

# «Оценка стабильности современных радиофармпрепаратов ядерно-спектрометрическими методами»

Коллектив авторов НЭОЯСиРХ ЛЯП ОИЯИ:

Дмитрий Философов, Елена Куракина, Атанас Величков, Димитр Караиванов, Олег Кочетов, Александр Саламатин, Виктор Тимкин, Журабек Хушвактов

[Цикл статей](#) состоит из четырех публикаций.

Металлокомплексы (Рисунок 1) являются ключевым компонентом в составе радиофармпрепаратов (РФП) для присоединения радионуклидов к системам селективной доставки при терапии и/или диагностике опухолей и метастаз.

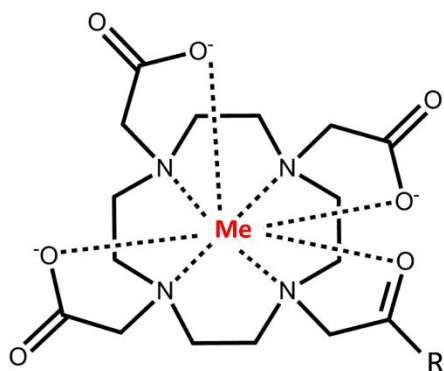


Рисунок 1. Металлокомплекс с производной хелатора DOTA

Целостность РФП, а, следовательно, селективная доставка в место локализации опухоли, может быть нарушена ввиду последующих радиоактивному распаду эффектов. Подобные эффекты принято называть постэффектами, основным механизмом которых является автордиолиз. С одной стороны, постэффекты могут негативно сказаться на действии РФП на основе *in-vivo* генераторов, а с другой стороны, они могут стать базой для реальных радионуклидных генераторов *in-situ*.

Несмотря на внимание к подобным явлениям в обзорных статьях по связанным тематикам, к сожалению, экспериментальные данные о подобных явлениях крайне скудны. Нужно отметить, что и динамических моделей, опирающихся на детальное знание процессов автордиолиза на микроуровне (точнее наноуровне) в локациях радиоактивного распада металлокомплексов, проходящих за время  $10^{-15}$  –  $10^{-9}$  с, по большому счету нет. Чаще всего рассмотрение подобных процессов происходит в рамках моделей радиолиза.

Наши исследования базировались на изучении металлокомплексов методом возмущенных угловых корреляций ( $\gamma\gamma$ -ВУК) и методом радиоактивных индикаторов (в последнем случае с макроциклами, имеющими очень медленную кинетику). Метод возмущенных угловых корреляций ( $\gamma\gamma$ -ВУК) оказался уникальным при изучении поведения комплексов, образующихся между хелатором и радионуклидом в ультрамикроразбавлениях (до  $10^{-12}$  М). Методом ВУК были измерены пары  $^{111}\text{In}$  и  $^{111\text{m}}\text{Cd}$ ,  $^{152}\text{Eu}$  и  $^{154}\text{Eu}$ .

Наиболее ярко цикл работ представлен на Рисунке 2. Стоит принять в расчет наши результаты, где в случае комплексов ДТРА- $^{111\text{m}}\text{Cd}$  (ИП переход посредством  $\gamma$ -излучения) и ДТРА- $^{154}\text{Eu}$  ( $\beta^-$ -распад) дочерние нуклиды не выходят из окружения материнских.

