



Фармацевтическая разработка и практические подходы к синтезу радиофармацевтического лекарственного препарата на основе тропантиола (^{99m}Tc]Tc-TRODAT-1) для диагностики нейродегенеративных заболеваний (обзор)

Е. П. Павленко✉, А. О. Малышева, А. А. Ларенков✉✉

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Государственный научный центр Российской Федерации – Федеральный медицинский биофизический центр им. А. И. Бурназяна» (ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России). 123098, Россия, г. Москва, ул. Живописная, д. 46

✉ **Контактное лицо:** Павленко Екатерина Павловна. **E-mail:** pavlenko.katya@yandex.ru

✉✉ **Контактное лицо:** Ларенков Антон Алексеевич. **E-mail:** anton.larenkov@gmail.com

ORCID: Е. П. Павленко – <https://orcid.org/0000-0002-6638-4292>;

А. О. Малышева – <https://orcid.org/0000-0002-9508-2840>;

А. А. Ларенков – <https://orcid.org/0000-0003-4810-4346>.

Статья поступила: 25.07.2024

Статья принята в печать: 11.12.2024

Статья опубликована: 13.12.2024

Резюме

Введение. Симптомы болезни Паркинсона в основном связаны с образованием белковых внутринейрональных включений с тельцами Леви, а также прогрессирующей потерей дофаминергических нейронов черной субстанции (*Substantia nigra*) и их аксонов. Существующие диагностические критерии для постановки диагноза «болезнь Паркинсона» зачастую учитывают симптомы, возникающие на поздних стадиях заболевания. Таким образом, для более точной постановки диагноза на ранних стадиях необходимо подтвердить патологические изменения в тканях головного мозга методами молекулярной визуализации, такими как позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) и однофотонная эмиссионная компьютерная томография (ОФЭКТ). При этом ОФЭКТ является более доступным методом диагностики нейродегенеративных заболеваний по сравнению с ПЭТ из-за возможности получения медицинских радионуклидов для визуализации методом ОФЭКТ с помощью мобильных генераторных систем, в частности генератора $^{99}\text{Mo}/^{99m}\text{Tc}$. Среди препаратов на основе ^{99m}Tc и производных тропана, предложенных для визуализации транспортеров дофамина (DAT), наиболее эффективным является [^{99m}Tc]Tc-TRODAT-1 (меченный технецием-99m тропантиол). На данный момент предложены различные составы готовых наборов реагентов в форме лиофилизатов для синтеза [^{99m}Tc]Tc-TRODAT-1, облегчающих процесс его изготовления на месте применения, что вместе с доступностью генератора технеция-99m в медицинском учреждении, а также оптимальной фармакокинетикой делает [^{99m}Tc]Tc-TRODAT-1 препаратом выбора для рутинного применения в клинической практике.

Текст. В данном обзоре были рассмотрены различные подходы к разработке и оптимизации состава готовых наборов реагентов для синтеза [^{99m}Tc]Tc-TRODAT-1 (лиофилизатов), включая количество и соотношение активного вещества и вспомогательных веществ, условия синтеза препарата, в частности температурный режим, время синтеза и pH реакционной смеси.

Заключение. Разработка и оптимизация состава готовых наборов лиофилизатов для синтеза [^{99m}Tc]Tc-TRODAT-1 является актуальной задачей в контексте совершенствования его применения в клинической практике. На основании опубликованных данных прослеживаются четкие зависимости, которые могут лечь в основу дальнейшей разработки и оптимизации состава готовых наборов лиофилизатов для синтеза [^{99m}Tc]Tc-TRODAT-1 для диагностики болезни Паркинсона и других нейродегенеративных заболеваний методом ОФЭКТ в Российской Федерации.

Ключевые слова: радиофармацевтические препараты, технеций-99m, диагностика, нейродегенеративные заболевания, болезнь Паркинсона, транспортер дофамина, тропантиол, TRODAT-1, фармацевтическая разработка

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Вклад авторов. Е. П. Павленко – проведение информационного и литературного поиска по объектам исследования, анализ и обработка данных и написание текста статьи. А. О. Малышева – концептуализация исследования, внесение значимых изменений в содержание работы. А. А. Ларенков – концептуализация исследования, внесение значимых изменений в содержание работы, окончательное утверждение рукописи.

Для цитирования: Павленко Е. П., Малышева А. О., Ларенков А. А. Фармацевтическая разработка и практические подходы к синтезу радиофармацевтического лекарственного препарата на основе тропантиола ($[^{99m}\text{Tc}]\text{Tc-TRODAT-1}$) для диагностики нейродегенеративных заболеваний. *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2025;14(1):112–126. <https://doi.org/10.33380/2305-2066-2025-14-1-1882>

Pharmaceutical development and practical approach to synthesis of tropantiole radiopharmaceutical ($[^{99m}\text{Tc}]\text{Tc-TRODAT-1}$) for diagnostic of neurodegenerative diseases (review)

Ekaterina P. Pavlenko✉, Anna O. Malysheva, Anton A. Larenkov✉✉

State Research Center – Burnasyan Federal Medical Biophysical Center of Federal Medical Biological Agency. 46, Zhivopisnaya str., Moscow, 123098, Russia

✉ **Corresponding author:** Ekaterina P. Pavlenko. **E-mail:** pavlenko.katya@yandex.ru

✉✉ **Corresponding author:** Anton A. Larenkov. **E-mail:** anton.larenkov@gmail.com

ORCID: Ekaterina P. Pavlenko – <https://orcid.org/0000-0002-6638-4292>;

Anna O. Malysheva – <https://orcid.org/0000-0002-9508-2840>;

Anton A. Larenkov – <https://orcid.org/0000-0003-4810-4346>.

Received: 25.07.2024

Accepted: 11.12.2024

Published: 13.12.2024

Abstract

Introduction. The symptoms of Parkinson's disease are mainly associated with the formation of intraneuronal protein inclusions with Lewy bodies, and the progressive loss of dopaminergic neurons of the *Substantia nigra* and their axons. Existing diagnostic criteria for the diagnosis of Parkinson's disease often take into account symptoms occurring in the later stages of the disease. Thus, for a more accurate diagnosis in the early stages, it is necessary to confirm pathologic changes in brain tissue by molecular imaging methods such as positron emission tomography (PET) and single-photon emission computed tomography (SPECT). At the same time SPECT is a more accessible method of diagnostics of neurodegenerative diseases in comparison with PET, because of the possibility to obtain medical radionuclides for SPECT imaging using mobile generator systems, in particular $^{99}\text{Mo}/^{99m}\text{Tc}$ generator. Among the formulations based on ^{99m}Tc and tropane derivatives proposed for dopamine transporter (DAT) imaging, $[^{99m}\text{Tc}]\text{Tc-TRODAT-1}$ (technetium-99m-labeled tropantiole) is the most effective. Currently, various compositions of the freeze-dried kits for the synthesis of $[^{99m}\text{Tc}]\text{Tc-TRODAT-1}$ have been proposed, facilitating the process of its production *in situ*, which, together with the availability of technetium-99m generator in a healthcare facility, as well as favorable pharmacokinetics, makes $[^{99m}\text{Tc}]\text{Tc-TRODAT-1}$ a drug of choice for routine use in clinical practice.

Text. In this review, various approaches to design and optimize the composition of the freeze-dried kits for the synthesis of $[^{99m}\text{Tc}]\text{Tc-TRODAT-1}$, including the amount and ratio of active ingredient and excipients, synthesis conditions, in particular the temperature regime, synthesis time and pH of the reaction mixture, have been considered.

Conclusion. Development and optimization of the composition of the freeze-dried kits for the synthesis of $[^{99m}\text{Tc}]\text{Tc-TRODAT-1}$ is an urgent task in the context of improving its use in clinical practice. Based on the published data, clear dependencies can be traced, which may form the basis for further development and optimization of the composition of the freeze-dried kits for $[^{99m}\text{Tc}]\text{Tc-TRODAT-1}$ synthesis for the diagnosis of Parkinson's disease and other neurodegenerative diseases by SPECT in the Russian Federation.

Keywords: radiopharmaceuticals, technetium-99m, diagnostics, neurodegenerative diseases, Parkinson's disease, dopamine transporter, tropantiole, TRODAT-1, pharmaceutical design

Conflict of interest. The authors declare that they have no obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

Contribution of the authors. Ekaterina P. Pavlenko – information and literature research, analysis and processing of data, writing the text of the article. Anna O. Malysheva – conceptualization of the study, making significant corrections to the content of the work. Anton A. Larenkov – conceptualization of the study, making significant corrections to the content of the work, final approval of the manuscript.

For citation: Pavlenko E. P., Malysheva A. O., Larenkov A. A. Pharmaceutical development and practical approach to synthesis of tropantiole radiopharmaceutical ($[^{99m}\text{Tc}]\text{Tc-TRODAT-1}$) for diagnostic of neurodegenerative diseases. *Drug development & registration*. 2025;14(1):112–126. (In Russ.) <https://doi.org/10.33380/2305-2066-2025-14-1-1882>

ВВЕДЕНИЕ

Болезнь Паркинсона – хроническое, прогрессирующее нейродегенеративное заболевание, которое вызывает двигательные нарушения, такие как брадикинезия в конечностях, за которыми следуют постуральная нестабильность, ригидность, тремор покоя и нарушения походки, которые в основном связаны с образованием белковых внутринейронных включений с тельцами Леви, а также прогрессирующей потерей дофаминергических нейронов черной субстанции и их аксонов [1, 2]. Помимо nigrostriарной дофаминергической системы, обнаруживается патология обонятельной системы, ствола и коры головного мозга [3]. Таким образом, возникает вегетативная дисфункция, обонятельная дисфункция, а также когнитивные и психологические патологии (усталость, тревога, депрессия, компульсивность, психоз) [4–10].

Для постановки диагноза «болезнь Паркинсона» клиническое обследование пациентов проводится в несколько этапов и содержит определенный ряд критериев, которые со временем подвергались критике и в последствии дорабатывались [11]. Например, критерии Гельба [12] и UKPDSBB (UK Parkinson's Disease Society Brain Bank Diagnostic Criteria) ориентированы только на двигательные функции, тогда как было показано, что болезнь Паркинсона связана с многочисленными когнитивными симптомами, дающими положительный ответ на лечение леводопой (L-DOPA, 3-гидрокси-L-тирозин): нарушениями сна, расстройствами настроения, вегетативной недостаточностью, сенсорными проблемами и когнитивными нарушениями. При этом сильно выраженные когнитивные нарушения, согласно критериям Гельба [12], становятся причиной исключения болезни Паркинсона и постановки альтернативного диагноза – деменция с тельцами Леви [11, 13, 14]. Однако такое взаимоисключение остается спорным, так как оба заболевания сопровождаются паркинсонизмом и деменцией [15]. Кроме того, клинические особенности болезни Паркинсона присутствуют также при таких заболеваниях, как эссенциальный тремор, кортикобазальная дегенерация, множественная системная атрофия, прогрессирующий супрануклеарный паралич [16], которые чаще всего встречаются у пожилых людей и еще больше усложняют постановку диагноза данной группе населения [17, 18]. Таким образом, ошибочный диагноз, особенно на ранних стадиях заболевания, встречается достаточно часто и спустя несколько лет наблюдения может быть изменен [19]. Хотя клиническая дифференциация имеет решающее значение для подходящей лекарственной терапии и мониторинга реакции пациентов на терапию [20], многие современные диагностические критерии учитывают признаки и симптомы, возникающие на более поздних стадиях заболевания [18]. Соответственно для более

точной постановки диагноза необходимо подтвердить патологические изменения в тканях головного мозга как можно раньше [21].

