

УДК 544.54+615.014.4

## АВТОРАДИОЛИЗ РАДИОФАРМПРЕПАРАТА “2- $^{18}\text{F}$ ФТОРДЕЗОКСИГЛЮКОЗА” С ОБЪЕМНЫМИ АКТИВНОСТЯМИ 4–5.5 ГБк/мл

© 2020 г. С. Д. Бринкевич<sup>а</sup>, \*, О. В. Тугай<sup>а</sup>

<sup>а</sup>Белорусский государственный университет, просп. Независимости, 4, Минск, 220030 Беларусь

\*E-mail: BrinkevichSD@bsu.by

Поступила в редакцию 15.08.2019 г.

После доработки 15.08.2019 г.

Принята к публикации 19.08.2019 г.

В работе изучена кинетика авторадииолитического разложения радиофармацевтического препарата “2- $^{18}\text{F}$ фтордезоксиглюкоза” ( $^{18}\text{F}$ ФДГ) с начальными объемными активностями 4.02–5.45 ГБк/мл в насыщенном воздухом физиологическом растворе. Показано, что увеличение начальной объемной активности или снижение концентрации этанола (химическая примесь) приводят к более интенсивному накоплению радиолитического  $^{18}\text{F}$ фторида и деградации радиохимической чистоты препарата. При хранении радиофармацевтического препарата зафиксировано снижение концентрации этанола и образование продукта его радиационно-индуцированных превращений – ацетальдегида, причем концентрация последнего коррелирует с относительной активностью  $^{18}\text{F}$ фторида. Установлено, что при хранении препарата  $^{18}\text{F}$ ФДГ с одинаковой начальной объемной активностью в герметичных флаконах объемом 15 мл по истечении 8 ч относительная активность  $^{18}\text{F}$ фторида значительно выше в растворах объемом 8 мл по сравнению с 1.5 мл. Это может быть связано как с увеличением поглощенной препаратом дозы, так и с ингибирующим действием кислорода на процесс авторадииолитического дегалогенирования. Описан способ очистки  $^{18}\text{F}$ ФДГ от примеси  $^{18}\text{F}$ фторида в условиях действующего ПЭТ-центра, обеспечивающий сохранение асептики и апирогенности инъекционного лекарственного средства.

*Ключевые слова:* авторадииолиз,  $^{18}\text{F}$ ФДГ, ПЭТ, радиофармпрепарат

DOI: 10.31857/S0023119320010040

### ВВЕДЕНИЕ

Разложение радиоактивных фармацевтических лекарственных средств под действием излучения собственного радионуклида – авторадииолиз – приводит к потере активного фармакологического компонента, образованию нежелательных радиохимических примесей, увеличивающих дозовую нагрузку на пациентов и ухудшающих специфичность и селективность диагностических исследований с использованием меченых соединений [1, 2]. Вследствие авторадииолитического разложения снижается доступность методов ядерной медицины для населения из-за уменьшения сроков годности радиофармпрепаратов (РФП) и сокращения времени на доставку радионуклидной продукции [3].

Одним из наиболее востребованных РФП в настоящее время является 2- $^{18}\text{F}$ фтор-2-дезоксид-глюкоза ( $^{18}\text{F}$ ФДГ) – аналог важнейшего для человека углевода, содержащий вместо гидроксильной группы при  $\text{C}_2$ -атоме радиоактивный

изотоп фтор-18. В силу благоприятных ядерно-физических свойств радионуклида и особенностей метаболизма РФП *in vivo*  $^{18}\text{F}$ ФДГ широко применяется для диагностики онкологических, кардиологических и неврологических заболеваний методом позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) [4]. Для бесперебойного обеспечения диагностических потребностей в США, Западной Европе и в последнее время в России одновременно работают как локальные производители  $^{18}\text{F}$ ФДГ, так и крупные центры, ежедневно доставляющие продукцию в течение 1–6 ч с использованием авиационного и автомобильного транспорта. Вызванные экономическими факторами увеличение длительности перевозки и выпуск препаратов с высокими объемными активностями [5] значительно обостряют проблему авторадииолитического разложения  $^{18}\text{F}$ ФДГ. Так, например, нестабилизированный препарат с начальными объемными активностями порядка 19–22 ГБк/мл имеет срок годности менее 1 ч [6], исключая

возможность его диагностического применения. Это указывает на необходимость детального изучения закономерностей авторадииолитического разложения [<sup>18</sup>F]ФДГ и проведения научно-обоснованного поиска ингибиторов данного процесса.

В нашей предыдущей работе [7] мы детально рассмотрели радиационно-индуцированные превращения [<sup>18</sup>F]ФДГ с начальными объемными активностями порядка 1–2 ГБк/мл. В настоящей статье будут представлены закономерности изменения химической и радиохимической чистоты, а также относительной активности [<sup>18</sup>F]фторида в насыщенном воздухе физиологическом растворе [<sup>18</sup>F]ФДГ с начальными объемными активностями 4.02–5.45 ГБк/мл. Такие объемные активности наиболее часто используются в мультидозовых флаконах для зарядки автоматических инъекторов, обеспечивающих приготовление индивидуальных доз [<sup>18</sup>F]ФДГ для пациентов в современных ПЭТ-центрах.

