

УДК 615.07

СОВРЕМЕННЫЕ ВОПРОСЫ ОРГАНИЗАЦИИ ПРОИЗВОДСТВА РАДИОФАРМПРЕПАРАТОВ НА ОСНОВЕ ^{68}Ga

О.А. Мельникова^{1*}, Д.Н. Муратов², А.Ф. Ситников², Е.В. Шориков²,
Д.Ю. Кобесова²

Резюме. Метод функциональной диагностики (сцинтиграфия), заключающийся во введении в организм человека радиоактивных изотопов и получении в дальнейшем двумерного изображения путем испускаемого излучения, нашел широкое распространение в медицине. Сцинтиграфическая визуализация инфекции и воспаления с ^{68}Ga -цитратом является прекрасным и мощным диагностическим инструментом в лечении пациентов с инфекционными или воспалительными заболеваниями. ^{68}Ga – это коротко живущий позитрон-излучающий радионуклид (период полураспада 67,6 мин, позитронная энергия 2,92 МэВ). Такие характеристики позволяют получать лучшие качества изображения других известных радиофармпрепаратов галлия. В настоящей статье описывается синтез радиофармпрепаратов на основе ^{68}Ga . Описывается преимущество данных препаратов, механизм распада материнского радионуклида. Рассматривается установка для синтеза ^{68}Ga -цитрата и все происходящие технологические процессы. Полученный цитрат ^{68}Ga является подходящим для использования в ПЭТ-диагностике при выявлении инфекционных или воспалительных заболеваний в обычной клинической практике.

Ключевые слова: радиофармпрепараты, установка синтеза ^{68}Ga -цитрата, радиохимический синтез.

MODERN ISSUES OF ORGANIZING RADIO PHARM PREPARATIONS PRODUCTION BASED ON ^{68}Ga

O.A. Melnikova^{1*}, D.N. Muratov², A.F. Sitnikov², E.V. Shorikov², D.Yu. Kobesova²

Abstract. Functional diagnostics method (scintigraphy), connected with injection of radioactive isotopes with further getting of 2-D image by emitting radiation detection, is widely used in medicine. Scintigraphic visualization of infections and inflammation with ^{68}Ga -citrate is powerful diagnostic instrument for patients with inflammation or infection disease. ^{68}Ga is short-lived positron emitting radionuclide (half-life time is 67,6 min, positron energy is 2,92 MeV). Such characteristics allowed to get better images of other radiopharmaceuticals with 68 Ga. Benefits of the drugs, mechanism of mother radionuclide fission is described in the article, as well as equipment for ^{68}Ga -citrate synthesis with all the technological processes. Obtained ^{68}Ga -citrate is suitable for positron emission tomography diagnostics for infection disease and inflammation detection in clinical practice.

Keywords: radiopharmaceuticals, ^{68}Ga -citrate synthesis unit, radiochemical synthesis.

1 – ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет», 620028, Россия, г. Екатеринбург, ул. Репина, д. 3

2 – ООО «ПЭТ-технологджи», 620905, Россия, г. Екатеринбург, ул. Соболева, д. 29, стр. 8

1 – Ural State Medical University, 3, Repin str., Ekaterinburg, 620028, Russia

2 – LLC «PET-Technology», 29/8, Soboleva str., Yekaterinburg, 620905, Russia

* адресат для переписки:

E-mail: newfarmacia@mail.ru

Тел.: 8 (343) 214 86 71

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время метод позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) становится ключевой технологией в диагностике онкологии. Широко используются в ПЭТ радиофармпрепараты (РФП), содержащие ^{18}F . Однако их применение требует циклотрона – сложной и дорогостоящей современной техники, что не всегда возможно для развивающейся ПЭТ. Радионуклиды ^{68}Ga в этом случае являются хорошей перспективой. Интересно, что изначально ^{68}Ga был первым из изотопов, используемых в ПЭТ, и благодаря легкости получения по достоинству оценено при диагностике [1].

