

ПРОИЗВОДСТВО РАДИОФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА ¹⁸F-ФТОРДЕЗОКСИГЛЮКОЗА

Д. И. Невзоров – инженер-радиохимик
 *И. А. Скрипачев – инженер-радиохимик
 М. Б. Долгушин – д.м.н., заведующий отделением
 А. А. Оджарова – к.м.н., старший научный сотрудник
 Н. В. Еремин – инженер-радиохимик

ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н. Н. Блохина» Минздрава России, Отделение позитронной эмиссионной томографии, научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной радиологии
 115478 Российская Федерация, г. Москва Каширское шоссе, 23

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:

- ¹⁸F-ФДГ
- ¹⁸F-фтордезоксиглюкоза
- синтез
- радиофармацевтический препарат
- РФП
- позитронная эмиссионная томография

РЕЗЮМЕ:

В работе рассмотрен современный коммерческий способ производства самого востребованного в онкологии радиофармацевтического диагностического лекарственного средства ¹⁸F-Фтордезоксиглюкозы (2-фтор, ¹⁸F-2-дезоксид-Д-глюкоза, ¹⁸F-ФДГ), представлены технологические стадии и операции синтеза, процедуры контроля качества, кратко описаны требования, предъявляемые к упаковке и маркировке данного радиофармацевтического препарата.

Для цитирования: Невзоров Д.И., Скрипачев И.А., Долгушин М.Б., Оджарова А.А., Еремин Н.В. «ПРОИЗВОДСТВО РАДИОФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА ¹⁸F-ФТОРДЕЗОКСИГЛЮКОЗА». Журнал «Диагностическая и интервенционная радиология». 2018;12(1);34–42.

PRODUCTION OF MEDICINAL PRODUCT RADIOPHARMACEUTICAL ¹⁸F-FLUORODEOXYGLUCOSE

Nevzorov D.I. – radiochemist
 *Skripachev I.A. – radiochemist
 Dolgushin M.B. – MD, PhD
 Odzharova A.A. – MD, PhD
 Eremin N.V. – radiochemist

N.N. Blokhin Cancer Research Center, Moscow, Russian Federation
 Positron emission tomography department, research institute of clinical and experimental radiology
 24, Kashirskoe shosse, Moscow, Russian Federation 115478

KEY-WORDS:

- ¹⁸F-FDG
- ¹⁸F-fluorodeoxyglucose
- synthesis
- radiopharmaceutical
- RPh
- positron emission tomography

ABSTRACT:

In the article considers modern commercial method of production is demanded used in oncology medical product radiopharmaceutical ¹⁸F-fluorodeoxyglucose (2-fluoro, ¹⁸F-2-deoxy-D-glucose, ¹⁸F-FDG), are presented the process steps and operation of synthesis, quality control procedures, briefly described the requirements for packaging and labeling of radiopharmaceutical.

Введение

2-фтор, ¹⁸F-2-дезоксид-Д-глюкоза (¹⁸F-ФДГ) является самым востребованным радиофармацевтическим препаратом (РФП) для позитронной эмиссионной томографии (ПЭТ) [1]. ПЭТ с ¹⁸F-ФДГ позволяет определять локализацию и распространенность опухолевого процесса, дифференцировать доброкачественные и

злокачественные опухоли. Помимо онкологии ¹⁸F-ФДГ получила широкое распространение в кардиологии (миокард, ишемическая болезнь сердца) [2-4] и неврологии (эпилепсия [5], паркинсонизм [6], черепно-мозговые травмы [7], цереброваскулярные заболевания, психические расстройства, деменции [8]).

*Адрес для корреспонденции (Correspondence to): Скрипачев Иван Александрович (I.A. Skripachev), i.skripachev@gmail.com

По статистике рост выявленных злокачественных новообразований в России за период с 2004 по 2014 гг. составил 21,1%, а всего в 2014 г. на учете состояло 3291035 больных раком [9]. Как следствие, растет потребность в ^{18}F -ФДГ и диагностических центрах ядерной медицины.

