагентом № 1 и флакона № 2 с реагентом № 2. Флакон № 1 содержит композицию из олова дихлорида дигидрата и полисорбата 80. Флакон № 2 содержит смесь натрия гидрофосфата додекагидрата, натрия фосфата додекагидрата и натрия гидроокиси.

Валидация аналитической методики – это экспериментальное доказательство того, что методика пригодна для решения предполагаемых задач. Набор исследуемых валидационных характеристик зависит от назначения аналитической методики. Для аналитических методик количественного определения компонентов обычно изучают следующие валидационные характеристики: специфичность, точность, прецизионность, линейность.

Предметом валидации являлась методика «Определение содержания олова дихлорида дигидрата в реагенте № 1, входящем в состав набора для приготовления РФП «Синорен, ¹⁸⁸Re», которая основана на том, что в результате реакции двухвалентного олова с калием рениевокислым и калием роданистым, образование окрашенного продукта реакции происходит в количестве, пропорциональном количеству олова дихлорида дигидрата. Оптическая плотность полученного раствора измеряется спектрофотометрическим методом при $\lambda = 353$ нм.

Предметом валидации являлась методика «Определение содержания фосфора в смеси натрия гидрофосфата додекагидрата и натрия фосфата додекагидрата в реагенте № 2, входящем в состав набора для приготовления РФП «Синорен, ¹⁸⁸Re», которая основана на том, что в результате реакции фосфатов с аммонием ванадиевокислым и аммонием молибденовокислым, образование окрашенного продукта реакции происходит в количестве, пропорциональном количеству фосфатов. Оптическая плотность полученного раствора измеряется спектрофотометрическим методом при $\lambda = 410$ нм.

В ходе работы была проведена валидация аналитических методик определения компонентов, входящих в состав реагентов, предназначенных для получения РФП «Синорен, ¹⁸⁸Re», составлены протоколы валидации аналитических методик. Относительная погрешность методики определения содержания олова дихлорида дигидрата (δ) составляет $\pm 3,5$ %. Относительная погрешность методики определения содержания фосфора в смеси натрия гидрофосфата додекагидрата и натрия фосфата додекагидрата (δ) составляет $\pm 3,8$ %. Протоколы валидации аналитических методик являются обязательными документами для представления в Министерство здравоохранения РФ при регистрации лекарственных препаратов.

ПРОИЗВОДИТЕЛИ И ПОТРЕБИТЕЛИ НА РЫНКЕ ЯДЕРНОЙ МЕДИЦИНЫ



MANUFACTURERS AND CUSTOMERS AT THE NUCLEAR MEDICINE MARKET

«ЗАВОД «МЕДРАДИОПРЕПАРАТ»: ИСТОРИЯ И СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОИЗВОДСТВА РФЛП ДЛЯ ЯДЕРНОЙ МЕДИЦИНЫ

А.В. Зверев, О.И. Андреев, Р.Д. Рузиев

*ФГУП «Федеральный центр по проектированию и развитию объектов ядерной медицины»
ФМБА России, г. Москва, info@fcpr.ru*

Завод «Медрадиопрепарат», отметивший в этом году 50-летний юбилей – одно из ведущих предприятий нашей страны, накопившее значительный опыт производства радиофармацевтических лекарственных препаратов (РФЛП). Помимо РФЛП, за время своей деятельности Заводом выпускались радионуклидные генераторы, источники ионизирующего излучения промышленного и медицинского назначения. В 70-х годах прошлого века номенклатура выпускаемой Заводом продукции включала 134 наименования. Накопленный опыт и знания передавались специалистам из национальных республик СССР, а также стран социалистического содружества.

В настоящее время предприятие производит и поставляет в клинические учреждения России РФЛП для диагностики и терапии различных заболеваний с изотопами ^{123}I , ^{131}I , ^{67}Ga , ^{89}Sr , ^{111}In , а также осуществляет коммерческую деятельность по поставке радионуклидных генераторов $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$ для медицинского применения.

В 2016 году «Завод «Медрадиопрепарат» возобновил выпуск терапевтического РФЛП с ^{131}I в форме капсул. Применение капсульной формы обеспечивает, по сравнению с другими лекарственными формами препарата с ^{131}I (растворы для инъекций и/или приема внутрь), более удобное и безопасное введение препарата, а также снижает радиационное воздействие на медицинский персонал.

Научно-исследовательский отдел Завода в сотрудничестве с ведущими профильными предприятиями России проводит фармацевтическую разработку и доклинические исследования инновационных лекарственных средств. Одним из результатов данных работ является организация производства и государственная регистрация фармацевтической субстанции, предназначенной для приготовления РФЛП в медицинских учреждениях – «Натрия перренат, ^{188}Re , экстракционный». В настоящее время по государственному контрактам с Министерством образования и науки РФ выполняются фармацевтическая разработка и доклинические исследования двух РФЛП с ^{188}Re , предназначенных для радиотерапии злокачественных поражений печени, а также лечения таких заболеваний суставов, как ревматоидный артрит, резистентный синовит.

ПРИНЯТИЕ РЕШЕНИЙ УПОЛНОМОЧЕННЫМ ЛИЦОМ В УСЛОВИЯХ РОССИЙСКОГО ЗАКОНОДАТЕЛЬСТВА

Р.Д. Рузиев¹, О.И. Андреев¹, Д.О. Дубинкин¹, М.А. Кузнецов²

¹ФГУП «Федеральный центр по проектированию и развитию объектов ядерной медицины»
ФМБА России, г. Москва, info@fcpr.ru,

²ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна, ФМБА России

Внедрение надлежащих производственных практик (GMP), обязательное на каждом российском фармацевтическом производстве с 1 января 2014 года, обнаружило ряд проблем у многих отечественных предприятий. Специфика производства и контроля качества радиофармацевтических лекарственных препаратов (РФЛП), для ядерной медицины, имеет ряд особенностей, требующих тонкого внедрения отдельных элементов философии GMP. На секции посвященной 50-летию Завода «Медрадиопрепарат» представлен доклад о производстве РФЛП филиалом ФГУП «Федеральный центр по проектированию и развитию объектов ядерной медицины» ФМБА России Завод «Медрадиопрепарат». Затронуты проблемы взаимодействия ответственных лиц за выпуск серии РФЛП в обращение; создание и поддержание системы фармацевтического качества; влияние федеральных органов, компетентных в соответствующей области (Министерство здравоохранения, Министерство промышленности и торговли, Росздравнадзора и Министерство экономического развития); отношения между фармацевтическим производителем и медицинским персоналом.

ОБЩАЯ СТРАТЕГИЯ КОНТРОЛЯ КАЧЕСТВА ПРОДУКЦИИ ФИЛИАЛА ЗАВОД «МЕДРАДИОПРЕПАРАТ»

О.А. Нагурный, Р.Д. Рузиев, О.И. Андреев

*ФГУП «Федеральный центр по проектированию и развитию объектов ядерной медицины»
ФМБА России, г. Москва, nagurnyy.oa@fcpr.ru*

Со времени образования Завода «Медрадиопрепарат» его отдел контроля качества (ОКК) накопил значительный опыт в области обеспечения надежности и достоверности контроля качества готовой продукции, сырья и материалов, используемых в производстве радиофармацевтических лекарственных средств. В первую очередь это обеспечивалось достаточным количеством квалифицированных кадров, которые регулярно проходили обучение и поддерживали свои профессиональные навыки на высоком уровне. Большое внимание всегда уделялось постоянному обновлению и совершенствованию аппаратурной и материальной базы, развитие которых в настоящее время позволило получать результаты с максимальной надежностью и точностью. Накопленная и систематизированная за период деятельности ОКК внутренняя документация обеспечила надлежащую регистрацию записей. Периодическое подтверждение валидационных характеристик аналитических методик, проводимое в службе качества, гарантирует их работоспособность и надежность.

Система входного, внутрипроизводственного и выпускающего контроля качества на Заводе «Медрадиопрепарат» обеспечивает выпуск радиофармацевтических лекарственных препаратов, отвечающих всем требованиям регистрационного досье и соответствующих своему назначению. Система контроля построена так, чтобы незамедлительно выявлять и реагировать на отклонения, возникающие в технологическом процессе, что позволяет снизить производственные издержки и своевременно обеспечивать медицинские учреждения России выпускаемой продукцией надлежащего качества.

РАЗРАБОТКА ПЕРСПЕКТИВНЫХ РФЛП ДЛЯ РАДИОНУКЛИДНОЙ ТЕРАПИИ

А.В. Зверев, О.И. Андреев, С.А. Дороватовский, Е.Ю. Антонова,

ФГУП «Федеральный центр по проектированию и развитию объектов ядерной медицины» ФМБА России, Москва, zverev.av@fcpr.ru

За прошлые десятилетия развития радионуклидной терапии радиофармпрепараты на основе изотопов йода-131, стронция-89, самария-153 и др. прочно закрепились в клинической практике, однако некоторые из них безвозвратно потеряли свою актуальность. В настоящее время в России есть потребность в новых, не применявшихся ранее, изотопах медицинского качества. Особого внимания заслуживают рений-188, лютеций-177 и иттрий-90.

На Заводе «Медрадиопрепарат» ведётся разработка и внедрение в клиническую практику целой линейки препаратов на основе рения-188, который является одним из перспективных изотопов для радионуклидной терапии благодаря своим физическим характеристикам. Энергия его β -излучения одна из самых мощных у применяемых изотопов в медицине. Преимуществом ^{188}Re является его генераторное получение, по аналогии с $^{99}\text{Mo}/^{99m}\text{Tc}$ генератором, что дает возможность получать рений-188 в клинике непосредственно перед введением пациенту. Альтернативой $^{188}\text{W}/^{188}\text{Re}$ сорбционному генератору является экстракционное получение рения-188 на промышленной установке, технология которого апробирована на Заводе «Медрадиопрепарат». Субстанция «Натрия перренат, ^{188}Re , экстракционный» разрешена к медицинскому применению.

Радиофармацевтический препарат «Фосфорен, ^{188}Re », представляющий собой комплексное соединение рения-188 с оксиэтилендифосфоновой кислотой, предназначен для подавления болевого синдрома у больных с костными метастазами, проведены клинические исследования.

Одной из важнейших задач радионуклидной терапии является целевая доставка терапевтических радионуклидов к патологическому очагу. В качестве носителя перспективно использование микросфер человеческого альбумина (МСА), которые имеют строгий диапазон размеров и подвергаются протеолизу в организме человека.

Микросферы меченные рением-188 перспективны для радиоэмболизации рака печени и её метастазов. Проводятся доклинические исследования препарата под предполагаемым коммерческим названием «Гепарен, ^{188}Re ». При внутриартериальном введении связывание с опухолевым очагом РФЛП характеризуется удержанием до 80% активности, что позволяет сделать вывод о тропности препарата к опухолевым очагам гепатокарциномы. Результаты исследования безопасности показали отсутствие общетоксического действия, а также отсутствие проявлений специфической токсичности.

Ведётся разработка РФЛП «МСА, 5-10 мкм, ^{188}Re » для лечения заболеваний суставов: ревматоидный артрит, резистентный синовит. Локальное введение РФЛП позволяет воздействовать на деструктивный, болезненный процесс в суставе, что является альтернативой хирургической синовэктомии. Разработан состав и лекарственная форма препарата, приступили к доклиническим исследованиям.

Создание широкой линейки радиофармпрепаратов на основе ^{188}Re позволит эффективно использовать дорогостоящий сырьевой материал, что непременно скажется на стоимости, а также доступности рениевых препаратов.

РАДИОНУКЛИДНАЯ ТЕРАПИЯ В РФ. ВОЗМОЖНОСТИ И ПОТРЕБНОСТИ

В.В. Крылов, Т.Ю. Кочетова, П.И. Гарбузов, А.Ю. Шуринов, Е.В. Бородавина, О.В. Тимохина

МРНЦ им.А.Ф.Цыба филиал ФГБУ НМИРЦ Минздрава России, Обнинск krylov.mrrc@mail.ru

Радионуклидная терапия (РНТ) развивается в России с 80-х годов XX века. Долгое время она была представлена в основном в МРНЦ (Обнинск). В настоящее время в стране работают более 10 центров. Особенности отечественной РНТ состоят в следующем. Центров в стране всегда не хватало. Несмотря на открытие новых объектов, дефицит сохраняется. Выражена неравномерность загрузки. Так, около 45% всех больных раком щитовидной железы (РЩЖ) получают радиойодтерапию (РЙТ) в Обнинске, при наличии здесь менее 25% коечного фонда. Имеются длительные очереди на лечение. Перечень методов ограничен лишь РЙТ и РНТ при метастазах в кости. Малое потребление радиофармпрепаратов (РФП) является одной из важных причин очень высоких цен на них (существенно выше мировых). Инструкции к РФП не позволяют полноценно их использовать. Качество, особенно в части упаковки и маркировки, уступает зарубежному. Скудный ассортимент готовых РФП на фоне мирового лидерства в производстве медицинских изотопов выглядит крайне нелогичным. Текущая ситуация определяет следующие приоритетные потребности:

1. Дальнейшее развитие мощностей имеющихся центров РНТ и строительство новых. При увеличении объемов потребления будет возможность снизить цены.
2. Исправление производителями РФП текущих инструкций, улучшение качества продукции, в основном маркировки и упаковки.
3. Создание, выведение на рынок и производство новых РФП, что позволит существенно улучшить качество медицинской помощи населению.

Нами проанализированы собственные клинические данные по рутинному применению РНТ, результаты собственных клинических по исследованию новых РФП (^{223}Ra хлорид, ^{188}Re золедроновая кислота, ^{188}Re ОЭДФ при множественных метастазах в кости), результаты зарубежных работ (^{177}Lu -PSMA-617, ^{225}Ac -PSMA-617 и ^{177}Lu -NeoBOMB1 при метастатическом раке простаты; ^{177}Lu -DOTATATE, ^{177}Lu -DOTATOC, ^{177}Lu -DOTA-Lanreotide при нейроэндокринных опухолях и при метастатическом раке щитовидной железы; ^{90}Y и ^{188}Re микросферы, ^{188}Re -Lipiodol при опухолях печени, ^{188}Re и ^{90}Y микросферы при синовитах). Выработаны рекомендации, оптимизирующие процедуры РНТ при метастазах в кости, процедуру РЙТ при РЩЖ. В качестве наиболее значимых новых отечественных технологий следует рассматривать:

1. генераторы $^{188}\text{W}/^{188}\text{Re}$, позволяющие производить большой спектр РФП;
2. микросферы с ^{188}Re и ^{90}Y для внутрисосудистых и в/суставных введений;
3. ^{131}I МИБГ нейробластомах и др. опухолях;
4. РФП на основе октреотида (^{177}Lu -DOTATATE, ^{177}Lu -DOTATOC и др.);
5. РФП на основе PSMA ($^{68}\text{Ga}/^{177}\text{Lu}$ -PSMA и $^{99\text{m}}\text{Tc}/^{188}\text{Re}$ -PSMA);
6. РФП на основе рекомбинантных адресных молекул для диагностики и терапии заболеваний с гиперэкспрессией HER-2 /neu;
7. альфа-излучающие РФП (^{223}Ra дихлорид, ^{225}Ac PSMA и др.).

