



Г.Е. Кодина   
А.О. Малышева   
А.А. Ларенков   
А.Б. Брускин 

## Присутствие возможных примесей в радиофармацевтических лекарственных препаратах и методы их определения

Федеральное государственное бюджетное учреждение  
«Государственный научный центр Российской Федерации –  
Федеральный медицинский биофизический центр имени А.И. Бурназяна»  
Федерального медико-биологического агентства,  
Живописная ул., д. 46, Москва, 123098, Российская Федерация

✉ **Кодина Галина Евгеньевна**; [gkodina@yandex.ru](mailto:gkodina@yandex.ru)

### РЕЗЮМЕ

Основными показателями качества любого радиофармацевтического лекарственного препарата, которые обеспечивают его эффективность и безопасность и при этом отсутствуют в спецификациях других лекарственных средств, являются подлинность по радионуклиду, активность, радионуклидная чистота и радиохимическая чистота. Цель работы – анализ возможности образования различных видов примесей в радиофармацевтических лекарственных препаратах и методов определения этих примесей. Рассмотрены препараты на основе радионуклидов различных групп: технеция-99м и рения-188; изотопов йода и фтора-18; галлия-68 и некоторых других радионуклидов-металлов, применяемых в тераностических схемах «радионуклидная диагностика / радионуклидная терапия». Проанализированы источники образования радионуклидных, радиохимических и химических примесей, их влияние на качество визуализации и дозиметрические характеристики радиофармпрепаратов, различные подходы к методам обнаружения и количественного определения примесей, фармакопейные требования к качеству радиофармпрепаратов и результаты исследований, опубликованные в научной литературе. Показана необходимость разработки и аттестации отечественных стандартных образцов для определения показателей качества радиофармацевтических лекарственных препаратов в рамках гармонизации отечественной фармакопеи с Фармакопеей Евразийского экономического союза и Европейской фармакопеей.

**Ключевые слова:** радионуклид; радиофармацевтический лекарственный препарат; радионуклидные примеси; радиохимические примеси; химические примеси

**Для цитирования:** Кодина Г.Е., Малышева А.О., Ларенков А.А., Брускин А.Б. Присутствие возможных примесей в радиофармацевтических лекарственных препаратах и методы их определения. *Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения. Регуляторные исследования и экспертиза лекарственных средств.* 2022;12(3):244–262. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2022-12-3-244-262>

G.E. Kodina   
A.O. Malysheva   
A.A. Larenkov   
A.B. Bruskin 

## Possible Impurities in Radiopharmaceuticals and Corresponding Test Methods

State Research Center — Burnasyan Federal Medical Biophysical Center  
of Federal Medical Biological Agency,  
46 Zhivopisnaya St., Moscow 123098, Russian Federation

✉ Galina E. Kodina; [gkodina@yandex.ru](mailto:gkodina@yandex.ru)

### ABSTRACT

The main quality attributes of radiopharmaceuticals that ensure their effectiveness and safety and are unique to their specifications are activity, radionuclide identity, radionuclide purity, and radiochemical purity. The aim of this study was to analyse the possibility of formation and methods for determination of various impurities in radiopharmaceuticals based on radionuclides of several groups: technetium-99m and rhenium-188; iodine and fluorine-18 isotopes; and gallium-68 and some other metallic radionuclides used in theranostic schemes combining radionuclide diagnostics and radionuclide therapy. The article analyses the sources for the formation of radionuclide, radiochemical, and chemical impurities; the influence of these impurities on visualisation quality and dosimetric characteristics of radiopharmaceuticals; various approaches to the methods of impurity detection and quantification; compendial requirements to the quality of radiopharmaceuticals; and research results reported in publications. The article demonstrates the need for the development and certification of Russian reference standards for testing quality attributes of radiopharmaceuticals as part of harmonisation of the State Pharmacopoeia of the Russian Federation with the Pharmacopoeia of the Eurasian Economic Union and the European Pharmacopoeia.

**Key words:** radionuclide; radiopharmaceutical; radionuclide impurities; radiochemical impurities; chemical impurities

**For citation:** Kodina G.E., Malysheva A.O., Larenkov A.A., Bruskin A.B. Possible impurities in radiopharmaceuticals and corresponding test methods. *Vedomosti Nauchnogo tsentra ekspertizy sredstv meditsinskogo primeneniya. Regulyatornye issledovaniya i ekspertiza lekarstvennykh sredstv = Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products. Regulatory Research and Medicine Evaluation.* 2022;12(3):244–262. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2022-12-3-244-262>

### Введение

По определению, принятому к настоящему времени в соответствии с рекомендациями Евразийской экономической комиссии<sup>1</sup>, «радиофармацевтический лекарственный препарат» — лекарственный препарат, содержащий в готовом для применения состоянии один или несколько радионуклидов (радиоактивных изотопов) в качестве действующего вещества или в составе действующего вещества. Основными показателями качества радиофармацевтического лекарственного препарата (РФЛП)<sup>2</sup>, которые обеспечивают его эффективность и безопасность и при этом отсутствуют

в спецификациях других лекарственных средств, являются: подлинность по радионуклиду; общая активность (радиоактивность)<sup>3</sup> упаковки и (или) при необходимости объемная (удельная, молярная) активность; радионуклидная чистота (РНЧ); радиохимическая чистота (РХЧ). Активность и РНЧ меняются во времени с момента приготовления препарата в соответствии с периодами полураспада ( $T_{1/2}$ ) радионуклидов, входящих в состав РФЛП. РХЧ должна оставаться постоянной (идеальный вариант) или незначительно меняться в допустимых пределах в течение указанного периода хранения РФЛП.

<sup>1</sup> Рекомендация Коллегии Евразийской экономической комиссии от 12.01.2021 № 2 «Об актуализированном Информационном справочнике понятий, применяемых в рамках ЕАЭС в сфере обращения лекарственных средств».

<sup>2</sup> Определения терминов см.: ОФС.1.11.0001.15 Радиофармацевтические лекарственные препараты. Государственная фармакопея Российской Федерации. XIV изд. Т. 2. М.; 2018.

<sup>3</sup> В нормативных документах и научной периодике как государств ЕАЭС, так и других стран встречаются оба термина, хотя в начале истории открытия и применения радиоактивности термин «радиоактивность» применялся к свойству некоторых веществ претерпевать радиоактивный распад, а термин «активность» применяли для количественного выражения числа распадов в единицу времени. Поэтому далее в тексте применяется именно термин «активность».

Необходимость стандартизации диагностических РФЛП по РНЧ объясняется двумя основными причинами. Методики визуализации основаны на регистрации основного радионуклида по одной из его характерных  $\gamma$ -линий (или  $\gamma$ -квантов аннигиляции для позитрон-излучающих радионуклидов). Присутствие в составе препарата других радионуклидов с собственными  $\gamma$ -линиями уменьшает разрешение изображения. Особенно нежелательны примеси радионуклидов, испускающих более жесткие  $\gamma$ -кванты по сравнению с основным, хотя правильная коллимация может уменьшить их влияние. Кроме того, присутствие примесных радионуклидов увеличивает лучевую нагрузку на пациента. В зависимости от характеристик ядерного распада ( $T_{1/2}$ , типа и энергии излучения) и биологической активности некоторые примеси могут создавать значительный вклад в общую радиационную дозу. Нежелательные эффекты усиливаются со временем, если примесные радионуклиды имеют большие  $T_{1/2}$ , чем основной нуклид, а это, в свою очередь, ограничивает срок годности РФЛП.

Радионуклидные примеси (РНП) – примеси других радионуклидов, отличных от основного (изотопы как того же, так и других элементов). Количество РНП выражают процентным отношением активности примеси к активности основного нуклида на определенную дату и, при необходимости, время. В соответствии с требованиями Государственной фармакопеи Российской Федерации XIV изд. (ГФ РФ)<sup>4</sup>: «Радионуклидные примеси, активность которых составляет не более 0,01% от активности основного радионуклида в течение всего срока годности, в фармакопейной статье ... не приводят, кроме особых случаев. Указание о предельном содержании примеси (суммы примесей, если применимо) в фармакопейной статье ... обязательно».

Основным источником РНП являются продукты побочных ядерных реакций при облучении исходного нерадиоактивного сырья в реакторе или циклотроне. Поэтому обычно для получения медицинских радионуклидов используют изотопно-обогащенные мишенные материалы, а технологический цикл выделения целевого радионуклида предусматривает его многократную очистку от примесных радионуклидов. В РФЛП, получаемых на основе радионуклидных генераторов, основной примесью является

материнский радионуклид, вероятность проскока которого в элюат генератора всегда есть. Для контроля РФЛП на подлинность по радионуклиду, идентификации и количественного определения РНП применяют методы ядерной спектрометрии. Контроль препарата на содержание РНП не выполняют, если в документе на исходное радиоактивное сырье указано содержание РНП. Кроме того, если  $T_{1/2}$  основного радионуклида в РФЛП очень короток, проведение испытания на РНЧ затруднено, поэтому испытание заключается в контроле производственного процесса и выборочном контроле отдельных проб на содержание РНП после полного распада основного радионуклида.

Радиохимическая чистота (РХЧ) – отношение активности основного радионуклида в конкретной химической форме определенного вещества, обеспечивающего необходимую фармакокинетику РФЛП и доставку радионуклида в патологический очаг (или иногда ядро-мишень), к общей активности радионуклида в этом препарате, выраженное в процентах. Радиохимические примеси (РХП) – примеси химических соединений, отличных от основного вещества, составляющего препарат, но содержащих тот же радионуклид. Величину РХП выражают в процентах к общей активности радионуклида в препарате. РХП в готовом РФЛП могут образоваться в результате присутствия мешающих химических соединений, применяемых в производстве радионуклида; побочных продуктов последующих химических операций; неполного разделения меченого соединения, исходных компонентов и промежуточных продуктов; химических изменений в результате хранения.

Для определения РХЧ и РХП могут быть использованы различные физико-химические методы: бумажная, тонкослойная (ТСХ), газовая, высокоэффективная жидкостная (ВЭЖХ) хроматография, электрофорез и др. Наиболее часто используются ТСХ и бумажная хроматография. В общем виде методы анализа описаны в ГФ РФ<sup>5</sup>. Значительное развитие в контроле радиохимической чистоты РФЛП с конца 1990-х гг. получил метод высокоэффективной или быстрой тонкослойной хроматографии (БТСХ, в английской аббревиатуре ITLC) [1]. Этот метод позволяет значительно сократить время анализа, и его активное применение началось с развитием позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ),

<sup>4</sup> ОФС.1.11.0001.15 Радиофармацевтические лекарственные препараты. Государственная фармакопея Российской Федерации. XIV изд. Т. 2. М.; 2018.

<sup>5</sup> ОФС.1.2.1.2.0001.15 Хроматография; ОФС.1.2.1.2.0002.15 Хроматография на бумаге; ОФС.1.2.1.2.0003.15 Тонкослойная хроматография. Государственная Фармакопея Российской Федерации. XIV изд. М.; 2018.

использующей ультракороткоживущие радионуклиды.

Примеси химических элементов в РФЛП кроме токсикологической опасности, с которой связывают их присутствие в любых лекарственных средствах<sup>6</sup>, могут препятствовать образованию комплекса радионуклида с соединением, обеспечивающим таргетность получаемого препарата. Концентрации биологически активных соединений в составе РФЛП крайне малы и составляют несколько миллиграммов, а в препаратах на основе антител или рецепторспецифичных лигандов – несколько микрограммов. Поэтому для достижения высокого выхода в реакции меченая исходные растворы радионуклидов в идеальном случае не должны содержать примесей других элементов и стабильных изотопов целевого радионуклида, а требуемое количество активности должно находиться в малом объеме раствора. Часто минимальные дозировки составляют 500–2000 МБк в объеме 50–100 мкл при удельной активности не менее 1000 МБк/мкг. Иногда в спецификациях на раствор радионуклида нормативы по примесям указывают в мкг/МБк (ГБк) на установленную дату поставки, а допустимым уровнем считают не более 1–2 мкг/ГБк.

Для некоторых РФЛП, получаемых с применением экстракционных схем разделения и очистки, а также в результате многостадийного органического синтеза, актуальной является оценка содержания остаточных органических растворителей.

Цель работы – анализ возможности образования различных видов примесей в радиофармацевтических лекарственных препаратах и методов определения этих примесей.

Радионуклиды, применяемые для получения РФЛП, относятся к элементам различных групп Периодической системы химических элементов. Это обуславливает различные методы синтеза соответствующих препаратов и различные подходы к методам обнаружения и количественного определения примесей. В обзоре наиболее широко применяемые в настоящее время РФЛП сгруппированы по радионуклидам следующим образом: технеций-99м и рений-188; фтор-18 и изотопы йода; галлий-68 и некоторые другие радионуклиды-металлы, применяемые в терапевтических схемах «радионуклидная диагностика / радионуклидная терапия».