2-фтор, ^{18}F -2-дезоксид-Д-глюкоза является меченым аналогом Д-глюкозы, в котором одна гидроксильная группа при втором атоме углерода замещена на радиоактивный изотоп фтора-18. Ядерно-физические свойства фтора-18 (период полураспада 109,7 минуты, энергия позитронов 635 кэВ, средний пробег по тканям 0,3 мм) позволяют проводить длительные протоколы исследований с умеренной лучевой нагрузкой на пациента - около 7 мЗв на 10 мКи (370 МБк) введенной активности ^{18}F -ФДГ [10]. В тоже время относительно длительный период полураспада делает возможным доставку ^{18}F -ФДГ в центры, оборудованные позитронными эмиссионными томографами, но не имеющие собственного производства РФП.

^{18}F -ФДГ повторяет начальный участок метаболического пути глюкозы, проникая из сосудистого русла в межклеточное пространство, затем в клетки, где фосфорилируется гексокиназой. Продукт реакции – ^{18}F -ФДГ-6-фосфат, в отличие от фосфата глюкозы, не вступает в дальнейшие реакции и остается в клетках в течение всего времени ПЭТ-исследования, что позволяет оценить уровень его накопления в тканях.

Таким образом, аккумуляция РФП прямо пропорциональна эффективности функционирования белкового переносчика глюкозы и коррелирует с активностью гексокиназы II – фермента, реализующего обмен гидроксильной группы глюкозы на фосфатный комплекс АТФ (аденозинтрифосфат). Фосфорилированный метаболит ^{18}F -ФДГ теряет способность к транспорту через мембрану клетки, остается внутри клетки и не подвергается дальнейшему процессу гликолиза. Несмотря на это, в работе Kuwabara H. и Gjedde A. [11] было показано, что в некоторых клетках присутствуют фосфатазы, способные дефосфорилировать и ^{18}F -ФДГ-6-фосфат, тем самым, частично происходит экстрацеллюлярное «вымывание» препарата (например, в печени), но в течение времени ПЭТ-исследования этот процесс незначителен.

Известно, что в большинстве случаев при опухолевых процессах экспрессия белка-переносчика глюкозы GLUT1 через клеточную мембрану значительно усиливается, благодаря чему повышается поглощение ^{18}F -ФДГ, что и создает основу для выявления злокачественных опухолей с помощью ПЭТ. Более 50% от введенной активности ^{18}F -ФДГ выводится из организма с мочой в течение двух часов после инъекции [12].

Производство ^{18}F -ФДГ

Впервые синтез ^{18}F -ФДГ был осуществлен Т. Идо и А. Вульфом в 1977 году на химическом факультете Брукхейвенской национальной лаборатории (США)

[13]. Синтез проводили по реакции электрофильного присоединения газообразного фтора-18 (^{18}F -F₂) (рис. 1). Несмотря на относительно высокий нескорректированный радиохимический выход содержание ^{18}F -фтордезоксиманнозы (^{18}F -ФДМ), являющейся побочным продуктом реакции, было значительным (Прим.: Нескорректированный радиохимический выход-отношение активности полученного продукта (^{18}F -ФДГ) к активности радионуклида (^{18}F) пошедшего на синтез, без учета радиоактивного распада). В 1986 значительных результатов добились Хамахер К. и др., синтезировав ^{18}F -ФДГ по реакции нуклеофильного замещения трифлатной группы трифлата маннозы ионами фтора-18 с радиохимическим выходом около 50% [14]. Данный метод синтеза, претерпев ряд модификаций [15], применяется и сегодня.

