

ЭФФЕКТИВНЫЙ СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ МЕДИЦИНСКОГО РАДИОНУКЛИДА ^{177}Lu И ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ СОЕДИНЕНИЯ НА ЕГО ОСНОВЕ

© 2023 г. К. А. Маковеева^{1,*}, А. А. Артюхов¹, Б. В. Егорова¹, К. В. Коков¹,
Т. М. Кузнецова¹, А. В. Курочкин¹, Д. Ю. Чувиллин¹

¹Национальный исследовательский центр “Курчатовский институт”, Москва, Россия

*E-mail: makoveeva_ka@nrcki.ru

Поступила в редакцию 15.03.2023 г.

После доработки 15.03.2023 г.

Принята к публикации 09.06.2023 г.

Описан разработанный метод получения медицинского радионуклида ^{177}Lu , который получается при помощи “непрямого” метода, а именно, облучением иттербиевой мишени с высокой степенью обогащения по целевому изотопу ^{176}Yb . Данный метод позволяет получать радионуклид без носителя и с высокой радионуклидной чистотой для получения терапевтических комплексов для целей ядерной медицины.

DOI: 10.56304/S1992722323040131

ВВЕДЕНИЕ

В последние годы активно развивается направление ядерной медицины, основанное на введении в организм человека радиофармпрепаратов, содержащих радиоизотопы для осуществления различных диагностических и терапевтических процедур. Таргетная терапия с применением меченных радионуклидами специфических органических молекул рассматривается как один из наиболее эффективных и перспективных вариантов лечения многих онкологических заболеваний. В связи с этим весьма актуальной задачей является разработка новых способов получения терапевтических радионуклидов и радиофармацевтических лекарственных препаратов (РФЛП) на их основе.

Одним из перспективных изотопов для применения в радионуклидной терапии направленной доставки является ^{177}Lu [1]. Лютеций-177 обладает оптимальными характеристиками для применения в ядерной медицине – сравнительно небольшим периодом полураспада (6.7 сут), приемлемой энергией β -частиц (максимальная энергия 0.5 МэВ), наличием γ -излучения, которое дает возможность следить за биораспределением препарата с помощью γ -камеры. Продукт распада ^{177}Lu – стабильный изотоп ^{177}Hf . В табл. 1 приведены основные характеристики β - и γ -излучений ^{177}Lu .

Успешное применение ^{177}Lu для препаратов адресной доставки ограничено возможностью получения высокой удельной активности радио-

нуклида и его чистоты. Период полураспада ^{177}Lu является удобным при направленной доставке препаратов с медленной фармакокинетикой, как правило, в случае полноразмерных антител. Кроме того, ^{177}Lu обладает химическими характеристиками, подходящими для комплексообразования с бифункциональными хелатирующими агентами, такими как ДТРА или ДОТА.

Для получения препарата ^{177}Lu высокой удельной активности могут использоваться два способа:

- облучение нейтронами ядерного реактора стартового материала, содержащего ^{176}Lu (“прямой” способ);
- облучение нейтронами ядерного реактора стартового материала, содержащего ^{176}Yb (“непрямой” способ).

Схема ядерных превращений, описывающая эти процессы, приведена на рис. 1.

Таблица 1. Граничные энергии спектра β -частиц и основные γ -линии ^{177}Lu

β -излучение, кэВ	γ -излучение, кэВ
498 (79.3%)	321.3 (0.22%)
380 (9.1%)	249.7 (0.21%)
176 (12.2%)	208.37 (11.00%)
	112.95 (6.40%)
	71.65 (0.15%)

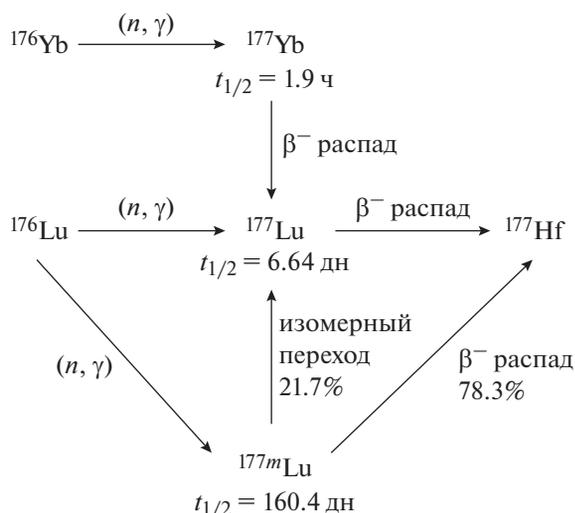


Рис. 1. Способы получения радионуклида ^{177}Lu в ядерном реакторе.