## Препараты на основе технеция-99м и рения-188

РФЛП технеция-99м более полувека остаются наиболее широко применяемой группой лекарственных средств для радионуклидной диагностики. Преимущества этого радионуклида для применения в ядерной медицине описаны в литературе [2–6]. <sup>99m</sup>Tc ( $T_{1/2} = 6$  ч) является дочерним продуктом распада <sup>99</sup>Mo. Его получают в виде изотонического раствора, содержащего натрия пертехнетат, <sup>99m</sup>Tc в концентрации  $\sim 10^{-7}$ – $10^{-8}$  моль/л при элюировании радионуклидного генератора <sup>99m</sup>Tc/<sup>99</sup>Mo. Этот раствор (элюат) сам является РФЛП, применяемым для сцинтиграфии щитовидной железы и некоторых других исследований, а также для изготовления других РФЛП для однофотонной эмиссионной томографии (ОФЭКТ). Различные РФЛП технеция-99м получают путем введения элюата из генератора <sup>99</sup>Mo/<sup>99m</sup>Tc во флакон с лиофилизатом, содержащим восстановитель, комплексообразующий агент и вспомогательные вещества. Иногда требуется инкубирование реакционной смеси при комнатной температуре или нагревании. В результате происходит реакция восстановления и образования комплекса <sup>99m</sup>Tc. Возможными примесями в РФЛП технеция-99м являются:

- РНП, присутствующие в растворе <sup>99</sup>Mo, которые не были удалены в процессе производства этого радионуклида, а также в процессе зарядки генератора; эти примеси, а также <sup>99</sup>Mo могут попадать в препарат вместе с элюатом;
- химические примеси металлов, которые присутствуют в технологических растворах при зарядке генератора;
- продукты, образующиеся в результате неполного восстановления или обратимого окисления восстановленного <sup>99m</sup>Tc – ионы свободного пертехнетата, технетата и др.;
- продукты, образующиеся в результате гидролиза соединений восстановленного <sup>99m</sup>Tc, химическая структура которых не установлена и которым условно присвоено наименование «гидролизированный восстановленный технеций-99м» (ГВТ);
- комплексы радионуклида с продуктами деградации лигандов, которые не обладают тропностью к диагностируемому органу и искажают результаты визуализации.

<sup>6</sup> Проекты ОФС и ФС для публичного обсуждения. Министерство здравоохранения Российской Федерации. <https://minzdrav.gov.ru/ministry/61/10/stranitsa-858/proekty-ofs-i-fs-dlya-publichnogo-obsuzhdeniya-2021>  
ОФС\_Элементные\_примеси\_25.06.2021.

### Радионуклидные примеси в препаратах технеция-99м

<sup>99</sup>Mo является наиболее важной РНП из-за возможного его проскока в элюат в течение периода эксплуатации генератора.

Для получения <sup>99</sup>Mo в ядерных реакторах используются две основные реакции: реакция деления урана-235 – <sup>235</sup>U(n, f)<sup>99</sup>Mo и реакция радиационного захвата <sup>98</sup>Mo(n, γ)<sup>99</sup>Mo. При делении <sup>235</sup>U помимо <sup>99</sup>Mo (выход 6,1%) образуются более 20 долгоживущих радионуклидов с T<sub>1/2</sub> от 0,1 до 60 сут. При этом наряду с γ-излучающими радионуклидами образуются α-излучающие (например, <sup>239</sup>Pu). В элюатах коммерческих генераторов <sup>99</sup>Mo/<sup>99m</sup>Tc, изготовленных на основе осколочного (делительного, fission) <sup>99</sup>Mo, можно обнаружить примеси <sup>95</sup>Zr, <sup>124</sup>Sb, <sup>131</sup>I, иногда <sup>132</sup>I, <sup>140</sup>La, <sup>103</sup>Ru, <sup>110m</sup>Ag и др. Возможными причинами загрязнения элюатов генераторов <sup>99</sup>Mo/<sup>99m</sup>Tc на основе осколочного <sup>99</sup>Mo являются нарушения технологии и (или) неэффективные способы разделения, используемые в производстве <sup>99</sup>Mo, а также недостаточная промывка генератора при его производстве. Состав и требования к предельному содержанию РНП в элюатах генераторов <sup>99</sup>Mo/<sup>99m</sup>Tc описаны в научной литературе [2–5]. В таблице 1 представлены пределы содержания РНП в элюатах генераторов <sup>99</sup>Mo/<sup>99m</sup>Tc (fission <sup>99</sup>Mo) в соответствии с требованиями Европейской фармакопеи<sup>7</sup> и Фармакопеи США<sup>8</sup>. Предельное содержание примесей

в РФЛП согласно требованиям обеих фармакопей одинаково за исключением примеси <sup>99</sup>Mo. Суммарная активность других γ-излучающих радионуклидов, включая <sup>99</sup>Mo, <sup>131</sup>I, <sup>132</sup>I, <sup>103</sup>Ru, и <sup>89</sup>Sr, не должна превышать 0,5 мкКи на 1 мКи <sup>99m</sup>Tc на время введения пациентам. Это важно с точки зрения непревышения допустимых пределов медицинского облучения. Например, примесь <sup>134</sup>Cs в РФЛП может создавать дозу облучения, составляющую 50–85% от дозы <sup>99m</sup>Tc<sup>9</sup>.

При получении <sup>99</sup>Mo путем облучения природного Mo или обогащенного по изотопу <sup>98</sup>Mo образуется значительно меньше примесных радионуклидов (в основном это другие изотопы молибдена и продукты их распада), а также радиоактивных отходов. Элюаты генераторов на основе облученного обогащенного молибдена (активационный, activation, non-fission <sup>99</sup>Mo) значительно чище и нормируются РНП только <sup>99</sup>Mo (≤0,1%) и других γ-излучающих примесей суммарно (≤0,01%). В документации производителя отечественных генераторов установлены более жесткие требования (не более 0,01% <sup>99</sup>Mo и не более 0,001% других γ-излучающих примесей суммарно)<sup>10</sup>.

Наряду с генераторами <sup>99</sup>Mo/<sup>99m</sup>Tc хроматографического типа значительное развитие получила технология экстракционного извлечения <sup>99m</sup>Tc метилэтилкетон (МЭК) из щелочных растворов <sup>99</sup>Mo с последующим упариванием экстракта досуха и растворением остатка в изотоническом

Таблица 1. Предельное содержание радионуклидных примесей в растворе NaTc[<sup>99m</sup>Tc]O<sub>4</sub> (fission <sup>99</sup>Mo)

Table 1. Limits for radionuclide impurities in [<sup>99m</sup>Tc]NaTcO<sub>4</sub> solution (fission <sup>99</sup>Mo)

Радионуклидная примесь <i>Radionuclide impurity</i>	Содержание, % от общей активности, не более <i>Limit, % of the total activity, not more than</i>	
	Фармакопея США <i>US Pharmacopeia</i>	Европейская фармакопея <i>European Pharmacopoeia</i>
<sup>99</sup> Mo	0,015	0,1
<sup>131</sup> I	0,005	0,005
<sup>103</sup> Ru	0,005	0,005
<sup>89</sup> Sr	6×10 <sup>-5</sup>	6×10 <sup>-5</sup>
<sup>90</sup> Sr	6×10 <sup>-6</sup>	6×10 <sup>-6</sup>
α-Излучающие примеси <i>α-Emitting impurities</i>	1×10 <sup>-7</sup>	1×10 <sup>-7</sup>
Другие γ-излучающие примеси <i>Other γ-emitting impurities</i>	0,01	0,01

<sup>7</sup> Monograph 01/2008:0124 Sodium pertechnetate (<sup>99m</sup>Tc) injection (fission). European Pharmacopoeia. 10th ed. Strasbourg; 2020.

<sup>8</sup> Monograph 23288-60-01 Sodium pertechnetate Tc 99m injection. United States Pharmacopeia. 44th ed. USP44-NF39. Rockville, MD; 2021.

<sup>9</sup> Скуридин В.С. Методы и технологии получения радиофармпрепаратов. Томск: Изд-во Томского политехнического университета; 2013.

<sup>10</sup> Натрия пертехнетат, <sup>99m</sup>Tc из генератора. Каталог: радиофармпрепараты и изделия медицинского назначения, с. 6. АО «НИФХИ им. Л.Я. Карпова», г. Обнинск. [www.karpovipc.ru](http://www.karpovipc.ru)

растворе натрия хлорида. В растворе экстракционного  $\text{NaTc}^{99\text{m}}\text{O}_4$  содержание РНП на порядок ниже, чем в элюате хроматографических генераторов: примесь  $^{99}\text{Mo} \leq 0,002\%$  и других РНП  $\leq 10^{-4}\%$  от активности  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  на дату и время изготовления [6].

При работе с генераторами  $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$  необходимо учитывать, что распад  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  приводит к быстрому накоплению носителя  $^{99}\text{Tc}$  (и снижению удельной активности  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ ). Количество  $^{99}\text{Tc}$  в элюате зависит от времени с момента предыдущего элюирования. Например, элюат генератора, полученный через 3 ч после предыдущего элюирования, будет содержать 73% атомов  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ . В элюате, полученном через 72 ч после перерыва (в выходные), количество атомов  $^{99}\text{Tc}$  увеличится более чем в 100 раз. В результате в дозе препарата, вводимой пациенту, могут присутствовать неприемлемые уровни  $\text{TcO}_4^-$ -ионов [7]. Поскольку  $^{99}\text{Tc}$  конкурирует с  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  в реакциях мечения, общее количество атомов  $^{99}\text{Tc}$  влияет на эффективность мечения таких РФЛП, как меченные  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -эритроциты,  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -экзаметазим,  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -пентетат,  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -серный коллоид (SC),  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -мертиатайд и  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -сестамиби<sup>11</sup>. Поэтому, как правило, инструкции по эксплуатации генераторов различных производителей содержат указание о необходимости промывки генератора, который не эксплуатировался более суток.

После глобального кризиса с поставками  $^{99}\text{Mo}$ , вызванного аварийными ситуациями практически одновременно в 2008–2010 гг. на нескольких реакторах [8], повысился интерес к производству  $^{99}\text{Mo}$  и  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  в циклотроне. Наиболее подходящими реакциями для получения  $^{99}\text{Mo}$  являются реакции  $^{100}\text{Mo}(p, n)^{99}\text{Mo}$  и  $^{100}\text{Mo}(d, p)^{99}\text{Mo}$ , а для получения  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  реакции  $^{100}\text{Mo}(p, n)^{99\text{m}}\text{Tc}$  и  $^{100}\text{Mo}(d, n)^{99\text{m}}\text{Tc}$ . В 2011–2012 гг. в Канаде был реализован международный проект по определению технических возможностей метода прямого получения  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  в циклотроне и качества продукта [9], а в 2017 г. были опубликованы результаты клинических исследований циклотронного натрия пертехнетата [ $^{99\text{m}}\text{Tc}$ ] [10], который соответствует требованиям Европейской фармакопеи<sup>12</sup>. Следует отметить, что предел содержания примеси  $^{99}\text{Mo}$  для данного препарата установлен на уровне 0,005%, а других  $\gamma$ -излучающих примесей суммарно до 0,02%. При этом количественно

определяются примеси долгоживущих изотопов  $^{95\text{m}}\text{Tc}$  ( $T_{1/2} = 61$  сут) и  $^{97\text{m}}\text{Tc}$  ( $T_{1/2} = 91$  сут), пределы содержания которых установлены 0,005 и 0,01% соответственно. Детальное изучение  $\gamma$ -излучающих примесей в растворе  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ , полученном после облучения в циклотроне металлической мишени  $^{100}\text{Mo}$ , было выполнено с помощью детектора из высокочистого германия (HPGe) [11]. Чувствительность измерений  $\gamma$ -излучающих примесей по минимально детектируемой активности (МДА) оказалась на уровне 14–70 Бк с эмиссионными линиями в диапазоне 36–1836 кэВ, что составило диапазон содержания примесей от  $6,7 \times 10^{-4}$  до  $3,4 \times 10^{-3}\%$  для  $^{93}\text{Tc}$ ,  $^{93\text{m}}\text{Tc}$ ,  $^{94}\text{Tc}$ ,  $^{94\text{m}}\text{Tc}$ ,  $^{95}\text{Tc}$ ,  $^{95\text{m}}\text{Tc}$ ,  $^{96}\text{Tc}$ ,  $^{96}\text{Nb}$ ,  $^{97}\text{Nb}$ ,  $^{99}\text{Mo}$  и  $9,4 \times 10^{-3}\%$  для  $^{97\text{m}}\text{Tc}$ . Показано, что минимально детектируемые активности примесей ниже требований, указанных в Европейской фармакопее. Практически одновременно опубликованы результаты наработок на циклотронах средних энергий промышленных (порядка ТБк) количеств  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  надлежащего качества [12]. Дозиметрические оценки  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -РФЛП на основе такого продукта показали возможность проведения рутинных диагностических исследований с требуемым уровнем безопасности [13].