## МЕТОДИКА ЭКСПЕРИМЕНТА

В работе без предварительной очистки использовали следующие коммерчески доступные реагенты: этанол, ацетонитрил, натрия [<sup>19</sup>F]фторид, 50% раствор NaOH в воде (“Sigma-Aldrich”, США); аналитические стандарты 2-[<sup>19</sup>F]фтор-2-дезоксид-Д-глюкозы ([<sup>19</sup>F]ФДГ), 2-[<sup>19</sup>F]фтор-2-дезоксид-Д-маннозы ([<sup>19</sup>F]ФДМ) и 1,2,3,4-тетра-О-ацетил-Д-глюкозы фирмы АВХ (Германия). Ультраристую воду (Тип 1) с удельным сопротивлением не менее 15 МОм получали с использованием лабораторной установки Milli-Q (“Merck Millipore”, США).

Для исследования авторадииолитического разложения использовали инъекционное лекарственное средство “2-[<sup>18</sup>F]фтордезоксиглюкоза” для ПЭТ-диагностики, полученное по стандартной технологии [8, 9] на кассетных модулях Synthera (“IBA”, Бельгия) с использованием наборов реагентов для производства [<sup>18</sup>F]ФДГ от АВХ (Германия).

Для изучения динамики накопления свободного [<sup>18</sup>F]фторида и изменения радиохимической чистоты препарата при хранении в стандартные флаконы объемом 15 мл фасовали 1.5 мл РФП, для подтверждения назначенного срока хранения использовали 8 мл. После розлива фармацевтической субстанции флаконы закупоривали бутылкаучуковой пробкой, обжимали алюминиевой крышкой, маркировали и выгружали из радиационно-защитной камеры в свинцовых контейнерах CF-18 Pb (“Comeser”, Италия).

Полный контроль качества готового лекарственного средства [<sup>18</sup>F]ФДГ проводили через 8 ч (назначенный срок хранения) для проверки соот-

ветствия выпускаемого РФП требованиям статьи государственной фармакопеи Республики Беларусь на лекарственное средство “2-[<sup>18</sup>F]фтордезоксиглюкоза”, гармонизированной с европейской фармакопеей [10]. Динамику накопления [<sup>18</sup>F]фторида и других радиохимических примесей контролировали методами радио-ТСХ и радио-ВЭЖХ сразу после выпуска партии и далее через 2, 4, 6 и 8 ч.

Содержание этанола, ацетальдегида и других остаточных растворителей определяли методом газовой хроматографии на Agilent 6850 с пламенно-ионизационным детектором аналогично [11, 12]. Методики радио-ТСХ и радио-ВЭЖХ анализа подробно описаны в работе [7]. При проведении исследований в лаборатории поддерживали постоянный температурный режим – 23 ± 2°C.

Для очистки [<sup>18</sup>F]ФДГ от [<sup>18</sup>F]фторида применяли последовательно соединенные картридж твердофазной экстракции Alumina В (“Waters”, США) и систему стерилизующей фильтрации с размером пор 0.22 μm (“Merck Millipore”, США). Раствор РФП пропускали со скоростью 5 мл/мин через сборку, после чего ее промывали трехкратным объемом воды для инъекций. [<sup>18</sup>F]Фторид в элюате не детектируется, при его относительных активностях до 15% в исходном растворе [<sup>18</sup>F]ФДГ.

Все работы с высокоактивными препаратами проводились при строгом соблюдении мер радиационной безопасности квалифицированным персоналом в специализированной радиофармацевтической лаборатории.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

При хранении растворов [<sup>18</sup>F]ФДГ наблюдается снижение ее радиохимической чистоты – доли активности, которая приходится на основное меченое соединение от общей активности препарата. При этом единственным регистрируемым радиоактивным продуктом авторадииолитических превращений является [<sup>18</sup>F]фторид, другие радиохимические примеси присутствуют в РФП с момента производства и их доля изменяется в пределах погрешности измерения [7].

Динамика изменения относительной активности [<sup>18</sup>F]фторида при хранении [<sup>18</sup>F]ФДГ представлена на рис. 1. Можно заметить, что увеличение начальной объемной активности с 1–2 ГБк/мл до 4–5.5 ГБк/мл приводит к ускорению радиационно-индуцированного дегалогенирования [<sup>18</sup>F]ФДГ как по данным фармакопейного метода радио-ТСХ [10], так и по результатам радио-ВЭЖХ, которая обладает более высокой точностью и воспроизводимостью результатов. Однако в пределах рассматриваемого диапазона начальных объемных активностей можно заметить, что графики на-

