

УДК 544.54+615.014.4

## АВТОРАДИОЛИТИЧЕСКОЕ РАЗЛОЖЕНИЕ РАДИОФАРМПРЕПАРАТА “2- $^{18}\text{F}$ ]ФТОРДЕЗОКСИГЛЮКОЗА”

© 2019 г. С. Д. Бринкевич<sup>а, \*</sup>, О. В. Тугай<sup>а</sup>, Д. И. Невзоров<sup>б</sup>

<sup>а</sup>ГУ “Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова”  
223040, аг. Лесной, Минский район, Республика Беларусь

<sup>б</sup>ФГБУ “Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина”  
115478, Каширское ш., д. 24, Москва, Россия

\*E-mail: BrinkevichSD@bsu.by

Поступила в редакцию 10.01.2019 г.

После доработки 22.02.2019 г.

Принята к публикации 25.02.2019 г.

В работе изучена кинетика авторадииолитического разложения радиофармацевтического препарата “2- $^{18}\text{F}$ ]фтордезоксиглюкоза” ( $^{18}\text{F}$ ]ФДГ) в насыщенном воздухом физиологическом растворе с начальными объемными активностями 1 и 2 ГБк/мл. Установлено, что единственным радиоактивным продуктом радиационно-индуцированных превращений  $^{18}\text{F}$ ]ФДГ является  $^{18}\text{F}$ ]фторид, доля которого в общей активности радиофармпрепарата возрастает по мере хранения. Показано, что увеличение начальной объемной активности радиофармпрепарата или снижение концентрации этанола в нем приводят к интенсификации авторадииолитического разложения  $^{18}\text{F}$ ]ФДГ. В то время как повышение температуры хранения растворов с 25 до 40°C не оказывает влияния на скорость радиационно-индуцированного дегалогенирования  $^{18}\text{F}$ ]ФДГ.

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

**DOI:** 10.1134/S0023119319040041

### ВВЕДЕНИЕ

Являясь аналогом глюкозы – важнейшего энергетического метаболита человека, 2- $^{18}\text{F}$ ]фтор-2-дезоксид-Д-глюкоза ( $^{18}\text{F}$ ]ФДГ) интенсивно применяется для диагностики онкологических, кардиологических и неврологических заболеваний методом позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) [1, 2]. В настоящее время с ее использованием выполняется порядка 70% ПЭТ-исследований, объемы производства  $^{18}\text{F}$ ]ФДГ продолжают расти, причем наиболее активно – в развивающихся странах [3].

Отличительной особенностью радиофармацевтических препаратов (РФП) от нерадиоактивных лекарственных средств является авторадииолиз – радиационно-индуцированное разложение меченого соединения при хранении под действием собственного излучения радионуклида, входящего в состав. В результате авторадииолитических превращений происходит снижение радиохимической чистоты РФП – доли активности диагностического агента от общей активности препарата. Накопление примесей, которые отличаются по фармакокинетики от действующего вещества, приводит к ухудшению коэффициентов распределения радиоактивной метки между очагами па-

тофизиологических процессов и здоровыми тканями. Как следствие, снижаются соотношения сигнал/шум на ПЭТ-томограмме, а дозовая нагрузка на пациентов при выполнении диагностических исследований, напротив, увеличивается [4].

Ранее было показано [5, 6], что при хранении  $^{18}\text{F}$ ]ФДГ в радиофармацевтическом лекарственном средстве происходит интенсивное накопление остеотропного  $^{18}\text{F}$ ]фторида, что приводит к интенсивному облучению красного костного мозга – наиболее критичного с точки зрения радиобиологии органа-мишени. Авторадииолиз  $^{18}\text{F}$ ]ФДГ сокращает срок годности препарата до нескольких часов, затрудняет диагностическое применение РФП и его доставку из мест централизованного производства в отдаленные клиники [5]. Это указывает на необходимость изучения закономерностей авторадииолитических превращений  $^{18}\text{F}$ ]ФДГ и поиска ингибиторов данного нежелательного процесса.

В настоящей работе исследована динамика изменения радиохимической чистоты и доли активности  $^{18}\text{F}$ ]фторида в РФП “2- $^{18}\text{F}$ ]фтордезоксиглюкоза” с начальными объемными активностями 1–2 ГБк/мл в насыщенном воздухом физиологическом растворе.

## МЕТОДИКА ЭКСПЕРИМЕНТА

В работе без предварительной очистки использовали следующие коммерчески доступные реагенты — этанол, ацетонитрил, натрия  $[^{19}\text{F}]$ фторид, 50% NaOH в воде (Sigma-Aldrich, США); 2- $[^{19}\text{F}]$ фтор-2-дезоксид-D-глюкозу ( $[^{19}\text{F}]$ ФДГ), 2- $[^{19}\text{F}]$ фтор-2-дезоксид-D-маннозу ( $[^{19}\text{F}]$ ФДМ), 1,2,3,5-тетра-О-ацетил-D-глюкозу (ABX, Германия). Ультраристую воду с удельным сопротивлением не менее 15 МОм получали с использованием Milli-Q (Millipore, США).

Для исследования авторадииотического разложения использовали инъекционное лекарственное средство “2- $[^{18}\text{F}]$ фтордезоксиглюкоза” для ПЭТ-диагностики, полученное по стандартной технологии [7] на кассетных модулях Synthera (IBA, Бельгия) с использованием наборов реагентов для производства  $[^{18}\text{F}]$ ФДГ фирмы ABX (Германия). Контроль качества готового лекарственного средства осуществляли в соответствии с требованиями соответствующей статьи государственной фармакопеи Республики Беларусь, гармонизированной с европейской фармакопей [8]. Для снижения дозовых нагрузок персонала и улучшения коэффициента разделения компонентов растворы РФП непосредственно перед измерениями разбавляли в 5 раз.

