

## Модификация анионообменной методики концентрирования изотопа $^{68}\text{Ga}$ и автоматический синтез радиофармпрепарата $[^{68}\text{Ga}]\text{Ga}$ -ПСМА-11

© Д. О. Антуганов<sup>а</sup>, Д. В. Рыжкова<sup>а</sup>, В. В. Тимофеев<sup>а</sup>, Т. А. Зыкова<sup>а</sup>, Ю. О. Антуганова<sup>а</sup>,  
К. Ю. Тимофеева<sup>а</sup>, О. П. Самбуров<sup>а</sup>, М. П. Зыков<sup>\*а</sup>

<sup>а</sup> Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова Министерства здравоохранения РФ, 197341, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2; \*e-mail: zykovm@ya.ru

Получена 26.11.2018, после доработки 17.12.2018, принята к публикации 17.12.2018

УДК 661.879

Систематически изучена анионообменная методика концентрирования изотопа  $^{68}\text{Ga}$ , полученного из генератора  $^{68}\text{Ga}/^{68}\text{Ge}$  ЗАО «Циклотрон». Описана методика синтеза  $[^{68}\text{Ga}]\text{Ga}$ -ПСМА-11, позволяющая получать с высоким выходом ( $58 \pm 3\%$ ,  $n = 10$ , от активности, элюированной с генератора) продукт, удовлетворяющий всем требованиям для клинического применения. Синтез  $[^{68}\text{Ga}]\text{Ga}$ -ПСМА-11 осуществлялся на автоматизированном модуле, сконструированном в НМИЦ им. В. А. Алмазова.

**Ключевые слова:** позитронная эмиссионная томография,  $[^{68}\text{Ga}]\text{Ga}$ -ПСМА-11,  $[^{68}\text{Ga}]\text{Ga}$ -PSMA-NBED-CC, радиофармпрепарат, генератор галлия-68.

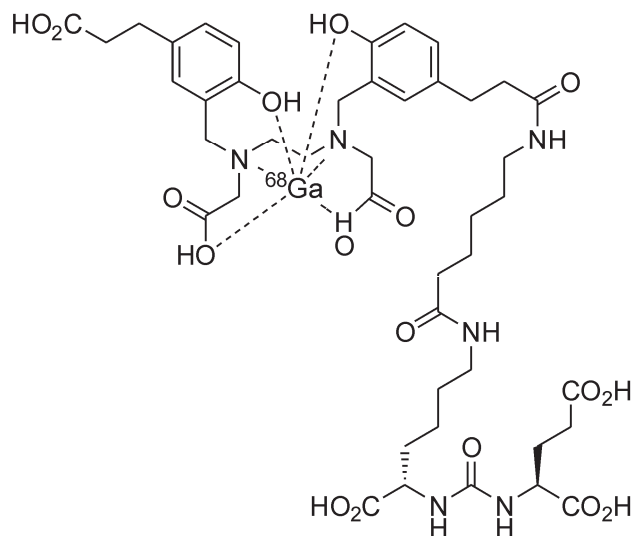
DOI: 10.1134/S0033831119060145

Рак предстательной железы (РПЖ) занимает второе место в структуре заболеваемости онкологическими заболеваниями у мужчин [1], поэтому поиск новых высокоэффективных методов визуализации первичного опухолевого очага, стадирования и рестадирования РПЖ является актуальной проблемой здравоохранения. Наиболее перспективными представляются методы функциональной визуализации, в том числе гибридные технологии ядерной медицины – ПЭТ–КТ и ПЭТ–МРТ с мечеными лигандами к простат-специфическому мембранному антигену (ПСМА).