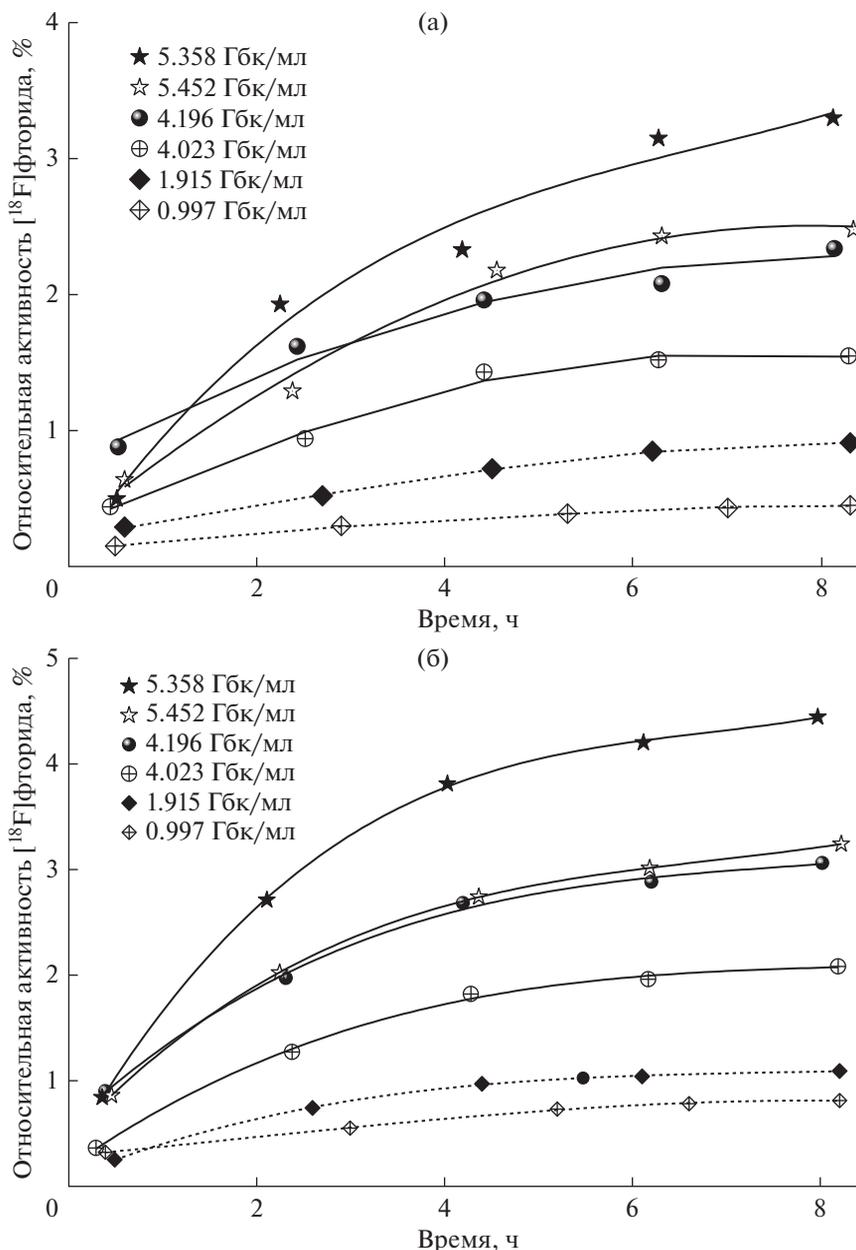


Рис. 1. Изменение относительной активности  $^{18}\text{F}$  фторида при хранении растворов радиофармпрепарата  $^{18}\text{F}$ ФДГ в зависимости от начальной объемной активности по данным радио-ТСХ (а) и радио-ВЭЖХ (б).

копления  $^{18}\text{F}$  фторида практически совпадают для растворов содержащих 4.196 ГБк/мл и 5.452 ГБк/мл на момент выпуска партии. Поглощенная доза для последнего раствора РФП на 30.0% превышает соответствующее значение для образца с начальной объемной активностью 4.196 ГБк/мл и, поэтому, следовало бы ожидать накопления более высоких активностей  $^{18}\text{F}$  фторида при хранении.

Полученные экспериментальные данные могут быть объяснены различиями в концентрациях химических примесей, в первую очередь этанола, в исследуемых растворах РФП. Так, содержание

этанола в растворе  $^{18}\text{F}$ ФДГ с начальной объемной активностью 5.452 ГБк/мл было на 28.6% выше, чем в РФП с активностью 4.196 ГБк/мл на момент выпуска партии (табл. 1). Таким образом, увеличение поглощенной препаратом дозы было компенсировано более высокой концентрацией акцептора радикальных продуктов радиолитического распада воды.