В настоящей работе наработка ^{177}Lu для приготовления РФЛП проводится по реакции радиационного захвата $^{176}\text{Yb}(n, \gamma)^{177}\text{Yb} \rightarrow ^{177}\text{Lu}$. Использование непрямого способа позволило за счет радиохимического выделения ^{177}Lu из облученной иттербиевой мишени минимизировать примесь в целевом радионуклиде изотопного носителя ^{176}Yb . Кроме того, не прямой способ ^{177}Lu сводит к минимуму примесь радионуклида $^{177\text{m}}\text{Lu}$ ($T_{1/2}$ 160 дн), который неизбежно образуется одновременно с ^{177}Lu по “прямой” реакции $^{176}\text{Lu}(n, \gamma)^{177}\text{Lu}$.

В связи со сказанным выше цель проведенного исследования заключалась в разработке метода получения ^{177}Lu без носителя высокой радионуклидной чистоты для применения непосредственно в таргетной терапии онкологических заболеваний.

МЕТОДЫ

Для облучения использовали порошковые мишени из оксида иттербия-176 ($^{176}\text{Yb}_2\text{O}_3$), обогащение по изотопу ^{176}Yb составляло 99.85 мас. %. Для облучения использовали кварцевые ампулы длиной 50 мм, ее наружный диаметр – 8.1 мм, толщина стенки – 1.5 мм. Оксид иттербия помещали в ампулу, после чего ее взвешивали, а затем герметично заваривали в инертной атмосфере для исключения контакта материала мишени с внешней средой, что позволяло предотвратить загряз-

Таблица 2. Изотопный состав иттербия (%)

^{168}Yb	^{170}Yb	^{171}Yb	^{172}Yb	^{173}Yb	^{174}Yb	^{176}Yb
<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	0.10 ± 0.02	99.85 ± 0.10

нение материала мишени. В табл. 2 приведены данные по изотопному составу оксида иттербия, полученного методом электромагнитной сепарации, который использовали в качестве мишени. В табл. 3 приведены данные по химическим примесям, содержащимся в исходном оксиде иттербия.

Для облучения использовали алюминиевые ампульные устройства (АУ). Герметично заваренную кварцевую ампулу, содержащую оксид иттербия, помещали в АУ с заворачивающейся крышкой. Для создания АУ использовали чистый алюминий марок А5К1 и АД0. На рис. 2, 3 приведены чертеж алюминиевого АУ и фотография ампулы с иттербиевой мишенью соответственно. Полученную таким образом мишень облучали в реакторе ИР-8 НИЦ “Курчатовский институт”, мощность реактора в ходе облучения составляла 4.7 МВт. Облучение проводилось в вертикальном канале (поток нейтронов $\sim 5.5 \times 10^{13} \text{ см}^{-2}\text{с}^{-1}$).

После окончания облучения выжидали трое суток для распада короткоживущего ^{24}Na ($T_{1/2} = 14.997 \text{ ч}$), активность которого наводится в материале алюминия в ходе облучения. После извлечения АУ из канала внутреннюю ампулу извлекали и перегружали в свинцовый контейнер для перевозки в помещение для переработки. Внутреннюю ампулу переносили в вытяжной шкаф и надламывали по линии надреза, после чего кварцевую ампулу извлекали, а алюминиевую помещали в контейнер для дальнейшей выдержки. Порошок оксида иттербия переводили в раствор, после чего отбирали исходную пробу, которую затем измеряли на γ -спектрометре. Для измерения активности использовали спектрометр-радиометр γ -излучения МКГБ-01 “РАДЭК” в составе: коаксиальный детектор БДЕГ-К из особо чистого германия GCD-40 190, спектрометрическое устройство СПУ-01 на базе BOSON, программное обеспечение ASW ver. ASW2. Использовали библиотеку констант, сформированную на основе базы рекомендованных данных NUDAT-2 (МАГАТЭ). В пределах чувствительности прибора в исходном растворе были обнаружены радионуклиды ^{177}Lu , ^{169}Yb , ^{175}Yb . Параметры облучения, активность, полученная после облучения, и итоговая активность после переработки мишеней приведены в табл. 4.