**Радионуклидные примеси в препаратах рения-188.** РФЛП  $^{188}\text{Re}$  пока не получили широкого применения в ядерной медицине, однако именно сейчас с развитием технологий радионуклидной терапии этот радионуклид считается весьма перспективным.  $^{188}\text{Re}$  ( $T_{1/2} = 16$  ч) получают из генератора в результате распада  $^{188}\text{W}$ , который в промышленных количествах может быть получен только на реакторах, с потоком нейтронов не менее  $5 \times 10^{14}$  н/см<sup>2</sup>·с. Поэтому в течение многих лет работы по получению  $^{188}\text{Re}$  проводились в мире лишь на двух реакторах: в Оак-Ридже (США) и Димитровграде (Россия). Полный и обстоятельный обзор по истории и современному состоянию разработок по генераторам и препаратам  $^{188}\text{Re}$  опубликован относительно недавно группой авторов под руководством F.F. Russ Knapp Jr. [14]. В России генератор  $^{188}\text{W}/^{188}\text{Re}$  хроматографического типа зарегистрирован как медицинское изделие<sup>13</sup>. Кроме того, разработана технология экстракционного выделения  $^{188}\text{Re}$  из облученного  $^{188}\text{W}$  [15] в качестве фармацевтической субстанции<sup>14</sup>. Проведены доклинические исследования нескольких РФЛП  $^{188}\text{Re}$  [16, 17]. В отношении РНП в растворах  $^{188}\text{Re}$ ,

<sup>11</sup> Приведены международные непатентованные наименования препаратов на русском языке.

<sup>12</sup> Monograph 01/2018:2891 Sodium pertechnetate ( $^{99\text{m}}\text{Tc}$ ) injection (accelerator produced). European Pharmacopoeia. 10th ed. Strasbourg; 2020.

<sup>13</sup> Регистрационное удостоверение на медицинское изделие Генератор рения-188 ГРЕН-1 от 06.04.2021 № РЗН 2021/13914.

<sup>14</sup> Натрия перренат,  $^{188}\text{Re}$ , экстракционный, рег. № ФС-000452-071212.

получаемых из генераторов как хроматографического типа, так и экстракционного, содержание  $^{188}\text{W}$  не превышает  $10^{-4}\%$ . Другие примеси не обнаруживаются.

**Радиохимические примеси в препаратах технеция-99м и рения-188.** Поскольку семивалентное состояние является наиболее устойчивым для технеция и рения, основной радиохимической формой в элюатах генераторов  $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$  и  $^{188}\text{W}/^{188}\text{Re}$  будут  $\text{Tc}^{[99\text{m}}\text{Tc]}\text{O}_4^-$  и  $\text{Re}^{[188}\text{Re]}\text{O}_4^-$  соответственно. РХЧ  $\text{NaTc}^{[99\text{m}}\text{Tc]}\text{O}_4^-$ , определяемая с помощью бумажной хроматографии, должна быть не менее  $95\%$ <sup>15</sup>. В качестве подвижной фазы используется смесь метанола и воды в соотношении 8:2. Время хроматографирования составляет 2 ч. В данной хроматографической системе значение  $R_f$  для  $\text{Tc}^{[99\text{m}}\text{Tc]}\text{O}_4^-$ -ионов составляет 0,6. ГВТ и другие коллоидные формы технеция остаются на старте хроматограммы [2]. Для определения РХЧ элюатов из генераторов  $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$  семи различных производителей А. Hammermaier и соавт. [18] использовали ТСХ на силикагеле в ацетоне, время хроматографирования 30 мин. В данной хроматографической системе  $\text{Tc}^{[99\text{m}}\text{Tc]}\text{O}_4^-$ -ионам соответствует пятно с  $R_f = 0,9-1,0$ , а ГВТ (вероятность образования примеси которого имеется вследствие процессов радиолиза) остается на старте ( $R_f = 0$ ). Полученные значения РХЧ препарата за два года исследований составили 99,5–100%.

В РФЛП  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  суммарное содержание РХП  $\text{Tc}^{[99\text{m}}\text{Tc]}\text{O}_4^-$ -ионов и ГВТ не должно превышать 5%. Аналогично в РФЛП  $^{188}\text{Re}$  обнаруживаются РХП:  $\text{NaRe}^{[188}\text{Re]}\text{O}_4^-$  и гидролизованный восстановленный  $^{188}\text{Re}$  (ГВР), суммарное содержание которых не должно превышать 10%. Эти два вида примесей могут быть отделены от основного комплекса с помощью ТСХ. W. Brandau и соавт. [19] предложили использовать сочетание ТСХ на пластинках с силикагелем в двух растворителях:

- 1) в ацетоне определяют примесь  $\text{Tc}^{[99\text{m}}\text{Tc]}\text{O}_4^-$ -ионов ( $R_f = 1,0$ ), в этом случае на старте хроматограммы остаются ГВТ и образующиеся комплексы восстановленного  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ ;
- 2) в 0,9% NaCl для определения ГВТ ( $R_f = 0$ ); в этой системе образующиеся комплексы и примесь  $\text{Tc}^{[99\text{m}}\text{Tc]}\text{O}_4^-$  продвигаются с фронтом растворителя.

При использовании в качестве неподвижной фазы силикагеля или бумаги миграция свободного  $\text{Tc}^{[99\text{m}}\text{Tc]}\text{O}_4^-$  зависит от растворимости этого

аниона в растворителе. В полярном растворителе, например NaCl, 80% метанол, ацетон или МЭК, пертехнетат мигрирует с фронтом растворителя ( $R_f = 0,6-1,0$ ). Если используется неполярный липофильный растворитель (например, хлороформ),  $\text{Tc}^{[99\text{m}}\text{Tc]}\text{O}_4^-$  остается на старте. Коллоидные формы радионуклидов не мигрируют в большинстве систем ТСХ и остаются на старте. Поэтому ГВТ или ГВР не определяются в коллоидных препаратах и препаратах в виде суспензий (например, макроагрегаты альбумина – МАА, микросферы) или высокомолекулярных формах  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ , таких как моноклональные антитела.

Для анализа большинства РФЛП  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  применяется сочетание двух хроматографических систем с использованием в качестве подвижной фазы 0,9% NaCl и МЭК. Ацетон был заменен МЭК, потому что были получены искусственно завышенные значения содержания пертехнетата, вызванные более высоким содержанием воды в ацетоне [4]. Для некоторых РФЛП, содержащих комплексы  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  определенного состава с доказанной структурой, например  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -мертиатайд,  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -сестамиби,  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -экзаметаим и других, были предложены более сложные аналитические методы, позволяющие определить как основной комплекс, так и дополнительные примеси (например, меченые соединения продуктов деструкции основного вещества) в растворе для инъекций. Для их определения используются специальные смеси растворителей [20–22]. Однако, как правило, провести четкое разделение и определение всех компонентов в одной хроматографической системе не представляется возможным. Следует отметить, что применение метода ВЭЖХ для анализа  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -РФЛП также оказалось неэффективным для одновременного определения всех радиоактивных компонентов. В этом случае ГВТ осаждается в хроматографической колонке и результат анализа оказывается ложно завышенным. Часто можно наблюдать и ложно заниженные результаты из-за образования некоторого количества  $\text{Tc}^{[99\text{m}}\text{Tc]}\text{O}_4^-$ -ионов вследствие окисления комплекса в колонке.

**Химические примеси в препаратах технеция-99м и рения-188.** Элюат генератора может содержать определенные химические примеси, происходящие либо из генераторной колонки, либо из элюента и влияющие на эффективность мечения и распределение радиоактивности *in vivo*. Наиболее вероятной химической примесью в элюате является алюминий, поскольку

<sup>15</sup> Monograph 01/2008:0124 Sodium pertechnetate ( $^{99\text{m}}\text{Tc}$ ) injection (fission). European Pharmacopoeia. 10th ed. Strasbourg; 2020.

большинство производителей генераторов используют оксид алюминия в качестве сорбента исходного  $^{99}\text{Mo}$  (или  $^{188}\text{W}$  в генераторах  $^{188}\text{Re}$ ). J.A. Ponto и соавт. [23] показали, что катионы  $\text{Al}^{3+}$  могут приводить к снижению выхода получаемого соединения  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  и изменению биологического распределения РФЛП. На основании этих рекомендаций в Фармакопее США и Европейской фармакопее регламентировано предельное содержание  $\text{Al}^{3+}$  в элюатах 10 мкг/мл. Согласно монографии на раствор натрия пертехнетата,  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  циклотронного производства предел содержания  $\text{Al}^{3+}$  составляет 5 ppm, и для определения рекомендуется spot method<sup>16</sup>. В документации российских производителей генераторов технеция-99м предельное содержание  $\text{Al}^{3+}$  в элюатах составляет 2 мкг/мл (определяют методом эмиссионного спектрального анализа<sup>17</sup>).

В растворах натрия пертехнетата,  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  и натрия перрената,  $^{188}\text{Re}$ , получаемых с использованием экстракционных генераторов, может присутствовать примесь МЭК. Содержание МЭК, определяемое спектрофотометрическим методом, должно быть не более 0,5 мг/мл [15]. Согласно требованиям Фармакопеи США<sup>18</sup>, определение МЭК проводят, сравнивая мутность стандартного и испытуемого раствора элюата.

### Примеси в препаратах на основе изотопов галогенов

**Изотопы йода.** Йод-131 в форме изотонического раствора, содержащего натрия йодид [ $^{131}\text{I}$ ], с первого введения пациенту в 1941 г. [24] и до настоящего времени остается самым широко применяемым в радионуклидной терапии РФЛП. Это был первый идеальный тераностик, поскольку наличие в спектре излучения  $^{131}\text{I}$  как  $\gamma$ -квантов, так и  $\beta^-$ -частиц позволяет проводить диагностическую визуализацию и дозиметрию, а также внутреннюю лучевую терапию.

$^{131}\text{I}$  можно выделять из продуктов деления  $^{235}\text{U}$  или при облучении оксида теллура, обогащенного по изотопу  $^{130}\text{Te}$  [25]. В первом случае  $^{131}\text{I}$  получают в технологическом цикле получения  $^{99}\text{Mo}$ , где фракция, содержащая  $^{131}\text{I}$ , является полезно используемым отходом. Такой продукт содержит примеси других изотопов йода (в основ-

ном  $^{133}\text{I}$ ,  $^{135}\text{I}$ )<sup>19</sup> и некоторые другие и много лет применялся для радионуклидной терапии (с учетом дополнительного вклада РНП в дозу облучения). В препарате радиоактивного йода, выделяемого из облученного теллура, содержится около 30 масс.%  $^{131}\text{I}$ , остальное приходится на долю стабильного  $^{127}\text{I}$  и долгоживущего  $^{129}\text{I}$ . Обычно в производстве  $^{131}\text{I}$  в качестве исходного сырья (стартового материала) используют обогащенный  $^{130}\text{Te}$ <sup>20</sup>. Мишень из элементарного теллура или его диоксида после облучения помещают в печь, нагретую до 680–700 °С. Одновременно через сосуд пропускают ток чистого кислорода, уносящего  $^{131}\text{I}$ , который затем поглощается раствором щелочи. Аналогично выделяют  $^{123}\text{I}$  (применяется в ОФЭКТ) и  $^{124}\text{I}$  (применяется в ПЭТ) из теллурических мишеней, облученных в циклотроне. При выделении  $^{123}\text{I}$  или  $^{124}\text{I}$  из ксеноновых мишеней последний удаляют вымораживанием, после чего смывают целевой радионуклид раствором щелочи. В этих продуктах содержание РНП не превышает 10<sup>-2</sup>%.

Основной РХП в РФЛП, содержащих изотопы йода, является йодат [ $^{131}\text{I}$ ]-ион, биологическое поведение которого не отличается от йодида, и эта примесь не считается критической. Тем не менее в фармакопейных монографиях на РФЛП натрия йодид [ $^{123}\text{I}$ ] (или  $^{131}\text{I}$ ) имеется требование к уровню РХЧ  $\geq 95\%$ , что достигается путем добавления в состав тиосульфата натрия. Однако этот восстановитель мешает успешному синтезу йодорганических РФЛП, поэтому субстанции, предназначенные для получения соединений, меченных  $^{123}\text{I}$  и  $^{131}\text{I}$ , выпускают в виде сильнощелочных (pH  $\geq 10$ ) растворов.

**Радионуклидные примеси в препаратах фтора-18.** Фтор-18 применяется в ПЭТ так же широко, как и технеций-99м в ОФЭКТ. Это объясняется совокупностью его ядерно-физических и химических свойств.  $T_{1/2} = 108$  мин достаточен как для проведения сложных процедур синтеза и очистки РФЛП, так и для их транспортировки на относительно далекие расстояния вплоть до нескольких тысяч километров.

Поскольку этот радионуклид применяется в относительно невысоких дозах по активности

<sup>16</sup> Monograph 01/2018:2891 Sodium pertechnetate ( $^{99\text{m}}\text{Tc}$ ) injection (accelerator-produced). European Pharmacopoeia. 10th ed. Strasbourg; 2020.

<sup>17</sup> Определение примесей химических элементов в радиофармацевтических препаратах. Государственная фармакопея СССР. XI изд. Вып. 1. М.: Медицина; 1987.

<sup>18</sup> Monograph 23288-60-01 Sodium pertechnetate Tc99m injection. United States Pharmacopeia. 44th ed. USP44-NF39. Rockville, MD; 2021.