Молекулярная визуализация – метод диагностики биологических процессов *in vivo* на молекулярном или клеточном уровне. Неинвазивные методы молекулярной визуализации с использованием радиофармацевтических лекарственных препаратов (РФЛП), такие как однофотонная эмиссионная компьютерная томография (ОФЭКТ) и позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ), обладают чувствительностью, необходимой для визуализации большинства взаимодействий между физиологическими мишенями и лигандами, такими как нейромедиаторы и рецепторы головного мозга. С помощью методов визуализации с использованием РФЛП возможно определять плотность отдельных рецепторов при концентрации конкретных биомолекул даже в пикомолярном диапазоне [22].

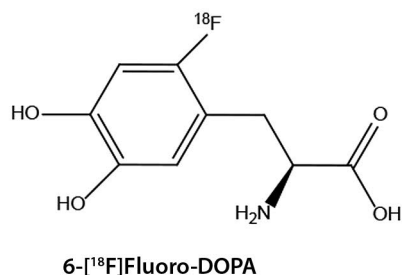
Таким образом, методы ОФЭКТ и ПЭТ позволяют диагностировать болезнь Паркинсона на ранних стадиях (зачастую до клинических проявлений), дифференцировать от других нейродегенеративных заболеваний [23], кроме того, дают возможность оценить прогрессирование заболевания и эффективность лечения [24].

Препараты для молекулярной визуализации структур головного мозга, входящих в дофаминергическую систему, с помощью ПЭТ

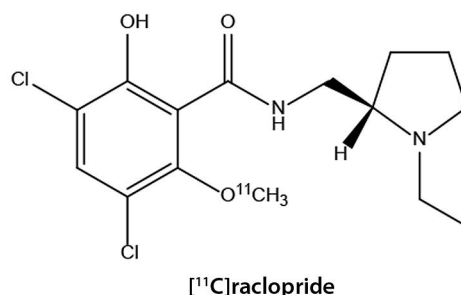
В научной литературе опубликована достаточно большая номенклатура РФЛП на основе позитрон-излучающих радионуклидов ^{11}C и ^{18}F , которые используются для функциональной диагностики мозга с помощью ПЭТ: [^{18}F]-DOPA (6-[^{18}F]-L-3,4-дигидрокси-фенилаланин) [25, 26], являющийся субстратом для декарбоксилазы ароматических аминокислот (AADC) – катализатора синтеза дофамина; [^{11}C](+)-DTBZ (^{11}C -(+)- α -дигидротетрабенезин) [27, 28] и [^{18}F]FP-DTBZ ([^{18}F]-9-фторпропил-(+)-дигидротетрабенезин, [^{18}F]AV-133) [29] для визуализации везикулярного переносчика моноаминов 2 (VMAT2); [^{11}C]-CFT для визуализации транспортера дофамина (DAT) [30]; [^{11}C]-раклоприд [31, 32] – антагонист D_2/D_3 -рецепторов дофамина (рисунок 1).

Функциональная диагностика головного мозга с помощью ПЭТ является ценным инструментом для дифференциации болезни Паркинсона в связи с зачастую большей разрешающей способностью, чем ОФЭКТ, и возможностью более точной количественной оценки плотности дофаминергических нейронов [33]. Однако, несмотря на все преимущества, ПЭТ является более сложной и дорогостоящей процедурой по сравнению с ОФЭКТ. Из-за получения позитрон-излучающих радионуклидов, применяемых в диагностике нейродегенеративных заболеваний, только с использованием циклотрона, а также их короткого периода полураспада, в особенности ^{11}C

Декарбоксилаза ароматических кислот
Aromatic L-amino acid decarboxylase (AADC)



Антагонист D₂/D₃-рецепторов
Dopamine D₂/D₃ receptor antagonist



Везикулярный переносчик моноаминов 2
Vesicular monoamine transporter type 2 (VMAT 2)

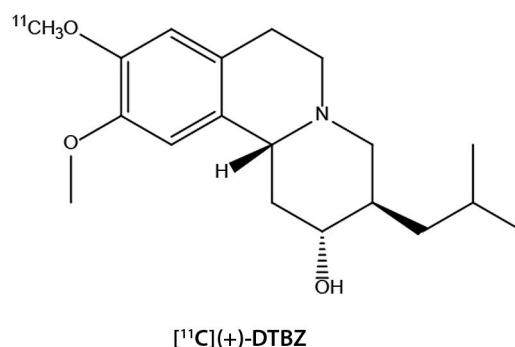
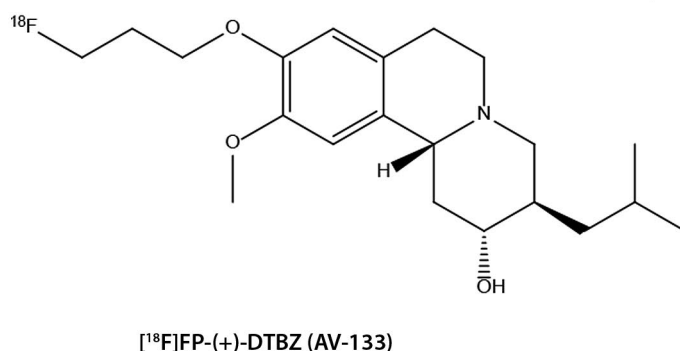


Рисунок 1. Структуры радиофармацевтических препаратов на основе ¹¹C и ¹⁸F для диагностики методом ПЭТ
Figure 1. Radiopharmaceuticals with ¹¹C and ¹⁸F for PET

(период полураспада 20 мин [34]), появляется необходимость наличия циклотронно-радиохимического комплекса в непосредственной близости к лечебному учреждению, а также наличия квалифицированного персонала, задействованного в синтезе и контроле качества. Таким образом, стоимость производства радионуклидов для ПЭТ и, соответственно, радиофармацевтических препаратов на их основе значительно выше, чем производства радионуклидов для ОФЭКТ [35].

Препараты на основе йода-123 для визуализации транспортеров дофамина с помощью ОФЭКТ

Одним из первых успешных препаратов для визуализации транспортеров дофамина (DAT) методом ОФЭКТ является [¹²³I]-β-CIT ([¹²³I]-2-β-карбометокси-3-β-(4-йодофенил)-тропан) (рисунок 2). [¹²³I]-β-CIT относится к группе производных тропана, которые имеют структуру основной цепи, аналогичную структуре кокаина, и конкурируют за те же сайты связывания транспортеров дофамина [36]. Транспортеры дофамина расположены в пресинаптическом нейроне и необходимы для обратного нейронального захвата дофамина [37]. У пациентов, страдающих бо-

лезнью Паркинсона, происходит избирательная потеря дофаминовых нейронов в базальных ганглиях и черной субстанции и соответственно снижение количества транспортеров дофамина, таким образом, наблюдается низкое накопление активности в данных областях головного мозга [38, 39]. Известно, что DAT подавляются у пациентов с болезнью Паркинсона как ранний ответ на снижение концентрации синаптического дофамина [40]. Визуализация транспортеров дофамина может быть более чувствительным индикатором дофаминергической дегенерации, чем визуализация синтеза дофамина с препаратом [¹⁸F]-DOPA [41]. На изображениях ОФЭКТ, полученных при использовании [¹²³I]-β-CIT, подтверждается значительное снижение количества транспортеров дофамина в полосатом теле, а также прослеживается корреляция между снижением поглощения β-CIT и тяжестью болезни Паркинсона [42, 43]. Одним из недостатков [¹²³I]-β-CIT является медленное накопление в полосатом теле: максимум достигается через 16 ч после введения препарата с последующим стабильным связыванием через 20 ч [44]. Это стало одним из стимулов разработки препарата [¹²³I]FP-β-CIT (2β-карбометокси-3β-(4-йодофенил)-N-(3-фторпропил)нортропан) с более высокой кинетикой накопления в базальных ганглиях (см. рису-

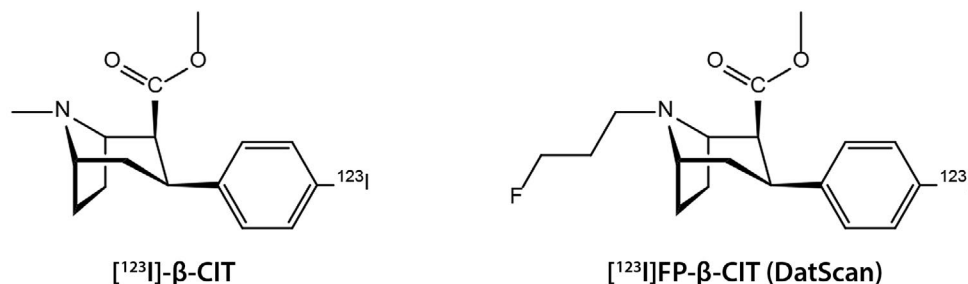


Рисунок 2. РФП на основе ^{123}I для диагностики методом ОФЭКТ

Figure 2. Radiopharmaceuticals with ^{123}I for SPECT

нок 2) [42]. Сканирование пациентов проводится через 3–4 ч после введения [45, 46]. Исследования показали эффективность препарата для визуализации пресинаптических транспортеров дофамина для ранней диагностики болезни Паркинсона [47, 48], а также для дифференциации болезни Паркинсона от других нейродегенеративных заболеваний [49], таких как эссенциальный тремор [50], деменция с тельцами Леви [51], лекарственный паркинсонизм [52]. Препарат $[^{123}\text{I}]\text{FP-}\beta\text{-CIT}$ (международное непатентованное название Ioflupane, запатентованное название «DatScan») одобрен для клинического применения в Европе с 2000 года¹, в США «DatScan» одобрен Управлением по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств (FDA, Food and Drug Administration) в 2011 году². По состоянию на 2011 год более 300 000 человек в 34 странах были обследованы методом ОФЭКТ с использованием «DatScan»³. Однако, так же как и радионуклиды для ПЭТ, ^{123}I производится на специализированных циклотронах [53], что значительно увеличивает стоимость препаратов $[^{123}\text{I}]\text{-}\beta\text{-CIT}$ и «DatScan» и ограничивает их использование в рутинной клинической практике.