Измерения активности ^{177}Lu выполняли в соответствии с методикой “Методика определения активности гамма-излучающих радионуклидов в нейтронно-активационных индикаторах, в конструкционных и топливных материалах после их облучения в ядерных энергоустановках”, аттестованной ФГУП ВНИИФТРИ свидетельство № 407 RA.RU.311243-2017/400.151-541 от 20 октября 2017 г. (Зарегистрирована в Федеральном информационном фонде по обеспечению единства измерений).

Для определения активности ^{177}Lu использовали γ -линии с энергиями 113, 136, 208 и 249 кэВ,

квантовые выходы которых равны 6.174, 0.047, 10.36 и 0.20% соответственно (в качестве библиотеки констант использовали ENDF/B-VIII.0). Активность каждой γ -линии определяли с помощью программного пакета для обработки γ -спектров SpectralineGP (свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2014615622) согласно формуле

$$A = \frac{S}{\varepsilon \times t \times \gamma}, \quad (1)$$

где S – число отсчетов в пике полного поглощения γ -линии, ε – эффективность регистрации γ -квантов для выбранной γ -линии, t – длительность измерения, γ – квантовый выход γ -линии.

Итоговое значение активности $A_{\text{общ}}$ определялось с помощью программного обеспечения (ПО) SpectralineGP как усредненное по всем γ -линиям. Неопределенность измеренной актив-

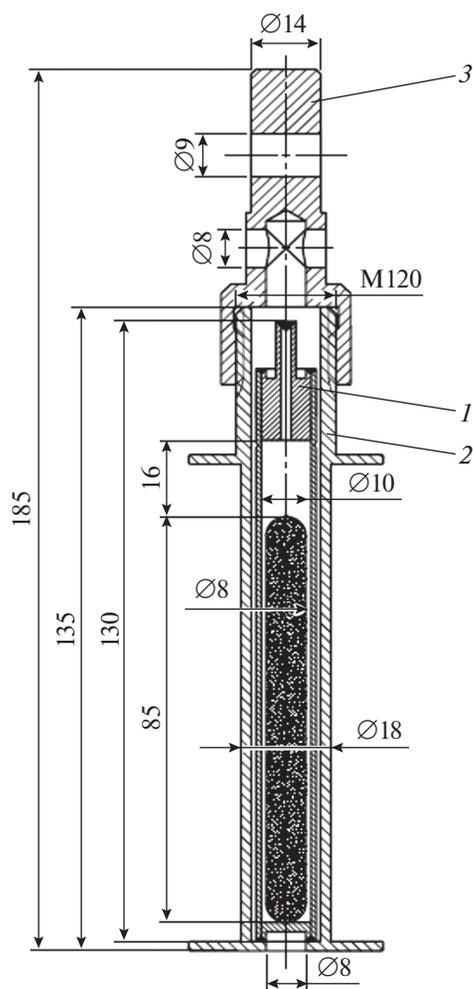


Рис. 2. Эскиз АУ для проведения облучения образцов ^{176}Yb , все размеры даны в мм; 1 – ампула с радиоизотопами, 2 – корпус, 3 – переходник.

Таблица 3. Химические примеси в исходном оксиде иттербия (ppm)

Lu	Eu	Fe	Ni	Cu	Zn	Ba	Mg	Cr	Co
<4	<0.5	<10	<30	<5	<1	<1	<20	<10	<15
Cd	Ga	Pb	Al	Mn	B	Bi	Sr	Ca	Si
<1	<40	<9	<50	<10	<10	<10	<2	100	150

ности ^{177}Lu рассчитывалась с помощью ПО SpectralineGP.

Удельную активность ^{177}Lu в пробе определяли в соответствии с формулой

$$A_{\text{уд}} = \frac{A_{\text{общ}}}{M} \times k, \quad (2)$$

где $A_{\text{общ}}$ – итоговая активность ^{177}Lu в мишени, Бк; M – масса нанесенной на мишень капли, г; k – коэффициент разбавления.