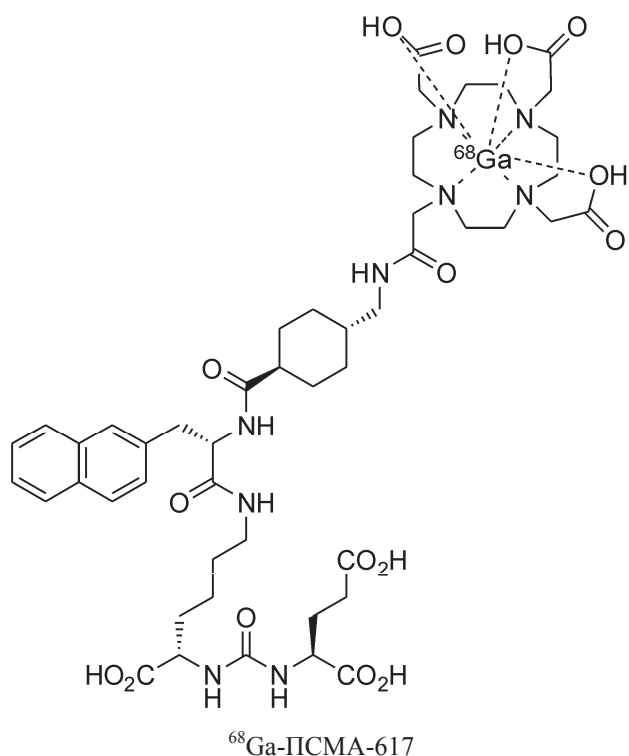
Простат-специфический мембранный антиген также известен как фолатгидролаза I, глутаматкарбоксипептидаза II – это интегральный мембранный протеин, впервые обнаруженный в клетках РПЖ линии LNCaP [2]. Антиген в норме экспрессируется на мембранах всех клеток предстательной железы. Гиперэкспрессия ПСМА наблюдается в опухолевых клетках РПЖ. Многочисленные исследования продемонстрировали прямую корреляционную зависимость между гиперэкспрессией ПСМА на поверхности клеток РПЖ и степенью анаплазии первичной опухоли, появлением отдаленных метастазов и переходом заболевания в кастрационно-резистентную форму [3]. Уровень экспрессии данного антигена может служить прогностическим фактором возникновения рецидива заболевания [4]. Следует отметить, что ПСМА не только является тканевым биомаркером РПЖ, но и мишенью для таргетной терапии с помощью лигандов, меченных  $\beta$ - или  $\alpha$ -эмиттерами.

В настоящее время предложено множество лигандов к ПСМА, предназначенных для визуализа-

ции методом ядерной медицины, среди которых наиболее широкое применение получила ациклическая  $N,N'$ -бис[2-гидрокси-5-(карбоксиэтил)бензил]-этилендиамин- $N,N'$ -диуксусная кислота (PSMA-NBED-CC; ПСМА-11), способная образовывать комплексы с  $^{68}\text{Ga}$  ( $T_{1/2} = 68$  мин) [5]. Этот комплекс успешно используется в медицине для диагностики рака предстательной железы [6, 7]. Однако этот лиганд оказался не способен связываться с терапевтическими радионуклидами ( $^{177}\text{Lu}$  или  $^{225}\text{Ac}$ ), поэтому в последние годы широкое применение находит модифицированный 1,4,7,10-тетраазациклододекан- $N,N',N'',N'''$ -тетрауксусной кислотой (ДОТА) хелатор ПСМА-617.  $[^{68}\text{Ga}]\text{Ga}$ -ПСМА-617 показывает схожее накопление в тканях, но требует более длительного протокола сканирования [8, 9]. Структуры обоих комплексов показаны ниже.



$^{68}\text{Ga}$ -ПСМА-11



Важную роль в производстве радиофармпрепаратов (РФП) на основе  $^{68}\text{Ga}$  играет очистка элюата, полученного из генератора  $^{68}\text{Ga}/^{68}\text{Ge}$  (производитель – ЗАО «Циклотрон»), который не может быть напрямую использован для синтеза радиолигандов. В литературе описано три методики, получившие широкое распространение. Наиболее простой способ – отбор той фракции, где наблюдается максимальный выход  $^{68}\text{Ga}$  (фракционирование) [10]. Этот подход уменьшает металлические и радионуклидные примеси, но не исключает их. Вторая группа методов основана на сорбции изотопа в виде иона  $^{68}\text{Ga}^{3+}$  на катионообменных смолах с последующими промывкой и элюированием. Методы хорошо себя зарекомендовали в плане очистки от химических примесей  $\text{Ti}^{4+}$ ,  $\text{Zn}^{2+}$  и  $\text{Fe}^{3+}$ , а также от материнского  $^{68}\text{Ge}$ , но имеют недостаток из-за необходимости использовать органические растворители в синтезе РФП [11–15]. Группа методов анионообменной очистки основана на способности галлия образовывать комплексы  $[\text{GaCl}_4]^-$  и  $[\text{GaCl}_6]^{3-}$  при смешивании с концентрированными растворами  $\text{HCl}$  или  $\text{NaCl}$ . Эти комплексы можно сорбировать на анионообменных смолах, а затем разрушать их путем пропускания через сорбент небольшого количества воды [16–19].