Препараты на основе технеция-99m для визуализации транспортеров дофамина с помощью ОФЭКТ

Более доступными для клинического применения являются препараты на основе $^{99\text{m}}\text{Tc}$ благодаря возможности получения $^{99\text{m}}\text{Tc}$ из генератора $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$

непосредственно в медицинском учреждении. При разработке препаратов для визуализации транспортеров дофамина были опробованы различные соединения на основе производных тропана, меченные $^{99\text{m}}\text{Tc}$ [54, 55]. Одним из ранее представленных в литературе соединений является технепин ((*RS*)-[*N*-(2-((3'-*N'*-пропил-(1''*R*-3''β-(4-фторфенил)тропан-2''β-карбометокси))-(2-меркаптоэтил)амино)-ацетил)-2-аминоэтанэтилатотехнеция (V) оксид), в котором N_2S_2 -лиганд (хелатирующий агент) связан с атомом азота тропанового каркаса (рисунок 3, 1). Технепин – один из первых успешных комплексов производных тропана с технецием-99m, обладающий достаточной липофильностью для прохождения гематоэнцефалического барьера и способностью накопления в полосатом теле [56]. Для увеличения накопления препарата в целевой области головного мозга была изучена серия производных тропана с N_2S_2 -лигандом, связанным со вторым β-атомом углерода и различными заместителями в 3β-положении тропанового каркаса: *пара*-хлор-фенильный радикал, *пара*-фтор-фенильный радикал, *пара*-бром-фенильный радикал (рисунок 3, 2) [54]. Было показано, что 3β-*пара*-фтор-фенил-производные обладают более низкой липофильностью, чем 3β-*пара*-хлор-фенил-производные, и более низким первичным накоплением в головном мозге. Кроме того, комплекс, содержащий амидную группу в N_2S_2 -лиганде (рисунок 3, 4), несмотря на самую высокую среди представленных соединений липофильность, показал самое низкое накопление в головном мозге. Таким образом, наличие дополнительного атома кислорода в структуре лиганда, как, например, у технепина, может значительно снижать накопление препарата в области интереса. Среди изученных соединений наиболее подходящим для визуализации препаратом оказался [2-[[2-[[[3-(4-хлорфенил)-8-метил-8-азабицикло[3.2.1]окт-2-ил]метил](2-меркапто-этил)амино]этил]-амино]этантиолато-(3-)-*N*2,*N*2',*S*2,*S*2']оксо-[1*R*-(экзо-экзо)]- $[^{99\text{m}}\text{Tc}]$ технеций, или $[^{99\text{m}}\text{Tc}]\text{Tc-TRODAT-1}$ (рисунок 3, 3), в структуре которого отсутствует амид-

¹ DatSCAN. European Medicines Agency. Available at: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/datscan>. Accessed: 25.07.2024.

² 2022 First Generic Drug Approvals. Available at: <https://www.fda.gov/drugs/drug-and-biologic-approval-and-industry-reports/2022-first-generic-drug-approvals>. Accessed: 25.07.2024.

³ DaTSCAN™ (Ioflupane I 123 Injection) Now Available to Help Physicians Assess Patients with Suspected Parkinsonian Syndromes. GE Healthcare (United States). Available at: <https://www.gehealthcare.com/about/newsroom/press-releases/datscanTM-ioflupane-i-123-injection-now-available-help-physicians-assess-patients>. Accessed: 25.07.2024.

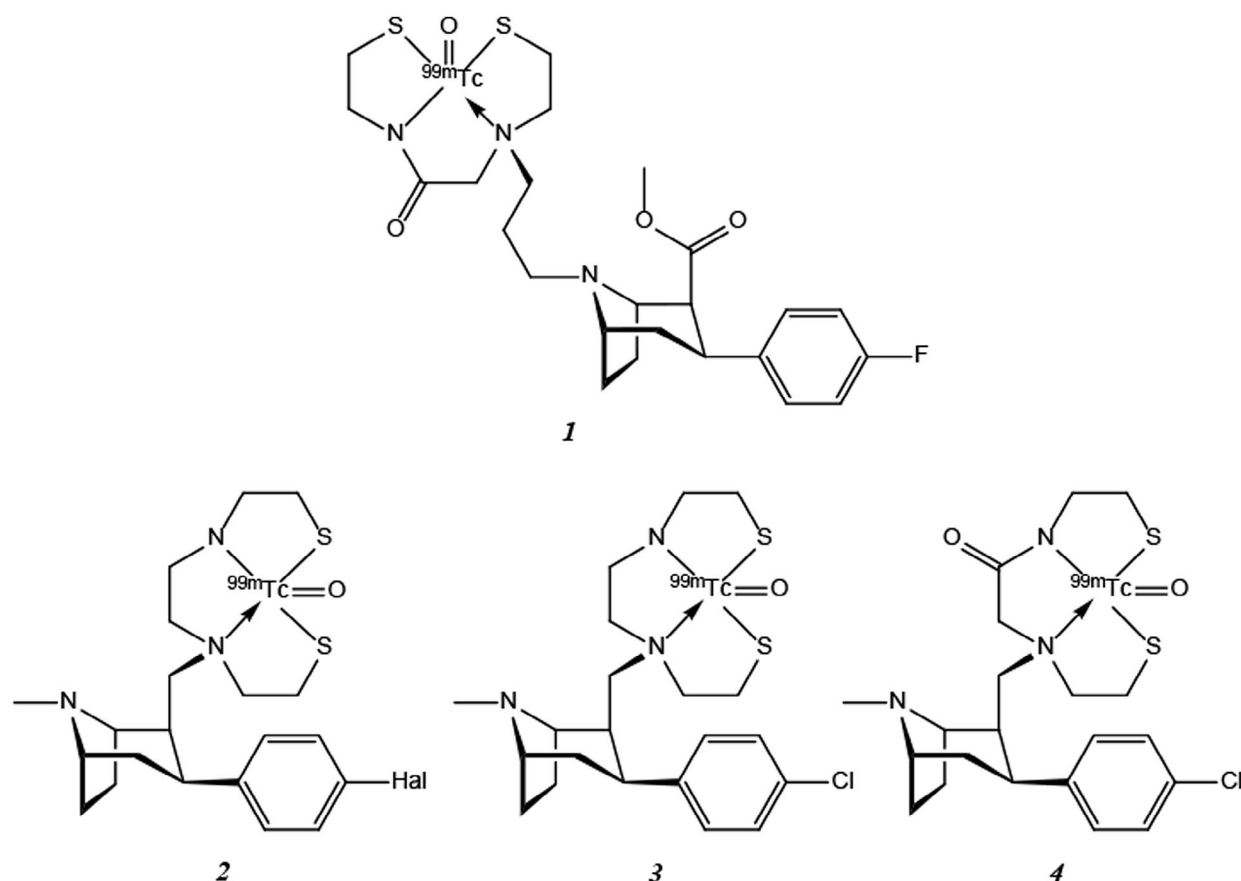


Рисунок 3. РФП на основе ^{99m}Tc для диагностики методом ОФЭКТ:

1 – технепин; 2 – производные ^{99m}Tc]Tc-TRODAT-1 (Hal = Cl, Br, F); 3 – ^{99m}Tc]Tc-TRODAT-1; 4 – производное ^{99m}Tc]Tc-TRODAT-1, содержащее амидную группу в структуре лиганда

Figure 3. Radiopharmaceuticals with ^{99m}Tc for SPECT:

1 – technepine; 2 – derivatives of ^{99m}Tc]Tc-TRODAT-1 (Hal = Cl, Br, F); 3 – ^{99m}Tc]Tc-TRODAT-1; 4 – derivative of ^{99m}Tc]Tc-TRODAT-1 with amide group in the ligand structure

ный кислород, а в 3 β -положении тропанового каркаса заместителем является *para*-хлор-фенильный радикал.

В работе [54] было показано, что ^{99m}Tc]Tc-TRODAT-1 лучше других производных накапливается в структурах головного мозга (0,4 % через 2 мин после введения), а коэффициент дифференциального накопления для пары «полосатое тело – мозжечок» (%ID/g в полосатом теле по отношению к %ID/g в мозжечке) спустя час после введения составляет 2,66 и достигает своего максимума 4,07 спустя 4 ч после введения. Доклинические и клинические исследования доказывают эффективность ^{99m}Tc]Tc-TRODAT-1 для оценки активности дофаминергической системы [57, 58]. Показана специфичность накопления препарата в полосатом теле с достижением максимальной концентрации в данной области головного мозга спустя 4 ч после введения [59–63]. В присутствии препаратов, применяемых при лечении болезни Паркинсона, в

частности L-DOPA, конкурирующих за сайты связывания транспортеров дофамина, связывание TRODAT-1 с DAT снижается на 60 % при введении L-DOPA в дозе 125 мг/кг (633,9 мкмоль/кг) [64]. Однако меньшие дозы L-DOPA – 100 мг/кг (507 мкмоль/кг) – оказывают незначительное влияние: 81 % TRODAT-1 связываются с транспортерами дофамина. Обычно доза препарата L-DOPA не превышает 100 мг/кг, соответственно, отсутствует необходимость прерывания медикаментозной терапии для проведения диагностики методом ОФЭКТ. ^{99m}Tc]Tc-TRODAT-1 эффективен для диагностики болезни Паркинсона как на ранних, так и на поздних стадиях заболевания [65], а также дифференциации болезни Паркинсона от других нейрогенеративных заболеваний – эссенциального тремора [66] – и дифференциации болезни Альцгеймера от деменции с тельцами Леви [67]. По результатам второй фазы открытого многоцентрового исследования

[^{99m}Tc]Tc-TRODAT-1 признан безопасным препаратом для клинического применения [68].

Как упоминалось ранее, одним из основных преимуществ [^{99m}Tc]Tc-TRODAT-1 перед другими препаратами для диагностики нейродегенеративных заболеваний является возможность получения технеция-99m с помощью элюирования компактных радионуклидных генераторов ⁹⁹Mo/^{99m}Tc, которые могут быть расположены в отделениях ядерной медицины. Благодаря доступности генератора технеция-99m в медицинском учреждении появляется возможность синтеза препарата непосредственно на месте применения перед введением пациенту. Также на данный момент предложены различные составы готовых наборов реагентов в форме лиофилизатов для приготовления [^{99m}Tc]Tc-TRODAT-1 (таблица 1), позволяющие упростить процедуру синтеза препарата. Оба этих факта определяют доступность препарата [^{99m}Tc]Tc-TRODAT-1 для рутинного применения в клинической практике. Важным этапом в процессе фармацевтической разработки лиофилизатов для синтеза препарата [^{99m}Tc]Tc-TRODAT-1 является оптимизация состава фармацевтической композиции, что позволит обеспечить условия изготовления препарата надлежащего качества.