Широкое применение нашли такие РФП, как ^{68}Ga -этилендиаминтетрауксусная кислота и ^{68}Ga -цитрат. Данная статья будет посвящена последнему, поскольку цитрат ^{68}Ga имеет улучшенное пространственное строение в сравнении с известными препаратами галлия-67 и отличается высоким и воспроизводимым радиохимическим процессом с использованием коммерческого модуля маркировки ^{68}Ga .

В настоящее время есть два способа получения радионуклида ^{68}Ga : с помощью циклотрона – облучением твердотельной цинковой мишени с образованием ^{68}Ga . Реакция $^{68}\text{Zn}+p=^{68}\text{Ga}+2n$.

Второй – это генераторный, когда материнский радионуклид ^{68}Ge распадается путём 100% электронного захвата.

Производство РФП галлия цитрата ^{68}Ga инъекционного раствора осуществляется с помощью $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ и генератора. ^{68}Ge имеет длительный период полураспада ($T_{1/2}=270,95$ дней) до ^{68}Ga с периодом полураспада ($T_{1/2}=67,71$ мин) и идеально подходит для радиофармацевтического синтеза.

В настоящее время на рынке лидирует генератор Ge-68/Ga-68. Линейный ускоритель протонов пропускает свой пучок на материнский радионуклид Ge-68, где происходят реакции сначала 100% электронного захвата и превращения до Ga-68.

Существует также множество генераторов с различными матрицами и элюэнтами. В качестве матрицы можно использовать неорганические оксиды, такие как Al_2O_3 или ZrO_2 , которые фиксируют на колонке ^{68}Ga . В качестве элюэнта можно использовать раствор ЭДТА (этилендиаминтетрауксусной кислоты), натрия оксалат, в качестве матрицы – Al_2O_3 и Sb_2O_5 .

Также в разных генераторах могут быть предложены в качестве матрицы Al_2O_3 или $\text{Fe}(\text{OH})_3$, элюэнта – HCl , ZrO_2 или SiO_2 и HNO_3 , SnO_2 и 1 М HCl , CaO_2 и 0,02 М HCl . Широко используются и различные полимерные смолы с использованием 5,5 М HCl в качестве элюэнта. Высокий выход ^{68}Ga 80% даёт макропористый органический полимер на основе N-метилглюкаминовых групп в качестве адсорбента для ^{68}Ge и при элюировании с 0,1 М тринатрия цитратом.

Некоторые поставщики разработали автоматизированные модули для удаления примесей ^{68}Ge и для очистки элюата от примесей металлов [2].

При радиохимическом синтезе возможно возникновение примесей ^{65}Zn и остаточных количеств ^{68}Ge , поэтому в генераторах используют отделение путём хроматографического элюирования. В качестве сорбента может быть использован модифицированный диоксид титана, оксид алюминия, анионообменные смолы. Получаемый вначале родительский радионуклид ^{68}Ge закрепляют в колонке сорбента и помещают в свинцовый контейнер.

Затем колонку снабжают элюентом и элюатом. Ga-68, который образуется в результате распада Ge-68, элюируется из колонки, например, 0,1 М HCl .

Целью данной работы была разработка технологии синтеза ^{68}Ga -цитрата.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Реагенты и реактивы

Натрия цитрат (ГОСТ 22280-76), лимонная кислота (ГОСТ 3652-69), раствор соляной кислоты 0,1 моль/л, метанол (ГОСТ 6995-77), катионит AG 50W-X8, картриджи с катионообменником и большим размером пор (300Å) типа Sep-Pak ACCELL, пластины для тонкослойной хроматографии типа Sorbfil (ТУ 4215-002-43636866-2007), фильтры с размером пор 0,22 мкм.

Оборудование

Генератор $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ производства ЗАО «Циклотрон» (Обнинск, Россия) (ТУ 95 821-06) с номинальной активностью германия-68 в генераторе 1,1 Гбк ($T_{1/2}$ ^{68}Ge и ^{68}Ga 270,8 дней и 67,6 мин соответственно).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Процесс синтеза можно описать с помощью схемы, представленной на рисунке 1.