<sup>19</sup> Monograph 01/2008:0281 Sodium iodide ( $^{131}\text{I}$ ) solution. European Pharmacopoeia. 10th ed. Strasbourg; 2020.

<sup>20</sup> Скворцова ВИ, ред. Ядерная медицина: справочник для персонала отделений, лабораторий и центров ядерной медицины. М.: ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России; 2020.

(для большинства исследований достаточно 370 МБк), не требуется специальной защиты для окружающих его людей. Радиоактивные отходы с  $^{18}\text{F}$  через короткий промежуток времени также не создают радиационной угрозы. Выход позитронов при распаде составляет почти 100%, а их энергия (635 кэВ) обеспечивает максимальное (по сравнению с другими  $\beta^+$ -излучателями) пространственное разрешение при визуализации.  $^{18}\text{F}$  обычно включают в число позитронных эмиттеров – аналогов биогенных элементов наряду с  $^{11}\text{C}$ ,  $^{13}\text{N}$  и  $^{15}\text{O}$ , хотя он таковым не является. Замена в структуре какой-либо органической молекулы атома водорода или гидроксильной группы атомом  $^{18}\text{F}$  (благодаря малому атомному радиусу или высокой электроотрицательности атома фтора соответственно) является основной стратегией, используемой в синтезе ПЭТ-РФЛП, а также используется при разработке лекарственных средств для изменения биологической функции активного вещества [26]. Самым массово применяемым в ПЭТ препаратом на основе  $^{18}\text{F}$  является 2-[ $^{18}\text{F}$ ]фтор-2-дезоксиглюкоза (ФДГ). Основным способом получения  $^{18}\text{F}$  – это облучение воды, обогащенной по изотопу  $^{18}\text{O}$ . При этом протекает ядерная реакция  $^{18}\text{O}(p, n)^{18}\text{F}$ , а также возможно образование примесей  $^{13}\text{N}$  по реакции  $^{16}\text{O}(p, \alpha)^{13}\text{N}$  и трития по реакции  $^{18}\text{O}(p, t)^{16}\text{O}$ . Однако тритий обнаружен не был ни в РФЛП с  $^{18}\text{F}$  [27], ни при анализе радиоактивных отходов. Проблема определения примеси  $^{13}\text{N}$  заключается в том, что он, как и  $^{18}\text{F}$ , является чистым  $\beta^+$ -эмиттером, в их гамма-спектрах присутствует только пик аннигиляционных  $\gamma$ -квантов с энергией 511 кэВ. В зависимости от материала и геометрии детектора могут наблюдаться пики 1020 кэВ (sum peak) и комптоновского рассеяния. Поэтому различить эти два радионуклида методом гамма-спектрометрии невозможно.  $^{18}\text{F}$  и  $^{13}\text{N}$  различаются по энергии позитронного излучения, однако такие измерения требуют специального оборудования. С практической точки зрения гораздо проще идентифицировать эти радионуклиды по  $T_{1/2}$ , которые составляют 108 и 9,8 мин соответственно. При определении подлинности  $^{18}\text{F}$ -РФЛП по радионуклиду согласно фармакопейным требованиям<sup>21</sup> следует проводить идентификацию по  $T_{1/2}$  (кроме спектра  $\gamma$ -излучения). Содержание  $^{13}\text{N}$  в РФЛП с  $^{18}\text{F}$  не регламентируется, но вычисленный  $T_{1/2}$   $^{18}\text{F}$  не должен быть ниже 105 мин. По мнению авторов [27], процедуру определения  $T_{1/2}$  рационально выполнять в начале использования каждой новой партии воды, обогащенной по  $^{18}\text{O}$ .

Примеси радионуклидов-металлов в РФЛП (табл. 2) представляют более серьезную опасность для пациентов как источник излишней дозовой нагрузки в силу большого  $T_{1/2}$  и особенностей их метаболизма в организме человека (медленное выведение). Они образуются из материала мишени по реакциям (p, n), (p, d), (p,  $\alpha$ ), а также в результате вторичного нейтронного облучения, поэтому выбор материала мишени являлся одним из основных критериев при разработке технологии синтеза препарата. Были предложены мишени из меди, покрытой никелем, титана, ниобия, тантала [28]. Обнаружено, что не только материал тела мишени является источником РНП, но и входная фольга мишени. Обычно ее делают из Хавара (Havar), поскольку этот тугоплавкий материал обладает отличными прочностными характеристиками. Однако в его состав входит 8 металлов (Co, Cr, Ni, W, Mb, Mn, Be и Fe), способных образовывать долгоживущие изотопы (табл. 2) [29, 30]. В ходе синтеза РФЛП с  $^{18}\text{F}$  практически все РНП удаляются на колонках/картриджах [31].

Еще один важный вопрос – это наличие примеси  $^{19}\text{F}$  в РФЛП на основе  $^{18}\text{F}$ . [ $^{18}\text{F}$ ]фторид-ион, получаемый при облучении  $\text{H}_2\text{O}[^{18}\text{O}]$ , является радионуклидом «без добавления носителя», и его теоретическая максимальная молярная

Таблица 2. Выход по активности радионуклидов, образующихся в фольге из Хавара после облучения протонами: 16 МэВ, 50 мА, 90 мин (по L. Bowden и соавт. [29], с изменениями)

Table 2. Activity yields of radionuclides formed in Havar foil after proton irradiation: 16 MeV, 50 mA, 90 min (adapted from L. Bowden et al. [29])

Радионуклид Radionuclide	Период полураспада, сут Half-life, days	Активность, МБк Activity, MBq
V-48	16,0	0,015
Cr-51	27,7	16,8
Mn-52	5,6	11,2
Mn-54	312,3	0,99
Co-56	77,3	24,2
Co-57	271,3	5,5
Co-56	70,8	53,4
Tc-95m	51,0	0,36
Tc-96	4,3	0,50
Re-183	70,0	1,0
Re-184	38,0	0,06

<sup>21</sup> Monograph 01/2011:2390 Fluoride ( $^{18}\text{F}$ ) solution for radiolabelling. European Pharmacopoeia. 10th ed. Strasbourg; 2020.  
Monograph 01/2008:2100 Sodium Fluoride ( $^{18}\text{F}$ ) injection. European Pharmacopoeia. 10th ed. Strasbourg; 2020.

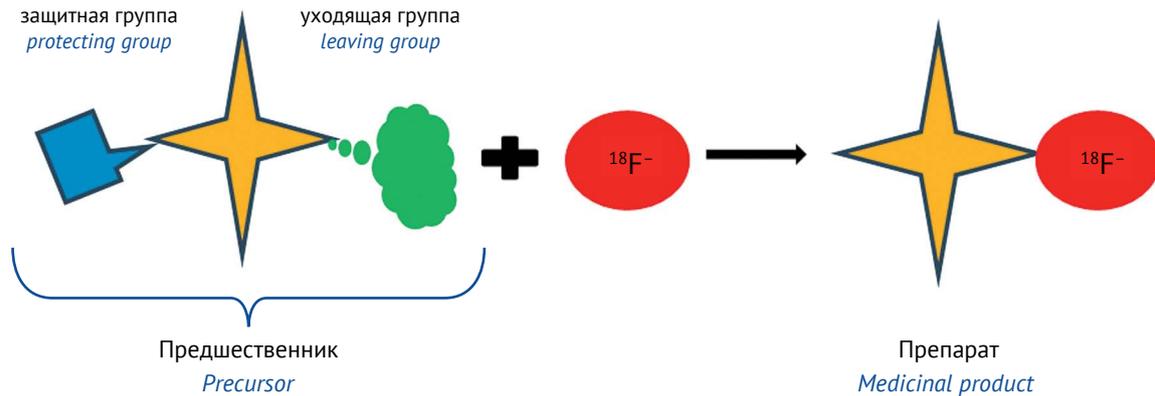


Рис. 1. Общая схема получения радиофармацевтических препаратов фтора [ $^{18}\text{F}$ ]

Fig. 1. Preparation of [ $^{18}\text{F}$ ]fluorine radiopharmaceuticals in a simplified visual form

активность 63,3 ТБк/мкмоль, но о такой молярной активности не сообщалось. Исследования показали, что источником фтора-носителя являются трубки, клапаны и фитинги, изготовленные из химически стойких фторированных материалов [32]. Исключение любых конструкционных материалов, содержащих фтор, в модулях синтеза позволило повысить молярную активность препарата до 43 ТБк/мкмоль, хотя обычно она составляет 2–10 ТБк/мкмоль.

**Радиохимические примеси в препаратах фтора-18.** Если для многих РФЛП  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  нормируется не РХЧ, а РХП, то в случае РФЛП  $^{18}\text{F}$  этот подход не применяется. Основным методом анализа большинства РФЛП на основе  $^{18}\text{F}$  является метод ВЭЖХ. Используются практически все его варианты: обращенно-фазовая, ионообменная, хиральная и др. В общем виде получение большинства препаратов  $^{18}\text{F}$  можно представить в виде схемы (рис. 1).

Согласно схеме получения в РФЛП на основе  $^{18}\text{F}$  возможными РХП могут быть: 1) непрореагировавший [ $^{18}\text{F}$ ]фторид-ион; 2) продукт неполного снятия защитных групп после присоединения [ $^{18}\text{F}$ ]фторида; 3) продукты различных химических реакций и перегруппировок, возможных особенно при проведении реакции в жестких условиях (высокая температура и (или) кислотность среды, и т.п., например образование 2- [ $^{18}\text{F}$ ] фтор-2-дезоксид-маннозы при использовании щелочного гидролиза в синтезе ФДГ). Также РХП могут образовываться при хранении вследствие радиолиза, особенно при высоких активностях препарата. Согласно требованиям Европейской фармакопеи, в зависимости от препарата нормы по РХЧ варьируют от 95 до 98,5%. Для ФДГ введена достаточно запутанная двухступенчатая оценка приемлемости по результатам ТСХ

и ВЭЖХ анализов<sup>22</sup>. Это связано с тем, что полученные методом ВЭЖХ результаты могут быть заведомо завышенными. Для анализа ФДГ предложено использовать колонку Rezex<sup>TM</sup> RHM (Phenomenex<sup>®</sup>), элюент – вода очищенная, детекторы – рефрактометр и по радиоактивности. По данным [33] в одном разделении можно определить как радиоактивные компоненты, так и остаточные органические растворители (предел обнаружения ацетонитрила ~5 ppm). Однако авторы ничего не пишут об обнаружении криптофликса или тетрабутиламмония. Кроме того, в условиях анализа указана температура колонки 80 °С, что близко к температурам кипения ацетонитрила и этанола, а также может вызвать нестабильность базовой линии рефрактометрического детектора.

**Химические примеси в препаратах фтора-18.** Химические примеси, образующиеся при синтезе  $^{18}\text{F}$ -РФЛП, – это продукты побочных реакций предшественника (их часто называют родственными примесями), химические соединения, используемые и образующиеся в ходе технологического процесса. Суммарное количество родственных примесей теоретически не может превысить количество предшественника. Например, в синтезе [ $^{18}\text{F}$ ]ФДГ количество глюкозы обычно не превышает 30 мг и не является потенциально опасным для пациента, поэтому примесь глюкозы не определяют в составе РФЛП. Что касается остальных примесей, то имеет смысл определять только те из них, которые могут образоваться в ходе технологического процесса. Так, если в процессе производства ФДГ не используется анионообменная смола в Cl-форме и не проводится гидролиз под действием соляной кислоты, то определять 2-хлор-2-дезоксид-Д-глюкозу не нужно. Аналогично

<sup>22</sup> Monograph 01/2014:1325 corrected 8.2 Fludeoxyglucose ( $^{18}\text{F}$ ) injection. European Pharmacopoeia. 10th ed. Strasbourg; 2020.

2-фтор-2-дезоксид-D-маннозу необходимо определять только в случае проведения щелочного гидролиза или при электрофильном способе синтеза ФДГ. Из химических соединений, используемых в технологическом процессе, в готовом РФЛП контролируют содержание катализаторов межфазного переноса и остаточных органических растворителей. Например, в синтезе ФДГ это криптофикс 2.2.2 (4,7,13,16,21,24-гексаоксо-1,10-дизабицикло-[8,8,8]-гексакозан) и тетрабутиламмоний в виде гидроксида или гидрокарбоната. Криптофикс 2.2.2 является достаточно токсичным соединением ( $LD_{50}$  для крыс составляет 32–35 мг/кг)<sup>23</sup>. Самым удобным и экономичным методом его определения является spot method, когда каплю анализируемого раствора и раствор криптофикса известной концентрации наносят на пластинку для ТСХ (силикагель/пластик) и после высыхания обрабатывают спреем йодплатиновой кислоты. Развитие окраски (розовое кольцо вокруг темно-синего центрального пятна) на хроматограммах анализируемого раствора и раствора криптофикса сравнивают и документируют [34]. Для обнаружения тетрабутиламмония пятно на пластинке высушивают в токе холодного воздуха, на это место наносят 10 мкл смеси метанол/ $NH_4OH$  (9:1) и помещают в йодную камеру ровно на 1 мин. После этого пластинку фотографируют и анализируют визуально. В работе [35] для анализа препаратов  $^{18}F$  предложено использовать капиллярный электрофорез. Найдены условия, позволяющие очень быстро (5 мин) определить основные примеси в реакционной среде.