Об активном вовлечении этанола в радиационно-индуцированные реакции, происходящие при хранении  $^{18}\text{F}$ ФДГ, свидетельствует и снижение концентрации спирта, которое мы наблюдали во всех исследованных партиях РФП, причем наиболее активно этот процесс происходит в

**Таблица 1.** Динамика изменения концентрации ацетальдегида и этанола при хранении радиофармпрепарата [<sup>18</sup>F]ФДГ

Начальная объемная активность [ <sup>18</sup> F]ФДГ, ГБк/мл	Вещество	Содержание веществ в зависимости от времени хранения, моль/л × 10 <sup>4</sup>				
		0 часов	2 часа	4 часа	6 часов	8 часов
4.196	Этанол	150.7	121.7	105.0	109.8	98.5
	Ацетальдегид	—	—	—	—	—
4.023	Этанол	205.2	151.5	151.1	134.6	132.8
	Ацетальдегид	0	2.05	3.64	3.86	5.23
5.452	Этанол	193.7	148.3	120.2	117.4	114.3
	Ацетальдегид	0	3.64	4.77	6.14	6.82
5.358	Этанол	75.4	63.0	57.4	52.0	46.5
	Ацетальдегид	0	6.59	7.05	8.64	9.32

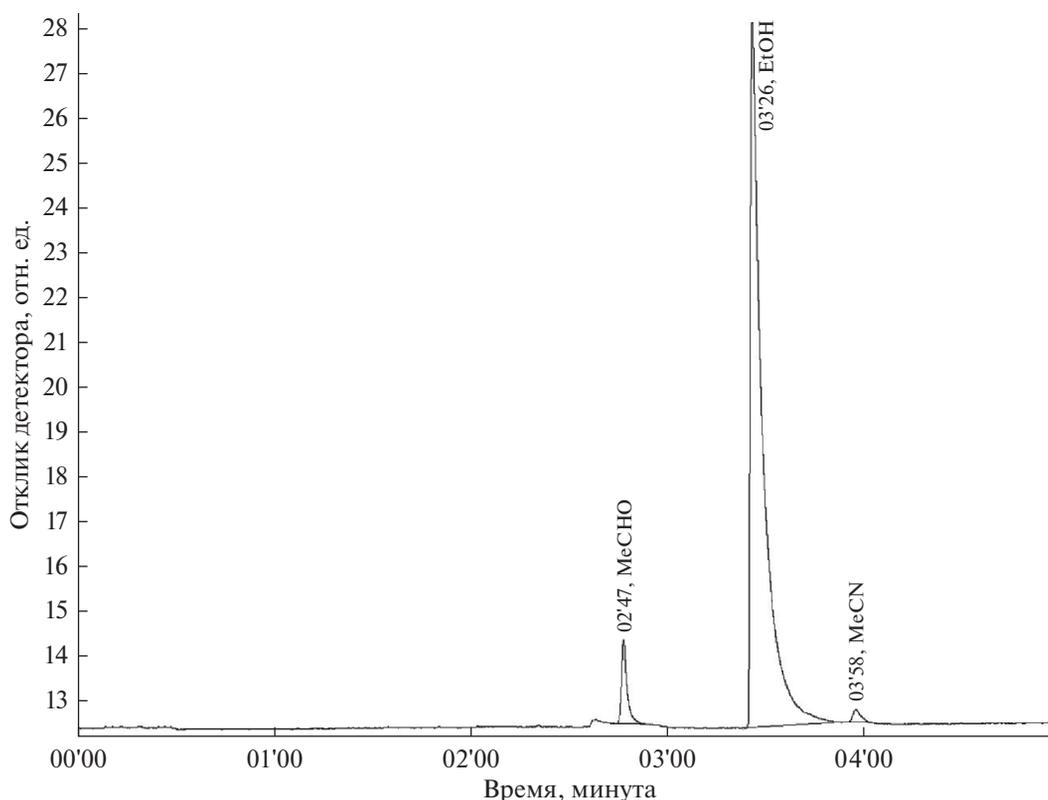
первые 2 ч после выпуска партии. Более того, среди химических примесей в [<sup>18</sup>F]ФДГ, образующихся вследствие авторадииолиза, на рис. 2 отчетливо заметно присутствие ацетальдегида — продукта радиационно-индуцированных превращений этанола в насыщенных воздухом растворах [13]. При сопоставлении профилей накопления [<sup>18</sup>F]фторида (рис. 1) и приведенных в табл. 1 данных можно заметить, что значения концентраций альдегида коррелируют с процентом дегалогенирования [<sup>18</sup>F]ФДГ. При одинаковом времени хранения в образцах с более высокими величинами относительных активностей [<sup>18</sup>F]фторида содержание ацетальдегида было выше. Необходимо отдельно отметить, что это вещество относится к высокотоксичным соединениям и в инъекционных лекарственных средствах его содержание строго лимитируется фармакопеей величиной в 50 ppm или  $1.14 \times 10^{-3}$  моль/л. Поскольку мы обнаружили в одном из образцов через 8 ч хранения близкую к предельной концентрации ацетальдегида —  $9.32 \times 10^{-4}$  моль/л, при дальнейшем увеличении начальной объемной активности [<sup>18</sup>F]ФДГ препарат может не выдержать фармакопейные испытания не только из-за радиохимической чистоты, но и по содержанию химических примесей.