Оптимизация состава лиофилизатов для приготовления препарата [^{99m}Tc]Tc-TRODAT-1

Восстановители и промежуточные лиганды в составе препарата [^{99m}Tc]Tc-TRODAT-1 в форме лиофилизата

Генератор ⁹⁹Mo/^{99m}Tc элюируют изотоническим раствором хлорида натрия и на выходе получают радионуклид в форме пертехнетата натрия [^{99m}Tc]NaTcO₄, в котором технеций-99m находится в своем наиболее стабильном состоянии – Tc(VII) и не способен вступить в реакцию комплексообразования. Для того чтобы встроить ^{99m}Tc в векторную молекулу, необходимо понизить его степень окисления с использованием восстанавливающих агентов. Среди множества соединений наибольшее применение получил хлорид олова (II) (SnCl₂) [69], так как он является мягким восстановителем, что позволяет получить высокий выход требуемой формы технеция-99m, пригодной для связывания с бифункциональным хелатирующим агентом в структуре векторной молекулы [70]. Восстановленный ^{99m}Tc(V) обладает высокой реакционной способностью и легко подвергается гидролизу. Для стабилизации восстановленного технеция-99m в реакционную смесь добавляют глюкогептонат натрия, который образует слабый промежуточный комплекс с ^{99m}Tc до его последующего перелигандирования с N₂S₂-содержащим лигандом, подавляя нежелательный гидролиз радионуклида (рисунок 4) [71].

В работе S. R. Choi и M. P. Kung (1999 г.) было показано, что количество SnCl₂ и глюкогептоната натрия в реакционной смеси влияет на выход комплекса [^{99m}Tc]Tc-TRODAT-1 [72]. Оптимальным количеством SnCl₂ для получения препарата в форме лиофилизата с РХЧ более 90 % является 32–64 мкг, а для натрия глюкогептоната – от 5 до 15 мг (10 мкг TRODAT-1, 840 мкг ЭДТА, 740 МБк [^{99m}Tc]пертехнетата, объем препарата 1,5 мл). При этом увеличение количества глюкогептоната натрия до 20 мг приводило к существенному снижению выхода препарата (РХЧ < 45 %). В данной работе также было проведено изучение влияния количества TRODAT-1 на выход реакции комплексообразования. При тех же количествах SnCl₂ и глюкогептоната натрия (32 мкг и 10 мг соответственно) стабильный выход более 90 % сохранялся при добавлении от 5 до 200 мкг TRODAT-1. В более ранней работе авторов M. P. Kung и др. (1997 г.) [73], в которой препарат готовили из жидких реагентов, сообщается о получении комплекса [^{99m}Tc]Tc-TRODAT-1 с РХЧ, равной 93 %, при использовании намного меньших количеств глюкогептоната натрия – 0,32 мг (200 мкг TRODAT-1, 32 мкг SnCl₂, 0,05 мл 0,05 Н ЭДТА, 740–1110 МБк [^{99m}Tc]пертехнетата, объем готового препарата 1,75 мл), тогда как в работе 1999 г. добавление глюкогептоната натрия менее 1 мг приводило к выходу реакции комплексообразования не более 85 %. Данные исследования согласуются с результатами, полученными в работе R. Vatsa и др. [74], где оптимальным соотношением SnCl₂ к глюкогептонату натрия было выбрано 1:10 (56 мкг SnCl₂, 560 мкг глюкогептоната натрия, 100 мкг TRODAT-1, 259 МБк/мл [^{99m}Tc]пертехнетата) при синтезе препарата из жидких реагентов. Таким образом, на практике оптимальные количества SnCl₂ и глюкогептоната натрия при приготовлении препарата из жидких реагентов могут не соответствовать оптимальным количествам данных компонентов для готовых наборов в форме лиофилизата. В результате требуется увеличение количества глюкогептоната натрия в составе лиофилизатов, как было показано в работе A. Shinto и др. [75], где на 32 мкг SnCl₂ было добавлено 5 мг глюкогептоната натрия (100 мкг TRODAT-1, 500 мкг ЭДТА, 2220 МБк/мл [^{99m}Tc]пертехнетата). Для проведения клинического исследования A. Korde и др. синтезировали [^{99m}Tc]Tc-TRODAT-1 из лиофилизата с РХЧ > 90 %, в составе которого на 100 мкг TRODAT-1 было добавлено 5 мг глюкогептоната натрия и 40 мкг SnCl₂ (2220 МБк [^{99m}Tc]пертехнетата, 500 мкг ЭДТА, объем готового препарата 1 мл) [76]. Выход реакции комплексообразования более 90 % сохранялся при использовании TRODAT-1 в количестве не менее 50 мкг. Однако в приведенных работах соотношение SnCl₂ и глюкогептоната натрия не соответствует 1:10, и вопрос оптимизации соотношения данных реагентов в составе лиофилизатов остается открытым.

Таблица 1. Коммерчески доступные наборы лиофилизатов для приготовления ^{99m}Tc]Tc-TRODAT-1
Table 1. Commercially available freeze-dried kits for the preparation of the radiopharmaceutical ^{99m}Tc]Tc-TRODAT-1

Компонент Component	Вещество Substance	Производитель Manufacturer			
		GMS, Тайвань* ¹ GMS, Taiwan* ¹	RPH Group, Бразилия** ² RPH Group, Brasil** ²	Pars Isotope, Иран*** ³ Pars Isotope, Iran*** ³	
		Количество, мг Quantity, mg			
Действующее вещество (прекур- сор) Active ingredient (precursor)	TRODAT-1 · 3 HCl	0,126	0,126	–	–
	TRODAT-1	–	–	0,01	0,06
Восстановитель Reducing agent	SnCl ₂	0,032	0,032	0,04	0,024
Промежуточный лиганд Coligand	Трицин Tricine	–	–	20	–
	Глюкогептонат натрия Sodium glucoheptonate	0,32	0,32	–	–
	Натрия этилендиамин-тетраацетат безводный (ЭДТА) Disodium ethylenediaminetetraace- tate dihydrate	0,93	0,93	–	0,28
	Маннитол Mannitol	20	20	20	6
Буферный агент Buffer agent	Натрия фосфат однозамещенный Sodium phosphate monobasic	0,46	0,46	–	–
	Натрия фосфат двухзамещенный безводный Anhydrous sodium phosphate diba- sic	4,1	4,1	–	–
	Фосфатный буфер Phosphate buffer	–	–	20	–

Окончание таблицы 1

Приготовление препарата [^{99m} Tc]Tc-TRODAT-1 из набора лиофилизата Preparation of [^{99m} Tc]Tc-TRODAT-1 from freeze-dried kit				
Условия изготовления препарата (время инкубирования, температура инкубирования) Conditions for radiopharmaceutical preparation (incubation time, incubation temperature)	30 мин 121 °C 30 min 121 °C	30 мин 121/100 °C 30 min 121/100 °C	30 мин 95 °C 30 min 95 °C	30 мин 100 °C 30 min 100 °C
Объемная активность Activity concentration	222–296 МБк/мл 222–296 MBq/ml	814–1036 МБк/мл 814–1036 MBq/ml	814–1036 МБк/мл 814–1036 MBq/ml	740–925 МБк/мл 740–925 MBq/ml
РХЧ (по спецификации) RCP (according to specification)	>90 %	>90 %	>90 %	>90 %
Срок годности готового препарата Stability of the labeled kit	4 ч (при комнатной температуре) 4 h (with the room temperature)	4 ч (при температуре 15–30 °C) 4 h (with the temperature 15–30 °C)	6 ч (при температуре 15–25 °C) 6 h (with the temperature 15–25 °C)	2 ч (при температуре 10–30 °C) 2 h (with the temperature 10–30 °C)

Примечание. * Технейций Tc-99m TRODAT-1 для внутривенного введения.

** TRODAT-1 (0,126 мг TRODAT-1.3HCl, нерадиоактивный компонент для синтеза ^{99m}Tc-TRODAT-1 для внутривенного введения).

*** TRODAT Pars-YCK-2800 (лиофилизат для синтеза ^{99m}Tc-TRODAT-1 для внутривенного введения).

**** TRODAT Techii (набор реагентов для синтеза 99m-Технеция-TRODAT для диагностики).

¹ Trodat-1. Global Medical Solutions. Nuclear Supplies. Available at: https://nuclearsupplies.co.nz/products/trodat-1?_pos=1&_sid=9152bf675&_ss=r. Accessed: 05.06.2024.

² TRODAT-1. Grupo RPH. Available at: <https://www.gruporph.com.br/en/trodat-1-en/>. Accessed: 05.06.2024.

³ PARS-TRODAT. Kit for the preparation of ^{99m}Tc-TRODAT-1 injection. Available at: <https://parsiotope.com/trodat-radiopharmaceutical-kits/>. Accessed: 05.06.2024.

⁴ Trodat. Laboratorio TECHI. Available at: <https://www.labtechii.com/en/trodat-2/>. Accessed: 05.06.2024.

Note. * Technetium Tc-99m TRODAT-1 for Injection.

** TRODAT-1 (0.126 mg of TRODAT-1.3HCl non-radioactive component for preparation of injectable ^{99m}Tc-TRODAT-1).

*** TRODAT Pars-YCK-2800 (Kit for the preparation of ^{99m}Tc-TRODAT-1 for injection).

**** TRODAT Techii (Reagent set to prepare 99m-Technetium-TRODAT for diagnostic use).

¹ Trodat-1. Global Medical Solutions. Nuclear Supplies. Available at: https://nuclearsupplies.co.nz/products/trodat-1?_pos=1&_sid=9152bf675&_ss=r. Accessed: 05.06.2024.

² TRODAT-1. Grupo RPH. Available at: <https://www.gruporph.com.br/en/trodat-1-en/>. Accessed: 05.06.2024.

³ PARS-TRODAT. Kit for the preparation of ^{99m}Tc-TRODAT-1 injection. Available at: <https://parsiotope.com/trodat-radiopharmaceutical-kits/>. Accessed: 05.06.2024.

⁴ Trodat. Laboratorio TECHI. Available at: <https://www.labtechii.com/en/trodat-2/>. Accessed: 05.06.2024.