Для измерения активности ^{177}Lu в жидкой пробе из части пробы изготавливали “невесомые” мишени. Исходный раствор разбавляли дистиллированной водой ввиду высокой удельной активности ^{177}Lu . “Невесомые” мишени изготавливали нанесением на них алиquotы разбавленного раствора ^{177}Lu . С помощью автоматической пипетки отбирали ~10 мкл раствора, который переносили на полиамидную подложку толщиной 50 мкм с контролем массы выкапываемого объема на аналитических весах Cubis MSA225S-1CE-DI (свидетельство о поверке № С-АФС/21-02-2022/134706883 до 20.02.2023 г.) с последующим высушиванием и герметизацией полиамидной пленкой. Диаметр каплей после высушивания составлял ~2.5 мм. Использование изготовленных таким образом “невесомых” мишеней позволяет пренебречь поправками на самопоглощение излучения в контейнере с жидкой пробой и на его геометрию.

Всего в эксперименте измеряли пять жидких проб. Из пробы 1 для подтверждения результатов



Рис. 3. Фотография кварцевой ампулы с помещенной внутрь мишенью.

Таблица 4. Параметры облучения и полученная активность

Масса мишени, мг Yb_2O_3	Время облучения, сут	Время выдержки, сут	Активность сразу после облучения, Бк	Активность в финальном образце, Бк
40	6	3	6.3×10^9	5.75×10^9
40	5	3	5.5×10^9	2.70×10^9
40	5	3	7×10^9	4.51×10^9

были изготовлены две мишени, из остальных проб изготавливали по одной мишени. Коэффициенты разбавления растворов и массы растворов, перенесенных на невесомые мишени, указаны в табл. 5.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Для процесса разделения использовали натриевую амальгаму – в присутствии амальгамы как сильного восстановителя Yb восстанавливался до степени окисления +2, после чего образовывал амальгаму со ртутью. Для разделения использовали установку, состоящую из четырех или пяти ступеней контактного восстановления (в зависимости от массы мишени) и финальной стадии хроматографического концентрирования, перевода в подходящую для реакции комплексообразования среду, и доочистку от примесей натрия и иных металлов.

Как было сказано выше, после облучения алюминиевую ампулу выдерживали в течение трех суток для распада короткоживущего ^{24}Na , образующегося в алюминии при облучении, затем кварцевую ампулу извлекали из АУ и обмывали 4 М азотной кислотой, дистиллированной водой и спиртом для удаления возможных загрязнений с поверхности ампулы. После этого кварцевую ампулу разрезали на две части с помощью бормашины, облученный оксид иттербия перемещали в стаканчик, а половинки ампулы аккуратно промывали при помощи дозатора для удаления

остатков оксида иттербия с внутренней поверхности ампулы. Для промывки использовали 6 М соляную кислоту.

В стаканчик с облученным оксидом иттербия добавляли 2–3 мл 6 М соляной кислоты и нагревали на плитке до растворения оксида, поддерживая температуру, достаточную для растворения, и следя за тем, чтобы не происходило активного кипения и разбрызгивания раствора. После растворения оксида иттербия полученный раствор упаривали досуха, а сухой остаток растворяли в 0.3 мл концентрированной (16.6 М) уксусной кислоты и доводили объем раствора до 10 мл деионизованной водой. Концентрация полученного таким образом раствора по ацетат-иону составляла 0.5 М, pH раствора ~2.5. На рис. 4 приведена схема одной ступени контактного восстановления.

Полученный исходный раствор, содержащий иттербий и лютеций, помещали в полипропиленовую пробирку ($d = 27$ мм, $h = 100$ мм), после чего пробирку закрепляли на магнитной мешалке. Для проведения контактного восстановления использовали амальгаму натрия с содержанием по Na 0.3–0.33 мас. %, содержание Na в амальгаме контролировали титрометрическим методом, для подачи амальгамы использовали перистальтический насос. На каждой стадии контактного восстановления использовали по 5 мл амальгамы. Для предотвращения потерь раствора при разбрызгивании на поверхность раствора подавали гептан. Процесс проводили при непрерывном перемешивании с помощью магнитной мешалки, продолжительность одной стадии контактного восстановления составляла 30–40 мин при скорости подачи амальгамы 0.09–0.15 мл/мин. Для поддержания pH раствора в диапазоне 5.0–5.5 в раствор при необходимости подавали смесь 6 М соляной и 16.6 М уксусной кислот в соотношении 2 : 1.