Для определения активности  $[^{18}\text{F}]$ фторида и радиохимической чистоты препарата использовали две независимые фармакопейные методики: радио-ТСХ и радио-ВЭЖХ. Первая позволяет разделить с использованием силикагелевых пластин (Merck)  $[^{18}\text{F}]$ фторид ( $R_f = 0$ ), сумму  $[^{18}\text{F}]$ ФДГ +  $[^{18}\text{F}]$ ФДМ ( $R_f = 0.4-0.5$ ) и частично ацилированные аналоги  $[^{18}\text{F}]$ ФДГ ( $R_f \sim 0.8$ ). В качестве подвижной фазы использовали систему вода/ацетонитрил 5/95 (об./об.). Раствор РФП объемом 0.1 мкл наносили на линию старта. Пластинку высушивали на воздухе в течение 1 мин и помещали в резервуар с подвижной фазой. По достижению фронтом элюента линии финиша высушивали пластину промышленным феном при температуре 50°C в течение минуты для исключения размывания пиков и фиксации радиоактивных веществ. Счет импульсов от линии старта до финиша (соответственно 0.1 и 0.9 от высоты пластины) осуществляли с использованием автоматического сцинтилляционного сканера miniGita (Raytest, Германия).

Подлинность и радиохимическую чистоту РФП определяли методом ионообменной радио-ВЭЖХ на Agilent 1260 с колонкой Dionex CarboPac PA10 Analytical (длина 0.25 м, диаметр 4 мм, зерно 10 мкм) и предколонкой Dionex CarboPac PA10 Guard. Для приготовления подвижной фазы: 4 г/л NaOH в воде — использовали 50% раствор щелочи без карбоната и дегазированную

ультразвуком при нагревании воду. Время выхода радиоактивных веществ определяли с использованием их стабильных копий и рефрактометрического детектора Agilent G1362A, последовательно соединенного капилляром с откалиброванным объемом с проточным детектором по радиоактивности Gabi (Raytest, Германия). Скорость потока — 1 мл/мин, температура колонки составляла 30°C, объем вводимой пробы — 20 мкл. Раствор РФП объемом 30 мкл с помощью хроматографического шприца на 50 мкл вводили в дозирующую петлю инжектора. Время выхода  $[^{18}\text{F}]$ ФДГ +  $[^{18}\text{F}]$ ФДМ составляло 9.50–10.15 мин в зависимости от ионообменной емкости колонки.

Содержание остаточных растворителей: этанола, ацетонитрила — определяли методом газовой хроматографии на Agilent 6850 с пламенно-ионизационным детектором аналогично [9]. Температура инжектора и детектора — 250°C, поток газ-носителя — 3 мл/мин. Ввод пробы РФП объемом 1 мкл осуществляли с помощью автоинъектора.

Для изучения динамики изменения радиохимической чистоты препарата и накопления свободного  $[^{18}\text{F}]$ фторида при хранении фасовали по 1.5 мл РФП во флаконы объемом 15 мл, после чего их укупоривали бутылкаучковой пробкой и обжимали алюминиевой крышкой. Полный контроль качества проводили на протяжении 8 ч (назначенный срок хранения) с двухчасовыми интервалами.

При проведении исследований в лаборатории поддерживали постоянный температурный режим —  $25 \pm 2^\circ\text{C}$ . Для изучения стабильности РФП в условиях “ускоренного старения” защитные свинцовые контейнеры CF18 Pb (Comeseg, Италия) термостатировали 1 ч при  $40 \pm 1^\circ\text{C}$  до загрузки флакона с РФП и потом на протяжении всего срока хранения. За 5 мин до проведения испытаний пробу охлаждали путем перемещения в идентичный свинцовый контейнер, термостатированный при 25°C, после чего флакон вскрывали.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Интенсивность авторадииотического разложения радиофармпредпарата  $[^{18}\text{F}]$ ФДГ во время хранения будет в значительной мере определяться величиной поглощенной раствором дозы. Эту величину можно оценить расчетным путем, поскольку использование стандартных методов химической дозиметрии для радиофармпредпаратов затруднительно. Согласно данным работы [6], раствор  $[^{18}\text{F}]$ ФДГ с объемной активностью 1 ГБк/мл при полном распаде радионуклида получит поглощенную дозу в 405 Гр, из которых 368 Гр формируется при термализации позитрона, а 37 Гр — за счет аннигиляционного фотонного излучения.