Независимо от типа оборудования или методики синтеза, процесс производства ^{18}F -ФДГ включает такие стадии, как фторирование предшественника (нерадиоактивного исходного соединения для синтеза),

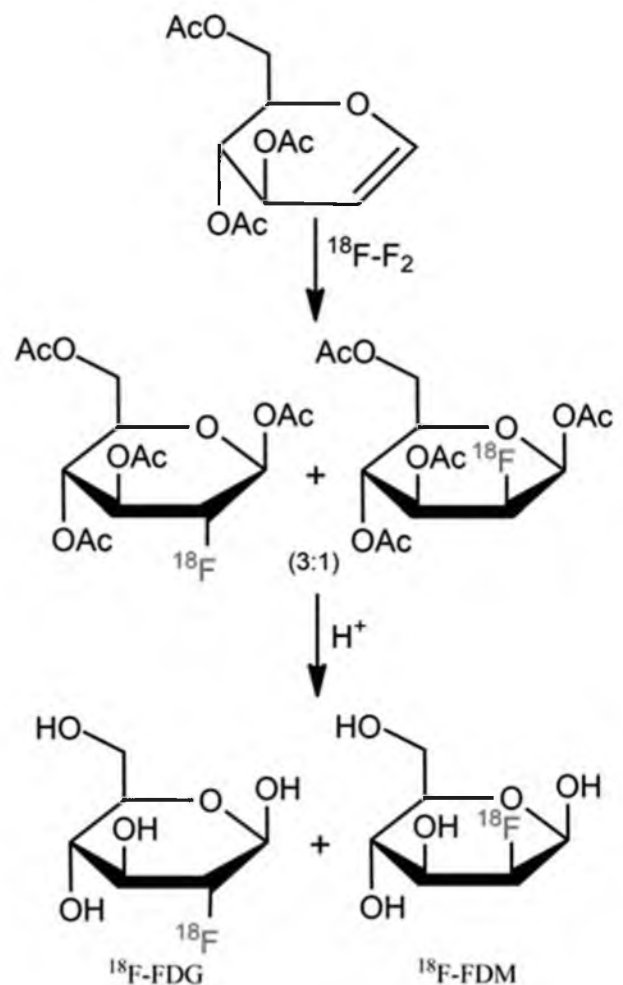


Рис. 1. Схема получения ^{18}F -ФДГ по реакции электрофильного присоединения.

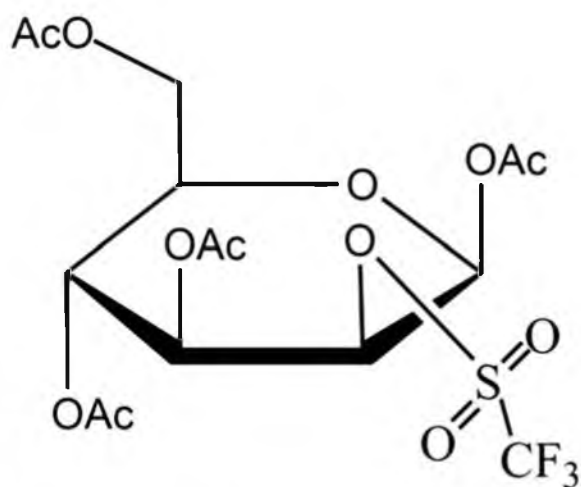


Рис. 2. Трифлат маннозы.



Рис. 3. Лаборатория синтеза ¹⁸F-ФДГ с установленным стационарным защитным оборудованием.

Таблица 1. Пределы максимальных концентраций частиц в воздухе рабочей зоны

Классы чистоты по GMP ЕС (ГОСТ Р 52249-2009)	Класс чистоты по ГОСТ ИСО 14644-1-2002	Пределы максимальных концентраций (частиц/1 м ³ воздуха) частиц размером равным и большим приведенного, мкм			
		оснащенное состояние		эксплуатируемое состояние	
		0,5	5	0,5	5
A	ИСО 4/8	3520	20	3520	20
B	ИСО 5/ИСО 7	3520	29	352000	2900
C	ИСО 7/ИСО 8	352000	2900	3520000	29000
D	ИСО 8/не определено	3520000	29000	не определено	не определено
Классы чистоты по GMP ЕС (ГОСТ Р 52249-2009)	Класс чистоты по ГОСТ ИСО 14644-1-2002	Пределы максимальных концентраций (частиц/1 м ³ воздуха) частиц размером равным и большим приведенного, мкм			
		оснащенное состояние		эксплуатируемое состояние	
		0,5	5	0,5	5
A	ИСО 4/8	3520	20	3520	20
B	ИСО 5/ИСО 7	3520	29	352000	2900
C	ИСО 7/ИСО 8	352000	2900	3520000	29000
D	ИСО 8/не определено	3520000	29000	не определено	не определено