После окончания процесса перемешивание выключали, раствор вместе с гептаном аккуратно отбирали при помощи шприца и перемещали в новую полипропиленовую пробирку, pH раствора опускали до 4, добавляя смесь соляной и уксусной кислот. Последующие цементации проводили аналогичным образом. По завершении последней стадии контактного восстановления полученный раствор отбирали и переносили в новую полипропи-

Таблица 5. Коэффициенты разбавления и массы перенесенных растворов

Проба	Мишень	Коэффициент разбавления	Масса перенесенного раствора, г
1	1	8.08	0.0101
	2	8.08	0.00997
2	3	10.0	0.01018
3	4	10.0	0.01015
5	5	10.0	0.01028
6	6	2.01	0.01005

леновую пробирку, гептан отделяли при помощи дозатора, раствор слегка подогрели для окончательного удаления остатков гептана. После этого раствор разбавляли деионизованной водой вдвое для уменьшения концентрации Na.

В случае переработки мишеней массой более 100 мг методика может быть модифицирована – объем исходного раствора увеличивается до 16 мл, в качестве первой ступени проводятся два параллельных контактных восстановления, каждое с 8 мл раствора, после этого растворы объединяют и проводятся еще три–четыре стадии.

Для перевода раствора в форму, подходящую для комплексообразования с адресными молекулами, для концентрирования и удаления примесей металлов использовали хроматографическую методику. Очистку и концентрирование проводили на колонке, заполненной слабой катионообменной смолой Chelex-100 (200–400 mesh), площадь сечения колонки составляла 0.125 см^2 , высота слоя смолы – 7 см.

Исходный раствор пропускали через колонку со скоростью 0.05–0.08 мл/мин. После сорбции лютеция колонку промывали деионизованной водой, затем 0.5 М уксусной кислотой для удаления излишков натрия, затем снова деионизованной водой. Потери ^{177}Lu при нанесении и промывке составляли ~1.5%. Скорость подачи промывочных растворов – 0.13 мл/мин, на весь процесс нанесения и промывки уходило ~8 ч. После окончания промывки деионизованной водой колонку заполняли 0.1 М соляной кислотой, контролируя значение pH на выходе из колонки при помощи тест-полосок, когда pH опускалось до ~1.5, подачу кислоты останавливали и колонку выдерживали в течение 1 ч, после чего ^{177}Lu десорбировали 0.1 М соляной кислотой со скоростью 0.05–0.08 мл/мин. Элюент собирали в полипропиленовые пробирки типа “эппендорф” порциями по 250 мкл, после окончания смыва проводили измерение активности полученных растворов, из них выбирали аликвоты, в которых содержалась наибольшая активность, и объединяли в один образец. Основная доля ^{177}Lu десорбировалась в небольшом объеме – 0.5–1 мл 0.1 М соляной кислоты. Потери при смыве составляли 2–3%. Из полученных образцов отбирали пробы, которые после соответствующего разбавления и приготовления мишеней измеряли на γ -спектрометрической установке для определения активности и нуклидного состава.

Измерения активности радионуклида ^{177}Lu проводили на γ -спектрометрическом комплексе, состоящем из полупроводникового детектора ORTEC GMX10 с кристаллом из особо чистого германия *n*-типа проводимости и входным окном из бериллиевой фольги и многоканального анализатора ORTEC DSPEC Jg 2.0. Диаметр кристалла

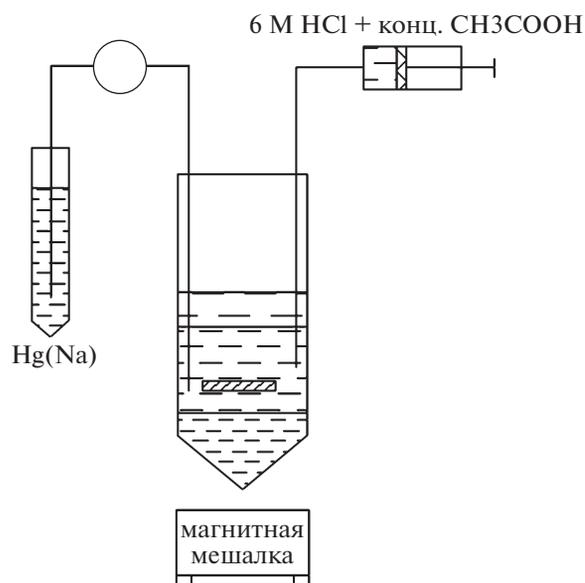


Рис. 4. Одна ступень контактного восстановления.