Тераностика (терапия + диагностика) является основным инструментом новой парадигмы, ставящей задачу создания персонализированной медицины. Радионуклидная тераностика представляет собой один из вариантов реализации такой идеи с использованием взаимосвязанных технологий радионуклидной диагностики и радионуклидной терапии. Такой подход особенно привлекателен при выборе метода лечения нейроэндокринных опухолей (НЭО), имеющих различную степень дифференцировки и, соответственно, различный уровень экспрессии пептидных рецепторов. Оценка рецепторного статуса опухолевых очагов у больных НЭО является чрезвычайно важной задачей в процессе подбора пациентов для лечения аналогами соматостатина или пептидной радиорецепторной терапии (ПРРТ). Эту задачу успешно выполняют радионуклидные диагностические методики с применением меченых аналогов соматостатина. В качестве лигандов (векторов) применяются аналоги пептида, распознающие рецепторы соматостатина, преимущественно 2 и 5 подтипов (всего выделяют пять или шесть подтипов). При однофотонных эмиссионных исследованиях используются ^{111}In -ДТРА-ОС или $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -НУНИС-ТОС. Исследования выполняются в режиме сканирования «всего тела» и однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (ОФЭКТ). Для позитронной эмиссионной томографии (ПЭТ) разработаны новые аналоги соматостатина с различной рецепторной аффинностью, меченные ^{68}Ga (^{68}Ga -ДОТА-ТОС – 2 и 5 подтипы рецепторов; ^{68}Ga -ДОТА-ТАТЕ – 2 подтип рецепторов; ^{68}Ga -ДОТА-НОС – 2, 3 и 5 подтипы рецепторов) и ^{64}Cu (ДОТА-ТОС, ТЕТА-ОС). ПЭТ позволяет значительно повысить чувствительность рецепторной визуализации НЭО. Преимущество отдается ^{64}Cu по сравнению с ^{68}Ga , поскольку этот радионуклид, имея более низкую энергию позитронов, обеспечивает более высокое пространственное разрешение получаемых изображений. Диагностическое подтверждение наличия рецепторов в опухолевых очагах, индивидуально у каждого больного НЭО, является решающим критерием для назначения конкретному пациенту (персонализированный подход) радионуклидной терапии. Важным моментом считается использование диагностической информации для дозиметрического расчета предстоящей ПРРТ. Для лечения применяются абсолютно те же лиганды (векторы), только меченные терапевтическими радионуклидами. Для пептидной радиорецепторной терапии НЭО чаще используются ^{177}Lu - ДОТА-ТАТЕ или ^{90}Y - ДОТА-ТОС, хотя могут быть задействованы и другие аналоги соматостатина. В технологии ПРРТ, как правило, применяются, так называемые, «тераностические пары» диагностического и терапевтического радионуклидов: ^{111}In - ^{90}Y , ^{68}Ga - ^{177}Lu . Кроме этого, существует подход использования введения низких активностей ^{177}Lu - ДОТА-ТАТЕ в качестве диагностического теста и источника получения данных для дозиметрического расчета в преддверии ПРРТ с введением терапевтической активности этого радиофармпрепарата.

Таким образом, радионуклидная диагностика и радионуклидная терапия нейроэндокринных опухолей являются идеальной тераностической моделью персонализированной медицины, открывающей огромные перспективы для лечения этого вида онкологических заболеваний.

ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ И ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ СЦИНТИГРАФИИ С ^{123}I -МЙБГ В ДЕТСКОЙ ОНКОЛОГИИ

Ю.Н. Ликарь

ННПЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева

Нейробластома (НБ) является одной из наиболее частых экстракраниальных солидных опухолей у детей (8% от всех злокачественных образований) и занимает 1-е место у детей первого года жизни среди всех злокачественных новообразований в данной возрастной группе. Высокая частота метастатического поражения при НБ и уникальное биологическое поведение опухоли как то: способность к спонтанной регрессии, способность к дифференцировке в доброкачественные опухоли или стремительный агрессивный рост с метастазированием диктует необходимость широкого использования различных лабораторных и инструментальных методов исследования при данной нозологии. Неинвазивная визуализация у пациентов с нейробластомой базируется на использовании ультразвукового исследования (УЗИ), компьютерной томографии (КТ), магнитно-резонансной томографии (МРТ) и методов ядерной медицины таких как: сцинтиграфия с метайодбензилгуанидином (МЙБГ) связанного с ^{123}I или ^{131}I (^{123}I -МЙБГ / ^{131}I -МЙБГ) и позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) с различными радиофармпрепаратами. Известно, что на момент постановки диагноза приблизительно у 50% пациентов с НБ определяется распространенная форма заболевания. Сцинтиграфия с МЙБГ играет большую роль как для подтверждения нейрогенного генеза опухоли так и при оценке распространения процесса. Обладая высокой чувствительностью и специфичностью, сцинтиграфия с МЙБГ, имеет большое значение для правильного стадирования и ре-стадирования. Методы ядерной медицины позволяют оценить жизнеспособность опухолевых клеток, что помогает в понимании поведения опухоли и способствует созданию новых терапевтических подходов, а использование полуколичественного метода оценки ответа на терапию, при сцинтиграфии с ^{123}I -МЙБГ, может иметь прогностическую значимость, что очень важно для клинической практики.

РАДИОЙОДТЕРАПИЯ ЗАБОЛЕВАНИЙ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ЙОДА-131 В КАПСУЛАХ

Н.Г. Чанчикова, Е.А. Бадрин, А.В. Озерская, Н.А. Токарев

*ФГБУ «Федеральный Сибирский научно-клинический центр» ФМБА России, г. Красноярск,
chanchikova_ng@skc-fmba.ru*

В отделении радионуклидной терапии Центра ядерной медицины ФГБУ ФСНКЦ ФМБА России с 2014 года проводится лечение больных раком щитовидной железы и тиреотоксикозом в рамках круглосуточного стационара с использованием радиофармпрепарата (РФП) на основе йода-131. Отделение радионуклидной терапии располагает 15 «активными» койками.

По состоянию на февраль 2017 года пролечено более 2100 пациентов: 1080 пациентов, страдающих тиреотоксикозом, и 1100 пациентов - раком щитовидной железы, из них 23 % пациентов с генерализацией процесса.

До 2017 года радиойодтерапия проводилась с применением йода-131 в лекарственной форме – раствор для приема внутрь. В 2017 году в отделении радионуклидной терапии 20 % пациентов будет проводиться радиойодтерапия с применением йода-131 в форме капсул производства ФГУП "Федеральный центр по проектированию и развитию объектов ядерной медицины" ФМБА России. РФП поступает в виде капсул для приема внутрь по 2000 МБк на дату поставки.

Применение йода-131 в капсульной форме обеспечивает, по сравнению с раствором для приема внутрь, более удобное и безопасное введение препарата, исключает вероятность радиационного происшествия путем разлива РФП пациентом. Существенно снижается количество отходов группы «Д» за счет отсутствия прямого контакта РФП с расходными материалами, вследствие чего снижается радиационное воздействие на медицинский персонал. Также, к преимуществам использования йода-131 в капсулах, можно отнести повышение качества посттерапевтической ОФЭКТ/КТ за счет снижения «физиологического накопления» РФП в пищеводе.

Учитывая преимущества применения йода-131 в капсулах, в отделении радионуклидной терапии планируется дифференцированный подход к назначению лекарственной формы йода-131 для соответствующих клинических групп пациентов.

КЛИНИЧЕСКОЕ ПРИМЕНЕНИЕ РФП И НОРМАТИВНАЯ ДОКУМЕНТАЦИЯ



**CLINICAL APPLICATION OF RADIOPHARMACEUTICALS AND REGULATORY
DOCUMENTATION**

Theranostics in Clinical Routine: Experiences from a Radiopharmaceutical Point of View

E. Eppard

Universitätsklinikum Bonn, Germany, elisabeth.eppard@ukbonn.de

Theranostic, the combination of diagnostic and therapy, paves the way for a personalized medicine. In nuclear medicine this concept is well established since introduction of radioiodine as diagnostic and therapeutic agent of thyroid diseases. Today, theranostic in the context of nuclear medicine refers to the use of molecular targeting vectors labelled either with diagnostic or therapeutic nuclides. The main objective of theranostic strategies is the evaluation of an optimal dose for radiotherapy by determining initial target site accumulation of the tracer. For both, therapy and diagnostic, the same tracer is utilized, but labelled with different nuclides. In this context, radiometals are powerful tools as they make both applications accessible with minimal changes in pharmacokinetics, e.g. gallium-68, scandium-44 for diagnosis and yttrium-90 or lutetium-177 for therapy. An example is the use of [⁶⁸Ga]Ga-PSMA-617 for diagnosis and [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA-617 for treatment of castrate-resistant metastatic prostate cancer.

To minimize undesirable side effects of the radiotherapeutic, dosimetric studies are required to obtain biodistribution and delivered dose. These are conducted utilizing an imaging analogue of the therapeutic compound. Objective of the diagnostic compound is the quantification of absorbed dose delivered to the target site, offering accurate monitoring and treatment planning. Finally, therapy efficiency is evaluated in a post-therapeutic control. As nuclear imaging techniques (positron emission tomography (PET); single photon emission computed tomography (SPECT)), having excellent sensitivity, are able to provide biochemical information on pathological conditions, attention was turned on accomplishing more effective and powerful theranostic combination as result of realization that radioisotope therapy relying on a single nuclide has a limitation for practical cancer treatment. According to that, success of theranostics in nuclear medicine depends on cautious choice of nuclides used as diagnostic/therapeutic pair.

Ideally isotopes (nuclides of the same element) are used as theranostic couple, since they present the same electronic structure. As a result the labelled tracer reveal same chemical, biochemical and pharmacologic characteristics as the diagnostic and therapeutic entities are identical. A well-established example are the yttrium isotopes ⁸⁶Y/⁹⁰Y. Those “matched pairs” are usually not available (suitable) for all diagnostic or therapeutic nuclides used in nuclear medicine. Alternatively, diagnostic nuclides different to the therapeutic may be used. This concession to availability (suitability) of medicinal nuclides is reflected in differences pharmacological behaviour.

Due to the recent boom of gallium-68 and lutetium-177, triggered by the development of the PSMA tracers PSMA-11 and PSMA-617, this work will give an introduction to the application of radiometals in clinical routine from a radiopharmaceutical point of view. This includes chemistry, quality control, documentation, regulatory framework, pitfalls and considerations to be done before implementation of a new compound.

РАДИОФАРМПРЕПАРАТЫ НА ОСНОВЕ ^{68}Ga : ОПЫТ ИЗГОТОВЛЕНИЯ ДЛЯ КЛИНИЧЕСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ

С.В.Шатик, В.В.Зайцев, Д.С.Сысоев, Е.В.Курочкина, А.А. Станжевский, М.С. Тлостанова

Российский научный центр радиологии и хирургических технологий Минздрава России, Санкт-Петербург, s_shatik@hotmail.com

В последние годы во всем мире возрастает интерес к радиофармпрепаратам (РФП) для позитронной эмиссионной томографии (ПЭТ) на основе ^{68}Ga , радионуклида (РН), который можно получать с помощью коммерчески доступных радионуклидных генераторов. Использование таких РФП позволяет существенно сократить расходы на создание ПЭТ-центра, исключив из его состава такой дорогостоящий элемент, как циклотрон (ориентировочная цена – несколько млн. долл.). В настоящее время в мире на той или иной стадии разработки и клинической апробации находится более 10 РФП на основе ^{68}Ga , но пока ни один из них не включен в Фармакопею. Дополнительную привлекательность указанным РФП придает то, что один и тот же молекулярный предшественник может использоваться как для изготовления диагностического РФП для ПЭТ на основе ^{68}Ga , так и для получения радиотерапевтического РФП на основе таких РН, как ^{90}Y , ^{177}Lu , ^{213}Bi и т.п., с одинаковой фармакокинетикой и распределением по тканям. Такой подход получил название тераностического.

В Российском научном центре радиологии и хирургических технологий (РНЦРХТ) исследования РФП на основе ^{68}Ga ведутся с 2010 г., когда в сотрудничестве с ФМБЦ им. Бурназяна и заводом «Медрадиопрепарат» были отработаны технологии изготовления, контроля качества, проведены доклинические исследования нескольких перспективных РФП на основе синтетических пептидных лигандов соматостатиновых рецепторов. Позже, на основе полученного опыта, сотрудниками нашего Центра был разработан автоматизированный модуль для элюирования генератора ^{68}Ga и синтеза РФП с использованием коммерчески доступных предшественников.

В настоящее время в РНЦРХТ разработаны Нормативные документы предприятия и Инструкции по медицинскому применению на следующие РФП:

- ^{68}Ga -DOTATATE,
- ^{68}Ga -DOTANOC,
- ^{68}Ga -PSMA-617.

Получено решение Ученого совета о клиническом применении этих РФП в рамках Приказа Минздрава от 27 апреля 2015 г. N 211-н «Об утверждении Порядка изготовления радиофармацевтических лекарственных препаратов непосредственно в медицинских организациях». Регулярное изготовление РФП с ^{68}Ga для применения в Отделении радионуклидной позитронной эмиссионной томографии РНЦРХТ осуществляется с 2014 г, за это время выпущено более 220 серий РФП, обследовано более 350 пациентов. Ведется разработка новых РФП, в том числе и в рамках тераностического подхода.

ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ ЦЕННОСТЬ СОВМЕЩЕННОЙ ПОЗИТРОННОЙ ЭМИССИОННОЙ И КОМПЬЮТЕРНОЙ ТОМОГРАФИИ В ОБНАРУЖЕНИИ ВТОРИЧНОГО ПОРАЖЕНИЯ ПРИ РАКЕ ЛЕГКОГО

Д.Б. Калантаев, Н.Г. Афанасьева, Д.А. Важенина, А.С. Субботин, М.С. Чиркова,
К.А. Богатенков, П.А. Сапожников

Государственное бюджетное Учреждение здравоохранения «Челябинский областной клинический онкологический диспансер», г. Челябинск, Россия

Цель работы. Рак легкого является одной из важнейших проблем современной онкологии, что обусловлено неуклонным ростом заболеваемости, высокими показателями смертности, большими экономическими затратами на лечение. В структуре заболеваемости рак легкого по-прежнему занимает ведущие позиции, особенно - среди мужского населения. В 2016 году в Челябинской области было впервые зарегистрировано 15,3 тыс. случаев онкологических заболеваний (в 2015 году – 16,2 тыс.). Преобладают опухоли легких, трахеи и бронхов – 10,5 %, молочной железы – 10,8 %, предстательной железы – 8 %. В последнее время отмечается неуклонный рост распространенных форм рака легкого, что ставит вопрос о наиболее раннем выявлении метастатических поражений в ряд первоочередных. Различные методы лучевой диагностики (рентгеновское исследование, компьютерная томография (КТ), магнитно-резонансная томография (МРТ), ультразвуковое исследование (УЗИ) в большинстве случаев позволяют оценить состояние одной-двух анатомических областей. ПЭТ/КТ-исследование в режиме «все тело» по стандартной методике позволяет выявить патологические изменения во всем организме, что делает его применение наиболее информативным при выявлении метастатического поражения при раке легкого. Целью работы была оценка эффективности ПЭТ/КТ-исследований для выявления метастатического поражения при раке легкого.

Материалы и методы. За период с 2011 по 2016 гг. нами обследовано 749 больных раком легкого, большую часть (72 %) из которых составляли мужчины - 539 человек. Большинство пациентов (429 человек, 52 %) было направлено для оценки распространенности процесса: с целью дифференциальной диагностики выявленных ранее изменений в легком 166 пациентов (20%), с целью оценки динамики процесса после проведенного лечения 149 больных (18 %), с целью исключения рецидива - 82 пациента (10 %). Всем пациентам выполнялось стандартное ПЭТ/МСКТ-исследование по методике «все тело» с применением ¹⁸F-фтордезоксиглюкозы (¹⁸F-ФДГ).

Полученные результаты. Распределение метастатического поражения при раке легкого: лимфатические узлы- 79 %, в печень- в 40 %, в надпочечники- в 26 %, в почки- в 24%, в кости скелета- 22 %, в противоположное легкое - 13 %. Выявляемость отдаленного метастатического поражения в зависимости от стадии Т основного заболевания составила: при стадии Т1 рака легкого- 7 %, при стадии Т2- 24 %, что свидетельствует о наличии отдаленного метастатического поражения даже на самых ранних этапах развития основного заболевания. В 68,2 % случаев метастатическое поражение выявлено после завершения лечения основного заболевания.

Выводы. Применение ПЭТ/КТ-исследования необходимо на самых ранних этапах выявления рака легкого для комплексного стадирования заболевания (применение ПЭТ/КТ-исследования на стадии Т1 и Т2 позволяет выявить отдаленные метастатические очаги у трети обследованных больных раком легкого, что приводит к изменению стадии и лечебной тактики). Особенности метаболической активности очаговых изменений почек и надпочечников позволяют с высокой степенью достоверности дифференцировать доброкачественные изменения и вторичное поражение при раке легкого. Бластные изменения костной системы рациональнее оценивать на ОФЭКТ. Определять характер литических изменений информативнее на ПЭТ/МСКТ. Максимальную информативность имело ПЭТ/КТ исследование при выявлении отдаленных метастазов- 98,6 %.

ВИЗУАЛИЗАЦИЯ РАСПРЕДЕЛЕНИЯ ^{188}Re -ЗОЛЕДРОНОВОЙ КИСЛОТЫ (ЗОЛЕРЕН, ЗАО «ФАРМ-СИНТЕЗ») В ОРГАНИЗМЕ ЧЕЛОВЕКА ПРИ ПОМОЩИ ГАММА-КАМЕРЫ

М.Я. Смолярчук², О.Н. Спиченкова¹, В.В. Крылов¹, Т.А. Кочетова¹

¹МРНЦ им А.Ф. Цыба, Обнинск, Россия
²ГБУЗ “НПЦ Медицинской радиологии ДЗМ”

Введение. Результаты доклинических испытаний ^{188}Re -золедроновой кислоты (Золерен, ЗАО «Фарм-Синтез») позволили предположить клиническое использование этого РФП для паллиативного лечения костных метастазов онкологических заболеваний у людей. В 2013-2014 гг. были проведены первые испытания Золерена. Для оценки распределения РФП в организме было предложено использовать скинтиграфический метод, так как распад ^{188}Re сопровождается эмиссией фотонов с энергией 155 кэВ, которые детектируются гамма-камерами.

Цели и задачи. Определение возможности визуализации распределения Золерена в организме человека при помощи гамма-камеры. Определить особенности распределения Золерена в организме человека после внутривенного введения.

Материалы и методы. 21 пациенту с костными метастазами вводился внутривенно Золерен активностью от 30 до 45 МБк/кг массы тела. Через 1, 3, 20 и 28 часов всем пациентам проводилось сканирование на гамма-камерах Mediso Nucline™ X-Ring, Siemens e.cam Signature+ и Philips Brightview XCT в режиме «всё тело» со скоростью 20 см/мин.

Первым трём пациентам исследование проводилось при помощи низкоэнергетических коллиматоров общего назначения (LEAP) и высокоэнергетических коллиматоров (HEAP), остальным пациентам только с высокоэнергетическими.

Оценка полученных скинтиграмм осуществлялась визуально и при помощи полуколичественных методов.

Результаты. У первых трёх пациентов, которым проводили исследования с использованием низкоэнергетических коллиматоров, были получены изображения недиагностического качества, не позволяющие оценить распределение РФП в организме. Это было связано с высоким уровнем высокоэнергетического тормозного излучения (bremsstrahlung).

Исследования, проведенные с высокоэнергетическими коллиматорами, информативно продемонстрировали распределение РФП у 20 пациентов (95 %).

У 20 пациентов (95 %) определялось накопление Золерена в костях и костных метастазах, а также мягких тканях. У всех пациентов наблюдалась тенденция к повышению накопления РФП в костях и снижению накопления в мягких тканях со временем.

У 14 пациентов (67 %) определялось накопление РФП в печени без изменений в течение времени. Это может объясняться наличием микрочастиц, либо микропузырьков воздуха в готовом РФП.

У 5 пациентов (24 %) отмечалось накопление РФП в щитовидной железе и у 3 (14 %) в желудке. Учитывая биологическое сходство ^{188}Re и $^{99\text{m}}\text{Tc}$, можно предположить такое распределение наличием свободной изотопной метки в готовом РФП.

В других органах и тканях накопления РФП, отличного от фонового, не наблюдалось.

Заключение. Распределение и фармакодинамику ^{188}Re -золедроновой кислоты (Золерен, ЗАО «Фарм-Синтез») в организме человека можно эффективно исследовать при помощи гамма-камеры, оснащенной высокоэнергетическим коллиматором. Распределение Золерена в организме соответствует ожидаемому по результатам доклинических испытаний, а также схоже с другими остеотропными РФП.

ФАРМАКОЭКОНОМИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ «ЗАТРАТЫ-ЭФФЕКТИВНОСТЬ» РАДИОФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ ДЛЯ ТЕРАПИИ МЕТАСТАЗОВ В СКЕЛЕТЕ

Д. В. Волознев, М. В. Карлова, Д. В. Чистяков

ООО «Фарм-Синтез Лаб», Москва, info@labphs.com

На сегодняшний день, фармакоэкономический анализ позволяет оценить целесообразность применения лекарственного средства на основании сопоставления его стоимости и эффективности. В работе был проведен фармакоэкономический анализ «затраты — эффективность» РФП: «Золерен» - золедроновая кислота, ^{188}Re (в т.ч. сравнительный анализ проводился с учетом различных методов синтеза – автоматический/ручной и различных генераторов – экстракционный/сорбционный), «Стронция-89 хлорид» и «Самарий, ^{153}Sm оксабифор». Анализ выполнялся у пациентов со злокачественным новообразованием молочной и предстательной желез. Критерий эффективности, выраженный в % вероятности достижения полного клинического ответа на терапию, при метастатическом поражении скелета, основывался на снижении интенсивности боли по визуальной аналоговой шкале (ВАШ). Прямые медицинские расходы включают в себя стоимость услуг диагностики и терапии болевого синдрома (в том числе госпитализацию, прием и т.д.), а также данные о сопутствующей фармакотерапии.

Применение РФП Золерен, ^{188}Re в отделениях с очень низким количеством пациентов, нуждающихся в паллиативной радионуклидной терапии метастатического поражения скелета, экономически не оправдано в сравнении со «Стронция-89 хлорид». Экономически целесообразным является применение Золерен, ^{188}Re при потоке пациентов не менее 108-153 пациента/год для РПЖ и не менее 51-84 пациентов/год для РМЖ при использовании сорбционного генератора номинальной активностью 18,5 Гбк. Использование сорбционного генератора позволяет снизить стоимость Золерена, ^{188}Re на 35 % и является экономически более эффективным. При этом, с увеличением количества пациентов, показатель CER (cost-effectiveness/efficacy ratio) снижается и имеет минимальное значение при количестве пациентов, равном или более 360/год, где средняя стоимость РФП Золерен, ^{188}Re составляет для генератора 18,5 Гбк при вводимой дозировке 0,045 Гбк/кг и 0,055 Гбк/кг – 10 230,5 руб. и 15 967,2 руб, соответственно. «Самарий, ^{153}Sm оксабифор» имеет наивысший показатель CER в сравнении РФП, что говорит о экономической нецелесообразности его применения по существующим медицинским показаниям. Таким образом, Золерен, ^{188}Re является наиболее подходящим для областных и федеральных лечебных, научно-исследовательских центров.

Таблица 1. Результаты анализа эффективности затрат при проведении РНТ из расчета на одного пациента, страдающего РПЖ (Генератор 18,5 Гбк, 360 пациентов/год).

Наименование РФП	Прямые медицинские затраты, руб		Полный клинический ответ		CER		Результат	
	РПЖ	РМЖ	РПЖ	РМЖ	РПЖ	РМЖ	РПЖ	РМЖ
Самарий, ^{153}Sm оксабифор	166 945	167 202	0,40	0,40	417 363	418 006	-	-
Стронций-89 хлорид	87 473	87 447	0,33	0,25	265 071	349 788	-	-
Золерен, ^{188}Re	90 593	90 747	0,43	0,43	210 681	211 041	Домин.	Домин.

ОСОБЕННОСТИ НОРМАТИВНО-ПРАВОВОГО РЕГУЛИРОВАНИЯ ТРЕБОВАНИЙ РАДИАЦИОННОЙ БЕЗОПАСНОСТИ ПРИ РАЗРАБОТКЕ, ПРОИЗВОДСТВЕ И ПРИМЕНЕНИИ РАДИОФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ

С.А. Рыжов

Центральное МТУ по надзору за ЯРБ Ростехнадзора, Москва, mosrg@mail.ru

В настоящее время в Российской Федерации осуществляется реформа контрольной и надзорной деятельности. В декабре 2016 г. паспорт программы реформирования утвержден президиумом Совета при Президенте Российской Федерации по стратегическому развитию и приоритетным проектам. Выделено несколько основных направлений дальнейшего развития и реформирования контрольной и надзорной деятельности, среди которых, помимо внедрения риск-ориентированного подхода при проведении проверок и сокращения количества обязательных требований, большая роль отводится профилактике нарушений, а так же повышению качества нормативных документов. Одним из действенных способов достижения поставленных целей может стать широкое обсуждение проектов новых нормативных документов, а также проведение публичных обсуждений результатов сложившейся правоприменительной практики.

Отдельно в сфере государственного надзора следует выделить деятельность по надзору за медицинскими организациями, осуществляющими работы с радиоактивными веществами (РВ). Как правило, в учреждениях медицинского профиля используют радиофармпрепараты (РФП), меченые короткоживущими изотопами низкой активности. Применение РФП обычно не вносит заметного вклада в потенциальную радиационную опасность. Тем не менее, анализ имеющейся информации показывает, что данное утверждение верно только при условии соблюдения методик и должного контроля за качеством и обоснованность выполняемых процедур. В мировой литературе описано большое количество случаев переоблучения пациентов вследствие неверных действий персонала, так же не редки случаи необоснованного применения методов лучевой визуализации. Главной особенностью медицинского излучения является то, что облучение производится намеренно, в связи с чем, принципы защиты имеют существенные отличия от других сфер применения. Это необходимо учитывать и при нормировании, а существующий общий подход к контролю может иметь низкую эффективность и не отвечать настоящему положению дел. Однако традиционно считается, что требования к медицинским организациям завышены. В настоящее время широко обсуждается возможность замены процедуры лицензирования на регистрацию для снижения административной нагрузки. По нашему мнению, это не приведет к желаемому эффекту и может только усложнить и запутать существующую ситуацию.

Исходя из выше изложенного, следует обсудить необходимость внесения изменений не в процедуру получения разрешительных документов, а в существующие федеральные нормы и правила, или разработать отдельный документ, который мог бы учесть особенности медицинского применения РВ и упростить предъявляемые требования. Это позволит усилить контроль за радиационной безопасностью и качеством выполняемых процедур. Однако конкретные меры следует дополнительно научно обосновать, для этого следует объединить усилия контрольно-надзорных ведомств и медицинских организаций. Наша общая деятельность должна быть направлена на консолидацию усилий по обеспечению радиационной безопасности.

СОЗДАНИЕ МАКЕТА ДОКУМЕНТАЦИИ ПО ИЗГОТОВЛЕНИЮ И ОБЕСПЕЧЕНИЮ КАЧЕСТВА РАДИОФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ, ИЗГОТОВЛИВАЕМЫХ НЕПОСРЕДСТВЕННО В МЕДИЦИНСКИХ УЧРЕЖДЕНИЯХ

А.О.Мальшьева, Г.Е.Кодина

ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И.Бурназяна ФМБА России, г. Москва, an-malysheva@yandex.ru

Радиофармацевтические препараты (РФП) представляют собой композицию, состоящую из радиоактивного изотопа в определенной химической форме, лиганда и вспомогательных веществ. РФП на основе генераторных радионуклидов изготавливают непосредственно в медицинских организациях путем введения во флакон со стерильным лиофилизатом раствора радионуклида, элюируемого из генератора. Изготовление таких РФП обычно входит в служебные обязанности среднего медицинского персонала лабораторий (отделений) радионуклидной диагностики. После вступления в силу Приказа Министерства Здравоохранения РФ № 211н от 27.04.2015 г. «Об утверждении порядка изготовления радиофармацевтических лекарственных препаратов непосредственно в медицинских организациях» (зарегистрирован в Минюсте России 29.05.2015 г., далее по тексту Приказ № 211н) к служебным обязанностям среднего медицинского персонала добавится еще одна, а именно проведение контроля качества изготовленных РФП.