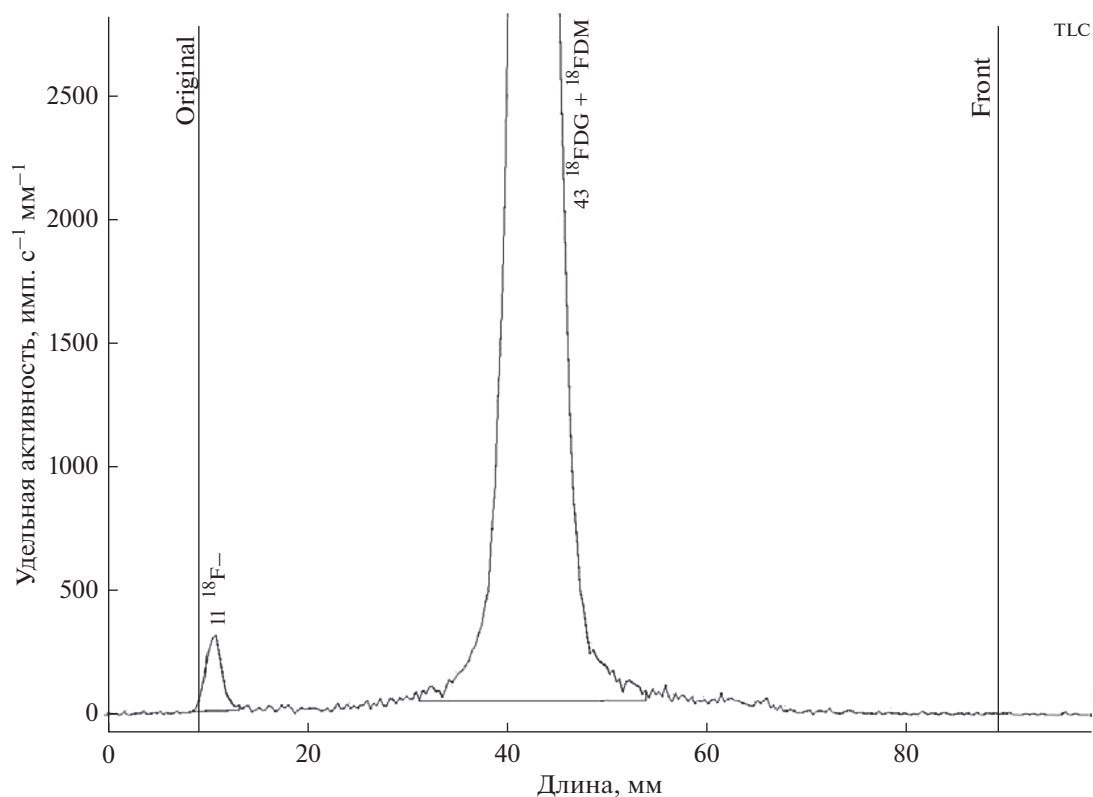


Рис. 1. Радио-ТСХ хроматограмма радиофармпрепарата  $[^{18}\text{F}]\text{ФДГ}$  с относительной активностью  $[^{18}\text{F}]\text{фторида}$  1.4%.

При рассмотрении возможных радиационно-химических процессов под действием невысоких (по меркам радиационной химии органических соединений) поглощенных доз необходимо принимать во внимание то, что раствор с рассматриваемой объемной активностью будет содержать всего  $2.87 \times 10^{-9}$  г/мл или  $15.8 \times 10^{-9}$  моль/л  $[^{18}\text{F}]\text{ФДГ}$ . Несложные расчеты показывают, что при распаде одного атома  $^{18}\text{F}$  в водном растворе образуется примерно  $7200 \cdot \text{ОН}$  и столько же  $\text{e}_{\text{aq}}^-$ .

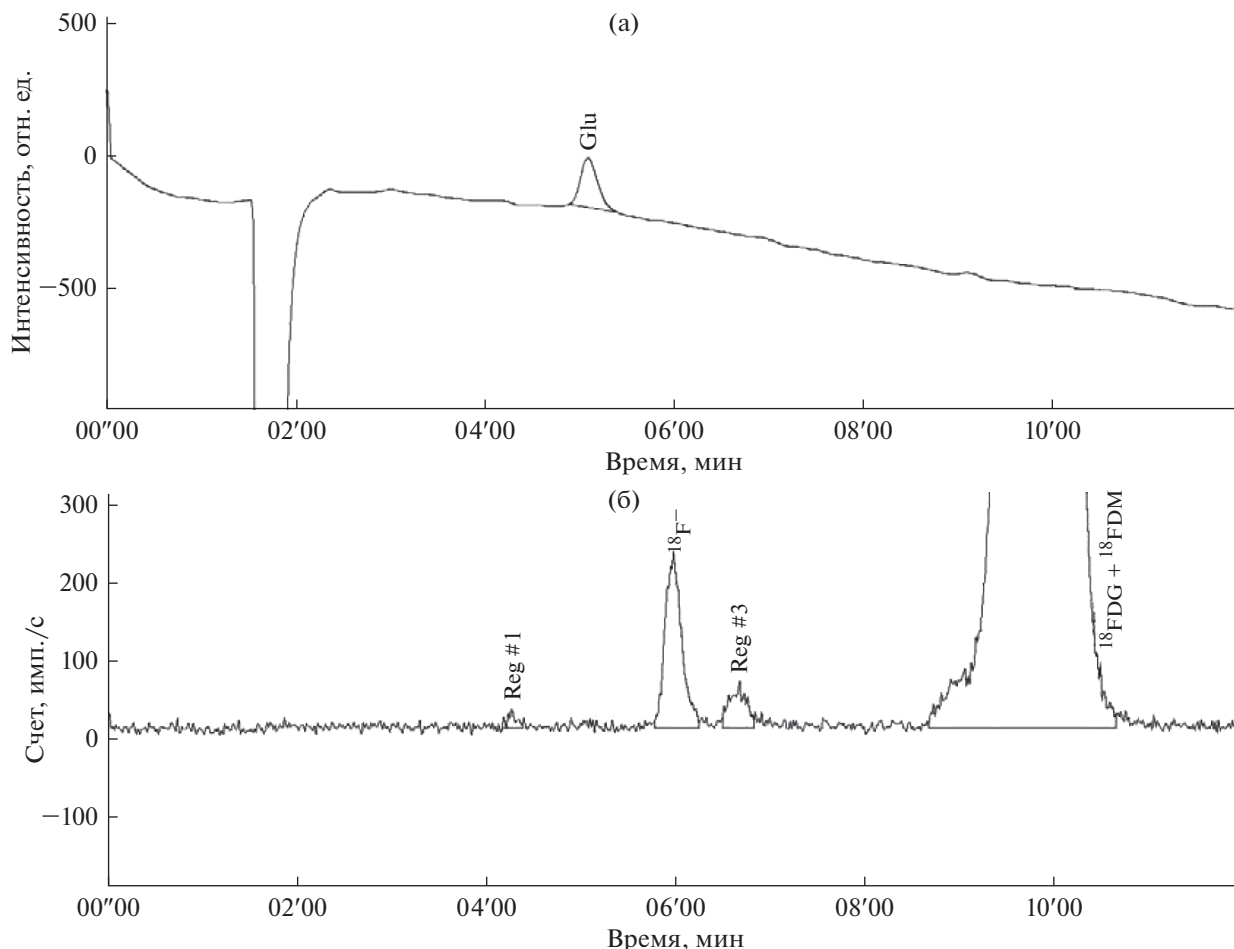
Для фармакопейного анализа радиофармпрепарата  $[^{18}\text{F}]\text{ФДГ}$  традиционно используются методы радио-ВЭЖХ и радио-ТСХ. В соответствии со статьей 01/2014:1325 европейской фармакопеи [8] и, созданному на ее основе разделу государственной фармакопеи Республики Беларусь, радио-ТСХ используется для определения доли активности (%)  $[^{18}\text{F}]\text{фторида}$  от общей активности радионуклида  $^{18}\text{F}$  в препарате. Оба хроматографических метода используются для определения подлинности лекарственного средства и определения его радиохимической чистоты — доли активности  $^{18}\text{F}$ , которая приходится на основное вещество ( $[^{18}\text{F}]\text{ФДГ}$ ) от общей активности  $^{18}\text{F}$  в радиофармпрепарате.