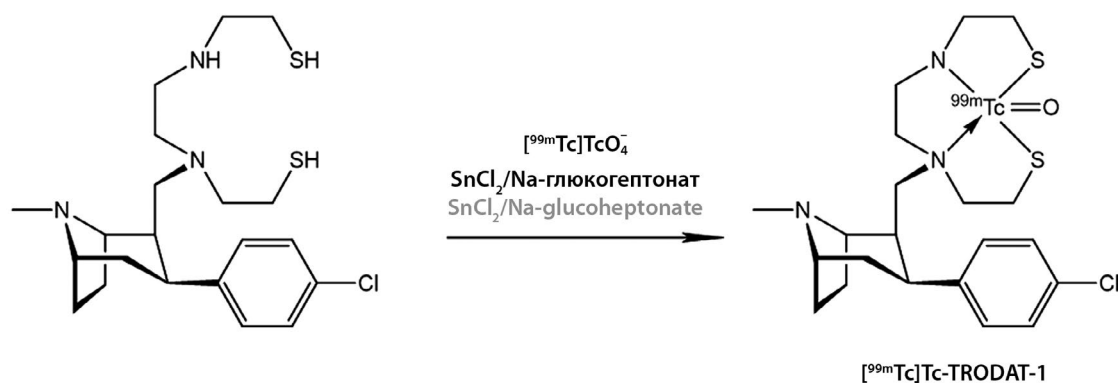


Рисунок 4. Схема синтеза [^{99m}Tc]Tc-TRODAT-1

Figure 4. Synthesis scheme of [^{99m}Tc]Tc-TRODAT-1

В некоторых композициях как альтернативу глюкогептонату натрия в качестве промежуточного (дополнительного) лиганда для стабилизации технеция-99m в восстановленном состоянии используют трицин [77]. В работе М. Erfani [78] исследовано влияние количества трицина в составе препарата на выход реакции комплексообразования. Показано, что для получения препарата с РХЧ > 95 % содержание трицина в реакционной смеси должно быть от 10 до 30 мг на 10 мкг TRODAT-1. Синтез препарата с РХЧ 98 % возможен при оптимальном количестве трицина 20 мг, при этом увеличение количества трицина до значений, превышающих 30 мг, приводило к снижению выхода целевого комплекса. Необходимое количество SnCl_2 для получения препарата с РХЧ более 90 % находится в интервале от 20 до 60 мкг, оптимальным количеством SnCl_2 было выбрано 40 мкг (РХЧ > 95 %). Авторы также указывают, что максимальная активность для выбранного состава лиофилизата: 10 мкг TRODAT-1, 20 мг трицин, 40 мкг SnCl_2 и 20 мг маннитола, при котором комплексообразование протекает с выходом более 95 %, составляет 1480 МБк/мл (эффективная молярная активность 64,4 МБк/нмоль).

В большинстве предложенных составов лиофилизатов, содержащих глюкогептонат натрия, в качестве дополнительного лиганда используют и ЭДТА, которая также стабилизирует промежуточную форму технеция-99m. Таким образом, в процессе синтеза в реакционной смеси присутствуют формы $^{99m}\text{Tc(V)}$ -глюкогептонат и $^{99m}\text{Tc(V)}$ -ЭДТА, которые затем подвергаются перелигандированию с образованием целевого соединения [^{99m}Tc]Tc-TRODAT-1. В работе М. Р. Kung и др. на 10 мг глюкогептоната натрия было добавлено 840 мкг ЭДТА [72], в работе А. Shinto и др. [75] на 5 мг глюкогептоната натрия приходится 500 мкг ЭДТА. В коммерчески доступных лиофилизатах, выпускаемых в Тайване (GMS) и Бразилии (RPH Group) (см. таблицу 1), присутствуют 0,32 мг глюкогептоната натрия и 0,93 мг ЭДТА (таблица 1). В то время как в работе М. Erfani [78] трицин является единственным

промежуточным лигандом в составе препарата. В коммерчески выпускаемом в Иране лиофилизате (Pars Isotope) (см. таблица 1), содержащем трицин, ЭДТА отсутствует. Однако в лиофилизате производства Laboratorio TECHI, Уругвай, только ЭДТА выполняет функцию промежуточного лиганда (см. таблицу 1).

Наполнители в составе препарата [^{99m}Tc]Tc-TRODAT-1 в форме лиофилизата

В качестве наполнителя для формирования остатка во флаконе после лиофилизации в форме однородной массы (таблетки) в составе препарата [^{99m}Tc]Tc-TRODAT-1 присутствует маннитол. Количество глюкогептоната натрия и трицина в фармацевтических композициях может зависеть от количества добавленного маннитола. Так, например, в работе S. R. Choi и М. Р. Kung (1999 г.) [72] в состав лиофилизата не был добавлен маннитол, а масса глюкогептоната натрия составляла 10 мг. Это дает возможность предположить, что остаток во флаконе после лиофилизации формируется именно за счет глюкогептоната натрия, тогда как в составе коммерчески доступного лиофилизата, выпускаемого в Тайване (GMS), присутствует 0,32 мг глюкогептоната натрия и 20 мг маннитола, и в данном случае именно маннитол формирует остаток во флаконе после лиофилизации в форме таблетки (см. таблицу 1). В состав лиофилизата, выпускаемого в Иране (Pars Isotope Co) и содержащего трицин, было добавлено 20 мг маннитола на то же количество трицина [77] (см. таблицу 1). Таким образом, при фармацевтической разработке наборов лиофилизатов необходимо подбирать их состав не только для обеспечения условий проведения реакции комплексообразования с высоким выходом, но и учитывать необходимость получения остатка во флаконе после лиофилизации в виде качественной аморфной хорошо сформированной таблетки. Глюкогептонат натрия или трицин могут выступать как в качестве промежуточного лиганда, так и в качестве наполнителя. При этом, как уже было отме-

чено ранее, существует предел по содержанию глюкопептоната натрия и трицина, при превышении которого снижается выход реакции комплексообразования [72, 78]. В этом случае маннитол представляется более удачным наполнителем для создания необходимой массы лиофилизата в форме таблетки, если количества глюкопептоната натрия или трицина для этих целей недостаточно.

Оптимизация диапазона pH при разработке препарата [^{99m}Tc]Tc-TRODAT-1 в форме лиофилизата

Важным этапом в разработке препарата [^{99m}Tc]Tc-TRODAT-1 является оптимизация диапазона pH, необходимого для комплексообразования ^{99m}Tc с лигандом. Первым этапом синтеза препарата [^{99m}Tc]Tc-TRODAT-1 является растворение навески прекурсора в этаноле с добавлением соляной кислоты для перевода свободного основания тропантиола в растворимую форму тригидрохлорида. Для приготовления препарата [^{99m}Tc]Tc-TRODAT-1 из жидких реагентов 200 мкг прекурсора растворяли в 100 мкл раствора соляной кислоты в этаноле (100 мкл 2 Н HCl в 2 мл этанола, 200 мкл 2 Н HCl, 50 мкл 0,05 М ЭДТА, 800 мкл SnCl₂ / глюкопептонат натрия, 100–200 мкл раствора [^{99m}Tc]пертехнетата, 1500 мкл воды). В готовый раствор препарата требовалось добавление 0,5 мл фосфатного буфера до pH 5,0–6,0, допустимого для внутривенного введения, так как pH препарата после синтеза составил 2,0 [72]. В случае приготовления фармацевтической композиции для последующей лиофилизации 10 мкг TRODAT-1 растворяли в 100 мкл смеси этанола и 0,05 Н HCl (32 мкг SnCl₂, 10 мг натрия глюкопептоната). В процессе лиофилизации избыток непрореагировавшей кислоты испаряется и не оказывает влияния на pH получаемого реакционного раствора; конечное значение pH препарата после синтеза составило 4,5–5,0. Авторами было показано, что оптимальное значение pH для получения комплекса [^{99m}Tc]Tc-TRODAT-1 с PXЧ более 90 % находится в диапазоне от 4,6 до 4,8 и дополнительного введения кислот в реакционную смесь не требуется. Проведение реакции комплексообразования при более низком значении pH (1,14) PXЧ препарата [^{99m}Tc]Tc-TRODAT-1 составила 70 %, при pH реакционной смеси выше 5,9 выход также оказывается ниже 90 % [72]. Отсутствие необходимости добавления кислоты в реакционную смесь имеет дополнительное преимущество: не требуется нейтрализация раствора препарата после синтеза. Интересно отметить, что в работе M. Erfani и др., где в качестве промежуточного лиганда вместо глюкопептоната натрия был использован трицин (10 мкг TRODAT-1, 20 мг трицина, 20 мг маннитола, 40 мкг SnCl₂, 1 мл фосфатного буфера для поддержания необходимого значения pH), образование комплекса [^{99m}Tc]Tc-TRODAT-1 с наибольшим выходом наблюдается при pH от 6 до 7, при этом PXЧ препарата более 90 % может быть достигнута в диапазоне pH

от 4,5 до 7,5 [78]. Таким образом, использование в составе трицина позволяет проводить реакцию комплексообразования в более широком диапазоне pH. Кроме того, в предыдущих работах авторов, где трицин использовался вместе с ЭДТА в качестве дополнительного лиганда, наибольший выход реакции комплексообразования также был получен при нейтральном значении pH [79–81].

Условия синтеза препарата [^{99m}Tc]Tc-TRODAT-1 в форме лиофилизата

Еще одним важным аспектом, влияющим на выбор состава лиофилизата, в частности использование трицина или глюкопептоната натрия в качестве промежуточного лиганда, являются условия синтеза [^{99m}Tc]Tc-TRODAT-1, а именно проведение реакции при нагревании или комнатной температуре. Из некоторых опубликованных данных следует, что для получения комплекса ^{99m}Tc с TRODAT-1, когда в качестве промежуточного лиганда используется глюкопептонат натрия, необходимо длительное нагревание при высоких температурах. Для приготовления препарата [^{99m}Tc]Tc-TRODAT-1 из лиофилизированного набора реагентов, содержащего 100 мкг TRODAT-1, 5 мг глюкопептоната натрия, 500 мкг Na₂ЭДТА, 40 мкг SnCl₂, во флакон был добавлен 1 мл стерильного раствора пертехнетата натрия с объемной активностью 2220 МБк/мл [76]. Было показано, что нагревание препарата на кипящей водяной бане в течение 40 мин необходимо для успешного перелигандирования ^{99m}Tc из комплексов ^{99m}Tc(V)-глюкопептонат или ^{99m}Tc(V)-ЭДТА в комплекс с TRODAT-1 с высоким выходом. Радиохимическая чистота более 90 % достигается при таких условиях синтеза при использовании пертехнетата натрия с объемной активностью 2220–2960 МБк/мл. В работах M. P. Kung и др. [72, 73] сообщается о необходимости автоклавирования реакционной смеси (10 мкг TRODAT-1, 32 мкг SnCl₂, 10 мг глюкопептоната натрия, 840 мкг ЭДТА, 1110 МБк, объем реакционной смеси 1,5 мл) при температуре 121 °C в течение 30 мин для достижения выхода комплекса [^{99m}Tc]Tc-TRODAT-1 более 90 %. В работе R. Vatsa и др. [74] также было исследовано влияние времени синтеза препарата на выход реакции комплексообразования. Реакционную смесь объемом 1 мл, приготовленную добавлением [^{99m}Tc]пертехнетата с объемной активностью 2590 МБк/мл к лиофилизированному набору реагентов (560 мкг натрия глюкопептоната, 56 мкг SnCl₂, 100 мкг TRODAT-1), нагревали на водяной бане при температуре 95 °C в течение 15, 30, 45 и 60 мин. Выход реакции 95 % был достигнут уже за 15 мин синтеза препарата, при этом препарат с максимальной PXЧ 100 % был получен через 60 мин нагревания препарата. В работе M. Erfani [78], где в состав препарата в качестве промежуточного лиганда был добавлен трицин (10 мкг TRODAT-1, 20 мкг трицина, 40 мкг SnCl₂, 20 мг маннитола, 1480 МБк/мл), для получения препарата с PXЧ более 95 % было до-

статочны 15 мин инкубирования реакционной смеси на водяной бане при 95 °С. Авторы отмечают, что трицин показал себя более эффективным промежуточным лигандом, чем глюкогептонат натрия, позволяющим сократить время и снизить температуру, необходимые для успешного синтеза препарата.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Среди радиофармацевтических препаратов для визуализации нейродегенеративных заболеваний, рассмотренных в обзоре, наибольшими преимуществами обладает [^{99m}Tc]Tc-TRODAT-1. Многочисленные исследования доказывают эффективность и пригодность [^{99m}Tc]Tc-TRODAT-1 для оценки активности дофаминергической системы [57, 58, 68]. Возможность получения техенция-99m с помощью элюирования мобильных генераторных систем ⁹⁹Mo/^{99m}Tc и наличие готовых наборов реагентов для синтеза [^{99m}Tc]Tc-TRODAT-1 в форме лиофилизатов делает [^{99m}Tc]Tc-TRODAT-1 препаратом выбора для применения в рутинной клинической практике за счет снижения затрат на его производство (по сравнению с препаратами для ПЭТ) и упрощения процедуры синтеза.