Процедура контроля качества РФП, изготовленного в медицинской организации, перед введением пациенту является обязательной во всех развитых странах мира еще с 1980-х годов. В нашей стране фактически аналогичная процедура стала обязательной с 01 января 2016 г. после вступления в силу Приказа № 211н, в соответствии с которым медицинская организация должна разработать и утвердить документацию по изготовлению и обеспечению качества радиофармацевтических лекарственных препаратов.

Целью данной работы является научно-методическое сопровождение вопросов изготовления радиофармацевтических препаратов непосредственно в медицинских организациях с учетом особенностей, установленных законодательством Российской Федерации в области обеспечения радиационной безопасности.

В первую очередь было необходимо провести актуализацию действующих методик контроля качества РФП, которые представлены в нормативной документации производителей (ФСП) при регистрации данных РФП. Методики, разработанные ранее и применяемые в производственном контроле качества лиофилизатов для изготовления РФП, не всегда могут быть применены в медицинских организациях из-за их длительности, условий выполнения анализа, используемых растворителей и оборудования. Поэтому при разработке методик для медицинских организаций руководствовались доступностью для них химических реактивов, наличием необходимого оборудования и быстротой выполнения анализа.

К настоящему времени в помощь медицинским организациям разработаны макеты документации на следующие РФП: «Технефор,^{99m}Tc», «Фосфотех,^{99m}Tc», «Резоскан,^{99m}Tc», «Пирфотех,^{99m}Tc», «Технефит,^{99m}Tc», «Бромезида,^{99m}Tc», «Фосфорен,¹⁸⁸Re». В докладе будут представлены сведения о структуре этих документов и конкретных методах контроля качества некоторых из перечисленных препаратов.

РАДИОНУКЛИДНАЯ ДИАГНОСТИКА КОСТНЫХ МЕТАСТАЗОВ

Г.Н.Абакумова, О.П. Колобовникова

г. Тамбов, Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Тамбовский областной онкологический клинический диспансер»

Отделение радионуклидной диагностики оснащено комбинированной системой ОФЭКТ/КТ Discovery NM/CT 670. С 2014 года проводятся радионуклидные исследования, более 80 % которых приходится на остеосцинтиграфию.

За это время мы убедились, что именно гибридные исследования являются наиболее ценным и современным методом в поисках метастатического поражения костей.

В сравнении с планарным исследованием, ОФЭКТ/КТ позволяет увидеть морфологическую структуру в области очага гиперфиксации и точно разграничить доброкачественные процессы (чаще дегенеративно-дистрофические) и злокачественные. Метастатический процесс в очаге с преобладанием литического компонента часто не виден при планарном исследовании. Но при ОФЭКТ/КТ визуализируется гиперфиксация по краю или внутри этих деструкций, где идет активный остеобластический процесс. Нередки случаи, когда химиотерапия по поводу онкопатологии проводилась пациентам до скintiграфического исследования и по РКТ неясен генез костных поражений. Характерной гиперфиксации препарата при планарной остеосцинтиграфии там не будет, т.к. активность остеобластов в костных метастазах уже частично подавлена. Именно ОФЭКТ/КТ может решить данную проблему, т.к. при прицельном исследовании видно даже небольшое накопление радиофармпрепарата в очаге.

Так, за последний год нами проведено 1600 исследований костной системы, 502 из них с ОФЭКТ/КТ. Выявлено 308 случаев первичного опухолевого поражения, половина из которых при ОФЭКТ/КТ. Также диагностированы заболевания иного генеза: 5 менингиом, 2 туберкулезных спондилита, 3 асептических некроза. Таким образом, нами сделаны выводы:

- любой подозрительный первичный очаг гипо- или гиперфиксации должен досматриваться на ОФЭКТ/КТ;
- при подозрении по РКТ на метастаз обязательно проведение ОФЭКТ/КТ;
- у первичных пациентов при отсутствии патологии на планарных скintiграммах желательно проводить ОФЭКТ/КТ области наиболее частого поражения, чтобы не пропустить литические метастазы или наоборот доброкачественные изменения, которые по РКТ могут трактоваться как метастазы;
- при наличии очага гиперфиксации и отсутствии морфологических изменений по КТ это необходимо указывать в заключении и повторять исследование через 3-6 месяцев, т.к. такие очаги нередко оказываются функциональными изменениями (особенно в ребрах и грудине);
- для оценки эффективности лечения наибольшее значение имеет уровень накопления препарата и наличие новых очагов, что определяется на планарной скintiграфии.

ФОРМИРОВАНИЕ СИСТЕМЫ КАЧЕСТВА ПРОИЗВОДСТВА РФП



**FORMATION OF QUALITY ASSURANCE SYSTEM FOR RADIOPHARMACEUTICAL
PRODUCTION**

ПОДГОТОВКА И АТТЕСТАЦИЯ УПОЛНОМОЧЕННЫХ ЛИЦ ПО КАЧЕСТВУ

Н.В. Пятигорская, Ж.И. Аладышева

ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), г. Москва, osipova-mma@list.ru

Функции Уполномоченного лица на предприятии по производству лекарственных средств являются одним из важнейших элементов системы качества, соответствующей правилам GMP. Подобная должность уникальна для фармацевтического производства: она не имеет аналогов в других отраслях промышленности. Термин «Уполномоченное лицо» не означает специальность, как, например «врач», «фармацевт» или «инженер». В связи с этим само по себе наличие необходимых знаний, даже подтвержденное авторитетным документом (дипломом), не дает основания специалисту именоваться Уполномоченным лицом.

Решениями Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 № 73 и 74 были утверждены «Порядок аттестации уполномоченных лиц производителей лекарственных средств» и «Порядок формирования и ведения реестра уполномоченных лиц производителей лекарственных средств Евразийского экономического союза».

В соответствии с указанными Решениями, уполномоченным лицом производителя лекарственных средств является его работник, аттестованный в установленном порядке на право осуществления функций уполномоченного лица для видов деятельности по производству лекарственных средств, в соответствии с правилами надлежащей производственной практики.

К аттестации на право осуществления функций уполномоченного лица производителя лекарственных средств допускаются лица, имеющие стаж работы не менее чем три года в области производства, или обеспечения качества, или контроля качества лекарственных средств и законченное высшее образование в одной из следующих областей: химическая, химико-технологическая, химико-фармацевтическая, биологическая, биотехнологическая, микробиологическая, фармацевтическая, медицинская, ветеринарная. К аттестации на право осуществления функций уполномоченного лица на предприятиях, осуществляющих производство радиофармацевтических препаратов, допускаются также лица, имеющие законченное высшее образование в области ядерной физики и радиофизики.

Процедура аттестации включает в себя проверку соответствия образования, обучения и стажа работы аттестуемого уполномоченного лица требованиям, установленным «Порядком аттестации уполномоченных лиц производителей лекарственных средств» и правилами надлежащей производственной практики ЕАЭС. По результатам проверки уполномоченным органом принимается решение об аттестации уполномоченного лица (с указанием видов деятельности по производству лекарственных средств в соответствии с правилами надлежащей производственной практики Союза, на осуществление которых аттестовано уполномоченное лицо).

Объем знаний и требуемые компетенции указаны в Приказе Минздрава России № 37н от 22.01.2014 «Об утверждении примерных дополнительных профессиональных программ фармацевтического образования» (Приложение № 2 «Примерная дополнительная профессиональная программа повышения квалификации уполномоченных лиц производителей лекарственных средств для медицинского применения»).

ПРОИЗВОДСТВО АКТИВНОЙ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ СУБСТАНЦИИ РФП

Е. В. Зелинская

Российское представительство акционерного общества ИОН БИМ АППЛИКЭЙШНС С.А.,
г. Москва Elena.Zelinskaya@iba-group.com

Готовая продукция должна содержать активные фармацевтические субстанции, соответствующие регистрационному содержанию по качественному и количественному составу, должна иметь требуемую чистоту, должна быть вложена в надлежащую упаковку и правильно маркирована.

Активная фармацевтическая субстанция (АФС, active pharmaceutical ingredient, API) - вещество или смесь веществ, используемые в производстве лекарственного препарата, которые в процессе производства становятся его **активным ингредиентом** (действующим веществом). Такие вещества обладают фармакологическим или другим непосредственным действием, предназначены для лечения, **диагностики** или профилактики заболеваний. (Решение Совета Евразийской Экономической Комиссии от 3 Ноября 2016 г. N 77 «Об Утверждении Правил Надлежащей Производственной Практики ЕАЭС»).

Фармацевтические субстанции (ФС) - средства в виде действующих веществ биологического, биотехнологического, минерального, **химического происхождения**, обладающие фармакологической активностью, предназначенные для производства, изготовления лекарственных препаратов и **определяющие их эффективность**. (Приказ Минпромторга РФ от 14 июня 2013 г. N 916 «Об утверждении правил надлежащей производственной практики»).

Вид производства	Настоящие Правила не распространяются <*>	Необходимо выполнять требования глав III - IV настоящих Правил			
Радиофармацевтические лекарственные средства Радиофармацевтические лекарственные средства для ПЭТ	Продукция реакторов и циклотронов	Химический синтез	Стадии очистки	Обработка, приготовление, дозирование.	Асептическое производство или финишная стерилизация
Радионуклидные генераторы	Продукция реакторов и циклотронов				

<*> Мишень и система передачи от циклотрона к установке синтеза могут рассматриваться как **первая стадия** производства **фармацевтических субстанций**.

Производитель РФП **должен** иметь описание технологического процесса производства **фармацевтической субстанции**, готового лекарственного средства (ГЛС) и указать, какие требования настоящих Правил (**глава III** или **глава IV**) распространяются на различные технологические операции. Соответственно, при разработке регламента по производству РФП нужно выделять 2 стадии (АФС + ГЛС).

Target and transfer system from cyclotron to synthesis may be considered as the first step of active substance manufacture.

The manufacturer of the final radiopharmaceutical should describe and justify the steps for manufacture of the active substance and the final medicinal product and which GMP (part I or II) applies for the specific process/manufacturing steps. (The Rules Governing Medicinal Products in the European Union Volume 4 EU Guidelines to GMP).

Active pharmaceutical ingredients (API) is purified substances used in the preparation of PET tracers intended for administration to humans. They should conform to API guidelines. Regular quality reviews of API should be conducted with the objective of verifying their consistency.

The acceptance of the pharmaceutical precursor (main component, the API) should be documented, and it should be ensured that the acceptance criteria are followed rigorously. (Strategies for Clinical Implementation and Quality Management of Pet Tracers, Vienna, 2009 IAEA).

Документы дают однозначное трактование того, что любое лекарственное средство содержит вещество, определяющее его эффективность. Данное вещество имеет своё определение - это фармацевтическая субстанция. РФП не являются исключением!

УПРАВЛЕНИЕ ДОКУМЕНТАЦИЕЙ СМК

О. Г. Кириленко

Центр позитронно-эмиссионной томографии «Центральная клиническая больница №2 им. Н.А. Семашко» ОАО РЖД; г. Москва, kirilenko.semashkorzd@yandex.ru

Под системой менеджмента качества (далее СМК) необходимо понимать управляющую систему, направляющую и контролирующую деятельность предприятия, связанную с качеством.

Основными элементами СМК являются:

- организация;
- процессы;
- документы;
- ресурсы.

Документы СМК - носители значимых данных. К документам СМК относятся спецификации, отчеты, письменные инструкции (СОП, рабочие инструкции, СТП), протоколы, журналы и т.п. Носителями значимых данных могут быть бумажные, электронные или оптические (фотографии). Самым эффективным способом разработки системы документации является применение структуры документов, принятой в системе ISO 9001:2008.

Применение документов способствует обеспечению:

- заданного качества выпускаемой продукции;
- соответствующей подготовки персонала предприятия;
- повторяемости процесса и их прослеживаемости;
- получения объективных свидетельств выполнения процессов;
- проведения оценки эффективности работы внедренной системы.

Структура документации фармацевтической системы качества для выпуска лекарственных препаратов выглядит так:



К разработанной и внедренной системе документации должен быть применен порядок разработки, оформления, выдачи, изъятия документов и внесения в них изменений.

ОРГАНИЗАЦИЯ ВНУТРЕННЕГО АУДИТА

Л.Ю. Добрецова, В.Р. Дуфлот

Акционерное общество «Ордена Трудового Красного Знамени научно-исследовательский физико-химический институт имени Л.Я. Карпова»
(АО «НИФХИ им. Л.Я. Карпова»), г. Обнинск, dobretova@karpoviprc.ru

АО «НИФХИ им. Л.Я. Карпова» (НИФХИ) в течение 40 лет осуществляет регулярное производство радионуклидов медицинского назначения, радиофармпрепаратов (РФП) и изделий медицинского назначения (ИМН). Спектр РФП – это препараты на основе изотопов I-131, I-125, Sm-153, C-14, Ga-68, Fe-59 и Tc-99m. ИМН – это генераторы технеция-99m. На всю продукцию медицинского применения предприятие имеет полный пакет нормативной документации (НД): фармакопейные статьи предприятия, регистрационные удостоверения, технические условия и промышленные регламенты.

В НИФХИ организована, внедрена, действует и поддерживается в рабочем состоянии Система качества, сертифицированная в соответствии со стандартами ISO 9001 – национального ГОСТ ISO 9001-2011 и международного ISO 9001:2008 – и направленная на недопущение попадания на рынок продукции, не соответствующей требованиям НД.

В соответствии с требованиями стандартов ISO и GMP в НИФХИ проводится ежегодный внутренний аудит.

Разработана стандартная процедура, которая описывает ответственность и порядок действий при проведении внутреннего аудита. Ответственность за организацию внутреннего аудита возложена на службу качества НИФХИ.

В начале текущего года Приказом директора НИФХИ назначается группа аудиторов во главе с главным аудитором, которой вменяется в обязанность проведение внутреннего аудита всех подразделений. Главным аудитором составляются Программы аудита, которые раздаются в проверяемые подразделения. Дата и время проведения аудита обычно обговаривается с руководителем соответствующего подразделения.