Остаточные органические растворители в [ $^{18}F$ ] РФЛП – это, как правило, ацетонитрил, используемый для проведения радиохимического синтеза, и этанол, который используется в процессе очистки препарата и оборудования. Иногда используют диметилсульфоксид, диметилформамид и др. Кроме того, этанол часто добавляют в препарат в качестве радиопротектора (от 0,1 до 0,5%). Основной метод определения остаточных органических растворителей – газожидкостная хроматография (ГЖХ). Обычно это определение не представляет особых сложностей и может быть выполнено на различных колонках в различных условиях (детектор, температурный режим и др.).

## Препараты галлия и некоторых других изотопов Me(III)

Первые активные исследования РФЛП, меченых  $^{68}Ga$ , были связаны с разработкой и внедрением в клиническую практику производных октреотида ( $^{68}Ga$ -DOTATOC,  $^{68}Ga$ -DOTATATE и т.п.) для диагностики, а впоследствии и радионуклидной терапии нейроэндокринных опухолей ( $^{177}Lu$ / $^{90}Y$ -DOTATOC/TATE) [36, 37]. С 2010 г. началась вторая волна интереса к  $^{68}Ga$ -РФЛП, связанная с разработкой меченых низкомолекулярных ингибиторов простат-специфического мембранного антигена (prostate-specific membrane antigen, PSMA) для диагностики рака предстательной железы и появлением сведений об успешном применении тераностических подходов к лечению данного заболевания с помощью таких радионуклидов, как  $^{90}Y$ ,  $^{177}Lu$ , а позже  $^{225}Ac$ .

Большинство применяемых и разрабатываемых сегодня РФЛП  $^{68}Ga$  представляют собой комплексы с низкомолекулярными лигандами к различным рецепторам. Это агонисты и антагонисты на основе разнообразных пептидов, пептидомиметиков, витаминов, небольших молекул и др. [38–42], конъюгированные через линкер с подходящим хелатирующим агентом (DOTA, NOTA, HBED-CC и др.) [43–45] для связывания радионуклида. Среди них три препарата – [ $^{68}Ga$ ]Ga-DOTATOC, [ $^{68}Ga$ ]Ga-DOTATATE и [ $^{68}Ga$ ]Ga-PSMA-11, – одобрены Управлением по контролю за качеством продуктов питания и лекарственных средств (Food and Drug Administration, FDA), а 2 – [ $^{68}Ga$ ]Ga-PSMA-11 (галлия ( $^{68}Ga$ ) гозетотид) и [ $^{68}Ga$ ]Ga-DOTATOC (галлия ( $^{68}Ga$ ) эдотреотид) – описаны в Европейской фармакопее<sup>24</sup>.

**Радионуклидные примеси в препаратах галлия-68.** Возможные РНП в составе РФЛП на основе  $^{68}Ga$  обусловлены примесями, присутствующими в растворах [ $^{68}Ga$ ]GaCl<sub>3</sub>, используемых для синтеза.  $^{68}Ga$  может быть получен как из радионуклидного генератора  $^{68}Ge$ / $^{68}Ga$ , так и при облучении на циклотроне цинковых мишеней по реакции  $^{68}Zn(p, n)^{68}Ga$ . Растворы [ $^{68}Ga$ ]GaCl<sub>3</sub>, полученные по обоим указанным методам, описаны в Европейской фармакопее<sup>25</sup> и имеют установленные параметры качества, в том числе и по содержанию РНП. В растворах [ $^{68}Ga$ ]GaCl<sub>3</sub>, получаемых из генератора  $^{68}Ge$ / $^{68}Ga$ , основной РНП является материнский  $^{68}Ge$ ,

<sup>23</sup> Lewis RJ Sr, Tatken RL, eds. Registry of toxic effects of chemical substances. U.S. Department of Health and Human Services, Center for Disease Control. Cincinnati, Ohio; 1979.

<sup>24</sup> Monograph 01/2013:2482 Gallium ( $^{68}Ga$ ) edotreotide injection. European Pharmacopoeia. 10th ed. Strasbourg; 2020.

Monograph 04/2021:3044 Gallium-68 PSMA-11 injection solution. European Pharmacopoeia. 10th ed. Strasbourg; 2020.

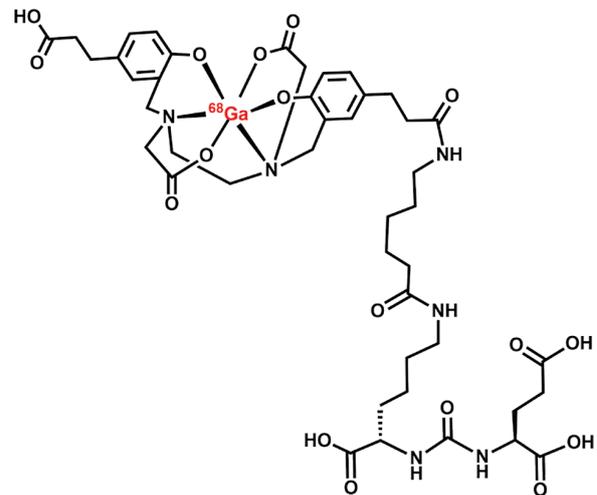
<sup>25</sup> Monograph 01/2021:3109 Gallium ( $^{68}Ga$ ) chloride (accelerator-produced) solution for radiolabelling. European Pharmacopoeia. 10th ed. Strasbourg; 2020.

Monograph 07/2013:2464 Gallium ( $^{68}Ga$ ) chloride solution for radiolabelling. European Pharmacopoeia. 10th ed. Strasbourg; 2020.

содержание которого (в сумме с другими  $\gamma$ -излучающими примесями с  $T_{1/2}$  более 5 ч) не должно превышать 0,001%. В растворах  $[^{68}\text{Ga}]\text{GaCl}_3$ , получаемых на циклотроне, основными РНП являются радионуклиды  $^{66}\text{Ga}$  и  $^{67}\text{Ga}$ , образование которых возможно по реакциям  $^{66}\text{Zn}(p, n)^{66}\text{Ga}$ ,  $^{67}\text{Zn}(p, 2n)^{66}\text{Ga}$ ,  $^{68}\text{Zn}(p, 2n)^{67}\text{Ga}$  и  $^{67}\text{Zn}(p, n)^{67}\text{Ga}$ . Допустимое содержание РНП ( $^{66}\text{Ga}$  +  $^{67}\text{Ga}$ ) составляет  $\leq 2\%$  от всей детектируемой  $\gamma$ -активности препарата на конец его срока годности.

**Радиохимические примеси в препаратах галлия-68.** При синтезе  $^{68}\text{Ga}$ -РФЛП возможно образование двух основных радиохимических примесей: несвязанного  $^{68}\text{Ga}$  (часть радионуклида, не вступившая в реакцию комплексообразования с векторной молекулой и присутствующая в препарате в определенной ионной форме) и коллоидного  $^{68}\text{Ga}$  (образующегося в результате гидролиза несвязанного  $^{68}\text{Ga}$  при определенных значениях pH). Таким образом, вся используемая в синтезе РФЛП активность  $^{68}\text{Ga}$  распределяется по трем его основным химическим формам. Наиболее эффективно комплексообразование  $^{68}\text{Ga}$  с хелатирующими агентами в структуре РФЛП (например, DOTA [46]) происходит в том же диапазоне pH, что и образование коллоидного  $\text{Ga}(\text{OH})_3$  [47]. То есть образование РХП  $^{68}\text{Ga}$ -коллоид в составе РФЛП имеет достаточно высокую вероятность. Содержание каждой из описываемых радиохимических примесей строго нормировано и для  $[^{68}\text{Ga}]\text{Ga-DOTATOC}^{26}$  должно составлять: не более 2% для несвязанного (ионного)  $^{68}\text{Ga}$  (примесь А); не более 3% для коллоидного  $^{68}\text{Ga}$  (примесь В). В более поздней монографии на  $[^{68}\text{Ga}]\text{Ga-PSMA-11}^{27}$  допустимое содержание РХП нормировано более жестко: сумма примесей несвязанного и коллоидного  $^{68}\text{Ga}$  не должна превышать 3%. На сегодняшний день не представлено достоверных данных о взаимосвязи количества той или иной РХП и ее влияния на качество получаемой с  $^{68}\text{Ga}$  ПЭТ-визуализации. Поэтому указанные фармакопейные требования имеют скорее интуитивный, чем экспериментально подтвержденный характер. При этом в препаратах на основе галлия-68 недопустимо определение РХЧ по остаточному принципу (как, например, в некоторых препаратах  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ ). То есть нельзя определить суммарное содержание основных РХП (несвязанного и коллоидного  $^{68}\text{Ga}$ ) и представить РХЧ препарата как разность, полученную вычитанием количества РХП из 100%. Допустимая величина РХЧ для обоих РФЛП ( $[^{68}\text{Ga}]\text{Ga-DOTATOC}$

и  $[^{68}\text{Ga}]\text{Ga-PSMA-11}$ ) в соответствии с требованиями Европейской фармакопеи составляет не менее 91% от всей детектируемой активности  $^{68}\text{Ga}$ . Согласно Европейской фармакопее РХЧ для  $[^{68}\text{Ga}]\text{Ga-DOTATOC}$ :  $91\%+2\%+3\% \neq 100\%$ , то есть допускается наличие еще 4% не охарактеризованных РХП. Отчасти на эти 4% можно отнести содержание специфических РХП, которые могут быть обусловлены как факторами проведения синтеза препарата, так и свойствами молекулы-прекурсора, используемой в синтезе, а также радиационно-химическими эффектами распада самого  $^{68}\text{Ga}$ . Например, в структуре препарата  $[^{68}\text{Ga}]\text{Ga-PSMA-11}$  [48, 49] использован хелатирующий агент HBED-CC (N,N'-бис-[2-гидрокси-5-(карбоксиэтил) бензил]этилендиамин-N,N'-диуксусная кислота).

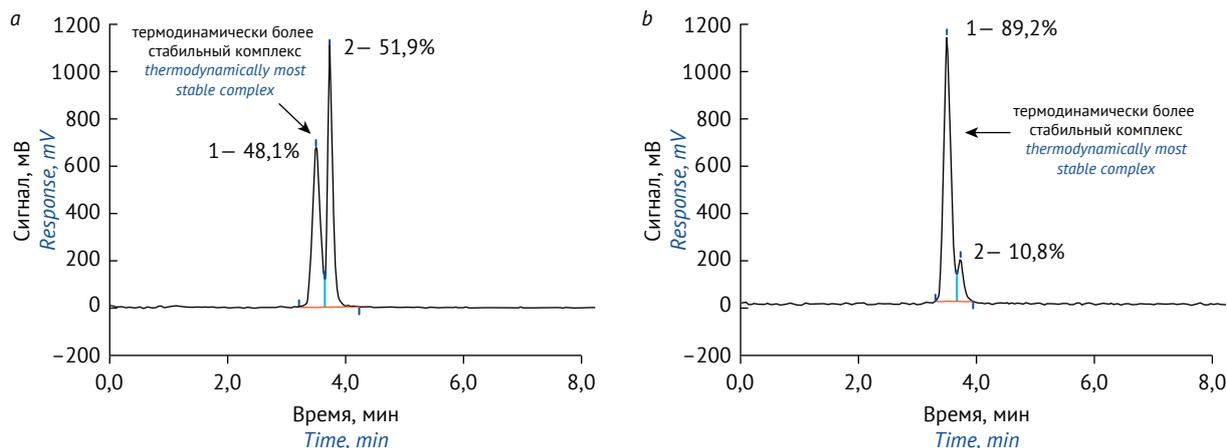


$[^{68}\text{Ga}]\text{Ga-PSMA-11}$

Этот хелатор является пока редко используемым ациклическим комплексообразующим агентом, позволяющим проводить эффективный синтез РФЛП с  $^{68}\text{Ga}$  даже при комнатной температуре [50]. Однако, в отличие от других хорошо изученных и зарекомендовавших себя клинически хелаторов радионуклидов металлов, HBED-CC образует три ЯМР-различимых диастереомера (конфигурации RR, RS и SS при атомах азота) во время реакции комплексообразования с галлием, тогда как, по-видимому, RR-конфигурация является термодинамически более предпочтительной [51]. Установлено, что помимо влияния температуры (рис. 2) образование диастереомеров зависит от pH и концентрации лиганда [52]. В стандартном протоколе синтеза  $[^{68}\text{Ga}]\text{Ga-PSMA-11}$  реакционную смесь инкубируют при pH ~4 и температуре 95 °C. В таких условиях образуется в основном термодинамически

<sup>26</sup> Monograph 01/2013:2482 Gallium ( $^{68}\text{Ga}$ ) edotreotide injection. European Pharmacopoeia. 10th ed. Strasbourg; 2020.

<sup>27</sup> Monograph 04/2021: 3044 Gallium-68 PSMA-11 injection solution. European Pharmacopoeia. 10th ed. Strasbourg; 2020.