Типичная хроматограмма радио-ТСХ представлена на рис. 1. В условиях анализа  $[^{18}\text{F}]\text{ФДГ}$  и

$[^{18}\text{F}]\text{ФДМ}$  не разделяются и имеют одинаковый коэффициент удерживания  $R_f$  — примерно 0.45.  $[^{18}\text{F}]\text{Фторид}$  в условиях анализа не движется по ТСХ-пластине и остается на линии старта. В процессе синтеза из-за неполного гидролиза иногда могут оставаться незначительные количества частично ацилированной  $[^{18}\text{F}]\text{ФДГ}$  с  $R_f$  в диапазоне от 0.8 до 0.95. Другие радиоактивные вещества на радио-ТСХ хроматограмме не проявлялись ни по окончании синтеза, ни в процессе хранения радиофармацевтического препарата.

При анализе радиофармацевтического препарата  $[^{18}\text{F}]\text{ФДГ}$  методом радио-ВЭЖХ перечень идентифицируемых веществ значительно шире. На рефрактометрическом детекторе (рис. 2а), используемом для определения времени выхода стандартов “холодных” (нерадиоактивных) фторированных сахаров  $[^{19}\text{F}]\text{ФДГ}$  и  $[^{19}\text{F}]\text{ФДМ}$ , а также  $[^{19}\text{F}]\text{фторида}$ , присутствует только пик глюкозы. Это продукт щелочного гидролиза 1,3,4,6-тетра-О-ацетил-2-О-трифлата маннозы — предшественника, используемого для синтеза  $[^{18}\text{F}]\text{ФДГ}$ .

С использованием детектора по радиоактивности (рис. 2б) регистрируются 3 примеси и основной пик со временем выхода 9.50–10.15 мин (в зависимости от анионообменной емкости колонки), который принадлежит  $[^{18}\text{F}]\text{ФДГ}$ . На левом фронте



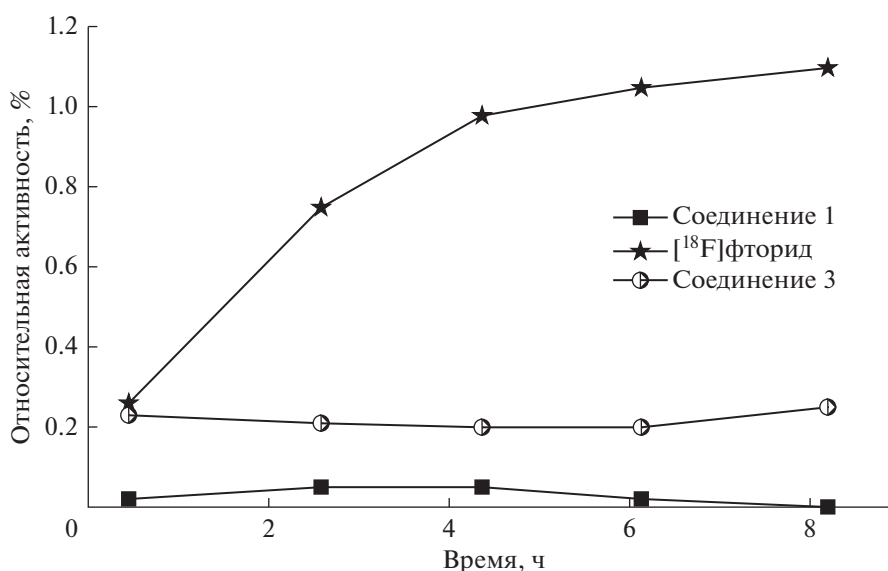
**Рис. 2.** Радио-ВЭЖХ хроматограмма радиофармпрепарата  $[^{18}\text{F}]\text{ФДГ}$  с радиохимической чистотой 98.87% и относительной активностью  $[^{18}\text{F}]\text{фторида}$  0.87%; а – рефрактометр, б – сцинтилляционный детектор.

пика основного вещества выходит  $[^{18}\text{F}]\text{ФДМ}$ , как правило, на нее приходится 2–7% от общей активности препарата.  $[^{18}\text{F}]\text{ФДМ}$  образуется в ходе синтеза и учитывается вместе с  $[^{18}\text{F}]\text{ФДГ}$  при расчете радиохимической чистоты.

Детектируемые методом радио-ВЭЖХ радиохимические примеси, как правило, имеют долю в 0.1–1.0% от общей активности препарата на момент выпуска партии лекарственного средства. При этом относительная активность второй из них увеличивается по мере хранения радиофармпрепарата. С использованием метода “подсадки” (введения в пробу предполагаемого вещества) было показано, что пик со временем выхода 5.55–6.05 мин (на детекторе по радиоактивности) соответствует  $[^{18}\text{F}]\text{фториду}$ . На рефрактометре нерадиоактивный фторид  $[^{19}\text{F}]\text{F}^-$  имеет идентичное время выхода с учетом длины капилляра между детекторами и скорости потока элюента. С учетом того, что пики других радиоактивных примесей не накладываются на  $[^{18}\text{F}]\text{F}^-$ , используемый

для определения подлинности лекарственного средства и его радиохимической чистоты метод радио-ВЭЖХ можно применять в качестве вспомогательного способа определения содержания  $[^{18}\text{F}]\text{фторида}$  в радиофармпрепарате  $[^{18}\text{F}]\text{ФДГ}$ .