В настоящей работе рассмотрена модификация ранее описанной в статье [20] методики, включающая пропускание раствора  $^{68}\text{Ga}^{3+}$  через слой сухого  $\text{NaCl}$  с последующим элюированием водой для инъекций. Помимо этого подобраны условия для максимального выхода очистки и введения изотопа

в ПСМА-11 в автоматическом режиме на модуле, сконструированном в НМИЦ им. В. А. Алмазова.

### Экспериментальная часть

**Оборудование:** генератор  $^{68}\text{Ga}/^{68}\text{Ge}$  ЗАО «Циклотрон» (50 мКи, N 11-17, изготовлен 09.10.2017 г., Обнинск); горячая камера Manuela (Comeser, Италия); дозкалибратор Capintec; жидкостный хроматограф Dionex ICS-300, оснащенный ультрафиолетовым и радиометрическим детектором; сканер для тонкослойной хроматографии, оснащенный радиометрическим детектором, EZ-Scan (Carroll & Ramsey Associates, США); прибор для определения содержания бактериальных эндотоксинов (БЭ) Endosafe™ PTS (Charles River Endosafe, США); pH-метр Seven Multi; автоматический криоскопический осмометр Osmjmat 030 (Gonotec, Германия);  $\gamma$ -спектрометр ORTEC GEM20P4-70 с полупроводниковым детектором HPGe.

**Реагенты и материалы:** хлорид натрия, ацетат натрия, соляная кислота (1 моль/л), отвечающие требованиям фармакопейных стандартов качества; пластины для ТСХ Silica gel 60 F254 (Merck, Германия); метанол (Fisher Chemical, Великобритания); трифторуксусная кислота, тринатрия цитрат (Sigma–Aldrich, США); ацетонитрил (НПО «Криохром», Россия); лиганд ПСМА-11 и стандарт Ga-ПСМА-11 (ABX, Германия); картриджи QMA Accell Light, Oasis WAX 1cc, Oasis WAX Short (Waters, США); картриджи Alltech SAX, PS- $\text{HCO}_3^-$ , сорбент SB (Marcherey–Nagel, Германия); вода для инъекций (Solopharm, Санкт-Петербург); колонки и фриты для твердофазной экстракции (ТФЭ) объемом 1 и 3 мл (Carlroth, Германия); стерилизующий фильтр для растворов PES 0.20 мм (Corning Inc., Германия); стерилизующий фильтр для газов 0.20 мм (Millipore, Германия); картриджи для ЛАЛ-теста (Charles River Endosafe, США). Все реагенты использовали без очистки и других модификаций.

**Методы анализа.** Подлинность  $^{68}\text{Ga}$  Ga-ПСМА-11 и радиохимическую чистоту препарата определяли методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) и методом тонкослойной хроматографии (ТСХ).

Для ВЭЖХ анализа использовали хроматограф Dionex ICS-300, оснащенный двумя детекторами, соединенными последовательно: по поглощению в УФ спектра (280 нм) и радиоактивности. Разделение компонентов препарата регистрировали с помощью программного обеспечения Chromeleon. Идентификацию  $^{68}\text{Ga}$  Ga-ПСМА-11 осуществляли путем сопоставления времени удерживания основного пика радиоактивности на хроматограмме, полученной с помощью радиометрического детекто-

ра, и времени удерживания его нерадиоактивного аналога Ga-ПСМА-11 на ВЭЖХ хроматограмме с учетом времени прохождения пробы между детекторами.

Условия хроматографирования: колонка YMC-Park Polymer C18 6 мкм ( $4.6 \times 250$  мм), градиентный режим элюирования (ацетонитрил + вода, подкисленные 0.1%  $\text{CF}_3\text{COOH}$ ): 0–0.5 мин – 5%  $\text{CH}_3\text{CN}$ , 0.5–13 мин – 5 → 45%  $\text{CH}_3\text{CN}$ , 13–17 мин – 45 → 5%  $\text{CH}_3\text{CN}$ , 17–20 мин – 5%  $\text{CH}_3\text{CN}$ . Скорость потока элюента 0.9 мл/мин. В таких условиях время удерживания Ga-ПСМА-11 составляло 10.7 мин.