Этиловый спирт входит в состав щелочного гидролизующего агента при синтезе [<sup>18</sup>F]ФДГ на модуле Synthera (“IBA”, Бельгия) в соответствии с патентом [3], что позволяет вводить его в препарат уже на этапе синтеза активной фармацевтической субстанции. Кроме того, этанол может попадать в РФП вследствие его активного использования для обеспечения асептики радиофармацевтического производства, в частности, при ежедневной обработке линий трансферта активной фармацевтической субстанции, поверхностей модулей синтеза радиофармпрепаратов, экранированных свинцом радиохимических шкафов-изоляторов и другого оборудования в горячих лабораториях. Из-за на-

личия нескольких путей поступления концентрация этанола в готовой лекарственной форме [<sup>18</sup>F]ФДГ может отличаться от партии к партии вплоть до 2–3 раз, что непосредственно сказывается на интенсивности авторадииолитических процессов в РФП и, соответственно, флуктуациях его радиохимической чистоты.

Помимо начальной объемной активности и концентрации этанола в [<sup>18</sup>F]ФДГ на скорость радиационно-индуцированного дегалогенирования влияет и объем фасовки лекарственного средства. В табл. 2 представлены значения относительной активности [<sup>18</sup>F]фторида и радиохимической чистоты [<sup>18</sup>F]ФДГ после 8 ч хранения растворов РФП объемом 1.5 мл и 8 мл во флаконах. Можно заметить, что в образцах из одной партии РФП, имевших на момент выпуска одинаковую концентрацию этанола и объемную активность меченого соединения, увеличение объема с 1.5 до 8 мл приводит к приросту относительной активности [<sup>18</sup>F]фторида на 1–2.3% (в 1.32–1.52 раза) по данным радио-ВЭЖХ и 0.3–1.8% (в 1.12–1.54 раза) — в случае радио-ТСХ. Причем для флакона с 8 мл раствора [<sup>18</sup>F]ФДГ с начальной объемной активностью 5.358 ГБк/мл, имевшего невысокую концентрацию этанола на момент окончания синтеза —  $7.54 \times 10^{-3}$  моль/л, доля активности [<sup>18</sup>F]фторида по данным радио-ТСХ превышает установленный фармакопеей 5% предел [10]. Таким образом, данный образец [<sup>18</sup>F]ФДГ имеет фактический срок годности меньше 8 ч — периода, указанного в регистрационном досье на РФП. При этом флакон из идентичной партии РФП объемом 1.5 мл не имеет отклонений по содержанию [<sup>18</sup>F]фторида на момент окончания срока хранения.

Одна из причин наблюдаемой интенсификации авторадииолитического разложения [<sup>18</sup>F]ФДГ при увеличении объема фасовки раствора во флаконы может быть связана с ростом поглощенной препаратом дозы. В растворах РФП объемом



**Рис. 2.** Хроматограмма остаточных растворителей и легколетучих соединений в радиофармпрепарате [ $^{18}\text{F}$ ]ФДГ с начальной объемной активностью 5.358 ГБк/мл через 6 ч хранения.

1.5 мл, что примерно соответствует 10% заполнения флакона, часть позитронов и вторичных электронов теряет свою кинетическую энергию уже в стекле. По мере увеличения степени заполнения флакона такой “эффект стенки” будет уменьшаться. Однако средний пробег позитрона, испускаемого  $^{18}\text{F}$ , в воде составляет всего 0.6 мм

[14], поэтому только лишь увеличением поглощенной дозы сложно объяснить наблюдаемую интенсификацию авторадииолиза [ $^{18}\text{F}$ ]ФДГ.

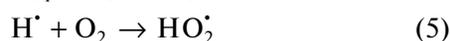
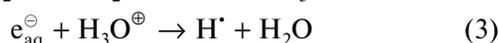
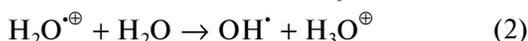
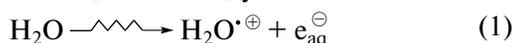
Можно заметить, что прирост относительной активности [ $^{18}\text{F}$ ]фторида при увеличении объема фасовки раствора наиболее сильный для партий с высокими начальными объемными активностями

**Таблица 2.** Зависимость доли активности [ $^{18}\text{F}$ ]фторида и радиохимической чистоты [ $^{18}\text{F}$ ]ФДГ через 8 ч хранения от объема раствора радиофармпрепарата во флаконе

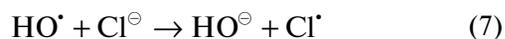
Начальная объемная активность [ $^{18}\text{F}$ ]ФДГ, ГБк/мл	Объем раствора, мл	Показатели качества радиофармпрепарата			
		по данным радио-ВЭЖХ		по данным радио-ТСХ	
		Доля активности [ $^{18}\text{F}$ ]F <sup>-</sup> , %	радиохимическая чистота, %	доля активности [ $^{18}\text{F}$ ]F <sup>-</sup> , %	радиохимическая чистота, %
4.196	1.5	3.07	96.71	2.34	97.66
	8	4.06	95.75	2.62	97.38
4.023	1.5	2.09	97.77	1.55	98.45
	8	3.56	96.44	2.50	97.50
5.452	1.5	3.25	96.56	2.48	97.52
	8	4.58	95.21	3.35	96.65
5.358	1.5	4.45	95.29	3.30	96.70
	8	6.75	92.90	5.08	94.92

[<sup>18</sup>F]ФДГ (табл. 2), когда в водно-органических системах, насыщенных воздухом, происходит интенсивное расходование кислорода. Поэтому наблюдаемый эффект интенсификации авторадииолиза [<sup>18</sup>F]ФДГ может быть связан с изменением концентрации кислорода в РФП.