Таблица 2. Предельные загрязнения микроорганизмами (бактериями) чистых помещений

Классы чистоты по GMP ЕС (ГОСТ Р 52249-2009)	Предельные значения загрязнения микроорганизмами			
	Воздух, КОЕ/м ³	Седиментация, чашка 90 мм, КОЕ/4 часа	Контактная пластина, диаметр 55 мм, ОЕ/пластина	Отпечаток перчатки, КОЕ/перчатка
A	< 1	< 1	< 1	< 1
B	10	5	5	5
C	100	50	25	–
D	200	100	50	–

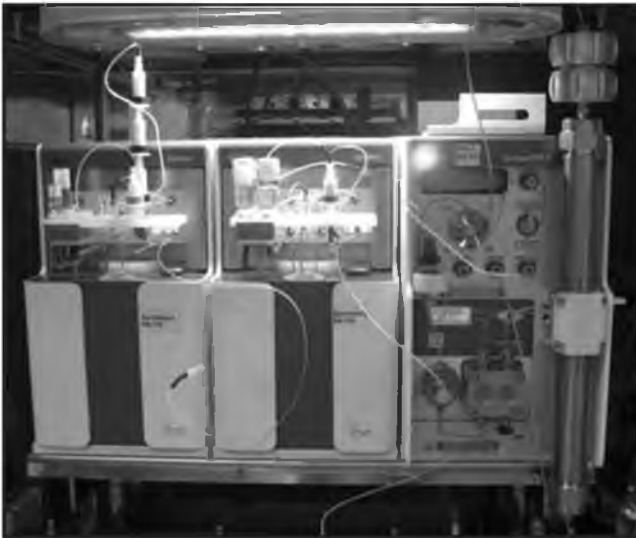


Рис. 4. Слева – кассетные модули синтеза IBA SYNTHERA V.2 и SYNTHERA HPLC, справа – бескассетный модуль синтеза GE TRACERLAB.



Рис. 5. Одноразовые кассеты для кассетных модулей синтеза. Слева – подготовленная к синтезу кассета (реагенты и картриджи установлены вручную), справа кассета заводской сборки, полностью готовая к синтезу.

щелочной или кислотный гидролиз, очистку синтезированной ^{18}F -ФДГ методом твердофазной экстракции, фасовку и контроль качества каждой произведенной

партии. В качестве предшественника традиционно применяют предложенный в работе Хамахером К. и др. [14] трифлат маннозы или 1,3,4,6-тетра-О-ацетил-2-О-трифторметансульфонил- β -D-маннопиранозу (структурная формула представлена на **рисунке 2**). Подготовку и синтез ^{18}F -ФДГ осуществляют в специально оборудованных помещениях (**рис. 3**), соответствующих ГОСТ Р ИСО 14644 «Национальный стандарт Российской Федерации. Чистые помещения и связанные с ними контролируемые среды». В чистых помещениях инсталлируют стационарное защитное оборудование (горячие камеры) со свинцовыми стенками, соответствующее требованиям радиационной безопасности [16-18].

Оборудование для синтеза – автоматизированные или полуавтоматизированные модули синтеза – устанавливают внутри горячих камер. Управление модулями синтеза осуществляется дистанционно с компьютера при помощи специального программного обеспечения. Требования к чистым помещениям и сопряженным рабочим поверхностям представлены в **таблицах 1 и 2**.