В методе ТСХ использовали сканер для пластин ТСХ EZ-Scan, оснащенный детектором по радиоактивности. Элюирование проводили на двух подвижных фазах восходящим способом. Элюент N 1: 1 моль/л  $\text{CH}_3\text{COONa}$  : метанол = 1 : 1. В этих условиях  $R_f$  составляет 0.0 для  $^{68}\text{Ga}^{3+}$  и  $^{68}\text{Ga}_{\text{коллоид}}$ , 0.7 для  $^{68}\text{Ga}$ -ПСМА-11. Элюент N 2: раствор 0.2 моль/л цитрата натрия. В этих условиях  $R_f$  составляет 0.9 для  $^{68}\text{Ga}^{3+}$ , 0.05 для  $^{68}\text{Ga}_{\text{коллоид}}$ , 0.2 для  $^{68}\text{Ga}$ -ПСМА-11.

Изотоничность готового препарата оценивали по значению осмолярности криоскопическим методом. Полученные значения – от 290 до 340 мОсм/л. рН препарата составлял от 6.0 до 6.5. Измерения проводили потенциометрическим методом.

Измерения  $^{68}\text{Ge}$  [проскока и радионуклидной примеси (РНП)] проводили на  $\gamma$ -спектрометре ORTEC GEM20P4-70 с полупроводниковым детектором HPGe; объем пробы 400 мкл, время измерения 3600 с. Измеряемую пробу ставили непосредственно на окно детектора из-за очень малой активности пробы. Растворы перед измерением выдерживали не менее 7 сут. При этом устанавливалось равновесие, и активность  $^{68}\text{Ge}$  соответствовала активности  $^{68}\text{Ga}$ . Расчет содержания в пробе  $^{68}\text{Ga}$  производили по  $\gamma$ -линии 1077.34 кэВ (3.22).

Определение БЭ проводили кинетическим хромогенным методом с использованием портативной тест-системы Endosafe™ PTS. Испытание препарата на стерильность проводили по ОФС.1.2.4.0003.15 «Стерильность» методом прямого посева.

**Изучение сорбции  $^{68}\text{Ga}$  на анионообменных смолах.**  $^{68}\text{Ga}^{3+}$  получали элюированием из генератора  $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$  5 мл 0.1 моль/л HCl. Полученный раствор пропускали через картридж, наполненный твердым NaCl (ТФЭ-колонка, 3 мл, 3.2–3.8 г), и картридж с анионитом, на котором происходило извлечение анионных комплексов галлия. Анионит промывали 2 мл 5 моль/л NaCl и элюировали галлий 1.5 мл воды для инъекции в направлении, противоположном загрузке изотопа на сорбент. Активность на каждом этапе измеряли с помощью дозкалибратора.

**Автоматический синтез  $^{68}\text{Ga}$ -ПСМА-11.**  $^{68}\text{Ga}^{3+}$  получали элюированием из генератора  $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$  8 мл 0.1 моль/л HCl со скоростью 1.5–1.6 мл/мин. Очистку  $^{68}\text{Ga}$  проводили на картридже Oasis® WAX (ТФЭ колонка, 1 мл, 40 мг, размер частиц 60 мкм) по методике, описанной в предыдущем разделе. Элюат смешивали с 20 мкг пептида ПСМА-11, растворенного в 0.5 мл раствора 1.5 моль/л ацетата натрия, и инкубировали без перемешивания при 95°C в течение 7 мин. Полученный раствор  $^{68}\text{Ga}$ -ПСМА-11 передавали во флакон для сбора продукта, предварительно наполненный 5 мл воды для инъекций. Реактор дополнительно промывали 3 мл воды для инъекций, которую также передавали во флакон для сбора продукта. Полученный продукт пропускали через стерильный фильтр с размером пор 0.20 мкм в пенициллиновый флакон для сбора препарата. Время синтеза 23 мин. Радиохимический выход  $58 \pm 3\%$  ( $n = 10$ ) от активности, элюированной с генератора.

## Результаты и обсуждение

$^{68}\text{Ga}$ -ПСМА-11 синтезировали по одностадийной (one-pot) реакции из коммерчески доступного предшественника (ПСМА-11). Для производства РФП использовали модуль, сконструированный в НМИЦ им. В. А. Алмазова (рис. 1). Данный модуль адаптировали для проведения синтезов радиофармацевтических препаратов на основе  $^{68}\text{Ga}$ . Прибор сконструирован с использованием мембранных клапанов Burkert 0127, фторопластовых капилляров с внутренним диаметром 1/16 и 1/8", а также стандартных соединений с резьбами 1/4"-28 UNF. Все компоненты широко используются производителями автоматических модулей синтеза. Ближайшие аналоги нашего устройства – модули Syntra Peptide (Synthra GmbH, Германия) и Gerat13- $^{68}\text{Ga}$  (РНЦПХТ им. акад. А. М. Гранова, Россия) [21]. В качестве флаконов для реагентов использовали пробирки со стандартным резьбовым соединением GL14 и GL18 (Duran, Германия). Реакция мечения проводили в стандартном флаконе объемом 5 мл с V-образным дном и скручивающейся крышкой (Wheaton, США).