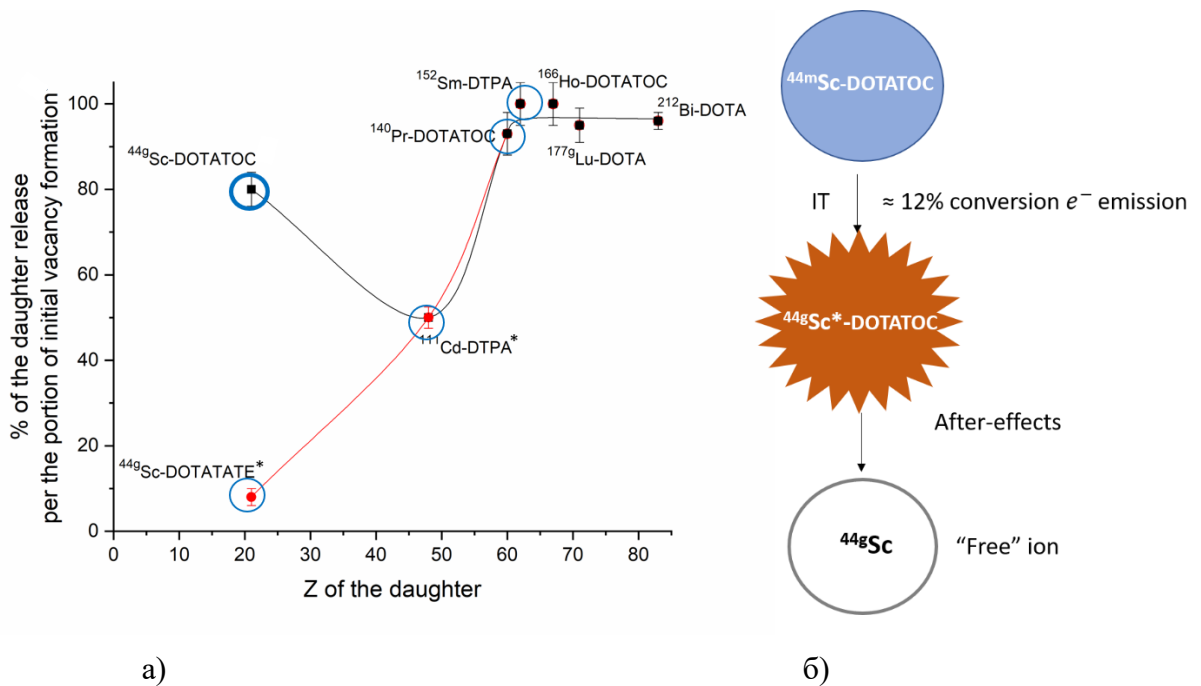


Рисунок 2: а) – Зависимость высвобождения дочернего радионуклида (в % от доли образования начальной вакансии в атомной оболочке) из хелатного комплекса. Синим цветом обведены данные, полученные нами; звездочкой обозначены данные, полученные и другими авторами, которые в согласии с нашими данными. На рисунке  $^{111}\text{Cd-DTPA}$  отвечает случаю, когда материнским радионуклидом является  $^{111}\text{In}$ ; б) – Справа наглядно показан механизм разделения ядерных изомеров  $^{44m}\text{Sc}/^{44g}\text{Sc}$

Также представлен ряд работ по разработке радионуклидных генераторов пар лантаноидов  $^{140}\text{Nd}/^{140}\text{Pr}$  и изомеров  $^{44m}\text{Sc}/^{44g}\text{Sc}$  использованием механизма авторадииолиза. В обоих случаях удалось разработать радионуклидные генераторы с использованием DOTATOC в качестве хелатора, сорбированного на картридже Strata C-18E. Нужно отметить, что  $^{140}\text{Pr}$  и  $^{44g}\text{Sc}$  могут найти применение в ядерной медицине для позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) и участвуют в доклинических исследованиях.

### Основные выводы:

- Построен эффективный спектрометр ВУК. Впервые применен ядерно-спектрометрический метод ВУК для определения констант устойчивости металлокомплексов. Метод ВУК с  $^{154}\text{Eu}$  и  $^{111}\text{In}$  оказался уникальным и чувствительным инструментом в наносекундном диапазоне для изучения динамики РФП и авторадииолиза.
- Впервые разработан генератор  $^{44m}\text{Sc}/^{44g}\text{Sc}$  с использованием современных РФП. Выход 80 %  $^{44g}\text{Sc}$  от доли конверсии при изомерном переходе вскрывает общую картину зависимости процессов авторадииолиза от Z. Показано, что в области средних Z механизмы авторадииолиза могут отражать периодический закон Менделеева. Данный генератор возможно применять для получения дочернего медицинского  $^{44g}\text{Sc}$ , который используется в доклинических исследованиях для ПЭТ диагностики.
- Впервые разработан радионуклидный генератор  $^{140}\text{Nd}/^{140}\text{Pr}$ , выход  $^{140}\text{Pr}$  более 95 %.  $^{140}\text{Pr}$  использовался в доклинических исследованиях для ПЭТ диагностики.
- Полученные данные позволят выявить механизмы авторадииолиза, в том числе и в биологических объектах. Данные результаты необходимы для оценки РФП с использованием in-vivo генераторов.

### Список цикла статей:

1. Kurakina E. S., Wharton L., Khushvaktov J., Magomedbekov E. P., Radchenko V., Filosofov D. V. Separation of  $^{44m}\text{Sc}/^{44g}\text{Sc}$  Nuclear Isomers Based on After-Effects. *Inorg. Chem.* 2023, <https://doi.org/10.1021/acs.inorgchem.3c01495>
2. Kurakina E. S., Radchenko V., Belozub A. N., Bonchev G., Bozhikov G. A., Velichkov A. I., Stachura M., Karaivanov D. V., Magomedbekov E. P., Filosofov D. V. Perturbed Angular Correlation as a Tool to Study Precursors for Radiopharmaceuticals. *Inorg. Chem.* 2020, 59 (17), 12209–12217. 431.
3. Zhernosekov K. P., Filosofov D. V., Qaim S. M., Rosch, F. A  $^{140}\text{Nd}/^{140}\text{Pr}$  radionuclide generator based on physico-chemical transitions in  $^{140}\text{Pr}$  complexes after electron capture decay of  $^{140}\text{Nd}$ -DOTA. *Radiochimica Acta*, 2007, 95(6), 319–327. <https://doi.org/10.1524/ract.2007.95.6.319>
4. Brudanin V. B., Filosofov D. V., Kochetov O. I., Korolev N. A., Milanov M., Ostrovskiy I. V., Pavlov V. N., Salamatina A. V., Timkin V. V., Velichkov A. I., Fomicheva L. N., Tsvyaschenko A. V., Akselrod Z. Z. PAC spectrometer for condensed matter investigation. *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research A* 547, 2005, 389-399.