германия – 49 мм, толщина – 34.6 мм, толщина бериллиевой фольги – 0.5 мм. Разрешение детектора по линии 5.9 кэВ составляет 506 эВ, разрешение детектора по линии 1.33 МэВ – 1.84 кэВ. Гамма-спектрометрический комплекс имеет действующее свидетельство о поверке (Свидетельство № С-АФС/08-08-2022/176656541 до 07.08.2023 г.).

Для выбранной геометрии измерения образцов была определена зависимость эффективности регистрации γ -квантов от их энергии с помощью набора образцовых спектрометрических γ -источников типа ОСГИ, включающего в себя изотопы ^{241}Am , ^{44}Tl , ^{133}Ba , ^{152}Eu .

Изготовленные мишени размещали на заданной высоте над детектором. Для каждой мишени проводили серию из пяти измерений. Обработку спектров и определение активности и ее неопределенности проводили с помощью пакета для обработки γ -спектров SpectralineGP. Пример обработанного спектра представлен на рис. 5. Результаты измерения удельной активности ^{177}Lu в исходных растворах представлены в табл. 6.

Полученный описанным методом лютеций- ^{177}Lu использовали для синтеза прототипа РФЛП на основе HER2/neu специфичного полипептидного соединения ZHER2 (специфическое связывание с HER2 с K_D 22 пМ), методы синтеза и определения радиохимической чистоты которого описаны в [4]. Биоконъюгат DOTA–ЧСА–ZHER2 представлял собой комплекс из адресного вектора ZHER2, человеческого сывороточного альбумина в качестве адресной платформы, а также бифункционального хелатирующего агента DOTA. Реакция комплексообразования протекает в среде 0.1 М фосфатного буфера при pH 5.5–6.5 при температуре 60°C на