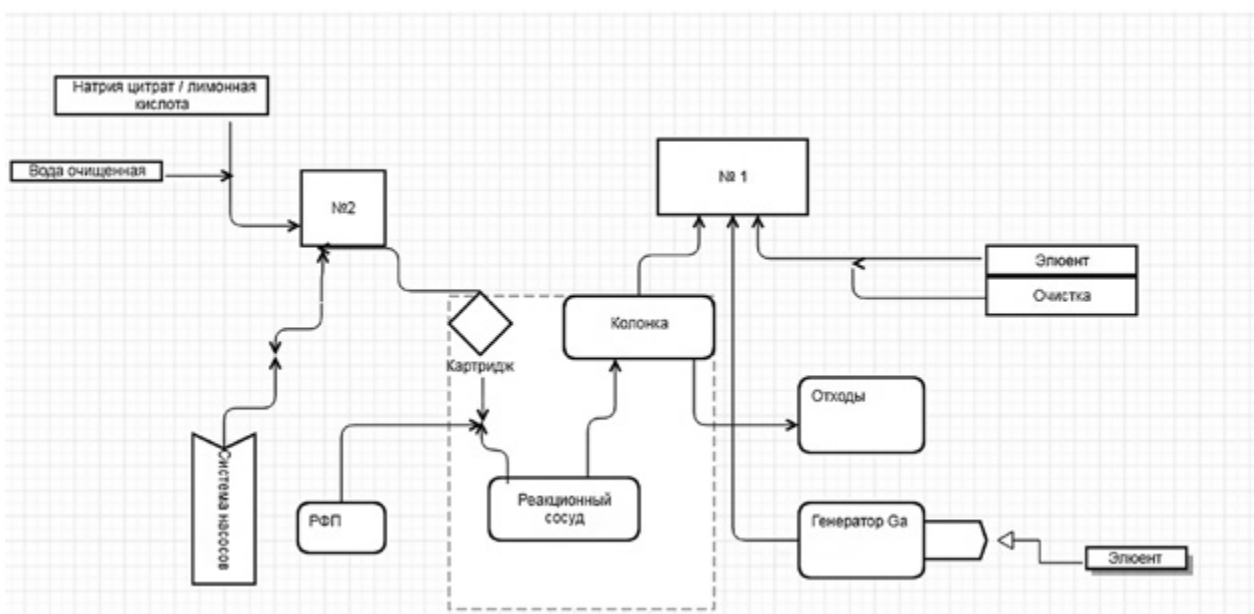


Рисунок 1. Схема установки синтеза ^{68}Ga -цитрата

Перед началом производства все трубки и клапаны промывают 10 мл 95% этанола, высушивают потоком воздуха, затем 10 мл стерильной воды, высушивают. Данная подготовка необходима, чтобы избежать бактериального и пирогенного загрязнения.

Генератор элюируют 9 мл 0,1 н раствора соляной кислоты. Элюат пропускают через колонку с катионообменной смолой. Колонку промывают специальным промывочным раствором (концентрация соляной кислоты 0,15 моль/л в смеси ацетона и воды в соотношении 80/20%). Данная процедура необходима для удаления примесей тяжелых металлов Zn, Fe и остаточных следов ^{68}Ge .

После переключения клапана № 1 в колонку попадает фракция ^{68}Ga которая элюируется 0,4 мл соляной кислоты с концентрацией 0,05 моль/л смесью ацетона и воды в соотношении 98/2%. В реакционном сосуде должно находиться 4 мл стерильной воды. Растворитель из сосуда удаляют путём инкубирования в течение 5 мин.

Затем ^{68}Ga -картридж-колонку активируют водой для инъекций (2 мл). Картридж за счёт большого размера пор аналита собирает отходы производства во флакон для отходов. На данном этапе используется система насосов.

Затем поворотом клапана № 2 открываем путь к флакону из РФП, и ^{68}Ga , удерживаемый колонкой-картриджем, элюируем 1 мл натрия цитрата с концентрацией 0,085 моль/л в смеси с лимонной кислотой с концентрацией 0,078 моль/л. Полученный раствор стерилизуют фильтрованием через фильтр с размерами пор 0,22 мкм, который окончательно промывают 3 мл воды для инъекций.