Модули синтеза подразделяются на кассетные и бескассетные (**рис. 4**), каждый тип исполнения имеет свои преимущества и недостатки. Кассетный модуль является полностью автоматизированной системой синтеза РФП, в которой все химические процессы осуществляются на одноразовой кассете. Одноразовая кассета представляет собой платформу, включающую установленные необходимые для осуществления синтеза реагенты и одноразовые колонки (картриджи), а также микрореактор – стеклянный сосуд объемом несколько миллилитров, в котором протекают химические реакции и процессы. Кассеты подразделяются на полностью готовые к синтезу и требующие подготовки (**рис. 5**).

К главным преимуществам кассетных модулей синтеза можно отнести возможность сертификации производства по GMP, минимальное время подготовки к синтезу, практически полное исключение влияния человеческого фактора и вероятности искажения протекающих процессов во время синтеза. Недостатком данных систем является зависимость от дорогостоящих одноразовых материалов, отсутствие мультифункциональности системы, делая их зачастую непригодными для экспериментальных и научных исследований. Бескассетные модули синтеза отличаются большей мультифункциональностью при отработке методики синтеза новых РФП, не требуют дорогостоящих кассет, но также имеют свои недостатки, такие как длительное время подготовки к синтезу, необходимость промывки системы, возможность попадания сторонних химических соединений, которые могут привести к загрязнению ^{18}F -ФДГ или искажению протекания химических процессов во время синтеза.

Подготовка к синтезу ^{18}F -ФДГ

Подготовка кассет к синтезу заключается в активации одноразовых колонок (картриджей, содержащих сорбенты) специальными активационными растворами (рис. 6), растворении предшественника в апротонном полярном растворителе, комплексации кассеты расфасованными реагентами и активированными одноразовыми колонками. Каждая подготовленная кассета проходит обязательное тестирование перед синтезом, необходимое для проверки исправности работы вакуумной системы, герметичности, контроля давления и температуры, работоспособности клапанов.

Подготовка бескассетного модуля синтеза начинается с промывки системы от оставшихся после предыдущего синтеза химических соединений и прочих загрязнителей. Осуществляется активация одноразовых колонок с последующей установкой на модуль синтеза. Загружается определенное количество реагентов, в том числе растворенного в растворителе предшественника с последующим запуском тестирования системы.

Наработка фтор-18 на циклотроне

Фтор-18 образуется в результате ядерной реакции при облучении протонами воды, обогащенной по стабильному изотопу кислорода-18 в мишенном устройстве циклотрона. В результате попадания протона в атом кислорода-18 происходит испускание нейтрона с образованием фтора-18, кратко эту реакцию можно представить в виде $^{18}\text{O}(p, n)^{18}\text{F}$.

Загрузка обогащенной воды в мишенное устройство циклотрона осуществляется дистанционно или вручную. После облучения протонами обогащенная вода, содержащая наработанные анионы фтора-18 ($^{18}\text{F}^-$), передается в лабораторию синтеза РФП. Передача наработанного фтора-18 до оборудования синтеза осуществляется выталкиванием из мишенного устрой-



Рис. 6. Одноразовые колонки и активационные растворы.

ства и продавливанием чистым газообразным гелием по специальным транспортировочным капиллярам. Транспортировочные капилляры для фтора-18 обычно обустраивают в специальных защитных каналах, проложенных со всех сторон свинцом, могут иметь горизонтальное и вертикальное исполнение. Защитные каналы прокладывают от бункера циклотрона до защитного оборудования лабораторий синтеза.