Первый этап экспериментов был связан с подбором оптимальных условий очистки  $^{68}\text{Ga}$  (активность 300–800 МБк) на анионообменных сорбентах, при которых достигался бы максимальный выход очищенного изотопа. Нами были опробованы пять вариантов анионообменных сорбентов: QMA light Waters (1, 130 мг), Alltech SAX (2, 600 мг), Chromafix PS-HCO $_3^-$  (3, 45 мг), SB Marcherey Nagel (4, 45 мг) и Oasis® WAX 1 см $^3$  (5, 30 мг), однако только для сорбента 5 удалось достичь высоких значений сорбции  $[\text{GaCl}_4]^-$  – около 80% (см. таблицу). Мы попытались увеличить это значение путем изготовления кар-

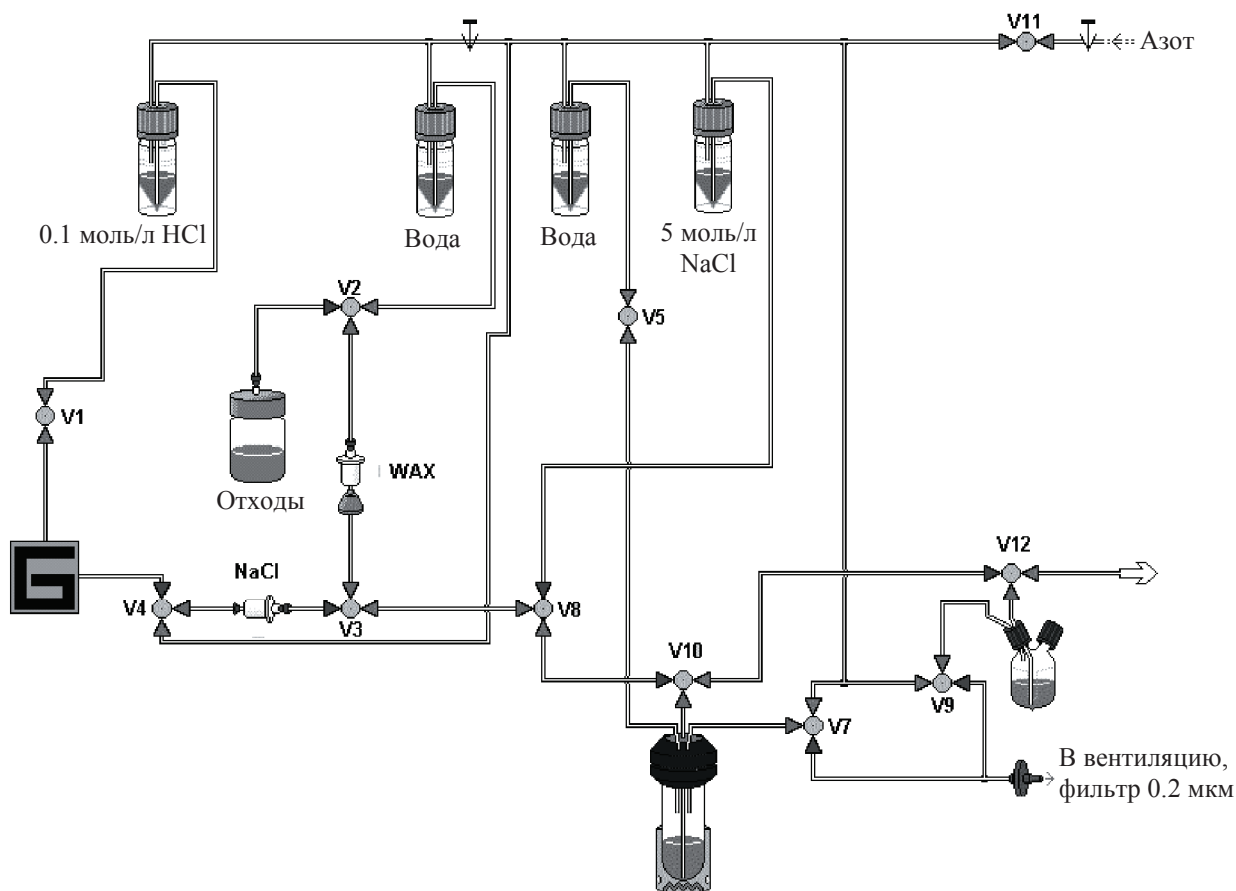


Рис. 1. Конфигурация сконструированного модуля синтеза.