Многочисленные научные исследования продемонстрировали различные подходы к разработке и оптимизации состава лиофилизатов для синтеза [^{99m}Tc]Tc-TRODAT-1, включая выбор вспомогательных веществ, их количества и соотношения, а также условия синтеза, такие как температурный режим и pH реакционной смеси. В свете представленных данных встает вопрос выбора между глюкогептонатом натрия, трицином и ЭДТА в качестве промежуточного лиганда. Так, например, добавление в состав лиофилизата трицина позволяет проводить синтез препарата в более широком диапазоне pH, а также сокращает время синтеза препарата до 15 мин при более низкой температуре – 95 °С (по сравнению с препаратом, в составе которого присутствует глюкогептонат натрия, – автоклавирование при температуре 121 °С в течение 30 мин) [78]. Здесь важно отметить, что в некоторых случаях трицин присутствует в составе лиофилизата и как единственный промежуточный лиганд, и совместно с ЭДТА, которая, в свою очередь, также может выступать в качестве независимого промежуточного лиганда.

Немаловажным является определение необходимого количества промежуточного лиганда в составе лиофилизата, которое зависит от количеств прекурсора TRODAT-1 и восстановителя SnCl₂. При этом на практике оптимальные соотношения данных вспомогательных веществ для лиофилизатов отличаются от соотношения, полученного для препарата, приготовленного из жидких реагентов. Кроме того, в случае каждого промежуточного лиганда существует предел по его содержанию, при превышении которого снижается выход целевого комплекса [^{99m}Tc]Tc-TRODAT-1. Количества добавляемого глюкогептоната натрия и

трицина могут также зависеть от количества добавляемого в качестве наполнителя маннитола для формирования необходимой массы лиофилизата в форме таблетки, так как глюкогептонат и трицин сами могут выступать в качестве наполнителя. Соотношение количества прекурсора, промежуточного лиганда и восстановителя варьируется в представленных работах, и вопрос оптимизации соотношения вспомогательных веществ остается открытым.

Следует отметить, что указанные в таблице 1 наборы лиофилизатов для приготовления препарата [^{99m}Tc]Tc-TRODAT-1 не доступны на территории Российской Федерации. Также существует ряд сложностей с синтезом самого TRODAT-1 ввиду специфики необходимых прекурсоров в аспекте законодательного регулирования при их обращении. Однако ввиду высокой клинической эффективности [^{99m}Tc]Tc-TRODAT-1 разработка и оптимизация состава готовых наборов лиофилизатов для синтеза [^{99m}Tc]Tc-TRODAT-1 все еще является актуальной задачей и преследует цель создания в Российской Федерации коммерчески доступного препарата [^{99m}Tc]Tc-TRODAT-1 для диагностики болезни Паркинсона и других нейродегенеративных заболеваний методом ОФЭКТ.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Armstrong M.J., Okun M.S. Diagnosis and Treatment of Parkinson Disease. *JAMA*. 2020;323(6):548–560. DOI: 10.1001/jama.2019.22360.
2. Braak H., Braak E. Pathoanatomy of Parkinson's Disease. *Journal of Neurology*. 2000;247:113–1110. DOI: 10.1007/PL00007758.
3. Braak H., Del Tredici K., Rüb U., de Vos R.A.I., Jansen Steur E.N.H., Braak E. Staging of Brain Pathology Related to Sporadic Parkinson's Disease. *Neurobiology of Aging*. 2003;24(2):197–211. DOI: 10.1016/S0197-4580(02)00065-9.
4. Goetz C.G., Lutge W., Tanner C.M. Autonomic Dysfunction in Parkinson's Disease. *Neurology*. 1986;36(1):73–75. DOI: 10.1212/wnl.36.1.73.
5. Doty R.L. Olfactory Dysfunction in Parkinson Disease. *Nature Reviews Neurology*. 2012;8:329–339. DOI: 10.1038/nrneurol.2012.80.
6. Pavese N., Metta V., Bose S.K., Chaudhuri K.R., Brooks D.J. Fatigue in Parkinson's Disease Is Linked to Striatal and Limbic Serotonergic Dysfunction. *Brain*. 2010;133(11):3434–3443. DOI: 10.1093/brain/awq268.
7. Miller K.M., Okun M.S., Fernandez H.F., Jacobson C.E., Rodriguez R.L., Bowers D. Depression Symptoms in Movement Disorders: Comparing Parkinson's Disease, Dystonia, and Essential Tremor. *Movement Disorders*. 2007;22:666–672. DOI: 10.1002/mds.21376.
8. O'Sullivan S.S., Wu K., Politis M., Lawrence A.D., Evans A.H., Bose S.K., Djamshidian A., Lees A.J., Piccini P. Cue-Induced Striatal Dopamine Release in Parkinson's Disease-Associated Impulsive-Compulsive Behaviours. *Brain*. 2011;134(4):969–978. DOI: 10.1093/brain/awr003.
9. Nagano-Saito A., Washimi Y., Arahata Y., Iwai K., Kawatsu S., Ito K., Nakamura A., Abe Y., Yamada T., Kato T., Kachi T. Visual Hallucination in Parkinson's Disease with FDG PET. *Movement Disorders*. 2004;19:801–806. DOI: 10.1002/mds.20129.

10. Verbaan D., Marinus J., Visser M., van Rooden S. M., Stigelmout A. M., Middelkoop H. A. M., van Hilten J. J. Cognitive Impairment in Parkinson's Disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 2007;78(11):1182–1187. DOI: 10.1136/jnnp.2006.112367.
11. Marsili L., Rizzo G., Colosimo C. Diagnostic Criteria for Parkinson's Disease: From James Parkinson to the Concept of Prodromal Disease. *Frontiers in Neurology*. 2018;9:156. DOI: 10.3389/fneur.2018.00156.
12. Gelb D. J., Oliver E., Gilman S. Diagnostic Criteria for Parkinson Disease. *Archives of Neurology*. 1999;56(1):33–39. DOI: 10.1001/archneur.56.1.33.
13. Lippa C. F., Duda J. E., Grossman M., Hurtig H. I., Aarsland D., Boeve B. F., Brooks D. J., Dickson D. W., Dubois B., Emre M., Fahn S., Farmer J. M., Galasko D., Galvin J. E., Goetz C. G., Growdon J. H., Gwinn-Hardy K. A., Hardy J., Heutink P., Iwatsubo T., Kosaka K., Lee V. M.-Y., Leverenz J. B., Masliah E., McKeith I. G., Nussbaum R. L., Olanow C. W., Ravina B. M., Singleton A. B., Tanner C. M., Trojanowski J. Q., Wszolek Z. K. DLB and PDD Boundary Issues: Diagnosis, Treatment, Molecular Pathology, and Biomarkers. *Neurology*. 2007;68(11):812–819. DOI: 10.1212/01.wnl.0000256715.13907.d3.
14. McKeith I. G., Boeve B. F., Dickson D. W., Halliday G., Taylor J.-P., Weintraub D., Aarsland D., Galvin J., Attems J., Ballard C. G., Bayston A., Beach T. G., Blanc F., Bohnen N., Bonanni L., Bras J., Brundin P., Burn D., Chen-Plotkin A., Duda J. E., El-Agnaf O., Feldman H., Ferman T. J., Ffytche D., Fujishiro H., Galasko D., Goldman J. G., Gomperts S. N., Graff-Radford N. R., Honig L. S., Iranzo A., Kantarci K., Kaufer D., Kukull W., Lee V. M. Y., Leverenz J. B., Lewis S., Lipka C., Lunde A., Masellis M., Masliah E., McLean P., Mollenhauer B., Montine T. J., Moreno E., Mori E., Murray M., O'Brien J. T., Orimo S., Postuma R. B., Ramaswamy S., Ross O. A., Salmon D. P., Singleton A., Taylor A., Thomas A., Tiraboschi P., Toledo J. B., Trojanowski J. Q., Tsuang D., Walker Z., Yamada M., Kosaka K. Diagnosis and Management of Dementia with Lewy Bodies. *Neurology*. 2017;89(1):88–100. DOI: 10.1212/WNL.0000000000004058.
15. Berg D., Lang A. E., Postuma R. B., Maetzler W., Deuschl G., Gasser T., Siderowf A., Schapira A. H., Oertel W., Obeso J. A., Olanow C. W., Poewe W., Stern M. Changing the Research Criteria for the Diagnosis of Parkinson's Disease: Obstacles and Opportunities. *The Lancet Neurology*. 2013;12(5):514–524. DOI: 10.1016/S1474-4422(13)70047-4.
16. Yao N.-T., Zheng Q., Xu Z.-Q., Yin J.-H., Lu L.-G., Zuo Q., Yang S., Zhang C.-L., Jiao L. Positron Emission Computed Tomography/Single Photon Emission Computed Tomography in Parkinson Disease. *Chinese Medical Journal*. 2020;133(12):1448–1455. DOI: 10.1097/CM9.0000000000000836.
17. Jellinger K. A., Attems J. Challenges of Multimorbidity of the Aging Brain: A Critical Update. *Journal of Neural Transmission*. 2015;122:505–521. DOI: 10.1007/s00702-014-1288-x.
18. Rizzo G., Copetti M., Arcuti S., Martino D., Fontana A., Logroscino G. Accuracy of Clinical Diagnosis of Parkinson Disease. *Neurology*. 2016;86(6):566–576. DOI: 10.1212/WNL.0000000000002350.
19. Caslake R., Moore J. N., Gordon J. C., Harris C. E., Counsell C. Changes in Diagnosis with Follow-up in an Incident Cohort of Patients with Parkinsonism. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 2008;79(11):1202–1207. DOI: 10.1136/jnnp.2008.144501.
20. Nodel M. R. Diagnostic criteria for Parkinson's disease. *Russian Journal of Geriatric Medicine*. 2021;(1):92–96. (In Russ.). DOI: 10.37586/2686-8636-1-2021-92-96.
21. Dickson D. W., Braak H., Duda J. E., Duyckaerts C., Gasser T., Halliday G. M., Hardy J., Leverenz J. B., Del Tredici K., Wszolek Z. K., Litvan I. Neuropathological Assessment of Parkinson's Disease: Refining the Diagnostic Criteria. *The Lancet Neurology*. 2009;8(12):1150–1157. DOI: 10.1016/S1474-4422(09)70238-8.
22. Ametamey S. M., Honer M., Schubiger P. A. Molecular Imaging with PET. *Chemical Reviews*. 2008;108(5):1501–1516. DOI: 10.1021/cr0782426.
23. Saeed U., Lang A. E., Masellis M. Neuroimaging Advances in Parkinson's Disease and Atypical Parkinsonian Syndromes. *Frontiers in Neurology*. 2020;11:572976. DOI: 10.3389/fneur.2020.572976.
24. Bidesi N. S. R., Vang Andersen I., Windhorst A. D., Shalgunov V., Herth M. M. The Role of Neuroimaging in Parkinson's Disease. *Journal of Neurochemistry*. 2021;159:660–689. DOI: 10.1111/jnc.15516.
25. Morrish P. K., Sawle G. V., Brooks D. J. An [¹⁸F]dopa-PET and clinical study of the rate of progression in Parkinson's disease. *Brain*. 1996;119(2):585–591. DOI: 10.1093/brain/119.2.585.
26. Morrish P. K., Sawle G. V., Brooks D. J. Clinical and [¹⁸F]dopa PET findings in early Parkinson's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 1995;59(6):597–600. DOI: 10.1136/jnnp.59.6.597.
27. Martin W. R. W., Wieler M., Stoessl A. J., Schulzer M. Dihydrotrabenazine Positron Emission Tomography Imaging in Early, Untreated Parkinson's Disease. *Annals of Neurology*. 2008;63:388–394. DOI: 10.1002/ana.21320.
28. Collantes M., Peñuelas I., Álvarez-Erviti L., Blesa J., Martí-Clement J. M., Quincoces G., Delgado M., Ecay M., Martínez A., Arbizu J., Rodríguez-Oroz M. C., Obeso J., Richter J. A. Use of ¹¹C-(+)-α-Dihydrotrabenazine for the Assessment of Dopaminergic Innervation in Animal Models of Parkinson's Disease. *Revista Española de Medicina Nuclear (English Edition)*. 2008;27(2):103–111. DOI: 10.1016/S1578-200X(08)70033-0.
29. Hsiao I.-T., Weng Y.-H., Hsieh C.-J., Lin W.-Y., Wey S.-P., Kung M.-P., Yen T.-C., Lu C.-S., Lin K.-J. Correlation of Parkinson Disease Severity and ¹⁸F-DTBZ Positron Emission Tomography. *JAMA Neurology*. 2014;71(6):758–766. DOI: 10.1001/jamaneurol.2014.290.
30. Hantraye P., Brownell A.-L., Elmaleh D., Speelman R. D., Wüllner U., Brownell G. L., Madras B. K., Isacson O. Dopamine Fiber Detection by [¹¹C]-CFT and PET in a Primate Model of Parkinsonism. *NeuroReport*. 1992;3(3):265–268. DOI: 10.1097/00001756-199203000-00013.
31. Antonini A., Schwarz J., Oertel W. H., Beer H. F., Madeja U. D., Leenders K. L. [¹¹C]raclopride and positron emission tomography in previously untreated patients with Parkinson's disease. *Neurology*. 1994;44(7):1325. DOI: 10.1212/WNL.44.7.1325.
32. Farde L., Hall H., Ehrin E., Sedvall G. Quantitative Analysis of D2 Dopamine Receptor Binding in the Living Human Brain by PET. *Science*. 1986;231:258–261. DOI: 10.1126/science.2867601.