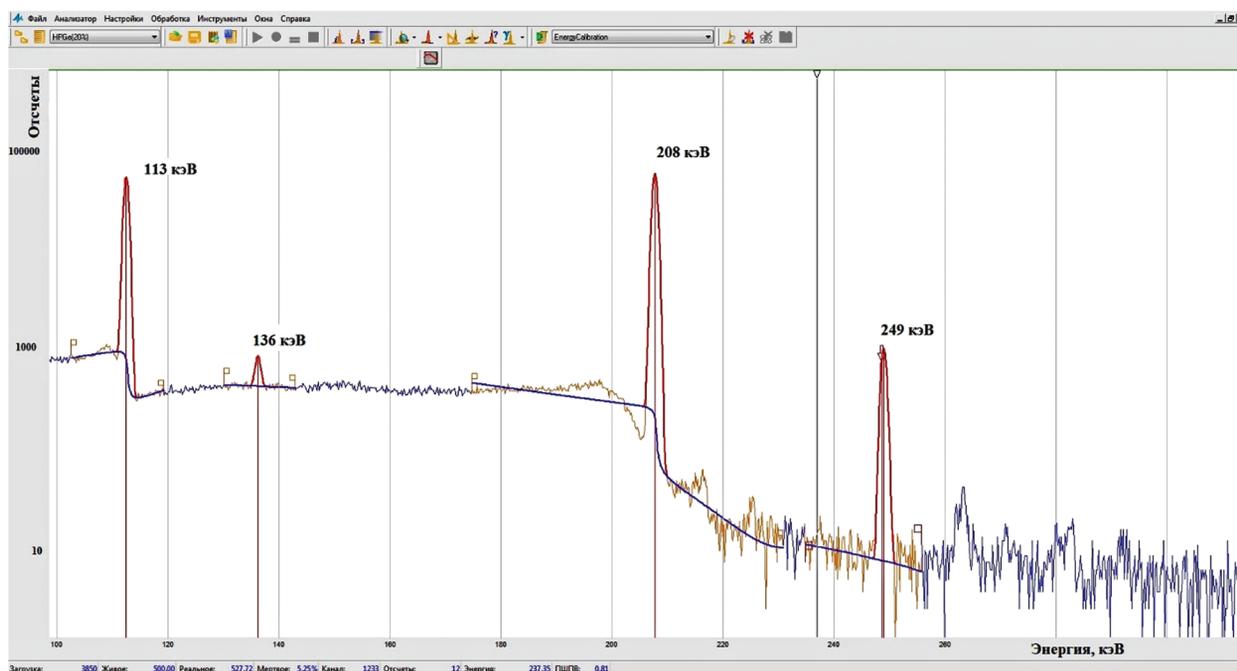


Рис. 5. Спектр невесомой мишени, снимок программы для обработки γ -спектров SpectralineGP.

протяжении 40–60 мин. Радиохимическая чистота достигала значения $57 \pm 10\%$. В настоящей работе значение радиохимической чистоты было улучшено до значения $>90\%$ за счет дополнительной очистки раствора радионуклида от металлических примесей.

ОБСУЖДЕНИЕ

Полученный в [4] препарат использовали для исследования цитотоксичности на клеточных культурах. Результаты исследований $[^{177}\text{Lu}]\text{DOTA-ЧСА-ZHER2}$ представлены на рис. 6, 7 (адаптировано из [4]). При 24-часовой инкубации опухолевых клеток линий BT-474 и SK-BR-3 в присутствии РФЛП $[^{177}\text{Lu}]\text{DOTA-ЧСА-ZHER2}$ при максимальной объемной активности 5 МБк/мл цитотоксическая активность РФЛП не превысила 35–38% (рис. 6). Сопоставимую активность относительно клеток в культуре проявлял и несвязанный

Таблица 6. Удельная активность ^{177}Lu в исходных растворах

Проба	Удельная активность, Бк/г
1	$(5.75 \pm 0.40) \times 10^9$
2	$(2.61 \pm 0.26) \times 10^9$
3	$(2.67 \pm 0.27) \times 10^9$
5	$(6.31 \pm 0.63) \times 10^9$
6	$(1.35 \pm 0.13) \times 10^9$

с биоконъюгатом ^{177}Lu в виде соли. При увеличении времени инкубации до 72 ч цитотоксическая активность $[^{177}\text{Lu}]\text{DOTA-ЧСА-ZHER2}$ значительно возросла относительно клеток, которые гиперэкспрессировали онкомаркер HER2/neu, что выражалось в ингибировании роста клеток на 58–63% при объемной активности РФЛП 5 МБк/мл (рис. 7), и не изменялась в отношении клеток MCF-7 с низким уровнем экспрессии HER2/neu. При этом цитотоксическая активность свободного ^{177}Lu не зависела от времени инкубации с клетками. Таким образом, показано, что препарат на основе получаемого ^{177}Lu обладает специфической цитотоксической активностью только относительно опухолевых клеток молочной железы человека линий BT-474 и SK-BR-3, гиперэкспрессирующих онкомаркер HER2/neu.

Разработанный метод получения ^{177}Lu обеспечивает высокую степень химической и радионуклидной чистоты продукта, пригодность которого для синтеза прототипов РФЛП была показана в исследовании *in vitro*. Полученные результаты свидетельствуют о возможности применения получаемого ^{177}Lu для синтеза различных РФЛП для нужд ядерной медицины.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В представленном исследовании проведена разработка стартового для получения ^{177}Lu материала на электромагнитном сепараторе С-2, в результате чего был получен оксид иттербия $^{176}\text{Yb}_2\text{O}_3$ с обога-