Целями и задачами внутреннего аудита в НИФХИ являются: оценка выполнения требований к Системе качества, установленных в нормативных документах (НД) и документах НИФХИ; выявление несоответствий в функционировании Системы качества; выявление причин, вызвавших несоответствия в функционировании Системы качества; оценка результативности функционирования Системы качества НИФХИ; определение возможности и путей улучшения Системы качества НИФХИ; принятие корректирующих и предупреждающих действий по устранению причин выявленных и предупреждению возможных несоответствий; проверка выполнения и результативности корректирующих и предупреждающих действий, предпринятых по результатам проведенных проверок и пр.

Объектами внутреннего аудита являются: состояние ресурсов; персонал; помещения и оборудование; состояние и наличие внешней и внутренней документации; соблюдение технологических процессов; порядок контроля качества продукции (услуг); работа с претензиями/рекламациями; управление несоответствиями; ведение записей по качеству и пр.

Окончанием внутреннего аудита является разработка Плана корректирующих и предупреждающих действий и формирование годового Отчета, который направляется для анализа руководству НИФХИ.

КВАЛИФИКАЦИЯ ЧИСТЫХ ПОМЕЩЕНИЙ

А.А. Шалимов

IBC Clean-systems, г. Москва, info@clean-systems.ru

Квалификация чистого помещения – это процедура проверки режимов работы чистого помещения, документального подтверждения соответствия этих режимов проекту, нормам и правилам, мониторинг фактического значения счетной концентрации частиц в воздухе, а также других параметров установленных стандартом.

Состояния чистых помещений

- Построенное (as built) - IQ
- Оснащённое (at rest)- OQ,
- Функционирующее (operational)- PQ.

Обычно предусматривается комплексное испытание чистых помещений на стадиях IQ, OQ, PQ, а также проводится аттестация проекта DQ.

- Аттестация проекта (Design Qualification, DQ) - экспертиза, направленная на подтверждение корректности выполнения проектной документации.

- Аттестация в построенном состоянии (Installation Qualification, IQ) – документальное подтверждение полного соответствия смонтированного чистого помещения проектной документации.

- Аттестация в оснащённом состоянии (Operational Qualification, OQ) – документальное подтверждение соответствия всех строительных и инженерных систем утверждённому проекту. Заключение о правильном функционировании установленного оборудования.

- Аттестация в эксплуатируемом состоянии (Performance Qualification, PQ) – документальное подтверждение нормальных режимов работы всех систем. Полное соответствие требуемому классу чистоты, а также общим заявленным технологическим параметрам.

В зависимости от стадии проводимой аттестации, во время испытания чистого помещения (ЧП) выполняются следующие основные операции:

- Аттестация проекта ЧП;
- Проверка качества монтажа конструкционных элементов ЧП и инженерного оборудования;
- Проведение измерения и определения параметров воздушной среды ЧП;
- Дополнительные тесты (освещённость, шум, вибрации и т.д.);

Компания, выполняющая данный вид работ, должна иметь Аттестат аккредитации в соответствии с ГОСТ ИСО 17025.

В распоряжении специалистов компании, осуществляющих квалификацию ЧП, должно находиться всё необходимое современное специализированное оборудование для проведения испытаний чистых помещений, такое как:

счетчики аэрозольных частиц, микробиологические пробоотборники, генераторы тестового аэрозоля, генераторы-визуализаторы тумана, комплекты лазерного измерительного оборудования, измерители, комбинированные с зондами для регистрации температуры, влажности, скорости воздушного потока, дифференциального давления, освещенности и пр.

ВАЛИДАЦИЯ АНАЛИТИЧЕСКИХ МЕТОДИК

А.В. Никитин

АО «Европейский Медицинский Центр», г. Москва, anikitin@emcmos.ru

Выпуск готового лекарственного препарата напрямую зависит от результатов контроля качества, а значит, аналитические методики, используемые в процессе контроля, являются критическими операциями при производстве лекарственных средств. Согласно Приказу N 916 от 14 июня 2013 года Министерства промышленности и торговли операции, считающиеся критическими, подлежат валидации.

Валидация аналитических методик - документально оформленные действия, дающие высокую степень уверенности в том, что методика соответствует заданным требованиям, и ее использование будет постоянно приводить к результатам, соответствующим заранее установленным критериям приемлемости.

В настоящее время валидация аналитических методик регламентируется общей фармакопейной статьей *ОФС.1.1.0012.15*. Валидации подлежат методики количественного определения, методики оценки предела содержания, а также методики проверки подлинности. При валидации методики оцениваются следующие характеристики:

- специфичность - это способность аналитической методики однозначно оценивать определяемое вещество в присутствии сопутствующих компонентов;
- предел обнаружения – это наименьшее количество определяемого вещества в образце, которое может быть обнаружено с использованием валидируемой методики;
- предел количественного определения – это наименьшее количество вещества в образце, которое может быть количественно оценено с использованием валидируемой методики с требуемой правильностью и внутрилабораторной прецизионностью;
- аналитическая область методики – это интервал между верхним и нижним значениями аналитических характеристик определяемого компонента в объекте анализа;
- линейность методики – это наличие линейной зависимости аналитического сигнала от концентрации или количества определяемого вещества в анализируемой пробе в пределах аналитической области методики;
- правильность методики характеризуется отклонением среднего результата определений, выполненных с ее использованием, от значения, принимаемого за истинное;
- прецизионность методики характеризуется рассеянием результатов, получаемых с ее использованием, относительно величины среднего результата;
- устойчивость валидируемой методики – это способность сохранять найденные для нее в оптимальных условиях характеристики при вероятных небольших отклонениях от этих условий проведения анализа.

Документами, отражающими порядок проведения валидационных испытаний, являются валидационный протокол и отчет по валидации. Валидационный протокол аналитической методики должен включать ее полное описание, оцениваемые характеристики, все первичные результаты, которые вошли в статистическую обработку данных, результаты статистической обработки экспериментальных данных, иллюстративные материалы, такие как копии хроматограмм или калибровочных графиков, заключение о пригодности валидируемой методики. Материалы валидации отдельных аналитических методик целесообразно оформлять в виде объединенного отчета о валидации, отражающего результаты валидационных испытаний.

ВАЛИДАЦИОННАЯ ОЦЕНКА МЕТОДОВ КОНТРОЛЯ КАЧЕСТВА РФП НА ОСНОВЕ ^{18}F

М.Т. Джаканова

Филиал Корпоративного Фонда «University medical center» Республиканский диагностический центр, Астана, Казахстан, e-mail: marita_orken@mail.ru

Одним из основных диагностических методов, используемых в ядерной медицине, является позитронная эмиссионная томография (ПЭТ). ПЭТ - это радионуклидный томографический метод исследования внутренних органов человека, основанный на регистрации пары γ -квантов, возникающих при аннигиляции позитронов. Позитроны возникают при β^+ -распаде радионуклида, входящего в состав радиофармпрепарата (РФП).

^{18}F обладает оптимальными характеристиками для использования в ПЭТ: наибольшим периодом полураспада и наименьшей энергией излучения. Низкая энергия позитронного излучения обеспечивает высокое пространственное разрешение ПЭТ-изображений. С другой стороны, период полураспада ^{18}F достаточно велик, чтобы обеспечить возможность транспортировки РФП на основе ^{18}F из централизованного места производства в клиники и институты, имеющие ПЭТ-сканеры.

Создание радиофармпрепаратов на основе ^{18}F сопряжено с рядом трудностей. Во-первых, фтор не входит в состав эндогенных соединений и тем самым введение фтора в биологически активные соединения может неожиданным образом сказаться на их биохимических свойствах. Хотя иногда такое изменение свойств может оказаться благоприятным. Например, важнейший из радиофармпрепаратов 2- ^{18}F фтор-2-дезоксид-глюкоза (^{18}F ФДГ) позволяет изучать региональную скорость утилизации глюкозы, хотя химически отличается от нее. Замена гидроксильной группы в молекуле глюкозы атомом фтора приводит к тому, что ^{18}F ФДГ транспортируется в ткани аналогично глюкозе, однако в клетках метаболизм ^{18}F ФДГ останавливается на стадии фосфорилирования, что приводит к накоплению ^{18}F ФДГ в областях повышенного энергетического метаболизма глюкозы. Поэтому распределение ^{18}F ФДГ в тканях организма описывается в рамках простой фармакокинетической модели, и данные ПЭТ исследования могут быть достаточно легко интерпретированы. Во-вторых, введение фтора в органические молекулы является трудной задачей органической химии.

Необходимо также заметить, что многие синтетические подходы к получению фторорганических соединений не применимы в радиохимическом синтезе соединений, меченных фтором-18, вследствие его специфики – работы с микроколичествами ^{18}F , необходимости экспрессных методов синтеза и выделения продуктов, необходимость автоматизации и так далее.

СОВРЕМЕННЫЕ ТРЕБОВАНИЯ ПРОЕКТИРОВАНИЯ И КВАЛИФИКАЦИИ СИСТЕМ ВОДОПОДГОТОВКИ ДЛЯ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ ПРОИЗВОДСТВ

В. И. Васильев

*Акционерное общество «Научно-Производственная Компания МЕДИАНА-ФИЛЬТР» / АО
«НИК МЕДИАНА-ФИЛЬТР»
Vasiliev@mediana-filter.ru*

Вода очищенная, Вода для инъекций и Чистый пар – это не только чистые среды. В большинстве случаев это компонент лекарственного средства. В настоящее время опубликовано и хорошо изучено большое количество документов, регламентирующих производство и доставку чистых сред до потребителя.

Залог безупречной работы системы получения воды фармацевтического качества, а также предприятия в целом кроется в кропотливой работе, начиная с этапа проектирования и заканчивая квалификацией.

Доклад разделен на четыре логические составляющие.

1) В разделе, посвященном проектированию, будут обозначены вопросы и рекомендации о том, как правильно выбрать систему, отвечающую требуемым параметрам и требованиям, а также когда и кто должен принимать решения. Подготовка URS.

2) Выбору систем компонентов, систем получения, их основным характеристикам, а также принципиальным техническим решениям будет уделена отдельная часть доклада.

Важной задачей является не только получение чистой воды, но и ее сохранение и доставка потребителю. Внимание будет обращено на необходимый перечень приборов КИПиА в системах распределения и организацию точек разбора.

3) Для мелкосерийного производства, а также для аналитических лабораторий будет рассмотрено применение установок получения воды полупромышленного класса.

4) Заключительная часть доклада отведена квалификации проекта. Рассматриваются проблемы выбора исполнителя работ, плюсы и минусы того или иного решения. Описано, когда следует начинать квалификацию. Красной линией по докладу проходит идея постоянной квалификации всех аспектов производства воды фармацевтического качества.

СИСТЕМА АНАЛИЗА РИСКОВ

Е. В. Зелинская

*Российское представительство акционерного общества ИОН БИМ АППЛИКЭЙШНС С.А.,
г. Москва Elena.Zelinskaya@iba-group.com*

Система анализа рисков – это процесс, который сопровождает продукт на протяжении всего жизненного цикла.

Риск - это сочетание вероятности реализации той или иной опасности и тяжести наносимого ею вреда.

Анализ рисков нужен на этапе принятия решений, не имеющих чёткого норматива, в ситуациях, где есть неопределённость и неуверенность.

Управление рисками не направлено на обход нормативных требований.

Анализ риска – это чувство уверенности в сложных ситуациях, которые чётко не регламентируются.

Риски могут быть приемлемыми и неприемлемыми для качества продукции.

Управление рисками - это понимание всех рисков процесса, идентификация риска и контроль за его уровнем.

Процесс управления рисками состоит из несколько этапов:

- идентификация риска (понимание, что за риск);
- анализ риска (понимание, к чему может привести данный риск);
- градация риска (перевод понимания риска в определённые цифры для классификации риска как приемлемый или неприемлемый);
- снижение риска;
- переоценка риска.

Где мы можем применить систему анализа рисков:

- Обоснование объема валидационных работ;
- Аудит поставщиков;
- Управление отклонениями;
- Расследование;
- Управление изменениями;
- Планирование мониторинга параметров окружающей среды.

Пример проведения анализа риска для оборудования, подлежащего квалификации.

Чем больше неопределённость, тем выше риск, соответственно проведение квалификации позволяет снизить неопределённость путём подтверждения надлежащего функционирования системы или оборудования и соответствия проекта ожидаемому результату процесса.

Квалификация направлена на снижение риска. Эффективная квалификация требует понимания взаимосвязи между функционированием системы и результатом процесса.

Проводить квалификацию нужно для того оборудования и систем, от которых зависит качество продукции.

Особенно остро стоит вопрос по контролю за рисками для парентеральных препаратов. И в первую очередь для препаратов с изотопами, которые имеют короткий период полураспада и в связи с этим выпускаются до получения всех результатов контроля.

ПОДГОТОВКА КАДРОВ



PROFESSIONAL TRAINING

ПОДГОТОВКА КАДРОВ ДЛЯ ЯДЕРНОЙ МЕДИЦИНЫ В НИЯУ МИФИ

И.Н. Завестовская, Н.Б. Эпштейн

ИФИБ НИЯУ МИФИ, Москва-Обнинск, nbepshtejn@mephi.ru

Развитие системы подготовки специалистов, повышения квалификации и профессиональной переподготовки кадров для ядерной медицины является одним из направлений "дорожной карты" "Развитие центров ядерной медицины".

Для осуществления такой высокотехнологичной помощи, как ядерная медицина, необходимы профессионалы из разных областей: физики, радиохимии, радиофармацевты, медицинские физики, врачи-радиологи, дозиметристы и другие. Такие кадры готовят в НИЯУ МИФИ, в том числе и в Обнинске. Такое уникальное обучение удается осуществлять благодаря тому, что Обнинск – это родина мировой атомной энергетики, первый наукоград России, который остается уникальным интеллектуальным потенциалом, быстро развивается и становится ключевым международным центром по подготовке специалистов для атомной отрасли, в том числе для ядерной медицины. В Обнинске сконцентрированы НИИ, фармацевтические предприятия, предприятия-производители радиоизотопной продукции и центры ядерной медицины. Наиболее крупными из них являются: ГНЦ РФ-ФЭИ имени А.И. Лейпунского, НИФХИ имени Л.Я. Карпова; всемирно известный центр ядерной медицины - МРНЦ имени А.Ф. Цыба; ЗАО «Циклотрон»; российские и зарубежные фармацевтические предприятия. Большинство предприятий являются резидентами Калужского фармацевтического кластера (КФК) – одного из лидеров кластерного развития России.

НИЯУ МИФИ имеет соглашения о сотрудничестве и подготовке кадров, о целевой подготовке и дальнейшем трудоустройстве на предприятиях КФК со всеми из них. В ВУЗе осуществляется подготовка специалистов для ядерной медицины по следующим лицензированным и аккредитованным программам: «Медицинская физика», «Фармацевтическое и радиофармацевтическое материаловедение», «Лечебное дело», «Радиобиология», «Аналитическая химия», «Ядерная медицина» и другим.