Технологически достижимые концентрации [<sup>18</sup>F]ФДГ в растворах не превышают 10<sup>-6</sup> моль/л, поэтому данное фторорганическое соединение не способно выиграть конкуренцию у кислорода за гидратированный электрон. Следовательно, в аэрированном физиологическом 0.9% водном растворе NaCl гидратированный электрон и атом водорода будут количественно взаимодействовать с кислородом по реакциям 4 и 5. Процессы типа диссоциативного присоединения e<sub>aq</sub><sup>-</sup>, характерные для хлор-, бром- и иодорганических соединений [15] будут маловероятны для препаратов [<sup>18</sup>F]ФДГ, насыщенных воздухом.



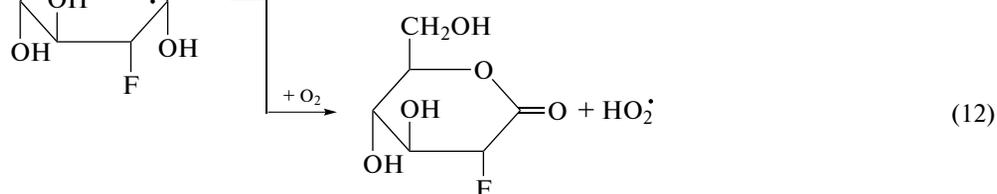
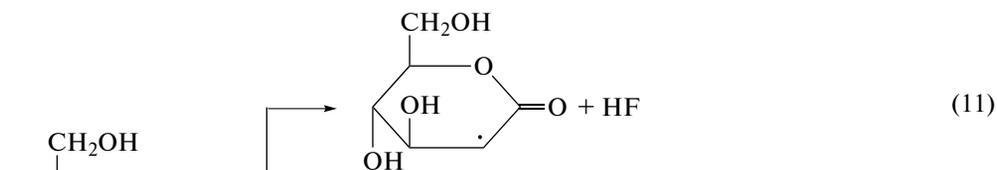
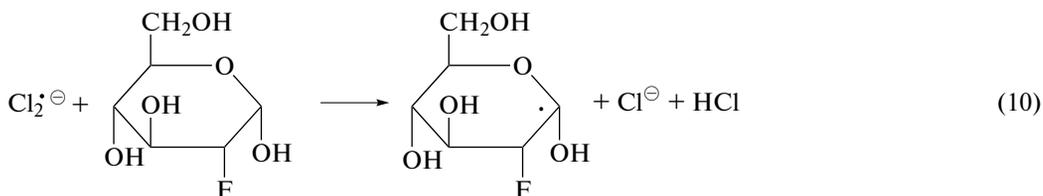
Радикалы <sup>•</sup>ОН при взаимодействии с хлоридами будут превращаться в Cl<sub>2</sub><sup>-</sup> по реакциям 7 и 8:



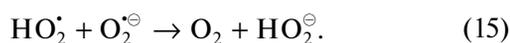
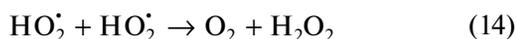
Как и <sup>•</sup>ОН анион-радикал Cl<sub>2</sub><sup>-</sup> проявляет сильные окислительные свойства и в РФП будет в первую очередь взаимодействовать с органическими веществами, содержащимися в более высоких концентрациях, в частности, с этанолом по реакции 9. Лишь малая доля Cl<sub>2</sub><sup>-</sup> будет окислять [<sup>18</sup>F]ФДГ, например, по реакции 10.

С учетом строения молекулы [<sup>18</sup>F]ФДГ наиболее вероятным механизмом элиминирования [<sup>18</sup>F]фторида является двойная β-фрагментация α-гидроксилсодержащих углеродцентрированных радикалов (α-ГУР), например по реакции 11. Аналогичного рода процессы являются доминирующими при дегалогенировании хлор- и бромгидринов [16], дегидратации моносахаридов [17], расщепления О-гликозидной связи в гликозидах и дисахаридах [18–20].

В публикациях [18, 21] было показано, что кислород за счет окисления α-ГУР эффективно ингибирует свободнорадикальные реакции элиминирования функциональных фрагментов от гликозидов различного строения. Можно предположить, что и в нашем случае кислород так же будет ингибировать процессы авторадииолитического дегалогенирования [<sup>18</sup>F]ФДГ в аэрированных водных растворах посредством окисления α-ГУР, например по реакции 12.