33. Rahmim A., Zaidi H. PET versus SPECT: Strengths, Limitations and Challenges. *Nuclear Medicine Communications*. 2008;29(3):193–207. DOI: 10.1097/MNM.0b013e3282f3a515.
34. Abbasi Gharibkandi N., Hosseini Mehr S.J. Radiotracers for Imaging of Parkinson's Disease. *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2019;166:75–89. DOI: 10.1016/j.ejmech.2019.01.029.
35. Cerqueira M. D. Cardiac SPECT or PET?: Is There Still a Debate? *Journal of Nuclear Cardiology*. 2022;29(3):901–903. DOI: 10.1007/s12350-022-02982-x.
36. Innis R. B., Seibyl J. P., Scanley B. E., Laruelle M., Abi-Dargham A., Wallace E., Baldwin R. M., Zea-Ponce Y., Zoghbi S., Wang S. Single Photon Emission Computed Tomographic Imaging Demonstrates Loss of Striatal Dopamine Transporters in Parkinson Disease. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 1993;90(24):11965–11969. DOI: 10.1073/pnas.90.24.11965.
37. Piccini P. P. Dopamine Transporter: Basic Aspects and Neuroimaging. *Movement Disorders*. 2003;18:S3–S8. DOI: 10.1002/mds.10571.
38. Pimoule C., Schoemaker H., Javoy-Agid F., Scatton B., Agid Y., Langer S. Z. Decrease in [^3H]cocaine binding to the dopamine transporter in Parkinson's disease. *European Journal of Pharmacology*. 1983;95(1–2):145–146. DOI: 10.1016/0014-2999(83)90281-9.
39. Janowsky A., Vocci F., Berger P., Angel I., Zelnik N., Kleinman J. E., Skolnick P., Paul S. M. [^3H]GBR-12935 Binding to the Dopamine Transporter Is Decreased in the Caudate Nucleus in Parkinson's Disease. *Journal of Neurochemistry*. 1987;49:617–621. DOI: 10.1111/j.1471-4159.1987.tb02908.x.
40. Djang D. S. W., Janssen M. J. R., Bohnen N., Booij J., Henderson T. A., Herholz K., Minoshima S., Rowe C. C., Sabri O., Seibyl J., Van Berckel B. N. M., Wanner M. SNM Practice Guideline for Dopamine Transporter Imaging with [^{123}I]ioflupane SPECT 1.0. *Journal of Nuclear Medicine*. 2012;53(1):154–163. DOI: 10.2967/jnumed.111.100784.
41. Eshuis S. A., Jager P. L., Maguire R. P., Jonkman S., Dierckx R. A., Leenders K. L. Direct Comparison of FP-CIT SPECT and F-DOPA PET in Patients with Parkinson's Disease and Healthy Controls. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*. 2009;36:454–462. DOI: 10.1007/s00259-008-0989-5.
42. Laruelle M., Wallace E., Seibyl J. P., Baldwin R. M., Zea-Ponce Y., Zoghbi S. S., Neumeyer J. L., Charney D. S., Hoffer P. B., Innis R. B. Graphical, Kinetic, and Equilibrium Analyses of in Vivo [^{123}I]β-CIT Binding to Dopamine Transporters in Healthy Human Subjects. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*. 1994;14:982–994. DOI: 10.1038/jcbfm.1994.131.
43. Asenbaum S., Brücke T., Pirker W., Podreka I., Angelberger P., Wenger S., Wöber C., Müller C., Deicke L. Imaging of Dopamine Transporters with Iodine-123-β-CIT and SPECT in Parkinson's Disease. *Journal of Nuclear Medicine*. 1997;38(1):1–6.
44. Brücke T., Kornhuber J., Angelberger P., Asenbaum S., Frassine H., Podreka I. SPECT Imaging of Dopamine and Serotonin Transporters with [^{123}I]β-CIT. Binding Kinetics in the Human Brain. *Journal of Neural Transmission*. 1993;94:137–146. DOI: 10.1007/BF01245007.
45. Kuikka J. T., Bergström K. A., Ahonen A., Hiltunen J., Haukka J., Lämsimies E., Wang S., Neumeyer J. L. Comparison of iodine-123 labelled 2β-carbomethoxy-3β-(4-iodophenyl)tropane and 2β-carbomethoxy-3β-(4-iodophenyl)-N-(3-fluoropropyl)nortropane for imaging of the dopamine transporter in the living human brain. *European Journal of Nuclear Medicine*. 1995;22:356–360. DOI: 10.1007/BF00941854.
46. Booij J., Tissingh G., Boer G. J., Speelman J. D., Stoof J. C., Janssen A. G., Wolters E. C., van Royen E. A. [^{123}I]FP-CIT SPECT Shows a Pronounced Decline of Striatal Dopamine Transporter Labelling in Early and Advanced Parkinson's Disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 1997;62(2):133–140. DOI: 10.1136/jnnp.62.2.133.
47. Jennings D. L., Seibyl J. P., Oakes D., Eberly S., Murphy J., Marek K. (123I) β-CIT and Single-Photon Emission Computed Tomographic Imaging vs Clinical Evaluation in Parkinsonian Syndrome. *Archives of Neurology*. 2004;61(8):1224–1229. DOI: 10.1001/archneur.61.8.1224.
48. Hauser R. A., Grosset D. G. [^{123}I]FP-CIT (DaTscan) SPECT Brain Imaging in Patients with Suspected Parkinsonian Syndromes. *Journal of Neuroimaging*. 2012;22:225–230. DOI: 10.1111/j.1552-6569.2011.00583.x.
49. Gayed I., Joseph U., Fanous M., Wan D., Schiess M., Ondo W., Won K.-S. The Impact of DaTscan in the Diagnosis of Parkinson Disease. *Clinical Nuclear Medicine*. 2015;40(5):390–393. DOI: 10.1097/RLU.0000000000000766.
50. Benamer H. T. S., Patterson J., Grosset D. G., Booij J., de Bruin K., van Royen E., Speelman J. D., Horstink M. H. I. M., Sips H. J. W. A., Dierckx R. A., Versijpt J., Decoo D., Van Der Linden C., Hadley D. M., Doder M., Lees A. J., Costa D. C., Gacinovic S., Oertel W. H., Pogarell O., Hoeffken H., Joseph K., Tatsch K., Schwarz J., Ries V. Accurate Differentiation of Parkinsonism and Essential Tremor Using Visual Assessment of [^{123}I]FP-CIT SPECT Imaging: The [^{123}I]FP-CIT Study Group. *Movement Disorders*. 2000;15(3):503–510. DOI: 10.1002/1531-8257(200005)15:3<503::AID-MDS1013>3.0.CO;2-V.
51. Brigo F., Turri G., Tinazzi M. 123I-FP-CIT SPECT in the Differential Diagnosis between Dementia with Lewy Bodies and Other Dementias. *Journal of the Neurological Sciences*. 2015;359(1):161–171. DOI: 10.1016/j.jns.2015.11.004.
52. Diaz-Corrales F. J., Sanz-Viedma S., Garcia-Solis D., Escobar-Delgado T., Mir P. Clinical Features and 123I-FP-CIT SPECT Imaging in Drug-Induced Parkinsonism and Parkinson's Disease. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*. 2010;37:556–564. DOI: 10.1007/s00259-009-1289-4.
53. Hupf H. B., Eldridge J. S., Beaver J. E. Production of Iodine-123 for Medical Applications. *The International Journal of Applied Radiation and Isotopes*. 1968;19(4):345–351. DOI: 10.1016/0020-708x(68)90178-6.
54. Meegalla S. K., Plössl K., Kung M.-P., Chumpradit S., Stevenson D. A., Kushner S. A., McElgin W. T., Mozley P. D., Kung H. F. Synthesis and Characterization of Technetium-99m-Labeled Tropanes as Dopamine Transporter Imaging Agents. *Journal of Medicinal Chemistry*. 1997;40(1):9–17. DOI: 10.1021/jm960532j.
55. Meegalla S., Plössl K., Kung M.-P., Chumpradit S., Stevenson D. A., Frederick D., Kung H. F. Tc-99m-Labeled Tropanes as Dopamine Transporter Imaging Agents. *Bioconjugate Chemistry*. 1996;7(4):421–429. DOI: 10.1021/bc960029l.
56. Madras B. K., Jones A. G., Mahmood A., Zimmerman R. E., Garada B., Holman B. L., Davison A., Blundell P., Meltzer P. C. Technepine: A High-Affinity 99mtechnetium Probe to Label the Dopamine Transporter in Brain by SPECT Imaging. *Synapse*. 1996;22:239–246. DOI: 10.1002/(SICI)1098-2396(199603)22:3<239::AID-SYN6>3.0.CO;2-D.
57. Chen Y.-K., Liu R.-S., Huang W.-S., Wey S.-P., Ting G., Liu J.-C., Shen Y.-Y., Wan F.-J. The Role of Dopamine Transporter Imaging Agent [$^{99\text{m}}\text{Tc}$]TRODAT-1 in Hemi-Parkinsonism