Взаимодействие с работодателями у НИЯУ МИФИ при подготовке радиофармацевтов самое плотное: «дуальное» образование, согласование учебных программ, проведение специалистами-практиками лабораторных и практических занятий, чтение лекций, выполнение выпускных квалификационных работ по тематикам предприятия.

В НИЯУ МИФИ реализован уникальный проект по созданию Центра практического обучения для сотрудников фармацевтических предприятий и центров ядерной медицины Калужского фармацевтического кластера. Этот масштабный проект призван решить проблему нехватки квалифицированных кадров на профильных предприятиях, а также создать актуальный и востребованный кадровый резерв для КФК. В Центре практического обучения созданы учебно-научные лаборатории полного цикла производства и контроля качества субстанций и лекарственных форм, включая «чистые помещения». Такие помещения создают на площадке вуза возможность подготовки кадров в условиях, максимально приближенных к современным стандартам фармацевтических и радиофармацевтических производств.

О РАЗРАБОТКЕ ПРИМЕРНЫХ ДОПОЛНИТЕЛЬНЫХ ПРОФЕССИОНАЛЬНЫХ ПРОГРАММ МЕДИЦИНСКОГО И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО ОБРАЗОВАНИЯ В ОБЛАСТИ ЯДЕРНОЙ МЕДИЦИНЫ

Г.Е. Кодина

ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России; gkodina@yandex.ru

Несмотря на интенсивное развитие различных методов инструментальной диагностики и терапии, доля использования технологий ядерной медицины - радионуклидной диагностики и терапии не только не снижается, но имеет тенденцию к интенсивному росту. Сегодня тематика как международных, так и российских конференций, посвященных практически любым аспектам медицины и/или применения ионизирующих излучений, как правило, обязательно включает секцию, посвященную вопросам ядерной медицины. То есть, наконец, и в нашей стране эта область перестала быть узко специфической и приобрела широкую известность, хотя и по-прежнему приходится констатировать отсутствие таких специальностей как «ядерная медицина» и «радиофармацевтическая химия».

За последнее десятилетие целый ряд ведущих ВУЗов страны начал разработку и реализацию образовательных программ с целью подготовки специалистов медицинского и технического профиля для работающих и проектируемых центров ядерной медицины и радиофармацевтических производств. Это НИЯУ МИФИ, МГУ им. М.В. Ломоносова, РХТУ им. Д.И. Менделеева, СПбГУ, УрФТУ-УПИ им. Б.Н. Ельцина, НИТПУ, СибГМУ и другие.

С 2010 г. на базе ИППО ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России организована подготовка специалистов в области радиофармации. К настоящему времени первичное повышение квалификации по циклам

- *Химическая технология радиофармпрепаратов*
- *Основы ядерной медицины*
- *Радиоизотопная диагностика, лучевая терапия*

получили более 150 специалистов с базовым техническим и медицинским высшим и средним специальным образованием.

В рамках реализации п. 15 плана мероприятий («дорожной карты») «Развитие центров ядерной медицины», утвержденного распоряжением Правительства Российской Федерации от 23.10.2015 г. № 2144-р в 2016 г. подготовлены новые программы:

- повышения квалификации лиц, ответственных за производство, качество и маркировку радиофармацевтических лекарственных средств;
- повышения квалификации лиц, ответственных за изготовление и обеспечение качества радиофармацевтических лекарственных средств на основе генераторных радионуклидов непосредственно в медицинской организации;
- повышения квалификации лиц, ответственных за изготовление и обеспечение качества радиофармацевтических лекарственных средств на базе циклотронов, расположенных непосредственно в медицинской организации;
- переподготовки специалистов по регуляторным вопросам обращения радиофармацевтических лекарственных средств

В докладе предлагается обсудить структуру новых программ подготовки специалистов, на основе которых можно было бы выработать единый учебно-тематический план подготовки специалистов государств-участников СНГ, в целом соответствующей международной системе подготовки радиохимиков, физиков и других специалистов, которым предстоит работать в области ядерной медицины.

О РАЗРАБОТКЕ ПРИМЕРНЫХ ДОПОЛНИТЕЛЬНЫХ ПРОФЕССИОНАЛЬНЫХ ПРОГРАММ МЕДИЦИНСКОГО И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО ОБРАЗОВАНИЯ В ОБЛАСТИ ЯДЕРНОЙ МЕДИЦИНЫ

Г.Е. Кодина

ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России; gkodina@yandex.ru

Несмотря на интенсивное развитие различных методов инструментальной диагностики и терапии, доля использования технологий ядерной медицины - радионуклидной диагностики и терапии не только не снижается, но имеет тенденцию к интенсивному росту. Сегодня тематика как международных, так и российских конференций, посвященных практически любым аспектам медицины и/или применения ионизирующих излучений, как правило, обязательно включает секцию, посвященную вопросам ядерной медицины. То есть, наконец, и в нашей стране эта область перестала быть узко специфической и приобрела широкую известность, хотя и по-прежнему приходится констатировать отсутствие таких специальностей как «ядерная медицина» и «радиофармацевтическая химия».

За последнее десятилетие целый ряд ведущих ВУЗов страны начал разработку и реализацию образовательных программ с целью подготовки специалистов медицинского и технического профиля для работающих и проектируемых центров ядерной медицины и радиофармацевтических производств. Это НИЯУ МИФИ, МГУ им. М.В. Ломоносова, РХТУ им. Д.И. Менделеева, СПбГУ, УрФТУ-УПИ им. Б.Н. Ельцина, НИТПУ, СибГМУ и другие.

С 2010 г. на базе ИППО ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России организована подготовка специалистов в области радиофармации. К настоящему времени первичное повышение квалификации по циклам

- *Химическая технология радиофармпрепаратов*
- *Основы ядерной медицины*
- *Радиоизотопная диагностика, лучевая терапия*

получили более 150 специалистов с базовым техническим и медицинским высшим и средним специальным образованием.

В рамках реализации п. 15 плана мероприятий («дорожной карты») «Развитие центров ядерной медицины», утвержденного распоряжением Правительства Российской Федерации от 23.10.2015 г. № 2144-р в 2016 г. подготовлены новые программы:

- повышения квалификации лиц, ответственных за производство, качество и маркировку радиофармацевтических лекарственных средств;
- повышения квалификации лиц, ответственных за изготовление и обеспечение качества радиофармацевтических лекарственных средств на основе генераторных радионуклидов непосредственно в медицинской организации;
- повышения квалификации лиц, ответственных за изготовление и обеспечение качества радиофармацевтических лекарственных средств на базе циклотронов, расположенных непосредственно в медицинской организации;
- переподготовки специалистов по регуляторным вопросам обращения радиофармацевтических лекарственных средств

В докладе предлагается обсудить структуру новых программ подготовки специалистов, на основе которых можно было бы выработать единый учебно-тематический план подготовки специалистов государств-участников СНГ, в целом соответствующей международной системе подготовки радиохимиков, физиков и других специалистов, которым предстоит работать в области ядерной медицины.

АВТОРСКИЙ УКАЗАТЕЛЬ

Alberdi L	16, 18	Lofthus K.	<u>78</u>
Alberti Ramírez A.	<u>44</u>	Lopez G.	16
Altai M.	64	B. Mitran	12, 64
Ametamey S.M	60	Modemann D.	22
Balcerzyk M.	52	Mokhodoeva O.	26
Batista J.F.	16	Morín Zorrilla J.	44, 87
Casaco A.	16	Neumaier B.	22
Claesson-Welsh L.	12	Orlova A.	12, 64
Coca M.A.	16	Orlovskaya V.V.	22
Corral A.	52	Oroujeni M.	64
Cruz Arencibia J.	<u>65, 87</u>	Orta D.	52
Cruz Morales A.	44, 87	Parrado A.	52
Diaz O.	52	Peña Y.	16
Dorvignit D.	18	Perera A.	16, 18, <u>52</u>
Dzhenloda R.	26	Perez R.	52
Eppard E.	<u>102</u>	Pino Peraza M.	44
Ermolaev S.	45	Rodriguez-Tanty Ch.	52
Eriksson-Karlström A.	64	Ponomareva E.	26
Fedorova O.S.	22	Prats A.	16, 18, 52
Fernandez A.	52	Quesada R.	16
Fernandez I.	52	Richards V.	45
Figueredo J.	16	Rinne S.S.	12
Fleetwood F.	12	Rivero S.	52
Gamboa R.	16	Romero S.	16
García I.	16	Roche F.P.	12
Góngora M.	18	Sablon M.	52
Güler R.	12	Sánchez Y.	16
Hernandez A.	16	Selivanova S.V.	<u>33</u>
Hernández I.	18	Selvarajun R.K.	12
Izquierdo Pérez J.	87	Serra Aguila R.	44
de Jong M.	64	Schibli R.	60
Kiselev M.	<u>45</u>	Skarupa W.	45
Konijnenberg M.	64	Soler Iglesias J.	44
Kozempel J.	26	Shkinev V.	26
Krasikova R.N.	22	Ståhl S.	12
Kuznetsova O.F.	22	Tolmachev V.	12, <u>64</u>
Lambert B.	45	Torres L.A.	16
León M.	18	Urusova E.A.	22
Leyva R.	16, 18	Vlk M.	26
Linjing M.	60	Wardach M.	45
Lindström E.	12	Westerlund K.	64
Löfblom J.	12	Zehner J.	45

Zhuikov B.	45	Важенина Д.А.	104
Zlatopolskiy B.D.	22	Ванин А.В.	41
Абакумова Г.Н.	<u>109</u>	Варламова Н.В.	23
Абдукаюмов А.М.	38	Васидов А.	21
Авалишвили Г.А.	39, 56	Васильев А.Н.	14
Аветисян А.	35	Васильев В. И.	<u>119</u>
Аветисян А.Э.	50	Ваулина Д.Д.	<u>60</u>
Аладышева Ж.И.	111	Власова О.П.	<u>36</u>
Алексеев А. Е.	20	Волознев Л. В.	<u>106</u>
Алексеев И.В.	<u>84</u>	Вороницкая Н.Н.	90
Алиев Р.А.	93, 94, 95, 96	Воронцова М.С.	67
Андреев О.И.	14	Гаврилова И. И.	20
Андреева Е.Б.	9	Гавриш Ю.Н.	41
Антонова Е.Ю.	<u>96</u>	Гарбузов П.И.	97
Антуганов Д.О.	<u>59</u> , 61, 62	Гезина М.Г.	76, <u>88</u> , <u>89</u>
Антуганова Ю.О.	61, 62	Герман К.Э.	24
Арефьева Е.С.	<u>47</u>	Гончарова Г.В.	49
Афанасьев С.А.	74	Горшков Н. И.	20
Афанасьева Н.Г.	104	Графскова Т.А.	90
Ахмедов Ж.	38	Григоренко С.В.	41
Бадрин Е.А.	57, 100	Григорьев В.И.	41
Батыркаев Р. А.	53	Гуляев В.М.	74
Баулин В.Е.	30	Даллакян Р.	<u>35</u>
Безлепкин А.И.	74	Джаканова М.Т.	<u>118</u>
Безрукова М. А.	20	Добрецова Л.Ю.	<u>114</u>
Белоконь Ю.Н.	60	Добровольский Н.	35
Белугин К.В.	57	Дороватовский С.А.	96
Беянин М.Л.	74	Дубинкин Д.О.	94
Билик М.Е.	98	Дуфлот В.Р.	67, 114
Богатенков К.А.	104	Дюбков В.С.	56
Бойко В.М	67	Егамедиев С.Х.	<u>46</u>
Болонкин А.С.	36	Егорова Б.В.	14, 28, 48
Бондарева В.Г.	49	Еникеев А. А.	53
Бородавина Е.В.	97	Ермаков В.С.	<u>67</u>
Бородин О.Ю.	74	Ермолаев С.В.	14
Бюок-заде Н.И.	24	Жуйков Б.Л.	<u>34</u> , 40
Брагина О.Д.	<u>66</u> , 69	Жуков Г.В.	84
Брускин А.Б.	15, 19, 43, 76, 88	Жукова М.В.	68, 70
Бубенщиков В. Б.	25, 76	Завестовская И.Н.	11, 122
Булдаков М.А.	66	Завражнов Г.Н.	19, 39, 56
Бурмистров М.В.	42	Зайцев В.В.	40, 103
Буткалюк И.Л.	80	Заневский А.В.	84
Буткалюк П.С.	<u>80</u>	Зверев А.В.	<u>93</u> , 96
		Зелинская Е. В.	<u>112</u> , <u>115</u> , <u>120</u>

Зельчан Р.В.	66, 69	Ларькина М.С.	66
Зубарев В.О.	<u>27</u>	Ликарь Ю.Н.	<u>99</u>
Зубенко А.Д.	14, 28	Лосева С.В.	<u>86</u>
Зыков М.П.	59, 61, 62	Лумпов А. А.	20
Зыкова Т.А.	61, 62	Лунев А.С.	19, <u>71</u> , <u>75</u> , 76
Ильина Е.А.	23, <u>72</u>	Лунева К.А.	75, 76
Кабашин А.В.	25	Лямцева Е.А.	<u>73</u> , 91
Калантаев Д.Б.	<u>104</u>	Малеев В.И.	60
Калашникова И.П.	30	Мальшева А.О.	70, 73, 90, 91, <u>108</u>
Калмыков С.Н.	14, 28, 48	Маркелова Е.А.	20
Карлова М. В.	106	Марук А.Я.	19, 29, 68, 76
Кармакова Т.А.	67	Магазова Е.В.	<u>28</u>
Киппер А. И.	20	Медведева А.А.	66, 69
Кириленко О. Г.	<u>113</u>	Мелконян А.	35
Клементьева О.Е.	19, 67, 70, 71, 75, 76	Мельник М.И.	<u>81</u>
Клопенков М.Л.	41	Митрофанов А.А.	30
Клопенков Р.М.	<u>41</u>	Мирославов А. Е.	20
Кодина Г.Е.	19,25, 30, 43, 67, 71, 73, 74, 76, 90, 91, 108, <u>123</u>	Митрофанов Ю.А.	<u>29</u>
Колобовникова О.П.	109	Михеев В. В.	53
Комановская Д.А.	98	Мкртчян М.	35
Комарова А.В.	49	Мудролюбов В.Г.	41
Коновалов И.С.	<u>82</u>	Муратов Д. Н.	53
Константинов Н.А.	90	Мурашин К.А.	36
Коростин С.В.	<u>83</u> , 84	Мурко А. Ю.	20
Костеников Н.А.	<u>40</u>	Нагурный О.А.	<u>95</u>
Кочетова Т.Ю.	97, 105	Нерозин Н.А.	36, 42
Красиков В. Д.	21	Нестеров Е.А.	23, 72
Красикова Р.Н.	13, 54, 59, 60	Никитин А.В.	<u>117</u>
Краснопёрова А.С.	68, <u>70</u> , 75	Обручникова Я.А.	24, <u>85</u>
Краюхина М. А.	86	Овечко С.А.	17
Крылов В.В.	<u>97</u> , 105	Огурцов А.В.	39, 56
Кузнецов А.А.	<u>42</u>	Озерская А.В.	<u>57</u> , 100
Кузнецов М.А.	43, 94	Орловская В.В.	13, 22, 54, 59
Кузнецов Р.А.	49, 80	Остапенко В.С	14, 37, 47
Кузнецова О.Ф.	60	Павлов Е.П.	88, 89
Куприянов А.С.	80	Панарин Е. Ф.	20
Курочкина Е.В.	103	Панкратов А.А.	67
Лазаренко С.В.	84	Панфиленко А.Ф.	40
Лапшина Е.В	14	Пахомов Г.А.	19, 39, 56
Ларенков А.А.	27, <u>68</u> , <u>79</u>	Петренко В.С.	<u>58</u>
Ларионова Л.А.	23	Петриев В.М.	36, 67
		Поздеев В.В.	67