**Рис. 2.** ВЭЖХ-хроматограммы с детектированием по радиоактивности препаратов  $[^{68}\text{Ga}]\text{Ga-PSMA-11}$ , синтезированных при комнатной температуре (а) и при  $95^\circ\text{C}$  (б). Хроматографические пики соответствуют термодинамически более стабильному комплексу (1) и менее стабильному комплексу (2) (по М. Eder и соавт. [53], с изменениями)

**Fig. 2.** Radio-HPLC chromatograms of  $[^{68}\text{Ga}]\text{Ga-PSMA-11}$  synthesised at room temperature (a) and at  $95^\circ\text{C}$  (b). Chromatographic peaks correspond to the thermodynamically more stable complex (1) and less stable complex (2) (adapted from M. Eder et al. [53])

предпочтительный диастереомер, однако небольшая часть одного из двух других диастереомеров также присутствует в реакционной смеси. Предполагают, что поскольку наличие в составе препарата до 50% термодинамически менее стабильного комплекса не оказывает существенного влияния на PSMA-специфичное накопление  $[^{68}\text{Ga}]\text{Ga-PSMA-11}$  в культуре клеток *in vitro*, то и существенного снижения качества ПЭТ-изображений также не последует [53]. Однако достоверных клинических данных по этому вопросу пока не представлено, и никакими нормативными документами не оговорены пределы допустимого содержания данных примесей.

Согласно Европейской фармакопее<sup>28</sup> при анализе РХЧ  $[^{68}\text{Ga}]\text{Ga-PSMA-11}$  методом ВЭЖХ рекомендовано определять сумму площадей двух основных пиков на хроматограмме, которая должна составлять не менее 95% от всей детектируемой активности  $^{68}\text{Ga}$ .

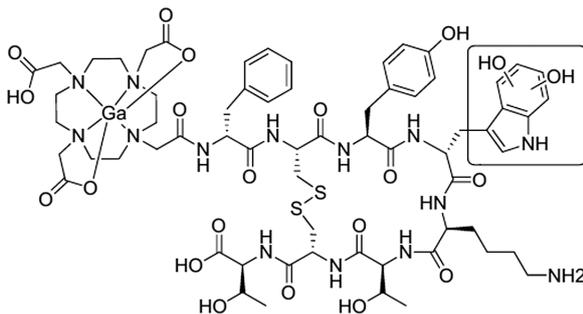
Если указанные РХП относятся, по сути, только к одному РФЛП —  $[^{68}\text{Ga}]\text{Ga-PSMA-11}$ , то далее речь пойдет о специфических РХП, которые могут быть обнаружены во всех  $^{68}\text{Ga}$ -РФЛП на основе рецептор-специфичных молекул. Это примеси, связанные с частичной деструкцией векторной молекулы. Так, до появления коммерчески доступных генераторов  $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$  фармацевтического качества для синтеза  $^{68}\text{Ga}$ -РФЛП часто применяли различные методы очистки и концентрирования элюата генераторов  $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$  (с использованием автоматизированных модулей синтеза и в ручном режиме).

Один из наиболее распространенных методов очистки заключался в сорбции  $^{68}\text{Ga}$  из элюата генератора на катионообменной смоле и дальнейшей десорбции  $^{68}\text{Ga}$  с использованием смеси ацетон / соляная кислота (0,05 М HCl; 98 об. % ацетона) [54]. Полученный ацетон-солянокислый раствор  $^{68}\text{Ga}$  далее использовали непосредственно для проведения реакции синтеза ( $[^{68}\text{Ga}]\text{Ga-DOTATOC}$ ), а меченую форму выделяли с помощью твердофазной экстракции. Впоследствии были разработаны и другие методы очистки и концентрирования элюата генераторов  $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ . В том числе метод десорбции  $^{68}\text{Ga}$  с катионообменной смолы с использованием подкисленного раствора натрия хлорида (500 мкл 5 М NaCl / 12,5 мкл 5,5 М HCl) [55]. Оба метода широко применяются для синтеза  $^{68}\text{Ga}$ -РФЛП. Однако было установлено, что в сравнении с NaCl-методом при использовании в синтезе  $^{68}\text{Ga}$ -РФЛП растворов ацетон / соляная кислота в реакционной смеси образуются продукты окисления и (или) гидролиза векторной молекулы ( $[^{68}\text{Ga}]\text{Ga-DOTATATE}$ ), очистка от которых путем твердофазной экстракции невозможна. Эти примеси могут снижать РХЧ получаемого РФЛП до 90% и меньше, что делает препарат непригодным для дальнейшего клинического применения.

Образование РХП также наблюдается при радиолитической деградации векторной молекулы, когда в реакции синтеза используют большие активности  $^{68}\text{Ga}$ . Испускаемые при распаде галлия-68 высокоэнергичные  $\beta^+$ -частицы инициируют радиолитический распад воды и образование свободных

<sup>28</sup> Там же.

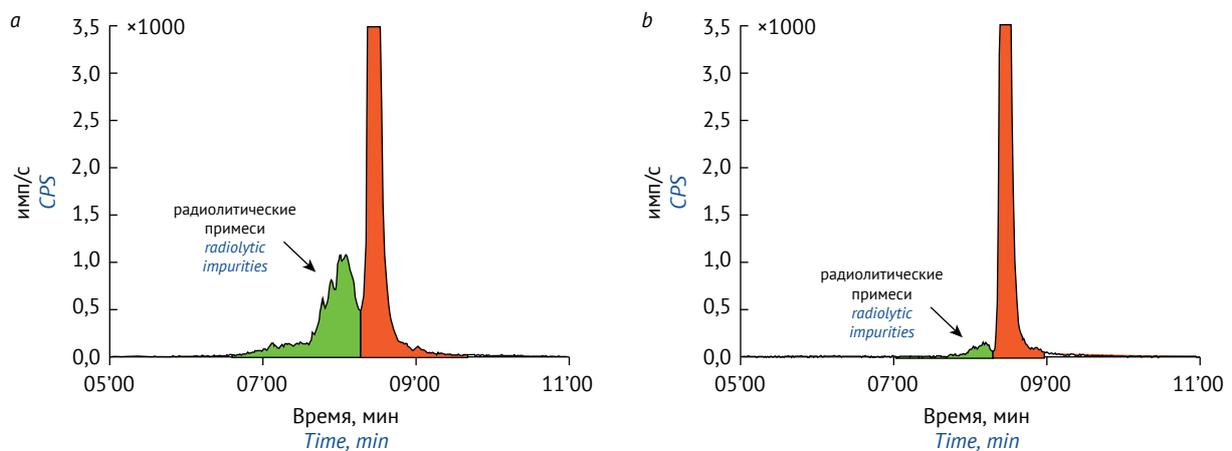
радикалов, которые, в свою очередь, атакуют векторную молекулу, изменяя ее структуру и свойства. В работе [56] был оценен эффект этанола как радиопротектора для РФЛП  $[^{68}\text{Ga}]\text{Ga-DOTATOC}$  и  $[^{68}\text{Ga}]\text{Ga-DOTATATE}$ . Показано, что препараты, приготовленные с использованием элюата генератора  $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$  1,85 Гбк (точное количество активности в синтезах авторы не указывают) без добавления радиопротектора, содержат  $5,87 \pm 1,08\%$  (150 синтезов) РХП, ассоциированных с протеканием реакций радиолитического распада (рис. 3). В то же время содержание РХП в аналогичных препаратах, но с добавлением этанола (до 5 об.%) составляет всего  $1,03 \pm 0,47\%$  (200 синтезов). В ходе исследований с использованием метода ВЭЖХ с масс-спектрометрическим детектированием [57] установлено, что одним из возможных продуктов радиолитического распада  $[^{68}\text{Ga}]\text{Ga-DOTATATE}$  является окисленная форма молекулы с двумя дополнительными гидроксильными группами у индольного кольца остатка триптофана:



Если учесть, что наличие триптофанового остатка характерно для всех хорошо известных

аналогов соматостатина, применяемых в составе РФЛП с  $^{68}\text{Ga}$  ( $[^{68}\text{Ga}]\text{Ga-DOTATATE/TOC/NOC}$ ), то справедливо допустить и наличие подобной примеси в этих препаратах, вызванной эффектами радиолитического распада. Указанная примесь является лишь одной из ряда возможных, которую удалось относительно достоверно идентифицировать (каких-либо данных по ее аффинности к рецепторам клеток-мишеней, а также по фармакокинетике в литературе нет).

Во время синтеза  $^{68}\text{Ga}$ -РФЛП возможно образование целого спектра различных специфических РХП, обусловленных радиолитической, термической и химической деградацией векторной молекулы. Ввиду сложности их выделения, идентификации и количественного определения на сегодняшний день практически нет достоверных исследований, позволяющих установить их влияние на фармакокинетику готового РФЛП и, соответственно, определить какие-либо допустимые пределы содержания. Фактически усилия исследователей направлены на то, чтобы минимизировать возможность образования примесей в процессе синтеза РФЛП. Выбор метода анализа для определения РХП конкретного РФЛП существенно влияет на полученный результат. Зачастую анализ РФЛП, выполненный каким-либо одним, даже фармакопейным методом может указывать на высокую РХЧ препарата и пригодность его для клинического применения, тогда как анализ более точным и правильно подобранным методом позволит установить, что реальная РХЧ препарата ниже допустимых пределов. В качестве примера можно привести результаты работы [57], в которой анализ РХЧ препарата



**Рис. 3.** ВЭЖХ-хроматограммы с детектированием по радиоактивности препаратов  $[^{68}\text{Ga}]\text{Ga-DOTATOC}$ , синтезированных без (а) и с добавлением этанола (б) (по Meisenheimer M. и соавт. [56], с изменениями)

**Fig. 3.** Radio-HPLC chromatograms of the  $[^{68}\text{Ga}]\text{Ga-DOTATOC}$  synthesised without (a) and with the addition of ethanol (b) (adapted from Meisenheimer M. et al. [56])

[<sup>68</sup>Ga]Ga-DOTATOC при радиолитизе был выполнен тремя различными методами.

Таким образом, определение РХЧ препаратов на основе <sup>68</sup>Ga становится весьма нетривиальной задачей, ставящей перед исследователем и изготовителем ряд химических, технических и нормативных сложностей и ограничений, а качество готового РФЛП полностью зависит от квалификации и компетенций персонала, задействованного как в синтезе, так и в анализе. В дополнение к указанным специфическим РХП, образование которых возможно в РФЛП на основе <sup>68</sup>Ga, стоит указать и потенциальные продукты взаимодействия радионуклида со вспомогательными веществами, используемыми в синтезе. Так, например, в работе [58] продемонстрирована возможность образования комплекса <sup>68</sup>Ga с буферным агентом NEPES (N-2-гидроксиэтилпиперазин-N'-2-этансульфоновая кислота), часто используемым в синтезе <sup>68</sup>Ga-РФЛП, что может снижать выход реакции синтеза РФЛП.

**Химические примеси в препаратах галлия-68 и лютеция-177.** Негативное влияние химических примесей на качество РФЛП уже отмечалось в предыдущих разделах. Для успешного проведения реакции синтеза любого меченого соединения нужен исходный раствор радионуклида исключительно высокой радионуклидной и радиохимической чистоты, с минимальным содержанием примесных металлов. Эти металлы, в том числе и атомы стабильных изотопов радионуклида, могут конкурировать с радионуклидом на стадии образования комплекса с конъюгатом «хелатор – векторная молекула», количество которого, как правило, составляет всего 10–20 мкг в диагностических РФЛП и порядка 100–200 мкг в терапевтических. Катионы Ga<sup>3+</sup>, Fe<sup>3+</sup> и некоторых редкоземельных элементов имеют во многом схожие химические свойства. Результаты систематического исследования закономерностей образования комплексов <sup>90</sup>Y, <sup>111</sup>In и <sup>177</sup>Lu с DOTATOC и DOTATATE были опубликованы W.A. Vreeman и соавт. в 2003 г. [59]. Было исследовано влияние примесей металлов, которые могут быть внесены в раствор радионуклида «без добавления носителя» в результате технологического процесса, а также образоваться в результате распада радионуклида, на РХЧ препаратов. С целью оптимизации условий синтеза препаратов на основе перечисленных радионуклидов предложена условная классификация примесей металлов: присутствие катионов Ag<sup>+</sup>, Hf<sup>4+</sup>, Hg<sup>2+</sup>, Sr<sup>2+</sup>, Zr<sup>4+</sup> в количестве до 10 мкМ не влияет на выход целевого

комплекса с РХЧ ≥ 90%; в присутствии Ga<sup>3+</sup> и Y<sup>3+</sup> в интервале концентраций от 1 до 10 мкМ количество РХП в препарате ≥ 10%; в присутствии катионов Cd<sup>2+</sup>, Co<sup>2+</sup>, Cu<sup>2+</sup>, In<sup>3+</sup>, Fe<sup>2+</sup>, Lu<sup>3+</sup>, Ni<sup>2+</sup>, Zn<sup>2+</sup> даже в количестве 1 мкМ количество РХП в препарате ≥ 10%, то есть препарат неудовлетворительного качества. Необходимость определения примесей металлов на таком уровне концентраций обусловила необходимость применения в контроле более чувствительных аналитических методов по сравнению с используемым ранее методом эмиссионного спектрального анализа. В настоящее время не представляется возможной аттестация исходных растворов радионуклидов для получения РФЛП без применения метода атомно-эмиссионной спектроскопии с индуктивно-связанной плазмой. В результате аналогичных исследований условий получения различных комплексов галлия-68 были предложены технологии и устройства (модули) для очистки и концентрирования как элюатов генератора <sup>68</sup>Ge/<sup>68</sup>Ga [54, 55], так и растворов [<sup>68</sup>Ga]GaCl<sub>3</sub>, получаемых на циклотроне [60], а также растворов других радионуклидов, применяемых в современной ядерной медицине.