Для контроля качества полученного раствора РФП проводят измерение pH раствора (pH=5,0). Радиохимическую чистоту определяют методом тонкослойной хроматографии. Для этого наносят 10–20 мкл радиофармпрепарата на расстоянии 3 см от края полоски хроматографической бумаги 3x55 см. Пока пятна влажные, их немедленно хроматографируют методом восходящей хроматографии до отметки в 14 см, используя систему растворителей, состоящую из смеси 1,36 г ацетата натрия и 0,58 мл ледяной уксусной кислоты на каждые 100 мл воды (можно также в качестве системы растворителей использовать метанол и ледяную уксусную кислоту). После того как полоска частично подсохла, её покрывают чистой плёнкой, определяют распределение радиоактивности, сканируя хроматограмму с помощью подходящего детектора излучения: радиохимическая чистота должна составлять не менее 95,0% общей радиоактивности. Данный показатель фиксируется при измерении по уровню растворителя (значение R_f равно или более 0,9) или значение R_f ^{68}Ga равно 0, а значение R_f ^{68}Ga -цитрата равно 1.

Качество РФП также контролируют по показателю «радионуклидная подлинность». Гамма-лучевой

спектр в этом случае должен быть идентичен спектру образца ^{67}Ga чистого. Возможно проявление фотопиков с энергией 93,3; 184,6; 300,2 кэВ.

Раствор РФП должен удовлетворять требованиям, связанным с микробиологической чистотой, быть стерильным и свободным от эндотоксинов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Генераторная система $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ с таким вариантом синтеза может стать современным способом получения ^{68}Ga -меченых ПЭТ-трассеров для повседневной практики в ядерной медицине, поскольку является менее затратной по сравнению с обычными методами. Данный метод является более дешевым, одного синтеза хватает как минимум на двух пациентов.

Активность на фильтре в конце синтеза составила $1,2 \pm 2,5\%$. После промывания колонки раствором 0,1 моль/л соляной кислоты активность фильтрата составила $15,8 \pm 4,5\%$ от общей активности.

Для анализа качества был использован метод тонкослойной хроматографии, который является более простым и удобным в сравнении с методом ВЭЖХ и более распространен в лабораториях, изготавливающих радионуклидные препараты для ПЭТ. Все партии показали значение pH в необходимых пределах – $\text{pH} = 5 \pm 1,2$, прошли испытания на стерильность и дали отрицательный тест на пирогенность. Радиохимический выход был достаточно высоким и составлял $63,5 \pm 1,2\%$, что доказывает надежность изготовления данного лекарственного препарата и дальнейшего его использования в клинических исследованиях ПЭТ. Метод дает хорошо воспроизводимые результаты

С клинической точки зрения использования в ПЭТ-диагностике цитрат ^{68}Ga имеет преимущество, поскольку обладает небольшим периодом полураспада и позволяет завершить процесс в течение 1,5 ч, тогда как обычный цитрат ^{67}Ga требует не менее 48 ч поглощения и прихода пациента на диагностику уже не один, а два раза.

В заключение работы необходимо отметить, что авторы надеются, что описанный метод получения и анализа качества радиофармпрепарата ^{68}Ga -цитрата будет использован достаточно широко для ПЭТ-диагностики пациентов с хроническим и острым остеомиелитом, саркаидозом, аденомой предстательной железы и другими воспалительными заболеваниями.

ЛИТЕРАТУРА

1. А.С. Лунёв, О.Е. Клементьева, А.А. Ларенков, К.А. Петросова, М.В. Жукова, Г.Е. Кодина. Экспериментальная оценка возможности применения радиофармацевтического препарата ^{68}Ga -цитрат для ПЭТ-визуализации воспалений // Саратовский научно-медицинский журнал. 2014. Т. 10. № 4. С. 776–781.
2. А.А. Ларенков, А.Б. Брускин, Г.Е. Кодина. Радионуклиды галлия в ядерной медицине: радиофармацевтические препараты на основе изотопа ^{68}Ga // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2011. Т. 56 (№ 5). С. 56–73.