Примеси со временами выхода 4.15–4.25 (соединение 1) и 6.40–6.55 (соединение 3) присутствуют в лекарственном средстве сразу по окончании синтеза и практически не изменяют величину своей относительной активности в процессе хранения. В частности, например, на соединение 3 обычно приходится около 0.20% от активности радиофармпрепарата (рис. 3). Тот факт, что данные примеси регистрируются и спустя 6–8 ч, после синтеза, однозначно, указывает на присутствие в их составе  $^{18}\text{F}$  ( $T_{1/2} = 110$  мин). Другие примесные радионуклиды, которые могут нарабатываться на циклотроне при облучении воды  $[^{18}\text{O}]\text{H}_2\text{O}$ , имеют периоды полураспада всего 10 и 20 мин (соответственно для  $^{13}\text{N}$  и  $^{11}\text{C}$ ).



**Рис. 3.** Динамика изменения относительной активности радиохимических примесей в радиофармпрепарате [<sup>18</sup>F]ФДГ при хранении по данным радио-ВЭЖХ. Начальная активность 1915 МБк/мл.

Представленный на рис. 3 характер изменения относительной активности радиохимических примесей в радиофармпрепарате [<sup>18</sup>F]ФДГ может свидетельствовать о том, что соединения 1 и 3 образовались в процессе синтеза активной фармацевтической субстанции. Таким образом, единственным регистрируемым радиоактивным продуктом авторадииолитических превращений радиофармпрепарата [<sup>18</sup>F]ФДГ является [<sup>18</sup>F]фторид.

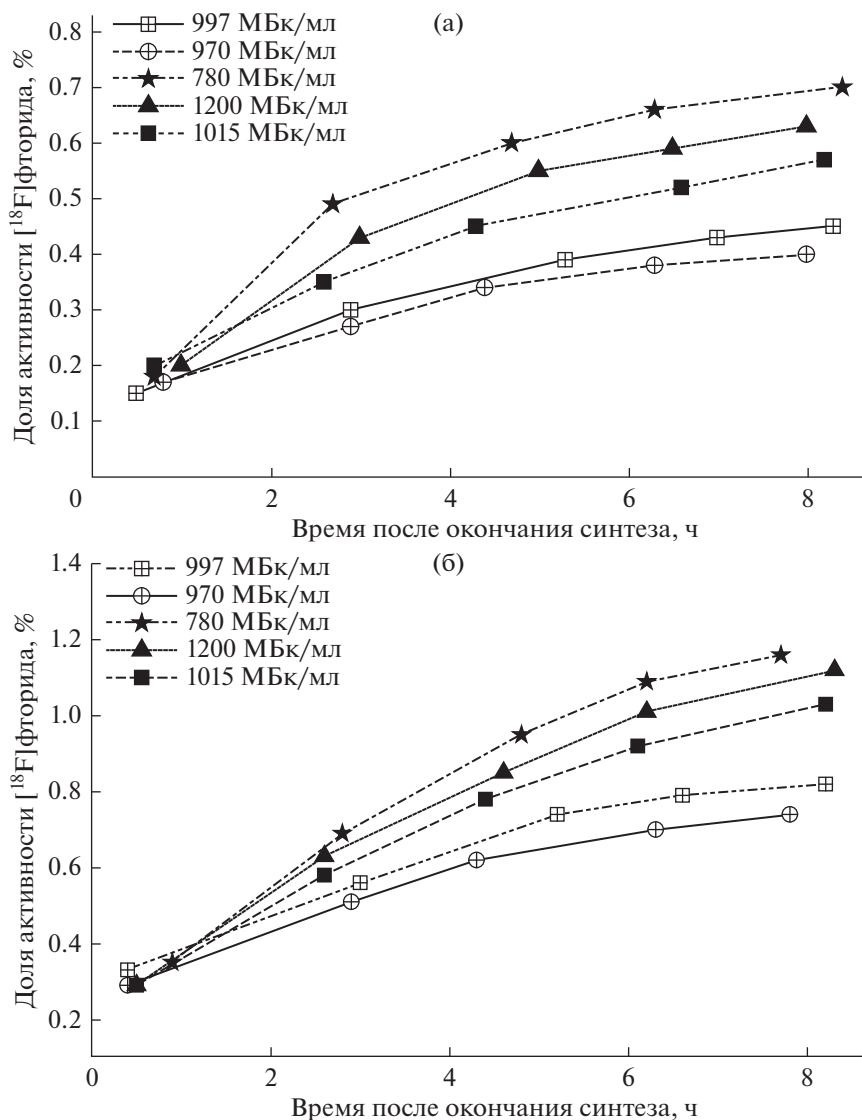
Закономерности изменения доли [<sup>18</sup>F]F<sup>-</sup> при хранении от общей активности радионуклида <sup>18</sup>F в радиофармпрепарате [<sup>18</sup>F]ФДГ с начальными объемными активностями 780–1200 МБк/мл представлены на рис. 4, с начальными объемными активностями 1715–2080 МБк/мл — на рис. 5. Доля активности фторида в препарате на момент окончания синтеза (EOS) колебалась в диапазоне от 0.15 до 0.42%. Что может быть связано, как с неполной очисткой [<sup>18</sup>F]ФДГ от сырьевого радионуклида на картридже твердофазной экстракции Alumina В (Waters, США) после синтеза, так и активным протеканием авторадииолиза фармацевтической субстанции после синтеза и до ее разведения изотоническим раствором NaCl, когда объемная активность может достигать 17000 МБк/мл. Незначительное количество [<sup>18</sup>F]фторида может также образовываться за время, которое проходит после укупорки радиофармпрепарата во флаконе (время фасовки) и до вскрытия пробы в лаборатории контроля качества.

При сопоставлении рис. 4 и 5 становится очевидно, что значения относительной активности [<sup>18</sup>F]фторида в радиофармпрепарате, измеренные методом радио-ВЭЖХ, примерно на 30–50% вы-

ше, чем соответствующие величины, определенные посредством радио-ТСХ. Но при этом характер наблюдаемых закономерностей не изменяется при переходе от одного хроматографического метода к другому. По нашему мнению, такие различия в измеренных значениях могут быть связаны с условиями регистрации излучения радиоактивного изотопа.