- Rat Brain. *Nuclear Medicine and Biology*. 2001;28(8):923–928. DOI: 10.1016/S0969-8051(01)00255-4.
58. Fang P., Wu C.-Y., Liu Z.-G., Wan W.-X., Wang T.-S., Chen S.-D., Chen Z.-P., Zhou X. The Preclinical Pharmacologic Study of Dopamine Transporter Imaging Agent [^{99m}Tc]TRODAT-1. *Nuclear Medicine and Biology*. 2000;27(1):69–75. DOI: 10.1016/S0969-8051(99)00090-6.
59. Tzen K. Y., Lu C. S., Yen T. C., Wey S. P., Ting G. Differential Diagnosis of Parkinson's Disease and Vascular Parkinsonism by (99m)Tc-TRODAT-1. *Journal of Nuclear Medicine*. 2001;42(3):408–413.
60. Kung H. F., Kim H.-J., Kung M.-P., Meegalla S. K., Plössl K., Lee H.-K. Imaging of Dopamine Transporters in Humans with Technetium-99m TRODAT 1. *European Journal of Nuclear Medicine*. 1996;23:1527–1530. DOI: 10.1007/BF01254479.
61. Bao S.-Y., Wu J.-C., Luo W.-F., Fang P., Liu Z.-I., Tang J. Imaging of Dopamine Transporters with Technetium-99m TRODAT-1 and Single Photon Emission Computed Tomography. *Journal of Neuroimaging*. 2000;10:200–203. DOI: 10.1111/jon2000104200.
62. Huang W. S., Lin S. Z., Lin J. C., Wey S. P., Ting G., Liu R. S. Evaluation of Early-Stage Parkinson's Disease with 99mTc-TRODAT-1 Imaging. *Journal of Nuclear Medicine*. 2001;42(9):1303–1308.
63. Mozley P. D., Schneider J. S., Acton P. D., Plössl K., Stem M. B., Siderowf A., Leopold N. A., Li P. Y., Alavi A., Kung H. F. Binding of [99mTc]TRODAT-1 to Dopamine Transporters in Patients with Parkinson's Disease and in Healthy Volunteers. *Journal of Nuclear Medicine*. 2000;41(4):584–589.
64. Dresel S. H. J., Kung M.-P., Plössl K., Meegalla S. K., Kung H. F. Pharmacological Effects of Dopaminergic Drugs on in Vivo Binding of [99mTc]TRODAT-1 to the Central Dopamine Transporters in Rats. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*. 1998;25:31–39. DOI: 10.1007/s002590050191.
65. Sasannezhad P., Juibary A. G., Sadri K., Sadeghi R., Sabour M., Kakhki V. R. D., Alizadeh H. ^{99m}Tc-TRODAT-1 SPECT Imaging in Early and Late Onset Parkinson's Disease. *Asia Oceania Journal of Nuclear Medicine and Biology*. 2017;5(2):114–119. DOI: 10.22038/aojnm.2017.8844.
66. Fallahi B., Esmaeili A., Beiki D., Oveisgharan S., Noorollahi-Moghaddam H., Erfani M., Tafakhori A., Rohani M., Fard-Esfahani A., Emami-Ardekani A., Geramifar P., Eftekhari M. Evaluation of 99mTc-TRODAT-1 SPECT in the Diagnosis of Parkinson's Disease versus Other Progressive Movement Disorders. *Annals of Nuclear Medicine*. 2016;30:153–162. DOI: 10.1007/s12149-015-1042-y.
67. Baseri F., Aghamollai V., Salehi Y., Farzanehfard S., Hosseini A., Tafakhori A., Abbasi M. [^{99m}Tc]Tc-TRODAT-1 Scan Diagnostic Accuracy for Differentiation of Dementia of Lewy Body from Alzheimer's Disease. *Iranian Journal of Nuclear Medicine*. 2024;32(1):40–44. DOI: 10.22034/IRJNM.2023.129231.1556.
68. Sun Y., Liu C., Chen Z., Li B., Lv Z., Wang J., Lou J., Tang J., Wang Y., Zhang G., Liu X. A Phase 2, Open-Label, Multi-Center Study to Evaluate the Efficacy and Safety of 99mTc-TRODAT-1 SPECT to Detect Parkinson's Disease. *Annals of Nuclear Medicine*. 2020;34:31–37. DOI: 10.1007/s12149-019-01412-2.
69. Spies H., Pietzsch H.-J. Stannous Chloride in the Preparation of ^{99m}Tc Pharmaceuticals. In: Zolle I., editor. *Technetium-99m Pharmaceuticals*. Heidelberg: Springer; 2007. P. 59–66.
70. Steigman J., Meinken G., Richards P. The Reduction of Pertechnetate-99 by Stannous Chloride-II. The Stoichiometry of the Reaction in Aqueous Solutions of Several Phosphorus(V) Compounds. *The International Journal of Applied Radiation and Isotopes*. 1978;29(11):653–660. DOI: 10.1016/0020-708X(78)90102-3.
71. De Kieviet W. Technetium Radiopharmaceuticals: Chemical Characterization and Tissue Distribution of Tc-Glucoheptonate Using Tc-99m and Carrier Tc-99. *Journal of Nuclear Medicine*. 1981;22(8):703–709.
72. Choi S. R., Kung M.-P., Plössl K., Meegalla S., Kung H. F. An Improved Kit Formulation of a Dopamine Transporter Imaging Agent: [Tc-99m]TRODAT-1. *Nuclear Medicine and Biology*. 1999;26(4):461–466. DOI: 10.1016/S0969-8051(99)00010-4.
73. Kung M.-P., Stevenson D. A., Plössl K., Meegalla S. K., Beckwith A., Essman W. D., Mu M., Lucki I., Kung H. F. [^{99m}Tc]TRODAT-1: A Novel Technetium-99m Complex as a Dopamine Transporter Imaging Agent. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*. 1997;24:372–380. DOI: 10.1007/s002590050065.
74. Vatsa R., Shukla J., Mittal B. R., Sood A., Joshi R. K., Palarwal K., Bhusari P., Modi M. In-House Preparation and Quality Control of Tc99m TRODAT 1 for Diagnostic Single-Photon Emission Computed Tomography/Computed Tomography Imaging in Parkinson's Disease. *Indian Journal of Nuclear Medicine*. 2017;32(4):266–270. DOI: 10.4103/ijnm.IJNM_111_17.
75. Shinto A., Antony J., Kamaleshwaran K., Vijayan K., Selvan A., Korde A., Kameshwaran M., Samuel G. Correlative ^{99m}Tc-Labeled Tropane Derivative Single Photon Emission Computer Tomography and Clinical Assessment in the Staging of Parkinson Disease. *World Journal of Nuclear Medicine*. 2014;13(03):178–183. DOI: 10.4103/1450-1147.144818.
76. Korde A., Kameswaran M., Satpati D., Dev Sarma H., Banerjee S., Shinto A., Kamaleshwaran K. K., Samuel G. Single Vial Freeze-Dried TRODAT-1 Kit: Preparation and Demonstration of Clinical Efficacy of [^{99m}Tc]TRODAT-1 in Indian Scenario. *Applied Radiation and Isotopes*. 2015;96:57–62. DOI: 10.1016/j.apradiso.2014.10.017.
77. Erfani M., Shafiei M., Charkhlooe G., Goudarzi M. Development of a Freeze-Dried Radiopharmaceutical Kit for Dopamine Transporters Imaging. *Iranian Journal of Nuclear Medicine*. 2015;23(1):15–20.
78. Erfani M., Shafiei M. Preparation of 99mTc-TRODAT-1 with High Labeling Yield in Boiling Water Bath: A New Formulation. *Nuclear Medicine and Biology*. 2014;41(4):317–321. DOI: 10.1016/j.nucmedbio.2014.01.003.
79. Gandomkar M., Najafi R., Shafiei M., Mazidi M., Sadat Ebrahimi S. E. Preclinical Evaluation of [^{99m}Tc/EDDA/Tricine/HYNIC⁰, 1-Na³, Thr⁸]-Octreotide as a New Analogue in the Detection of Somatostatin-Receptor-Positive Tumors. *Nuclear Medicine and Biology*. 2007;34(6):651–657. DOI: 10.1016/j.nucmedbio.2007.06.006.
80. Erfani M., Shafiei M., Mazidi M., Goudarzi M. Preparation and Biological Evaluation of [^{99m}Tc/EDDA/Tricine/HYNIC⁰, BzThi³]-Octreotide for Somatostatin Receptor-Positive Tumor Imaging. *Cancer Biotherapy and Radiopharmaceuticals*. 2013;28(3):240–247. DOI: 10.1089/cbr.2012.1270.
81. Shirmardi S. P., Gandomkar M., Maragheh M. G., Shamsaei M. Preclinical Evaluation of a New Bombesin Analog for Imaging of Gastrin-Releasing Peptide Receptors. *Cancer Biotherapy and Radiopharmaceuticals*. 2011;26(3):309–316. DOI: 10.1089/cbr.2010.0912.