### Заключение

Проведен сравнительный анализ причин и источников образования радионуклидных, радиохимических и химических примесей в РФЛП, различающихся как по назначению (радионуклидная диагностика, радионуклидная терапия), так и по химическим свойствам радионуклидов, входящих в их состав. Обсуждены возможные подходы и методы обнаружения и количественного определения перечисленных видов примесей. Показано, что основными критериями, обеспечивающими необходимый уровень безопасности и эффективности любого РФЛП, являются радионуклидная чистота (минимальное содержание радионуклидных примесей) и радиохимическая чистота (отсутствие или минимальное содержание радиохимических примесей), на которую оказывает влияние в том числе наличие химических примесей.

Однако до настоящего времени Государственная фармакопея Российской Федерации не содержит фармакопейных статей на РФЛП, и имеется только одна общая фармакопейная статья<sup>29</sup>, которая, безусловно, нуждается в обновлении или замене. Поэтому провести сравнительное исследование требований отечественной и зарубежной документации не представлялось возможным. Пришлось ограничиться только цитированием материалов других фармакопей. Вместе с тем

практически все перечисленные в обзоре РФЛП уже используются (пусть и с разной степенью широты) в России. При этом нормативная документация производителей РФЛП недоступна (да и не должна быть доступна) широкому кругу специалистов, работающих в различных сферах обращения РФЛП. Следовательно, предстоит большая работа в плане быстрой разработки и публикации необходимых документов, а также гармонизации отечественной фармакопеи с Фармакопеей Евразийского экономического союза (ЕАЭС) и Европейской фармакопеей. Проблема разработки и аттестации отечественных фармакопейных стандартных образцов для контроля качества РФЛП также не решена. Поэтому прямое копирование методов,

описанных в Европейской фармакопее, и дальнейшее их включение в Фармакопею ЕАЭС невозможно. Решение этих проблем необходимо для развития на новом уровне технологий российской ядерной медицины и обеспечения пациентов качественными и эффективными радиофармацевтическими лекарственными средствами в полном объеме.

Сведения и выводы, представленные в публикации, могут быть использованы в процессе профессиональной подготовки персонала, занятого или планирующего участие в исследованиях, производстве и других сферах обращения радиофармацевтических лекарственных препаратов.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Bornholdt MG, Woelfel KM, Fang P, Jacobson MS, Hung JC. Rapid ITLC system for determining the radiochemical purity of  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATATE. *J Nucl Med Technol.* 2018;46(3):285–7. <https://doi.org/10.2967/jnmt.117.200873>
- Zolle I., ed. *Technetium-99m pharmaceuticals: Preparation and quality control in nuclear medicine.* Berlin, Heidelberg, New York: Springer; 2007. <https://doi.org/10.1007/978-3-540-33990-8>
- Papagiannopoulou D. Technetium-99m radiochemistry for pharmaceutical applications. *J Labelled Comp Radiopharm.* 2017;60(11):502–20. <https://doi.org/10.1002/jlcr.3531>
- Hou X. Determination of radionuclidic impurities in  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  eluate from  $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$  generator for quality control. *J Radioanal Nucl Chem.* 2017;314:659–68. <https://doi.org/10.1007/s10967-017-5369-9>
- Hasan S, Prelas MA. Molybdenum-99 production pathways and the sorbents for  $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$  generator systems using (n,  $\gamma$ )  $^{99}\text{Mo}$ : a review. *SN Applied Sciences.* 2020;2:1782. <https://doi.org/10.1007/s42452-020-03524-1>
- Tsivadze AY, Filyanin AT, Filyanin OA, Avetisyan AE, Zikov MP, Kodina GE, et al. Radiochemical technology for production of preparations of technetium – 99m on extraction centrifugal semi-counter-current generator. *J Nucl Med Radiol Radiat Ther.* 2017;2:007. <https://doi.org/10.24966/NMRR-7419/100007>
- Vallabhajosula S, Killeen RP, Osborne JR. Altered biodistribution of radiopharmaceuticals: role of radiochemical/pharmaceutical purity, physiological, and pharmacologic factors. *Semin Nucl Med.* 2010;40(4):220–41. <https://doi.org/10.1053/j.semnuclmed.2010.02.004>
- Opportunities and approaches for supplying molybdenum-99 and associated medical isotopes to global markets.* Proceedings of a symposium. National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine. Washington (DC): The National Academies Press; 2018. <https://doi.org/10.17226/24909>
- Selivanova SV, Lavallée É, Senta H, Caouette L, Sader JA, van Lier EJ, et al. Radioisotopic purity of sodium pertechnetate  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  produced with a medium-energy cyclotron: implications for internal radiation dose, image quality, and release specifications. *J Nucl Med.* 2015;56(10):1600–8. <https://doi.org/10.2967/jnumed.115.156398>
- Selivanova SV, Lavallée É, Senta H, Caouette L, McEwan AJB, Guérin B, et al. Clinical trial with sodium  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -pertechnetate produced by a medium-energy cyclotron: biodistribution and safety assessment in patients with abnormal thyroid function. *J Nucl Med.* 2017;58(5):791–8. <https://doi.org/10.2967/jnumed.116.178509>
- Tymiński Z, Saganowski P, Kołakowska E, Listkowska A, Ziemek T, Cacko D, et al. Impurities in Tc-99m radiopharmaceutical solution obtained from Mo-100 in cyclotron. *Appl Radiat Isot.* 2018;134:85–8. <https://doi.org/10.1016/j.apradiso.2017.10.021>
- Andersson JD, Thomas B, Selivanova SV, Berthellette E, Wilson JS, McEwan AJB, et al. Robust high-yield  $\sim 1$  TBq production of cyclotron based sodium [ $^{99\text{m}}\text{Tc}$ ]pertechnetate. *Nucl Med Biol.* 2018;60:63–70. <https://doi.org/10.1016/j.nucmedbio.2018.02.003>
- Meléndez-Alafort L, Ferro-Flores G, De Nardo L, Bello M, Pausco M, Negri A, et al. Internal radiation dose assessment of radiopharmaceuticals prepared with cyclotron-produced  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ . *Med Phys.* 2019;46(3):1437–46. <https://doi.org/10.1002/mp.13393>
- Lepareur N, Lacœuille F, Bouvry C, Hindré F, Garcion E, Chérel M, et al. Rhenium-188 labeled radiopharmaceuticals: current clinical applications in oncology and promising perspectives. *Front Med (Lausanne).* 2019;6:132. <https://doi.org/10.3389/fmed.2019.00132>
- Цивадзе АЮ, Филянин АТ, Романовский ВН, Зыков МП, Кодина ГЕ, Малышева АО и др. Экстракционный центробежный генератор  $^{188}\text{Re}$  и радиофармпрепараты на его основе для радионуклидной терапии. *Радиохимия.* 2016;58(5):443–9.

<sup>29</sup> ОФС.1.11.0001.15 Радиофармацевтические лекарственные препараты. Государственная фармакопея Российской Федерации. XIV изд. Т. 2. М.; 2018.

- [Tsivadze AYu, Filyanin AT, Romanovskii VN, Zykov MP, Kodina GE, Malysheva AO, et al. Extraction centrifugal generator of  $^{188}\text{Re}$  and radiopharmaceuticals based on it for radionuclide therapy. *Radiochemistry*. 2016;58(5):513–20] <https://doi.org/10.1134/S1066362216050118>
16. Зверев АВ, Клементьева ОЕ, Жукова МВ, Краснопорова АС. Доклиническая оценка терапевтического потенциала радиофармацевтического лекарственного препарата на основе микросфер альбумина 5–10 мкм с рением-188. *РМЖ*. 2018;4(1):31–5. [Zverev AV, Klementyeva OE, Zhukova MV, Krasnoporova AS. Preclinical evaluation of the therapeutic potential of a radiopharmaceutical drug based on 5–10 micron albumin microspheres with rhenium-188. *RMJ*. 2018;4(1):31–5 (In Russ.)]
  17. Кодина ГЕ, Малышева АО, Клементьева ОЕ, Таратоненкова НА, Лянцева ЕА, Жукова МВ и др. «Синорен, $^{188}\text{Re}$ » – потенциальный радиофармацевтический лекарственный препарат для радиосиноэктоми. *Радиация и риск*. 2018;27(4):76–86. [Kodina GE, Malysheva AO, Klementyeva OE, Taratonenkova NA, Lyamtseva EA, Zhukova MV, et al. «Synoren, $^{188}\text{Re}$ » – a promising radiopharmaceutical for radiosynovectomy. *Radiatsiya i risk = Radiation and Risk*. 2018;27(4):76–86 (In Russ.)] <https://doi.org/10.21870/O131-3878-2018-27-4-76-86>
  18. Hammermaier A, Reich E, Biigl W. Chemical, radiochemical, and radionuclide purity of eluates from different commercial fission  $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$  generators. *Eur J Nucl Med*. 1986;12(1):41–6. <https://doi.org/10.1007/bf00638794>
  19. Brandau W, Hotze L-A, Meyer G-J. Radiochemie. In: Ball U, Schicha H, Biersack H-J, Knapp WH, Reiners Chr, Schober O, eds. *Nuklearmedizin*. Stuttgart: Georg Thieme; 1996. P. 79–113.
  20. Ullah H, Ahmad I, Khattak MR, Shah S, Ahmad S, Khan K, et al. Evaluation of radiochemical purities of routinely used radiopharmaceuticals: Three years' experience of a single institute. *Iran J Nucl Med*. 2019;27(1):19–25.
  21. Maioli C, Luciniani G, Strinchini A, Tagliabue L, Del Sole A. Quality control on radiochemical purity in Technetium-99m radiopharmaceuticals labelling: three years of experience on 2280 procedures. *Acta Biomed*. 2017;88(1):49–56.
  22. Mang'era K, Wong D, Douglas D, Franz K, Biru T. Evaluation of alternative rapid thin layer chromatography systems for quality control of technetium-99m radiopharmaceuticals. *Appl Radiat Isot*. 2014;86:57–62. <https://doi.org/10.1016/j.apradiso.2013.12.016>
  23. Ponto JA, Swanson DP, Freitas JE. Clinical manifestations of radiopharmaceutical formulation problems. In: Hladik WB III, Saha GB, Study KT, eds. *Essentials of nuclear medicine science*. Baltimore: Williams & Wilkins; 1987. P. 270–4.
  24. McCready VR. Radioiodine – the success story of nuclear medicine. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2017;44(2):179–82. <https://doi.org/10.1007/s00259-016-3548-5>
  25. Mishra A, Singh T. Estimation and verification of  $^{131}\text{I}$  yield from fission and irradiation of tellurium. *Appl Radiat Isot*. 2021;168:109535. <https://doi.org/10.1016/j.apradiso.2020.109535>
  26. Smart BE. Fluorine substituent effects (on bioactivity). *J of Fluorine Chem*. 2001;109(1):3–11. [https://doi.org/10.1016/S0022-1139\(01\)00375-X](https://doi.org/10.1016/S0022-1139(01)00375-X)
  27. Chiappiniello A, Iacco M, Rongoni A, Susta F, Sabatini P, Beneventi S, Tarducci R. Assessment of radionuclide impurities in [ $^{18}\text{F}$ ]fluoromethylcholine ( $^{18}\text{F}$ ]FMCH). *Phys Med*. 2020;78:150–5. <https://doi.org/10.1016/j.ejmp.2020.09.025>
  28. Siikanen J, Ohlsson T, Medema J, Van-Essen J, Sandell A. A niobium water target for routine production of [ $^{18}\text{F}$ ]Fluoride with a MC 17 cyclotron. *Appl Radiat Isot*. 2013;72:133–6. <https://doi.org/10.1016/j.apradiso.2012.10.011>
  29. Bowden L, Vintro LL, Mitchell PI, O'Donnell RG, Seymour AM, Duffy GJ. Radionuclide impurities in proton-irradiated [ $^{18}\text{O}$ ]H $_2$ O for the production of  $^{18}\text{F}$ : Activities and distribution in the [ $^{18}\text{F}$ ]FDG synthesis process. *Appl Radiat Isot*. 2009;67(2):248–55. <https://doi.org/10.1016/j.apradiso.2008.10.015>
  30. Metzger RL, Lasche GP, Eckerman KF, Leggett RW. Long-lived contaminants in cyclotron-produced radiopharmaceuticals: measurement and dosimetry. *J Radioanal Nucl Chem*. 2018;318(4):7–10. <https://doi.org/10.1007/s10967-018-5970-6>
  31. Dziel T, Tyminiński Z, Sobczyk K, Wałęcka-Mazur A, Kozanecki P. Radionuclidic purity tests in  $^{18}\text{F}$  radiopharmaceuticals production process. *Appl Radiat Isot*. 2016;109:242–6. <https://doi.org/10.1016/j.apradiso.2015.11.008>
  32. Savisto N, Bergman J, Aromaa J, Forsback S, Eskola O, Viljanen T. et al. Influence of transport line material on the molar activity of cyclotron produced [ $^{18}\text{F}$ ]fluoride. *Nucl Med Biol*. 2018;64–65:8–15. <https://doi.org/10.1016/j.nucmedbio.2018.06.004>
  33. Kozirowski J. A simple method for the quality control of [ $^{18}\text{F}$ ]FDG. *Appl Radiat Isot*. 2010;68(9):1740–2. <https://doi.org/10.1016/j.apradiso.2010.03.006>
  34. Kuntzsch M, Lamparter D, Brüggner N, Müller M, Kienzle GJ, Reischl G. Development and successful validation of simple and fast TLC spot tests for determination of Kryptofix 2.2.2 and tetrabutylammonium in  $^{18}\text{F}$ -labeled radiopharmaceuticals. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2014;7(5):621–33. <https://doi.org/10.3390/ph7050621>
  35. Antuganov D, Antuganova Y, Zykova T, Krasikova R. Use of capillary electrophoresis for the determination of impurities in preparations of fluorine-18 labelled PET radiopharmaceuticals. *J Pharm Biomed Anal*. 2019;173:68–74. <https://doi.org/10.1016/j.jpba.2019.05.016>
  36. Rösch F. and Riss P.J. The renaissance of the  $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$  radionuclide generator initiates new development in  $^{68}\text{Ga}$  radiofarmaceutical chemistry. *Curr Top Med Chem*. 2010;10(16):1633–68. <https://doi.org/10.2174/156802610793176738>
  37. Ambrosini V, Kunikowska J, Baudin E, Bodei L, Bouvier C, Capdevila J, et al. Consensus on molecular imaging and theranostics in neuroendocrine neoplasms. *Eur J Cancer*. 2021;146:56–73. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2021.01.008>