триджей увеличенной массы с использованием сорбента Oasis® WAX и стандартных ТФЭ колонок объемом 1 см<sup>3</sup> с полиэтиленовыми фритами. Увеличение массы сорбента до 40 мг (картридж 6) ведет не только к увеличению выхода сорбции, как видно из таблицы, но и к увеличению суммарного выхода очищенного изотопа до 80%.

Основные условия мечения молекулы пептида ПСМА-11 во всех случаях оставались неизменными: 95°C, 7 мин. Эти условия были выбраны нами исходя из многочисленных литературных данных. Конверсию определяли методом радио-ТСХ; она составляла более 97% во всех случаях [22, 23].

Контроль качества проводили в соответствии с требованиями Европейской фармакопеи [24] для аналогичных препаратов на основе <sup>68</sup>Ga с использованием методик, описанных выше. Подлинность

Очистка изотопа <sup>68</sup>Ga на анионообменных сорбентах

Параметр	Сорбент					
	1	2	3	4	5	6 (n = 5)
Сорбция, %	6	54	54	12	78	96 ± 3
Потеря при промывке, %	90	4	5	60	1	1 ± 1
Десорбция, %	66	65	54	53	81	82 ± 4
Суммарный выход, %	0.4	33	28	3	54	78 ± 3

препарата определяли методом ВЭЖХ путем сопоставления времен удерживания [<sup>68</sup>Ga]Ga-ПСМА-11 и его нерадиоактивного аналога. Радиохимическая чистота (РХЧ) основного продукта [<sup>68</sup>Ga]Ga-ПСМА-11 по ВЭЖХ во всех случаях была >99%, и помимо пика основного продукта на радиометрическом детекторе не было ни одного значимого пика примеси (рис. 2, а). Методом радио-ТСХ [25] (рис. 2, б, в) определяли содержание несвязанного <sup>68</sup>Ga<sup>3+</sup> и «коллоидного» <sup>68</sup>Ga (получаемого из-за неизотопного осаждения <sup>68</sup>Ga). По данным радио-ТСХ, содержание основного продукта [<sup>68</sup>Ga]Ga-ПСМА-11 было 98 ± 2% (n = 10), а содержание примесей несвязанного <sup>68</sup>Ga<sup>3+</sup> и «коллоидного» <sup>68</sup>Ga – не более 1 ± 1 и 2 ± 1% соответственно.

Содержание непрореагировавшего ПСМА-11 в препарате определяли методом ВЭЖХ. Было установлено, что зависимость площади пика ПСМА-11 от концентрации является линейной в диапазоне от 0.3 до 3 мкг/мл. На рис. 3 представлен калибровочный график. Среднее содержание ПСМА-11 в препарате не превышало 0.3–0.6 мкг/мл. Это значение ниже предела по методическим рекомендациям Европейской ассоциации ядерной медицины (EANM) и Сообщества ядерной медицины и молекулярной



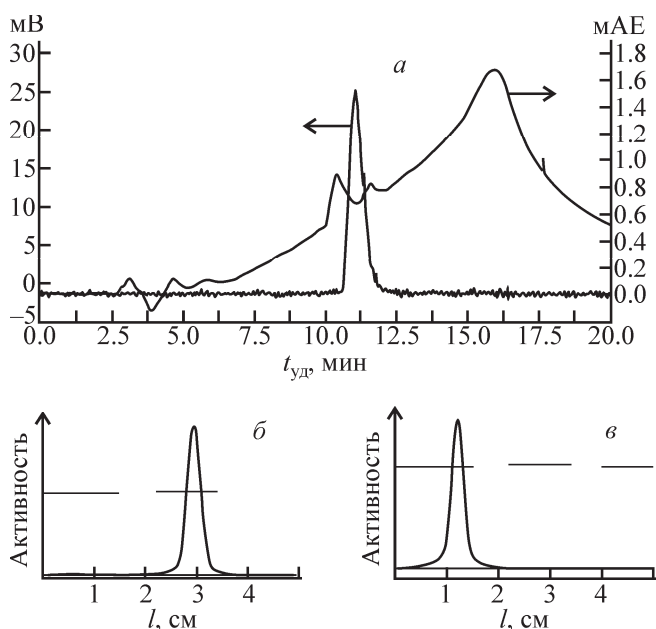


Рис. 2. ВЭЖХ (а) и ТСХ (б, в) конечного продукта. Элюент для ТСХ: б – 1, в – 2.