При счете активности с ТСХ-пластинки детектор β-излучения многократно пробегает от линии старта к линии фронта. Для уменьшения “засветки” и, как следствие, увеличения пространственного разрешения алюминиевый защитный корпус сцинтиллятора имеет узкое окно для сбора позитронов с поверхности пластины. Однако алюминий слабо защищает детектор от аннигиляционных γ-квантов, что может приводить к некоторому завышению количества зарегистрированных импульсов над пятном [<sup>18</sup>F]ФДГ и, соответственно, занижению полученной методом радио-ТСХ относительной активности [<sup>18</sup>F]фторида. При анализе методом радио-ВЭЖХ смесь радиоактивных веществ вначале разделяется на колонке и только потом подается по тонким капиллярам на детектор. Сам сцинтиллятор экранирован свинцовыми кольцами толщиной 50 мм и имеет проточную камеру для счета активности объемом 5 мкл, что кардинально снижает эффект “засветки”.

Необходимо также отметить значительно более низкое соотношение сигнал—шум в случае радио-ТСХ, что зачастую осложняет обсчет низких или вовсе следовых количеств [<sup>18</sup>F]фторида. Тем не менее, именно этот метод является арбитражным и используется для определения относитель-



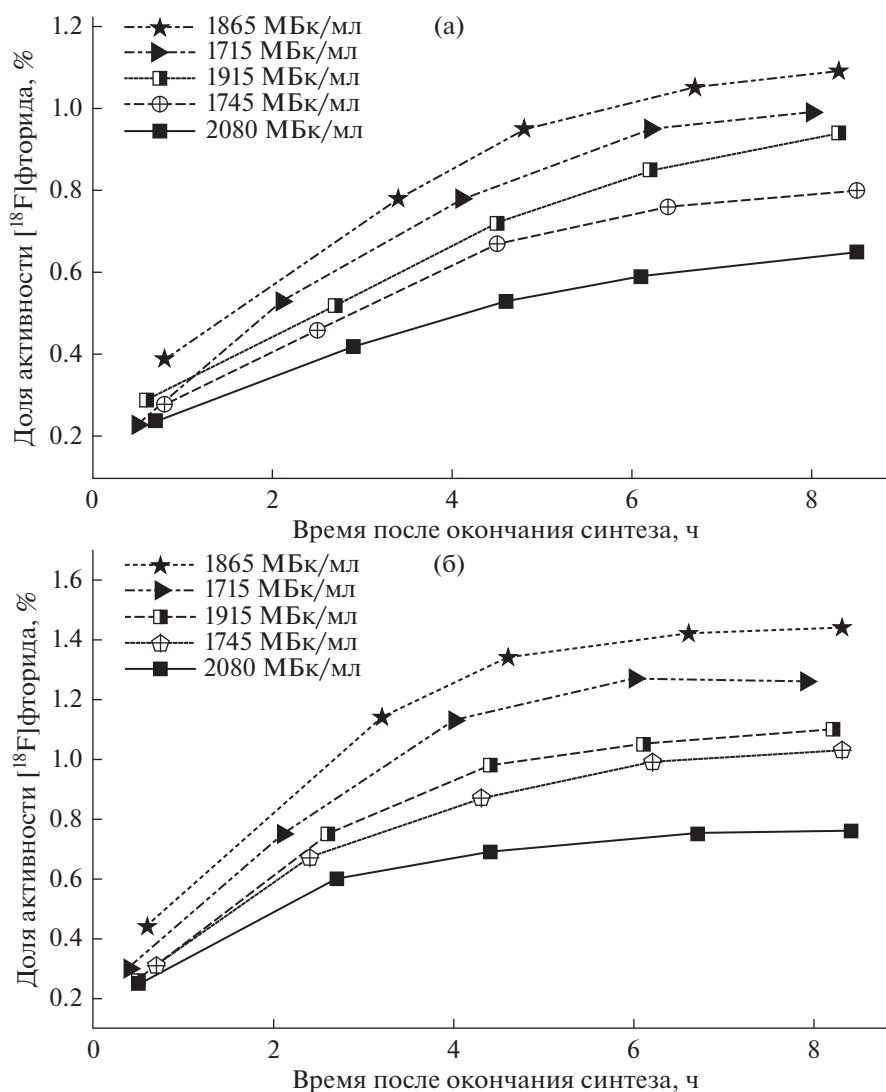
**Рис. 4.** Изменение относительной активности  $[^{18}\text{F}]$ фторида при хранении растворов радиофармпрепарата  $[^{18}\text{F}]$ ФДГ с начальной объемной активностью порядка 1 ГБк/мл; а – данные радио-ТСХ, б – данные радио-ВЭЖХ

ной активности  $[^{18}\text{F}]$ фторида в радиофармацевтическом препарате  $[^{18}\text{F}]$ ФДГ в соответствии с требованиями фармакопеи [8].

Сопоставление профилей изменения относительной активности  $[^{18}\text{F}]$ фторида при хранении радиофармацевтического препарата  $[^{18}\text{F}]$ ФДГ (рис. 4, 5) позволяет выявить следующие закономерности. Увеличение начальной объемной активности раствора  $[^{18}\text{F}]$ ФДГ с 1 до 2 ГБк/мл приводит к возрастанию регистрируемых значений относительной активности  $[^{18}\text{F}]$ фторида, что свидетельствует об интенсификации авторадииолитического разложения радиофармацевтического препарата. Наблюдаемый эффект может быть одновременно связан с увеличением как концентрации радиолитического

вещества, так и поглощенной раствором дозы.

Однако изменение относительной активности  $[^{18}\text{F}]$ фторида не происходит пропорционально возрастанию начальной объемной активности раствора  $[^{18}\text{F}]$ ФДГ. К тому же в пределах рассматриваемых диапазонов 780–1200 и 1715–2080 МБк/мл видно, что концентрация радиоактивного вещества не является единственным фактором, определяющим скорость авторадииолитического разложения  $[^{18}\text{F}]$ ФДГ. Анализ химического состава радиофармацевтического препарата позволяет проследить зависимость интенсивности прироста относительной активности  $[^{18}\text{F}]$ фторида при хранении от концентрации остаточных растворителей, в первую очередь этанола (табл. 1). С увели-



**Рис. 5.** Изменение относительной активности  $[^{18}\text{F}]$ фторида при хранении растворов радиофармпрепарата  $[^{18}\text{F}]$ ФДГ с начальной объемной активностью порядка 2 ГБк/мл; а – данные радио-ТСХ, б – данные радио-ВЭЖХ.