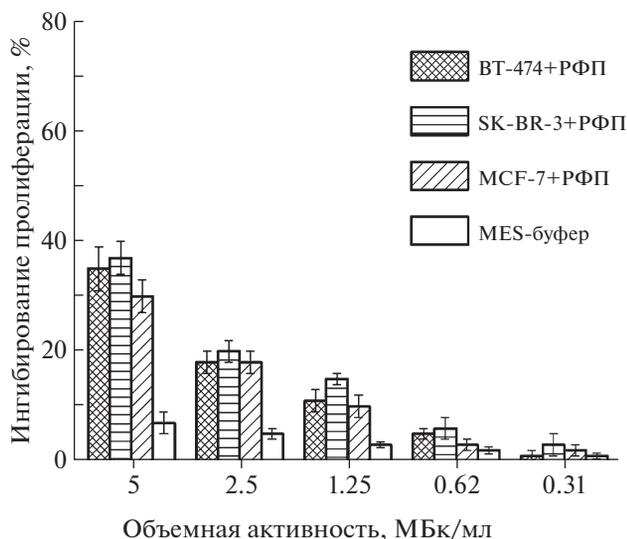


Рис. 6. Цитотоксическая активность ^{177}Lu в виде соли относительно опухолевых клеток рака молочной железы человека с высоким (BT-474, SK-BR-3) и низким (MCF-7) уровнем экспрессии онкомаркера HER2/neu при воздействии в течение 24 ч. Различия статистически достоверны ($p < 0.05$).

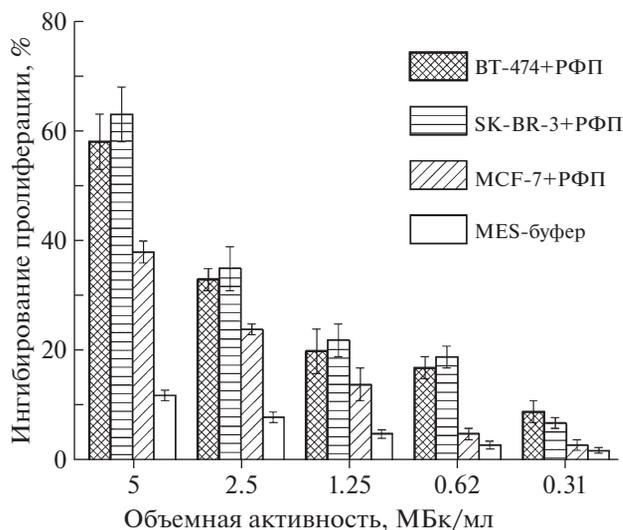


Рис. 7. Цитотоксическая активность ^{177}Lu в виде соли относительно опухолевых клеток рака молочной железы человека с высоким (BT-474, SK-BR-3) и низким (MCF-7) уровнем экспрессии онкомаркера HER2/neu при воздействии в течение 72 ч. Различия статистически достоверны ($p < 0.05$).

шением по целевому изотопу 99.85%, проведен химический и изотопный анализ полученного оксида.

Разработанная конструкция алюминиевых АУ для облучения мишеней в реакторе ИР-8 позволяет проводить стабильную наработку ^{177}Lu , обеспечивая приемлемый технологический процесс вскрытия мишени для дальнейшей переработки.

Проведенные облучения мишеней из оксида иттербия $^{176}\text{Yb}_2\text{O}_3$ в вертикальном экспериментальном канале реактора ИР-8 с различной длительностью облучения позволили получить целевой радионуклид после переработки суммарной активности около 15 ГБк. При этом разработанная методика радиохимической переработки облученных мишеней позволяет получать раствор ^{177}Lu без носителя и с высокой радионуклидной чистотой, что подтверждено измерениями актив-

ности и радионуклидного состава полученных образцов в аккредитованной лаборатории.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Кодина Г.Е., Красикова Р.Н. Методы получения радиофармацевтических препаратов и радионуклидных генераторов для ядерной медицины. М.: Издательский дом МЭИ, 2014. 282 с.
2. Chakravarty R., Das T., Dash A., Venkatesh M. // Nucl. Med. Biol. 2010. V. 37. P. 811. <https://doi.org/10.1016/j.nucmedbio.2010.04.082>
3. Каплан Г.Е., Силина Г.Ф., Остроушко Ю.И. Электролиз в металлургии редких металлов. М.: Государственное научно-техническое издательство литературы по черной и цветной металлургии. 1963. 370 с.
4. Artyukhov A.A., Golovachenko V.A., Deev S.M. et al. // Nanobiotechnology Reports. 2022. V. 17. P. 429. <https://doi.org/10.1134/S2635167622030028>