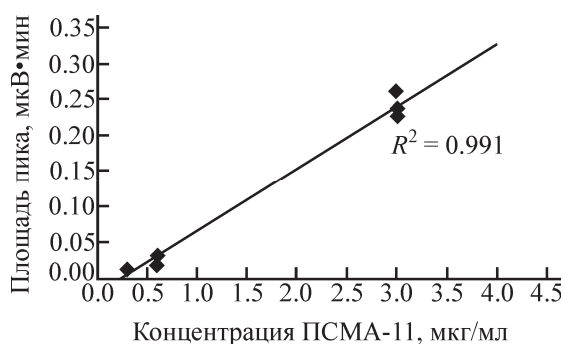


Рис. 3. Калибровочный график пептида ПСМА-11 ( $R^2 = 0.991$ ).

визуализации (SNMMI) – не более 6 мкг во вводимой дозе для стандартного пациента массой 70 кг [26]. Сумма площадей пиков возможных химических примесей на УФ хроматограмме препарата с относительным временем выхода в интервале от 0.8 до 1.3 от времени выхода ПСМА-11 не превышала площадь пика ПСМА-11 (3 мкг/мл) в растворе сравнения.

Было проанализировано содержание радионуклидных примесей в элюате из генератора без очистки и в готовом препарате на трех параллельных сериях. Измерения проводили на  $\gamma$ -спектрометре ORTEC GEM20P4-70 с полупроводниковым детектором HPGe. До этого на данном генераторе было проведено около 200 элюирований. В результате содержание  $^{68}\text{Ge}$  в неочищенном элюате было  $(4.5 \pm 0.4) \cdot 10^{-3}\%$  на момент элюирования, что соответствует техническим условиям на данный генератор – проскок  $^{68}\text{Ge}$  в элюат не более  $5 \cdot 10^{-3}\%$  (ТУ 95 821-06, ЗАО «Циклотрон»). Во всех трех сериях готового препарата активность  $^{68}\text{Ge}$  была меньше предела обнаружения при данных условиях измерений и со-

ставляла не более  $1 \cdot 10^{-4}\%$ . Как в элюате галлия с генератора, так и в продукте содержание  $^{68}\text{Ge}$  в качестве РНП не превышает допустимого предела в соответствии с требованиями фармакопеи ( $<5 \cdot 10^{-3}\%$ ) [24]. Таким образом, предложенная методика очистки элюата позволяет снизить содержание примеси  $^{68}\text{Ge}$  в препарате не менее чем в 50 раз.

Содержание остаточных растворителей (этанол) не анализировали, так как в отличие от всех других способов очистки изотопа для изготовления РФП были использованы только водные растворы. Осмолярность препарата в диапазоне от 239 до 376 мОсм/л [27]. Содержание бактериальных эндотоксинов менее 5.0 ЕЭ/мл. Испытание препарата на стерильность проводили по ОФС.1.2.4.0003.15 «Стерильность» методом прямого посева. Во всех случаях препарат был стерильным [28]. Показана стабильность препарата в течение 4 ч. По показателям качества синтезированный препарат  $[^{68}\text{Ga}]\text{Ga}$ -ПСМА-11, раствор для инъекций отвечает требованиям проекта статьи Европейской фармакопеи на данный РФП. Таким образом, улучшенная методика очистки элюата из генератора  $^{68}\text{Ga}$  от примесей позволяет быстро, в автоматическом режиме и с воспроизводимым выходом получать препарат  $[^{68}\text{Ga}]\text{Ga}$ -ПСМА-11, пригодный для клинического использования. Методика синтеза не является эксклюзивной и легко может быть адаптирована к любым системам для синтеза РФП на основе  $^{68}\text{Ga}$ .

Авторы признательны сотрудникам Радиевого института им. В. Г. Хлопина С. А. Родионову и Б. К. Куделину за неоценимую помощь в анализе растворов на содержание  $^{68}\text{Ge}$ .