38. Lepareur N. Cold kit labeling: the future of  $^{68}\text{Ga}$  radiopharmaceuticals? *Front Med (Lausanne)*. 2022;9:812050. <https://doi.org/10.3389/fmed.2022.812050>
39. Velikyan I.  $^{68}\text{Ga}$ -based radiopharmaceuticals: Production and application relationship. *Molecules*. 2015;20(7):12913–43. <https://doi.org/10.3390/molecules200712913>
40. Velikyan I. Prospective of  $^{68}\text{Ga}$ -radiopharmaceutical development. *Theranostics*. 2014;4(1):47–80. <https://doi.org/10.7150/thno.7447>
41. Satpati D. Recent breakthrough in  $^{68}\text{Ga}$ -radiopharmaceuticals cold kits for convenient PET radiopharmacy. *Bioconjug Chem*. 2021;32(3):430–47. <https://doi.org/10.1021/ACS.BIOCONJCHEM.1C00010>
42. Kumar K. The current status of the production and supply of gallium-68. *Cancer Biother Radiopharm*. 2020;35(3):163–6. <https://doi.org/10.1089/cbr.2019.3301>
43. Tsionou MI, Knapp CE, Foley CA, Munteanu CR, Cakebread A, Imberti C, et al. Comparison of macrocyclic and acyclic chelators for gallium-68 radiolabelling. *RSC Adv*. 2017;7(78):49586–99. <https://doi.org/10.1039/C7RA09076E>
44. Spang P, Herrmann C, Roesch F. Bifunctional gallium-68 chelators: past, present, and future. *Semin Nucl Med*. 2016;46(5):373–94. <https://doi.org/10.1053/j.semnuclmed.2016.04.003>
45. Burke BP, Clemente GS, Archibald SJ. Recent advances in chelator design and labelling methodology for  $^{68}\text{Ga}$  radiopharmaceuticals. *J Label Compd Radiopharm*. 2014;57(4):239–43. <https://doi.org/10.1002/JLCR.3146>
46. Kubiček V, Havlíčková J, Kotek J, Tircsó G, Hermann P, Tóth E, et al. Gallium(III) complexes of DOTA and DOTA-Monoamide: Kinetic and thermodynamic studies. *Inorg Chem*. 2010;49(23):10960–9. <https://doi.org/10.1021/ic101378s>
47. Wood SA, Samson IM. The aqueous geochemistry of gallium, germanium, indium and scandium. *Ore Geol Rev*. 2006;28(1):57–102. <https://doi.org/10.1016/j.oregeorev.2003.06.002>
48. Bois F, Noirot C, Dietemann S, Mainta IC, Zilli T, Garibotto V, et al. [ $^{68}\text{Ga}$ ]Ga-PSMA-11 in prostate cancer: a comprehensive review. *Am J Nucl Med Mol Imaging*. 2020;10(6):349–74. PMID: 33329937
49. Hennrich U, Eder M. [ $^{68}\text{Ga}$ ]Ga-PSMA-11: the first FDA-approved  $^{68}\text{Ga}$ -radiopharmaceutical for PET imaging of prostate cancer. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2021;14(8):713. <https://doi.org/10.3390/PH14080713>
50. Eder M, Wängler B, Knackmuss S, LeGall F, Little M, Haberkorn U, et al. Tetrafluorophenolate of HBED-CC: a versatile conjugation agent for  $^{68}\text{Ga}$ -labeled small recombinant antibodies. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2008;35(10):1878–86. <https://doi.org/10.1007/S00259-008-0816-Z>
51. Schuhmacher J, Klivényi G, Hull WE, Matys R, Hauser H, Kalthoff H, et al. A bifunctional HBED-derivative for labeling of antibodies with  $^{67}\text{Ga}$ ,  $^{111}\text{In}$  and  $^{59}\text{Fe}$ . Comparative biodistribution with  $^{111}\text{In}$ -DPTA and  $^{131}\text{I}$ -labeled antibodies in mice bearing antibody internalizing and non-internalizing tumors. *Int J Radiat Appl Instrumentation Part B Nucl Med Biol*. 1992;19(8):809–24. [https://doi.org/10.1016/0883-2897\(92\)90167-W](https://doi.org/10.1016/0883-2897(92)90167-W)
52. Schuhmacher J, Klivényi G, Matys R, Stadler M, Regiert T, Hauser H, et al. Multistep tumor targeting in nude mice using bispecific antibodies and a gallium chelate suitable for immunoscintigraphy with positron emission tomography. *Cancer Res*. 1995;55(1):115–23. PMID: 7805020
53. Eder M, Neels O, Müller M, Eder M, Neels O, Müller M, et al. Novel preclinical and radiopharmaceutical aspects of [ $^{68}\text{Ga}$ ]Ga-PSMA-HBED-CC: a new PET tracer for imaging of prostate cancer. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2014;7(7):779–96. <https://doi.org/10.3390/ph7070779>
54. Zhernosekov KP, Filosofov DV, Baum RP, Aschoff P, Bihl H, Razbash AA, et al. Processing of generator-produced  $^{68}\text{Ga}$  for medical application. *J Nucl Med*. 2007;48(10):1741–8. <https://doi.org/10.2967/JNUMED.107.040378>
55. Mueller D, Klette I, Baum RP, Gottschaldt M, Schultz MK, Breeman WAP. Simplified NaCl based  $^{68}\text{Ga}$  concentration and labeling procedure for rapid synthesis of  $^{68}\text{Ga}$  radiopharmaceuticals in high radiochemical purity. *Bioconjug Chem*. 2012;23(8):1712–7. <https://doi.org/10.1021/bc300103t>
56. Meisenheimer M, Kürpig S, Essler M, Eppard E. Ethanol effects on  $^{68}\text{Ga}$ -radiolabelling efficacy and radiolysis in automated synthesis utilizing NaCl post-processing. *EJNMMI Radiopharm Chem*. 2019;4(1):1–10. <https://doi.org/10.1186/S41181-019-0076-1>
57. Mu L, Hesselmann R, Oezdemir U, Bertschi L, Blanc A, Dragic M, et al. Identification, characterization and suppression of side-products formed during the synthesis of high dose  $^{68}\text{Ga}$ -DOTA-TATE. *Appl Radiat Isot*. 2013;76:63–9. <https://doi.org/10.1016/j.apradiso.2012.07.022>
58. Martins AF, Prata MIM, Rodrigues SPJ, Geraldés CF, Riss PJ, et al. Spectroscopic, radiochemical, and theoretical studies of the  $\text{Ga}^{3+}$ -N-2-hydroxyethyl piperazine-N'-2-ethanesulfonic acid (HEPES buffer) system: Evidence for the formation of  $\text{Ga}^{3+}$ -HEPES complexes in  $^{68}\text{Ga}$  labeling reactions. *Contrast Media Mol Imaging*. 2013;8(3):265–73. <https://doi.org/10.1002/cmml.1517>
59. Breeman WA, De Jong M, Visser TJ, Erion JL, Krenning EP. Optimising conditions for radiolabelling of DOTA-peptides with  $^{90}\text{Y}$ ,  $^{111}\text{In}$  and  $^{177}\text{Lu}$  at high specific activities. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2003;30(6):917–20. <https://doi.org/10.1007/s00259-003-1142-0>
60. Jussing E, Milton S, Samén E, Moein MM, Bylund L, Axelsson R, et al. Clinically applicable cyclotron-produced Gallium-68 gives high-yield radiolabeling of DOTA-based tracers. *Biomolecules*. 2021;11(8):1118. <https://doi.org/10.3390/biom11081118>

**Вклад авторов.** Г.Е. Кодина – идея исследования, подбор и анализ литературы, ответственность за все аспекты работы и целостность всех частей статьи, редактирование и дополнение окончательного варианта статьи для публикации; А.О. Малышева – подбор и анализ литературы по разделу «Препараты технеция-99м и рения-188», участие в написании, оформлении и редактировании текста рукописи; А.А. Ларенков – подбор и анализ литературы по разделу «Препараты на основе галлия-68», участие в написании текста рукописи; А.Б. Брускин – подбор и анализ литературы по подразделам, касающимся препаратов на основе фтора-18, участие в написании текста рукописи.

**Благодарности.** Работа проведена в рамках выполнения государственного задания Федерального медико-биологического агентства России, регистрационный № НИОКТР 122031100212-9.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

**Authors' contributions.** Galina E. Kodina – elaboration of the study idea, selection and analysis of literature, supervision of all study aspects, responsibility for the integrity of the article, editing and supplementation of the final version of the article for publication; Anna O. Malysheva – selection and analysis of literature for the section on  $^{99m}\text{Tc}$  and  $^{188}\text{Re}$  radiopharmaceuticals, participation in writing, formatting and editing of the text of the manuscript; Anton A. Larenkov – selection and analysis of literature for the section on  $^{68}\text{Ga}$ -based radiopharmaceuticals, participation in writing of the text of the manuscript; Alexandr B. Bruskin – selection and analysis of literature for the section on  $^{18}\text{F}$ -based radiopharmaceuticals, participation in writing of the text of the manuscript.

**Acknowledgements.** The study was performed as part of the state assignment for the Federal Medical Biological Agency of Russia (R&D public accounting No. 122031100212-9).

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest requiring disclosure in this article.

#### ОБ АВТОРАХ / AUTHORS

**Кодина Галина Евгеньевна**, канд. хим. наук, доцент.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3415-4329>  
[gkodina@yandex.ru](mailto:gkodina@yandex.ru)

**Малышева Анна Олеговна.**  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9508-2840>  
[an-malysheva@yandex.ru](mailto:an-malysheva@yandex.ru)

**Ларенков Антон Алексеевич**, канд. хим. наук.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4810-4346>  
[anton.larenkov@gmail.com](mailto:anton.larenkov@gmail.com)

**Брускин Александр Борисович**, канд. хим. наук.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0563-9669>  
[raphar@mail.ru](mailto:raphar@mail.ru)

**Galina E. Kodina**, Dr. Sci. (Chem.), Assoc. Prof.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3415-4329>  
[gkodina@yandex.ru](mailto:gkodina@yandex.ru)

**Anna O. Malysheva.**  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9508-2840>  
[an-malysheva@yandex.ru](mailto:an-malysheva@yandex.ru)

**Anton A. Larenkov**, Dr. Sci. (Chem.).  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4810-4346>  
[anton.larenkov@gmail.com](mailto:anton.larenkov@gmail.com)

**Alexander B. Bruskin**, Cand. Sci. (Chem.).  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0563-9669>  
[raphar@mail.ru](mailto:raphar@mail.ru)

Статья поступила 24.06.2022  
После доработки 10.08.2022  
Принята к печати 31.08.2022

Article was received 24 June 2022  
Revised 10 August 2022  
Accepted for publication 31 August 2022