чением его концентрации происходит снижение интенсивности авторадииолитического разложения  $[^{18}\text{F}]$ ФДГ.

Этанол широко используется в процессе радиофармацевтического производства  $[^{18}\text{F}]$ ФДГ. В частности, перед синтезом картридж твердофазной экстракции  $\text{C}_{18}$  (Waters, США) кондиционируется 96% раствором этанола. Этот растворитель входит в состав щелочного реагента для гидролиза (1 М NaOH), а также применяется для обеспечения асептики производства при ежедневной обработке модуля синтеза, линий трансфера активности и камеры фасовки.

При хранении радиофармпрепарата  $[^{18}\text{F}]$ ФДГ наблюдается снижение концентрации этанола, например, для раствора с начальной объемной активностью 1150 МБк/мл за 8 ч хранения содержание

этанола падает с  $350 \times 10^{-6}$  до  $274 \times 10^{-6}$  моль/литр. Необходимо отметить, что концентрация спирта в данном случае на 4 порядка больше, чем мече-

**Таблица 1.** Содержание фторида  $[^{18}\text{F}]\text{F}^-$  по данным радио-ВЭЖХ в радиофармпрепарате  $[^{18}\text{F}]$ ФДГ через 8 ч с момента выпуска партии в зависимости от начальной концентрации этанола

Объемная активность, МБк/мл	Содержание этанола после синтеза, $10^{-6}$ моль/литр	Доля активности $[^{18}\text{F}]\text{F}^-$ , %
911	464	0.94
1003	205	1.31
1015	429	1.03
1715	403	1.26
1745	735	1.03
1865	458	1.44

**Таблица 2.** Содержание фторида  $[^{18}\text{F}]\text{F}^-$  по данным радио-ТСХ в радиофармпрепарате  $[^{18}\text{F}]\text{ФДГ}$  в зависимости от начальной объемной активности и температуры хранения

№ образца	Объемная активность, на момент фасовки МБк/мл	T, °C	Доля активности $[^{18}\text{F}]\text{F}^-$ , %	
			количество часов после синтеза	
			0 ч	8 ч
1а	1038	25	0.14	0.75
1б		40	0.11	0.78
2а	1984	25	0.35	1.61
2б		40	0.37	1.56
3а	2015	25	0.20	1.27
3б		40	0.22	1.33

ного соединения. Поэтому ингибирование авторадииолитического разложения  $[^{18}\text{F}]\text{ФДГ}$  вероятно происходит за счет того, что этанол (или продукты его радиолитического разложения) выигрывает конкуренцию у  $[^{18}\text{F}]\text{ФДГ}$  за радикальные продукты радиолитического разложения воды.

Одним из стандартных тестов для изучения свойств лекарственных препаратов является исследование стабильности “в условиях ускоренного старения” при повышенной температуре хранения. Приведенные в табл. 2 результаты свидетельствуют о том, что увеличение температуры хранения радиофармацевтического препарата с 25 до 40°C не приводит к интенсификации авторадииолитического разложения  $[^{18}\text{F}]\text{ФДГ}$ .

Необходимо отметить, что вне зависимости от концентрации этанола и температуры хранения для всех исследованных в работе образцов радиофармацевтического препарата  $[^{18}\text{F}]\text{ФДГ}$  относительная активность  $[^{18}\text{F}]\text{фторида}$  по истечении 8 ч с момента выпуска партии с запасом не превышала предельного значения в 5%, установленного фармакопеей [8]. Таким образом, при выполнении настоящего исследования было получено экспериментальное подтверждение соответствия параметров качества лекарственного средства  $[^{18}\text{F}]\text{ФДГ}$  с начальными объемными активностями порядка 1–2 ГБк/мл требованиям соответствующей фармакопейной статьи по радиохимической чистоте на протяжении заявленного восьмичасового срока хранения.

Для того, чтобы выразить интенсивность разложения радиофармацевтического препарата  $[^{18}\text{F}]\text{ФДГ}$  под действием собственного излучения в более привычных для радиационной химии величинах, можно оценить радиационно-химический выход образования  $[^{18}\text{F}]\text{фторида}$ . Мы использовали методологию расчета поглощенной раствором  $[^{18}\text{F}]\text{ФДГ}$  дозы, приведенную в работе [6]. Концентрацию ионов  $[^{18}\text{F}]\text{фторида}$ , образовавшихся в растворе, определяли как произведе-

ние начальной концентрации  $[^{18}\text{F}]\text{ФДГ}$  на относительную активность  $[^{18}\text{F}]\text{фторида}$  на момент окончания восьмичасового срока хранения, что позволило не учитывать фактор радиоактивного распада  $[^{18}\text{F}]\text{фторида}$  при расчете. Полученные таким образом значения радиационно-химического выхода образования  $[^{18}\text{F}]\text{фторида}$  составляли  $2.8\text{--}3.2 \times 10^{-6}$  ионов/100 эВ для растворов с начальными объемными активностями в диапазоне 780–1200 МБк/мл и  $3.0\text{--}5.4 \times 10^{-6}$  ионов/100 эВ – соответственно для 1715–2080 МБк/мл.

По нашему мнению, крайне низкие по меркам классической радиационной химии величины  $G([^{18}\text{F}]\text{F}^-)$  обусловлены наномолярными концентрациями  $[^{18}\text{F}]\text{ФДГ}$  в растворе. В этих условиях образующиеся при распаде нуклида  $^{18}\text{F}$  радикальные продукты радиолитического разложения воды будут преимущественно рекомбинировать между собой и вступать в радикал-молекулярные реакции с остаточными растворителями, глюкозой и другими соединениями, присутствующими в микро- и миллимолярных концентрациях в фармацевтической субстанции.