Полонский-Буслаев И.А.	39, 56	Тлостанова М.С.	40, 103
Прокопьев В.Ф.	<u>55</u>	Тогаева Н.Р.	36
Пятигорская Н.В.	<u>111</u>	Токарев Н.А.	57, 100
Рагулин В.В.	30	Трофимчук С.Г.	84
Рахимов М.Г.	19, 25, <u>76</u>	Тульская Т.И.	88, 89
Рихсиев А.З.	38	Туманова Д.Н.	76
Рогов А.С.	23, 72	Тюпина М.Ю.	20
Розенкранц А.А.	17	Усаров З.О.	<u>38</u>
Рузиев Р.Д.	93, <u>94</u> , 95	Усов В.Ю.	<u>74</u>
Румянцев А.С.	<u>56</u>	Фёдоров Ю.В.	14, 28
Рустамов Н.	38	Фёдорова О.А.	14, 28
Рыжикова Т.П.	36	Федорова О.С.	13, <u>54</u> , 60
Рыжкова Д.В.	40, 61	Федотов А.С.	39, <u>56</u>
Рыжов С.А.	107	Филимонов В.Д.	74
Савельева Т.Ф.	60	Филькова Е. П.	86
Самбуров О.П.	61, 62	Филянин А.Т.	<u>50</u>
Садкин В.Л.	23, 72	Филянин О.А.	50
Сапожников П.А.	104	Хамьянов С.В.	36, 42
Семенова А.А.	42	Ходжибекова М.М.	40
Семин А.А.	9	Хужаев С.	21, 46
Семоненко Н.П.	90	Цебрикова Г.С.	<u>30</u>
Сильченков А.В.	56	Цивадзе А.Ю.	30, 50
Синенко И.Л.	<u>37</u>	Чанчикова Н.Г.	57, <u>100</u>
Синилкин И.Г.	66, 69	Чернов В.И.	66, <u>69</u>
Скуридин В.С.	23, 66, 69, 72	Черноокая Е.В.	<u>49</u>
Сластникова Т.А.	17	Чиркова М.С.	104
Смолярчук М.Я.	<u>105</u>	Чистяков Д.В.	106
Соболев А.С.	17	Чудаков В.М.	40
Спиченкова О.Н.	105	Шалимов А.А.	<u>116</u>
Станжевский А.А.	103	Шаповалов В.В.	36, 42
Стасюк Е.С.	23, 66, 69, 72	Шатик С.В.	40, <u>103</u>
Степченков Д.В.	42	Шеров О.	38
Субботин А.С.	104	Шимановский Н.Л.	74
Суглобов Д. Н.	20	Шимчук Г.Г.	19, 39, 56
Сулим Е.В.	42	Шимчук Гр.Г.	19, <u>39</u> , 56
Сысоев Д.С.	40, 103	Ширяев С.В.	<u>98</u>
Сэлман С.В.	84	Шуринов А.Ю.	97
Таратоненкова Н.А.	73, <u>91</u>	Эпштейн Н.Б.	<u>122</u>
Терновская К.Э.	70, 75	Юсубов М.С.	66
Тимофеев В.В.	61, <u>62</u>	Якушева А.О.	<u>31</u>
Тимофеева К.Ю.	61, 62		
Тимохина О.В.	97		
Титченко Н.А.	<u>48</u>		
Ткачев С.В.	42		

ОРГАНИЗАТОРЫ



**Федеральное медико-биологическое
агентство России**



ФГБУ «Государственный научный центр
Российской Федерации – Федеральный
медицинский биофизический центр имени
А.И. Бурназяна» ФМБА России



ФГУП «Федеральный центр по
проектированию и развитию объектов
ядерной медицины» ФМБА России



ООО «ДИАМЕД»



Межрегиональная общественная
организация
«Общество ядерной медицины»



Государственная корпорация по атомной
энергии «Росатом»

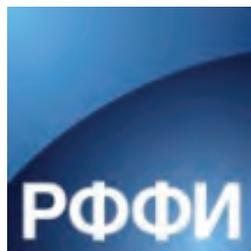


Московский государственный университет
им. М.В. Ломоносова
Химический факультет/Кафедра
радиохимии

СПОНСОРЫ



РУСАТОМ
ХЭЛСКЕА





ФГУП «Федеральный центр по проектированию и развитию объектов ядерной медицины» ФМБА России – это комплекс научных, производственных, строительных мощностей для развивающейся в стране отрасли ядерной медицины.

Филиал Завод «Медрадиопрепарат» является первым российским производителем радиофармацевтических лекарственных препаратов (РФЛП) для диагностики и терапии заболеваний различного генеза.

ПРОИЗВОДИМАЯ ПРОДУКЦИЯ:

- Натрия йодид, ^{131}I , капсулы;
- Натрия йодид, ^{131}I , раствор для приема внутрь;
- Галлия цитрат, ^{67}Ga ;
- МИБГ ^{123}I ;
- Натрия йодид, ^{123}I , изотонический;
- Натрия о-йодгиппурат, ^{123}I ;
- Стронция хлорид, ^{89}Sr ;
- Индия хлорид, ^{111}In , раствор для приготовления РФП;
- Натрия перренат, ^{188}Re , экстракционный.

НАУЧНО-ПРОИЗВОДСТВЕННЫЙ КОМПЛЕКС

Разработка и внедрение в клиническую практику инновационных РФЛП на основе радионуклидов ^{188}Re , ^{177}Lu , которые позволят совершить прорыв в лечении заболеваний суставов, нейроэндокринных опухолей, первичных опухолей и метастазов в печень. На стадии доклинических исследований РФЛП на основе микросфер альбумина для радиоэмболизации при раке печени «Гепарен, ^{188}Re ».

ТРАНСПОРТНАЯ ЛОГИСТИКА

Доставка особо опасных грузов и радиоактивных веществ в клиники по территории России.

ПРОЕКТИРОВАНИЕ И СТРОИТЕЛЬСТВО

Предоставление услуг по проектированию, строительству и оснащению высокотехнологичных объектов, от концептуальных и проектных разработок до запуска в эксплуатацию.

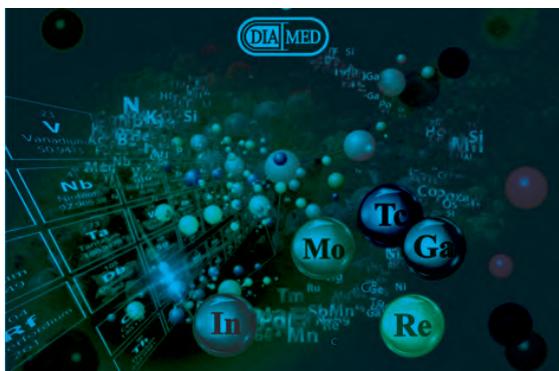
Мы превращаем надежду в уверенность!





НАША ПРОДУКЦИЯ И ПЛАНЫ

Наименование лиофилизата	Диагностическое назначение РФП
Бромезида, ^{99m}Tc	сцинтиграфия печени, желчного пузыря и желчевыводящих путей
Макротех, ^{99m}Tc	визуализация лёгких (ТЭЛА)
Пентатех, ^{99m}Tc	исследование функции почек, радионуклидная ангиография и визуализация новообразований головного мозга
Пирфотех, ^{99m}Tc	сцинтиграфия скелета, острого инфаркта миокарда, злокачественных опухолей, мечение эритроцитов <i>in vivo</i>
Теоксим, ^{99m}Tc	исследование перфузии головного мозга и мечение лейкоцитов
Технемаг, ^{99m}Tc	динамическая сцинтиграфия почек
Технемак, ^{99m}Tc	статическая сцинтиграфия почек
Технетрил, ^{99m}Tc	исследование перфузии миокарда и визуализация опухолей
Технефит, ^{99m}Tc	сцинтиграфия печени, селезёнки и костного мозга
Технефор, ^{99m}Tc	сцинтиграфия скелета
Фосфотех, ^{99m}Tc	сцинтиграфия скелета
Нанотех, ^{99m}Tc	Клинические исследования - нанокolloид
ДОТАТАТ, ⁶⁸Ga	Представлена документация на клинические исследования
Синорен, ¹⁸⁸Re	Завершены доклинические исследования





Государственный
научный центр
Федеральный
медицинский
биофизический
центр имени
А.И. Бурназяна
ФМБА России



Ядерная медицина

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Государственный научный центр Российской Федерации — Федеральный медицинский биофизический центр имени А.И. Бурназяна» ФМБА России — мощный научно-клинический кластер в системе Федерального медико-биологического агентства. ФМБЦ является флагманским учреждением российского здравоохранения в области биофизики, радиационной и ядерной медицины и безопасности, хирургии и трансплантологии, нейрохирургии, гематологии, онкологии, урологии и андрологии, неврологии и нейрореабилитации, реаниматологии, а также современной диагностики заболеваний и инновационных биомедицинских технологий.

Ведущая роль Центра в области радиационной медицины признана мировым сообществом — в 1997 году ему был присвоен статус сотрудничающего Центра ВОЗ по данной проблеме. В ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России были разработаны практически все

препараты, применяемые сегодня в российских отделениях радионуклидной диагностики и терапии. Центр также является ведущим учреждением в области создания инновационных средств и технологий современной ядерной медицины.

123182, Москва, ул. Живописная, 46

+7 (499) 190 95 00

fmbc-fmba@bk.ru, www.fmbafmbc.ru

ТЕХНОЛОГИИ ОБЕСПЕЧЕНИЯ РАДИАЦИОННОЙ БЕЗОПАСНОСТИ



ООО «НТЦ Амплитуда» с 1998 года занимается разработкой, производством, поставкой и обслуживанием средств измерений, специального лабораторного оборудования, методического, метрологического и программного обеспечения в сфере радиационного контроля и ядерной медицины. Компания является лидером рынка радиационно-защитного технологического оборудования для работы с радиофармпрепаратами в России и странах СНГ.



БОКС ЛАМИНАРНЫЙ
РАДИАЦИОННО-ЗАЩИТНЫЙ
ЛРБ-01А

ШКАФ ВЫТЯЖНОЙ
РАДИАЦИОННО-ЗАЩИТНЫЙ
ДЛЯ РАБОТЫ С РАП
ШВР-100-02А



СИСТЕМА НАПОЛНЕНИЯ
КАПСУЛ «АРХИМЕД»



БОКС ЛАМИНАРНЫЙ
РАДИАЦИОННО-ЗАЩИТНЫЙ
ЛРБ-02А

Полный комплекс услуг по проектированию, комплексному оснащению и сервисному обслуживанию оборудования для объектов ядерной медицины.



+7 495 777 1359
www.amplituda.ru
www.uc-amplituda.ru





РУСАТОМ
Х Э Л С К Е А

УЛУЧШАЯ КАЧЕСТВО ЖИЗНИ

ОБОРУДОВАНИЕ ДЛЯ ДИАГНОСТИКИ И ТЕРАПИИ

Русатом Хэлскеа привлекает ресурсы отечественной атомной отрасли для эффективной разработки и производства стратегически значимого медицинского оборудования и изделий медицинского назначения:

Диагностическое оборудование:

- Однофотонная эмиссионная томография (ОФЭКТ и ОФЭКТ/КТ)
- Позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ/КТ)
- Компьютерная томография (КТ)

Терапевтическое оборудование:

- Гамма-терапевтические комплексы для брахитерапии
- Медицинские линейные ускорители для дистанционной лучевой терапии
- Комплексы для радионуклидной терапии

Радиофармацевтическое производство:

- Циклотронные комплексы
- Оборудование для радиохимической лаборатории
- Клиническая дозиметрия и контроль качества

Медицинские изделия:

- Сиды на I-125
- Микросферы с Y-90
- Офтальмоаппликаторы с Ru-106
- Закрытые источники для гамма-терапии на Co-60 и Ir-192

РАДИОФАРМПРЕПАРАТЫ ДЛЯ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ

- Прекурсоры – активные фармацевтические субстанции (АФС)
- РФП на основе I-131, Sm-153
- Таргетные РФП на основе Y-90, Lu-177
- Генераторы: Mo-99/Tc-99; W-188/Re-188

МЕДИЦИНСКИЕ ИЗОТОПЫ

- Mo-99
- I-131
- C-14
- Gd-153
- Co-60
- I-125
- Cs-131

УПРАВЛЯЮЩАЯ КОМПАНИЯ, ОБЪЕДИНЯЮЩАЯ МОЩНЫЕ НАУЧНЫЕ И ПРОИЗВОДСТВЕННЫЕ РЕСУРСЫ ПРЕДПРИЯТИЙ И ИНСТИТУТОВ РОСАТОМА



В КОНТУР УПРАВЛЕНИЯ АО «РУСОМ ХЭЛСКЕА» ВХОДЯТ СЛЕДУЮЩИЕ ПРЕДПРИЯТИЯ:

АО «НИИТФА» Производитель диагностическо-го и терапевтического оборудо-вания ядерной медицины, а также оборудования радиационной обработки продукции.

АО «НИФХИ им. Л.Я. Карпова» Производитель РФП и генераторов Тс-99, обладатель мощной реакторной базы.

АО «В/О «Изотоп» Эксклюзивный дистрибутор изотопной продукции, медицин-ских изделий и оборудования.