С использованием несложных расчетов можно показать, что концентрация растворенного кислорода будет быстро снижаться в препарате  $[^{18}\text{F}]\text{ФДГ}$  вследствие радиационно-индуцированных процессов. При средней энергии испускаемых при распаде фтора-18 позитронов 0.25 МэВ [14] в растворе РФП с объемной активностью 5.4 ГБк/мл будет выделяться  $1.35 \times 10^{15}$  эВ  $\text{мл}^{-1} \text{с}^{-1}$ . Кислород будет расходоваться в реакциях 4 и 5 с восстанавливающими радикальными продуктами радиолиза воды, а также при взаимодействии с углерод-центрированными радикалами органических соединений по реакциям 12 и 13. В дальнейшем  $\text{HO}_2^\bullet$  и  $\text{O}_2^\ominus$  будут диспропорционировать до пероксида водорода по реакциям 14, 15.



Уравнение материального баланса для радиационно-химического выхода разложения кислорода примет следующий вид  $G(-\text{O}_2) = 0.5 (G_{\text{HO}_2^\bullet} + G_{\text{H}^\bullet} + G_{\text{e}_{\text{aq}}^-}) = 2.975$  молекул/100 эВ, а скорость его расходования будет составлять  $4.02 \times 10^{13}$  молекул  $\text{мл}^{-1} \text{с}^{-1}$ . При концентрации растворенного в воде кислорода  $2.58 \times 10^{-4}$  моль/л ( $25^\circ\text{C}$ ) для его полного расходования будет достаточно 3856 с или 1.07 ч. Приведенные расчеты используют упрощенную схему авторадилитических превращений и не учитывают ряд других факторов, однако позволяют количественно оценить интенсивность расходования растворенного кислорода. По мере снижения его концентрации в препарате  $[^{18}\text{F}]\text{ФДГ}$  кислород начнет диффундировать в раствор из воздуха, который содержится во флаконе. Поэтому соотношение объемов раствора РФП и воздуха во флаконе непосредственно влияет на концентрацию растворенного кислорода в препарате  $[^{18}\text{F}]\text{ФДГ}$  при хранении.

Таким образом, наблюдаемая интенсификация авторадилитического разложения  $[^{18}\text{F}]\text{ФДГ}$  при увеличении объема фасовки раствора во флаконы может быть связана со снижением концентрации кислорода в растворе РФП, вследствие чего соотношение вероятности реализации реакций 11 и 12 смещается в сторону первого процесса — монорадикального дегалогенирования.

Следует отметить, что, несмотря на все усилия по ингибированию авторадилитического разложения, периодически выпускаются партии  $[^{18}\text{F}]\text{ФДГ}$ , для которых на момент окончания срока годности радиохимическая чистота и относительная активность  $[^{18}\text{F}]\text{фторида}$  может превысить установленные фармакопейные пределы. Как правило, такое случается

вследствие нештатных условий производства или проблем с доставкой РФП. При этом отмена запланированных ПЭТ/КТ-исследований с  $[^{18}\text{F}]\text{ФДГ}$  создает значительные неудобства для пациентов и репутационные потери для клиник.

Для исключения артефактов радионуклидной диагностики, связанных с наличием  $[^{18}\text{F}]\text{фторида}$  в  $[^{18}\text{F}]\text{ФДГ}$ , а также для снижения дозовой нагрузки на красный костный мозг пациентов мы рекомендуем использовать сорбционный способ очистки РФП от этого радиоактивного продукта авторадилитического разложения, приведенный в методической части статьи. Описанная процедура может быть легко реализована в любом ПЭТ-центре и позволяет полностью удалять  $[^{18}\text{F}]\text{фторид}$  из  $[^{18}\text{F}]\text{ФДГ}$ . Потери меченого соединения и степень разбавления — приемлемые для радионуклидной диагностики. Например, при очистке 1.27 мл раствора  $[^{18}\text{F}]\text{ФДГ}$  активностью 380 МБк (эквивалент одной диагностической дозы РФП), содержащего 57 МБк примеси  $[^{18}\text{F}]\text{фторида}$ , 67.2% активности  $[^{18}\text{F}]\text{ФДГ}$  регистрируется в элюате, 20% — остаются на картридже, остальное — в шприце и на фильтре. Объемная активность  $[^{18}\text{F}]\text{ФДГ}$  при этом снижается в 3.7 раза. Препарат сохраняет стерильность и апиrogenность в силу использования фильтра с размером пор 0.22  $\mu\text{м}$ .