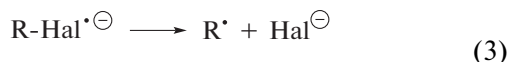
В заключение рассмотрим возможные механизмы радиационно-индуцированного элиминирования  $[^{18}\text{F}]\text{фторида}$ . Несмотря на колоссальные объемы мирового производства радиофармацевтического препарата  $[^{18}\text{F}]\text{ФДГ}$ , механизм ее радиационно-индуцированного дегалогенирования до настоящего момента не установлен. Отдельные молекулярные продукты авторадииолитических превращений радиофармацевтического препарата  $[^{18}\text{F}]\text{ФДГ}$  были идентифицированы с использованием хромато-масс-спектрометрии [10]. Однако, по мнению авторов исследования, обнаруженные соединения могли образоваться как из глюкозы, так и из ее фторированного производного.

Общеизвестно, что галогеналифатические соединения (в том числе фторорганические) в водных растворах имеют высокие константы скоро-

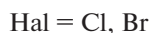
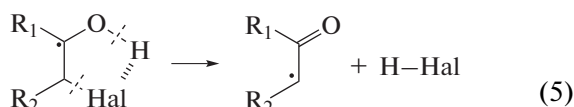
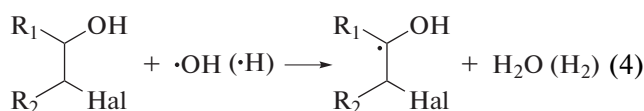


сти реакции с сольватированным электроном [11]. Образующиеся в реакции (2) анион-радикалы хлор-, бром- и особенно йодорганических соединений быстро элиминируют соответствующи

щие анионы. При анализе литературных данных нам не удалось найти подтверждений реализации реакции, аналогичной (3), для анион-радикалов фторалифатических соединений.



В монографии [12] было показано, что взаимодействие  $\cdot\text{OH}$  и  $\cdot\text{H}$  радикалов с 1-хлор-2-гидроксиэтаном, 1-хлор-2,3-дигидроксипропаном и 2-бром-3-гидроксибутаном приводит к образованию  $\alpha$ -гидроксилсодержащих углеродцентрированных радикалов, элиминирующих галогеноводород по следующим реакциям:



Способность  $^{18}\text{F}$ ФДГ элиминировать  $^{18}\text{F}$ HF по реакции, аналогичной (5), также является открытым вопросом. Исследование механизма авторадииолизического дегалогенирования  $^{18}\text{F}$ ФДГ в водных растворах будет предметом наших последующих публикаций.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящей работе изучена кинетика авторадииолизического разложения радиофармацевтического препарата  $^{18}\text{F}$ ФДГ в насыщенных водных растворах с начальными объемными активностями в диапазоне от 780 до 2080 МБк/мл. Показано, что используемый для определения подлинности лекарственного средства и его радиохимической чистоты метод радио-ВЭЖХ можно применять в качестве вспомогательного способа определения содержания  $^{18}\text{F}$ фторида в радиофармпрепарате  $^{18}\text{F}$ ФДГ. Установлено, что единственным регистрируемым радиоактивным продуктом авторадииолизических превращений радиофармпрепарата  $^{18}\text{F}$ ФДГ является  $^{18}\text{F}$ фторид, доля активности которого в радиофармпрепарате увеличивается по мере хранения. Показано, что

увеличение начальной объемной активности радиофармпрепарата или снижение концентрации этанола в нем приводят к ускорению авторадииолизического разложения  $^{18}\text{F}$ ФДГ. Повышение температуры хранения растворов с 25 до 40°C не приводит к интенсификации радиационно-индуцированного разложения  $^{18}\text{F}$ ФДГ. Получено экспериментальное подтверждение соответствия радиохимической чистоты препарата  $^{18}\text{F}$ ФДГ с начальными объемными активностями порядка 1–2 ГБк/мл требованиям статьи 01/2014:1325 европейской фармакопеи на протяжении восьмичасового срока хранения.

Авторы выражают благодарность Баскаловой Юлии Олеговне за помощь в изучении радиохимической чистоты радиофармацевтического препарата  $^{18}\text{F}$ ФДГ.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Gary A. Ulaner // Fundamentals of Oncologic PET/CT / Book Elsevier, 2019. P. 352.
2. Zhuang H., Codreanu I. // J. Biomed. Res. 2015. V. 29. I. 3. P. 189.
3. Brinkevich S., Pires L.P., Portilho F.L., Santos-Oliveira R. // Current Radiopharmaceuticals. 2018. V. 11. P. 69.
4. Vallabhajosula S. // Molecular Imaging: Radiopharmaceuticals for PET and SPECT / Book, Springer-Verlag Berlin Heidelberg. 2009. P. 372.
5. Walters L.R., Martin K.J., Jacobson M.S., Hung J.C., Mosman E.A. // J. Nuclear Medicine Technology. 2012. V. 40. P. 52.
6. Fawdry R.M. // Appl. Radiat. Isot. 2007. V. 65. P. 1193.
7. 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 (80). С. 59.
8. Council of Europe // European Pharmacopoeia 8.0. Article 01/2014:1325: Fludeoxyglucose ( $^{18}\text{F}$ ) injection / Strasbourg, France. 2013. P. 1052.
9. Бринкевич С.Д., Шадыро О.И. // Химия высоких энергий. 2018. Т. 52. № 4. С. 347.
10. Búriová E., Macáček F., Melichar F., Kropá M., Procházka L. // J. Radioanal. Nucl. Chem. 2005. V. 264. № 3. P. 595.
11. Buxton G.V., Greenstock C.L., Helman W.P., Ross A.B. // J. Phys. Chem. Ref. Data. 1988. V. 17. № 2. P. 513.
12. Петряев Е.П., Шадыро О.И. // Радиационная химия бифункциональных органических соединений / Минск: Университетское, 1986. С. 165.