### Список литературы

- [1] Torre L. A., Bray F., Siegel R. L. et al. // CA Cancer J. Clin. 2015. Vol. 65, N 2. P. 87–108.
- [2] Israeli R. S., Powell C. T., Fair W. R., Heston W. D. // Cancer Res. 1993. Vol. 53, N 2. P. 227–230.
- [3] Ghosh A., Heston W. D. // J. Cell Biochem. 2003. Vol. 91, N 3. P. 528–539.
- [4] Ross J. S., Sheehan C. E., Fisher H. A. et al. // Clin. Cancer Res. 2003. Vol. 9, N 17. P. 6357–6362.
- [5] Eder M., Schäfer M., Bauder-Wüst U. et al. // Bioconjugate Chem. 2012. Vol. 23, N 4. P. 688–697.
- [6] Afshar-Oromieh A., Haberkorn U., Eder M. et al. // Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imag. 2012. Vol. 39, N 6. P. 1085–1086.
- [7] Afshar-Oromieh A., Malcher A., Eder M. et al. // Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imag. 2013. Vol. 40, N 4. P. 486–495.
- [8] Benešová M., Bauder-Wüst U., Schäfer M. et al. // J. Nucl. Med. 2015. Vol. 56, N 6. P. 914–920.
- [9] Benešová M., Schäfer M., Bauder-Wüst U. et al. // J. Nucl. Med. 2016. Vol. 59, N 5. P. 1761–1775.
- [10] Velikyan I., Beyer G. J., Langstrom B. et al. // Bioconjugate Chem. 2004. Vol. 15, N 3. P. 554–560.
- [11] Zhernosekov K. P., Filosofov D. V., Baum R. P. et al. // J. Nucl. Med. 2007. Vol. 48, N 10. P. 1741–1748.
- [12] Asti M., De Pietri M., Fraternali A. et al. // Nucl. Med. Biol. 2008. Vol. 35, N 6. P. 721–724.

- [13] *Ocak M., Antretter M., Knopp R. et al.* // Appl. Radiat. Isot. 2010. Vol. 68, N 2. P. 297–302.
- [14] *Belosi F., Cicoria G., Lodi F. et al.* // Curr. Radiopharm. 2013. Vol. 6, N 2. P. 72–77.
- [15] *Schultz M. K., Mueller D., Baum R. P. et al.* // Appl. Radiat. Isot. 2013. Vol. 76. P. 46–54.
- [16] *Schuhmacher J., Maier-Borst W.* // Int. J. Appl. Radiat. Isot. 1981. Vol. 32, N 1. P. 31–36.
- [17] *Meyer G. J., Macke H., Schuhmacher J. et al.* // Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imag. 2004. Vol. 31, N 8. P. 1097–1104.
- [18] *De Blois E., Sze Chan H., Naidoo C. et al.* // Appl. Radiat. Isot. 2011. Vol. 69, N 2. P. 308–315.
- [19] *Müller D., Klette I., Baum R. P. et al.* // World J. Nucl. Med. 2011. Vol. 10. P. 77–78.
- [20] *Ben Azzouna R., Alshoukr F., Leygnac S. et al.* // J. Label. Compd. Radiopharm. 2015. Vol. 58, N 10. P. 403–410.
- [21] *Глостанова М. С., Ходжибекова М. М., Панфиленко А. А. и др.* // Современ. технологии в медицине. 2016. Т. 8, N 4, С. 51–58.
- [22] *Eder M., Neels O., Müller M. et al.* // Pharmaceuticals. 2014. Vol. 7, N 7. P. 779–796.
- [23] *Migliari S., Sammartano A., Scarlattei M. et al.* // ACS Omega. 2017. Vol. 2, N 10. P. 7120–7126.
- [24] *European Pharmacopoeia.* Strasbourg: Council of Europe, 2017. 9th ed. Vol. 1. P. 1150–1152.
- [25] *Larenkov A. A., Maruk A. Ya.* // World Acad. Sci., Eng. Technol., Int. J. Chem., Mol., Nucl., Mater. Metall. Eng. 2016. Vol. 10, N 9. P. 1120–1127.
- [26] *Fendler W. P., Eiber M., Beheshti M. et al.* // Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imag. 2017. Vol. 44, N 6. P. 1014–1024.
- [27] *ОФС.1.2.1.0003.15: Осмолярность* // Государственная фармакопея Российской Федерации. 2015. XIII изд. Т. 1.
- [28] *ОФС.1.2.4.0003.15: Стерильность* // Государственная фармакопея Российской Федерации. 2015. XIII изд. Т. 1.