АО «Русатом растворные реакторы» Разработка жидкосолевого реактора по производству Мо-99.

ООО «Центр Высокотехнологичной Диагностики» Поставщик ОРНИ для клиник Москвы и Московской области.

ООО «Ядерные Медицинские Технологии - Снежинск» Циклотронно-радиохимический комплекс, обеспечивает поставку ОРНИ для проведения услуги ПЭТ-диагностики в Челябинском областном онкологическом диспансере.

ООО «АтомМедТехнолоджи Дальний Восток» Проектная компания по созданию центра ядерной медицины на Дальнем Востоке (о. Русский).

А также другие предприятия в контуре ГК «РОСАТОМ», чья деятельность связана с ядерной медициной и промышленным применением радиационных технологий.

АО «Русатом Хэлскеа» содействует развитию ядерной медицины, способствует повышению доступности услуг ядерной медицины для населения путем оснащения отечественных клиник современным оборудованием и обеспечению радиофармпрепаратами.

Повышение качества здравоохранения и забота о жизни — это наша общая задача, ключевая вещь в реализации проектов Русатом Хэлскеа.

АО «Русатом Хэлскеа»
info@rusatomhc.ru
+7 (495) 995 78 55



GE Healthcare

Единое решение для реализации проектов молекулярной визуализации

Компания GE Healthcare более 20 лет реализует проекты в области позитронно-эмиссионной томографии и однофотонной эмиссионной компьютерной томографии, оказывая комплексную поддержку по следующим направлениям:



Консультационные услуги



Финансовые решения



Комплексное сопровождение на всех этапах проекта



Планировочные решения в соответствии с GMP



Оснащение оборудованием



Многоэтапное обучение* персонала



Сервисная поддержка



Возможность научного взаимодействия после завершения проекта

*Обучение не включает образовательные программы, требующие наличия у ООО «ДжиИ Хэлсека» образовательной лицензии.



Оборудование для оснащения центра позитронно-эмиссионной томографии



Discovery IQ¹

ПЭТ/КТ общего назначения для работы с большим пациентопотоком

- Высочайшая чувствительность детектора
- Возможность модернизации
- КТ 16 среза
- Высокая скорость работы
- Новейшая технология улучшения изображений Q.Clear²



PETtrace³

Высокопроизводительный циклотрон для дистрибуции и научных исследований

- Энергия протонов 16,5 МэВ
- 14 Ки 18F⁻ за два часа облучения
- Двойной пучок
- Возможность модернизации
- Производство широкого спектра изотопов: ¹⁸F, ¹⁸F₂, ¹¹C, ¹³N, ¹⁵O, ⁶⁸Ga, ⁶⁴Cu, ⁸⁹Zr, ¹²³I/¹²⁴I
- Высокая надежность
- Возможность установки в бункере и в собственной радиационной защите



FASTLab 2⁴ с опцией Developer⁵

Гибкий модуль синтеза для рутинного производства РФП⁶ и научных исследований

- Использование предзаряженных кассет
- Полная автоматизация
- Высокий выход продукта
- 2 реактора для проведения многостадийного синтеза
- Гарантированный результат
- Минимальное воздействие радиации на персонал⁷
- Производство препаратов на основе ¹⁸F и ⁶⁸Ga
- Соответствие GMP

¹Комплекс комбинированный для получения медицинских изображений методом ПЭТ/КТ Discovery IQ.

²Программный пакет Q.Clear на оптических или электронных носителях.

³Циклотрон для получения радионуклидов для производства радиофармпрепаратов PETtrace.

⁴Система синтеза препаратов для ПЭТ-диагностики FASTLab 2.

⁵Программный пакет Developer на оптических или электронных носителях.

⁶РФП — радиофармацевтический препарат.

⁷По сравнению с некассетными и полуавтоматическими модулями синтеза.

GE Healthcare

Бизнес-центр «Башня на Набережной», Москва-Сити
123112 г. Москва, Пресненская наб., 10 С
Тел.: (495) 739 69 31, факс: (495) 739 69 32

www.gehealthcare.ru

Сервисный центр
Тел.: +7 800 333 6967

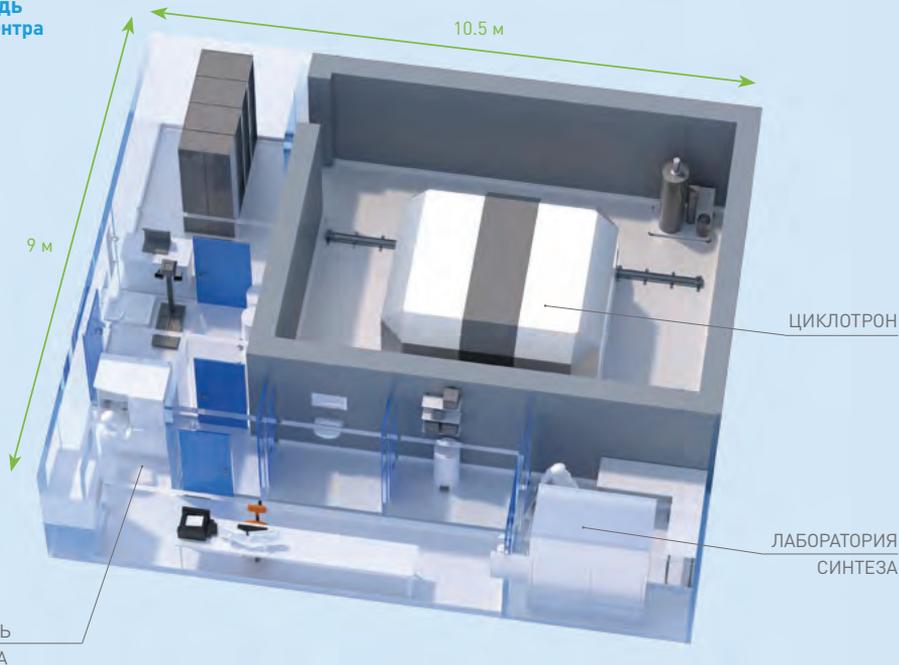
(бесплатный номер для звонков из регионов России)

© Компания General Electric, 2017 г. Все права защищены.

INTEGRALAB® ONE

< 100 м²

Площадь
ПЭТ-центра



ИВА в России и странах СНГ

119435, Россия, г.Москва, Саввинская набережная, дом 15

Тел.: +7 495 648 69 00

info-russia@iba-group.com

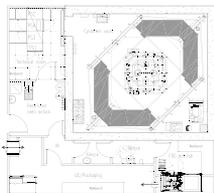
www.iba-worldwide.com

ФДГ В СООТВЕТСТВИИ С GMP? ЛЕГКО!



ВАШЕ РАДИОФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЕ ПРОИЗВОДСТВО

1 ПРОЕКТ



- ПРОЕКТ СОГЛАСНО GMP
- ПОДРОБНЫЙ ТЕХНИЧЕСКИЙ ПАСПОРТ ПОМЕЩЕНИЙ И НАБОР СООТВЕТСТВУЮЩИХ ЧЕРТЕЖЕЙ
- ПРОРАБОТКА И ОПРЕДЕЛЕНИЕ ПАРАМЕТРОВ ИНЖЕНЕРНЫХ СИСТЕМ

2 КОМПЛЕКС ОБОРУДОВАНИЯ



- CYCLONE® KIUBE
- ДВЕ КОНИЧЕСКИЕ МИШЕНИ NIRTA®



- ДВА МОДУЛЯ SYNTHERA® И ФАСОВОЧНЫЙ МОДУЛЬ В ОДНОЙ «ГОРЯЧЕЙ КАМЕРЕ»



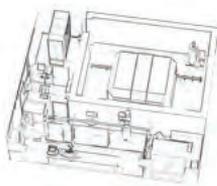
- КОНТРОЛЬ КАЧЕСТВА
- РАДИАЦИОННЫЙ МОНИТОРИНГ
- ЛАБОРАТОРНОЕ ОБОРУДОВАНИЕ

3 ОБУЧЕНИЕ И ВАЛИДАЦИЯ



- ПОДГОТОВКА К ЗАПУСКУ ОБОРУДОВАНИЯ
- КОМПЛЕКТ ДОКУМЕНТАЦИИ ДЛЯ СЕРТИФИКАЦИИ GMP:
 - ПЛАН ВАЛИДАЦИИ;
 - УПРАВЛЕНИЕ РИСКАМИ ПРИ ОБЕСПЕЧЕНИИ КАЧЕСТВА;
 - ДОСЬЕ ПРОИЗВОДСТВЕННОГО ОБЪЕКТА;
 - ШАБЛОННАЯ ДОКУМЕНТАЦИЯ ДЛЯ СИСТЕМЫ ОБЕСПЕЧЕНИЯ КАЧЕСТВА, ВКЛЮЧАЯ ПРОТОКОЛЫ СЕРИИ И СТАНДАРТНЫЕ ОПЕРАЦИОННЫЕ ПРОЦЕДУРЫ

4 ЭКСПЛУАТАЦИЯ



- ПОДРОБНЫЙ ПЕРЕЧЕНЬ МАТЕРИАЛОВ:
 - СПИСОК РАСХОДНЫХ МАТЕРИАЛОВ ДЛЯ СИНТЕЗА И КОНТРОЛЯ КАЧЕСТВА;
 - СПИСОК МАТЕРИАЛОВ ПО ЭКСПЛУАТАЦИИ ОБЪЕКТА;
 - УТВЕРЖДЕННЫЙ СПИСОК ЗАПАСНЫХ ДЕТАЛЕЙ
- ОБСЛУЖИВАНИЕ ОБОРУДОВАНИЯ ИВА
- ГАРАНТИЯ НА ОБОРУДОВАНИЕ



**ФАРМ
СИНТЕЗ
.LAB**

Фарм-Синтез.LAB является передовой инновационной компанией в области разработок продуктов для ядерной медицины, пептидного синтеза и химико-фармацевтических технологий.

Услуги:

– Аналитические исследования

Разработка и валидация методов контроля качества ЛС и ФС по ГФХИИ и международным стандартам.

– Синтез пептидов

Синтез пептидных прекурсоров для различных радио-фармацевтических препаратов на основе ^{177}Lu , ^{68}Ga , ^{90}Y .

– Химический синтез

Сложный многоступенчатый органический и неорганический синтез веществ и аналогичных компонентов.

Промышленное производство и выпуск
осуществляется
на фармацевтическом предприятии
АО «Фарм-Синтез»
и других предприятиях РФ.

Наши основные продукты

Радиофармпрепараты

– Октреотид, ^{111}In

Диагностика нейроэндокринных опухолей методом однофотонно-эмиссионной томографии (ОФЭКТ).

– Резоскан, $^{99\text{m}}\text{Tc}$

Диагностика метастатического поражения и очагов патологических изменений в скелете различного происхождения и распространенности.

– Золерен, ^{188}Re

Радиофармпрепарат с двойным радиометаболическим действием для терапии костных метастазов. Входящая в состав препарата золедроновая кислота обладает доказанным терапевтическим действием при лечении больных с метастатическими поражениями костей.

Прекурсоры для ПЭТ

– **DOTA-TATE** для ^{68}Ga , ^{177}Lu , ^{90}Y .
диагностика и терапия нейроэндокринных опухолей.

– **DOTA-PSMA-617** для ^{68}Ga , ^{177}Lu , ^{90}Y .
диагностика и терапия рака предстательной железы.

АДРЕС:

г. Москва, территория Инновационного центра «Сколково», Большой бульвар, 42, к.1, Технопарк,

Лаборатория За 09 559.

Тел.: +7 (495) 796-94-33

Факс.: +7 (495) 796-94-33

Email: info@labphs.com



КОМПЛЕКСНОЕ РЕШЕНИЕ ДЛЯ ЛАБОРАТОРИИ КОНТРОЛЯ КАЧЕСТВА РАДИОФАРМПРЕПАРАТОВ

Досье на серию РФП - это ключевой документ, подтверждающий качество произведенного препарата. В соответствии с требованиями Государственной фармакопеи РФ XIII для подтверждения качества РФП необходимо проводить такие виды анализов, как высокоэффективная жидкостная хроматография, газовая хроматография, тонкослойная хроматография, гамма-спектрометрия, осмометрия, определение наличия бактериальных эндотоксинов, определение pH, объемной активности РФП с определением периода полураспада меточного радионуклида. Для указанных видов анализа в портфеле ГК «Фармконтракт» представлено соответствующее оборудование известных мировых производителей



ВЭЖХ-хроматограф Agilent Technologies

Определение радиохимической чистоты РФП, качественного и количественного наличия примесей



Газовый хроматограф Agilent Technologies

Определение содержания остаточных растворителей в РФП



pH-метр METTLER TOLEDO

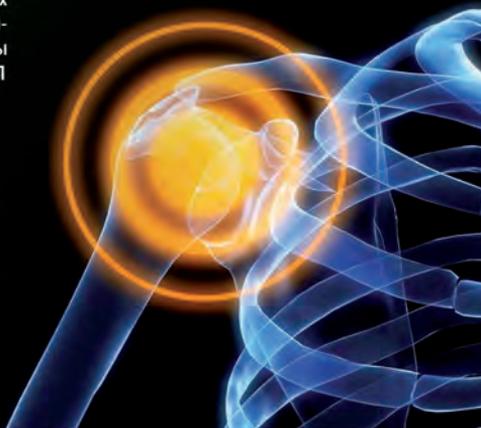
Высокая точность определения кислотно-щелочного баланса анализируемого РФП

РЕЗУЛЬТАТЫ КАЖДОГО АНАЛИЗА - ЗАЛОГ УСПЕШНОГО ФОРМИРОВАНИЯ ДОСЬЕ НА СЕРИЮ РФП!

ГК «Фармконтракт» предлагает комплексные решения для лабораторий контроля качества РФП на основе оборудования ведущих мировых производителей, обеспечивающего оперативность и точность получения результатов с соблюдением требований защиты производственного персонала от ионизирующего излучения РФП



Специализированное защитное оборудование SOMESER





Решения Agilent Technologies для аналитического контроля при производстве радиофармпрепаратов



ИСП-МС Agilent



ИСП-ОЭС Agilent 5110



Системы ВЭЖХ и ВЭЖХ-МС



Системы ГХ и ГХ-МС



ООО «ЭНЕРГОЛАБ»

127018, Россия, Москва, 3-ий проезд Марьиной Рощи, д. 40, корп. 6, стр. 1
+7 (495) 926 02 15; факс: +7 (495) 926 02 14
www.energolab-ae.com
post@energolab.com



Agilent Technologies

Авторизованный дистрибьютор