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В работе изучена кинетика авторадилитического разложения радиофармацевтического препарата “2- $[^{18}\text{F}]\text{фтордезоксиглюкоза}$ ” ( $[^{18}\text{F}]\text{ФДГ}$ ) в насыщенном воздухом физиологическом растворе с начальными объемными активностями 4.02–5.45 ГБк/мл. Показано, что увеличение начальной объемной активности или снижение концентрации этанола приводят к более интенсивному накоплению радиолитического  $[^{18}\text{F}]\text{фторида}$  и деградации радиохимической чистоты препарата. При хранении радиофармацевтического препарата зафиксировано снижение концентрации этанола и образование продукта его радиационно-индуцированных превращений в присутствии кислорода — ацетальдегида, причем концентрация последнего коррелирует с относительной активностью  $[^{18}\text{F}]\text{фторида}$ . Установлено, что при хранении препаратов  $[^{18}\text{F}]\text{ФДГ}$  с одинаковой начальной объемной активностью в герметичных флаконах объемом 15 мл по истечении 8 ч относительная активность  $[^{18}\text{F}]\text{фторида}$  и, соответственно, степень авторадилитического разложения исходного меченого соединения значительно выше в растворах объемом 8 мл по сравнению с 1.5 мл. Это может быть связано как с увеличением поглощенной препаратом дозы, так и с ингибирующим действием кислорода на процесс радиационно-индуцированного дегалогенирования. Для обес-

печения качества радиофармацевтического препарата предложен сорбционный способ очистки [<sup>18</sup>F]ФДГ от [<sup>18</sup>F]фторида в условиях действующего ПЭТ-центра, обеспечивающий сохранение асептики и апиrogenности инъекционного лекарственного средства.

#### БЛАГОДАРНОСТИ

Авторы выражают благодарность Мироновичу Андрею Игоревичу за помощь в изучении радиохимической чистоты радиофармацевтического препарата [<sup>18</sup>F]ФДГ.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Vallabhajosula S.* // Molecular Imaging: Radiopharmaceuticals for PET and SPECT / Book, Berlin Heidelberg: Springer-Verlag. 2009. 372 p.
2. *Búriová E., Macášek F., Melichar F., Kropá M., Procházka L.* // J. Radioanal. Nucl. Chem. 2005. V. 264. № 3. P. 595.
3. US Patent 7,018,614
4. *Бринкевич С.Д., Суконко О.Г., Чиж Г.В., Полойко Ю.Ф.* // Медико-биологические проблемы жизнедеятельности. 2014. № 11. С. 151.
5. *Brinkevich S., Pires L.P., Portilho F.L., Santos-Oliveira R.* // Current Radiopharmaceuticals. 2018. V. 11. P. 69.
6. *Walters L.R., Martin K.J., Jacobson M.S., Hung J.C., Mosman E.A.* // Journal of Nuclear Medicine Technology. 2012. V. 40. № 1. P. 52.
7. *Бринкевич С.Д., Тугай О.В., Невзоров Д.И.* // Химия высоких энергий. 2019. Т. 53. № 4. С. 294.
8. *Иванюкович А.А., Сорока С.А., Крот В.О., Бринкевич Д.И., Бринкевич С.Д., Чиж Г.В., Свердлов Р.Л.* // Медицинская физика. 2018. № 4. С. 59.
9. *Бринкевич С.Д., Крот В.О., Бринкевич Д.И., Тугай О.В., Едимечева И.П., Иванюкович А.А.* // Радиохимия 2019. Т. 61. № 4. С. 344.
10. *Council of Europe* // European Pharmacopoeia 8.0. Article 01/2014:1325: Fludeoxyglucose (<sup>18</sup>F) injection. / Strasbourg, France. 2013. P. 1052.
11. *Бринкевич С.Д., Шадыро О.И.* // Химия высоких энергий. 2018. Т. 52. № 4. С. 347.
12. *Бринкевич С.Д., Кузьмук Д.А., Свердлов Р.Л., Шадыро О.И.* // Химия высоких энергий. 2019. Т. 53. № 6. С. 478.
13. *Бринкевич С.Д.* // Химия высоких энергий. 2015. Т. 49. № 2. С. 83.
14. *Бринкевич С.Д., Суконко О.Г., Чиж Г.В., Наумович А.С.* // Медико-биологические проблемы жизнедеятельности. 2013. № 10. С. 129.
15. *Джагацпаян Р.В., Филиппов М.Т.* // Радиационная химия галогенсодержащих органических соединений. М.: Атомиздат, 1973. 271 с.
16. *Петряев Е.П., Шадыро О.И.* // Радиационная химия бифункциональных органических соединений. Минск: Университетское, 1986. С. 165.
17. *Von Sonntag C., Schuchmann H.P.* // Carbohydrates / Radiation chemistry: present status and future trends. Amsterdam: Elsevier, 2001. P. 481
18. *Шадыро О.И., Кисель Р.М.* // Химия высоких энергий. 2007. Т. 41. № 5. С. 369.
19. *Yurkova I., Kisel M., Arnhold J., Shadyro O.* // Chem. Phys. Lipids. 2005. V. 134. № 1. P. 41.
20. *Shadyro O., Yurkova I., Kisel M., Brede O., Arnhold J.* // Free Rad. Biol. Med. 2004. V. 36. № 12. P. 1612.
21. *Edimecheva I.P., Kisel R.M., Shadyro O.I., Kazem K., Murase H., Kagiya T.* // J. Radiat. Res. 2005. V. 46. № 3. P. 319