Фторирование предшественника

Радионуклид фтор-18 стабилизируется в обогащенной воде в форме фторид-анионов $^{18}\text{F}^-$, для выделения которых из обогащенной по кислороду-18 воды применяют анионообменные одноразовые колонки (картриджи), химически связывающие $^{18}\text{F}^-$. При пропускании $^{18}\text{F}^-$ в облученном мишенном веществе – обогащенной воде – через картридж, $^{18}\text{F}^-$ сорбируется, а обогащенная вода проходит в емкость для отходов. Для элюирования (смывки) $^{18}\text{F}^-$ с анионообменного картриджа используют межфазные катализаторы, как правило, это раствор криптофиса-2.2.2 (4,7,13,16,21,24-гексаокса-1,10-диазабицикло[8.8.8]гексакозан) в смеси ацетонитрил/вода, содержащий также ионы калия. Элюированный $^{18}\text{F}^-$ находится в виде комплекса $[\text{K}/\text{K}2.2.2]^+^{18}\text{F}^-$.

Фторирование предшественника осуществляется в безводном полярном апротонном растворителе (ацетонитрил или ДМСО), и наличие даже следового количества влаги негативно сказывается на процессе фторирования. Как следствие, возникает необходимость полного удаления влаги из микрореактора (сушки $^{18}\text{F}^-$). Самым эффективным способом удаления влаги является азеотропная сушка $^{18}\text{F}^-$ -микрореактор нагревают под вакуумом в токе сухого азота или гелия.

После азеотропной сушки в микрореактор подается предшественник, растворенный в безводном растворителе. Процесс фторирования, как отмечалось ранее, проходит по реакции нуклеофильного замещения

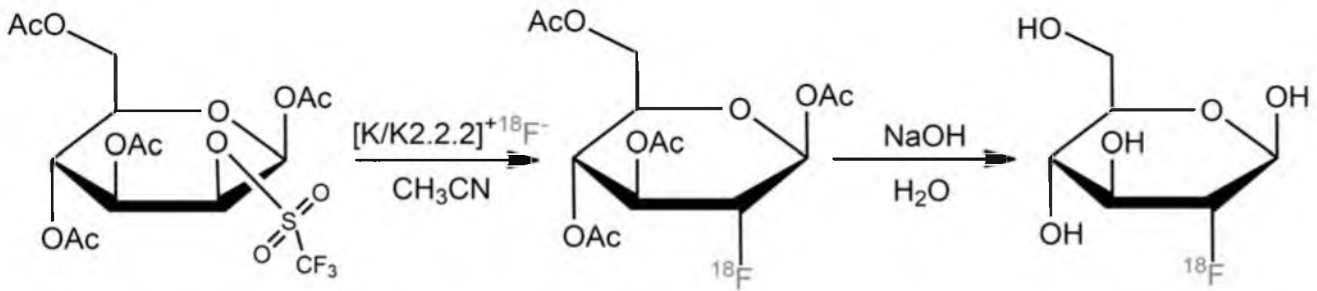


Рис. 7. Схема синтеза ^{18}F -ФДГ.



Рис. 8. Роботизированная система фасовки РФП Theodorico (COMECER, Италия).

трифлатной группы на ^{18}F - при нагревании выше 100°C на протяжении нескольких минут с образованием 2-фтор-, ^{18}F -1,3,4,6-тетра-О-ацетил-D-глюкозы [14].

Гидролиз

Для образования целевого продукта – ^{18}F -ФДГ – необходимо произвести снятие защитных ацетатных групп, для чего в микрореактор подается гидролизующий раствор (кислота или щелочь). Время гидролиза составляет несколько минут, температура зависит от концентрации гидроксида натрия. После гидролиза реакцию смесь, содержащую ^{18}F -ФДГ, охлаждают.

Химические процессы, происходящие во время фторирования и гидролиза, представлены на рисунке 7.

Очистка синтезированной ^{18}F -ФДГ

Синтезированная ^{18}F -ФДГ содержит большое количество примесей, для удаления которых применяют

метод твердофазной экстракции, заключающийся в пропускании продукта через каскад активированных одноразовых колонок. Каскад одноразовых колонок представляет собой последовательно соединенные колонки. Элюентом в большинстве случаев является вода для инъекций. Колонки для очистки содержат оксид алюминия, обращенофазные смолы, но некоторые технологии предусматривают применение и катионообменных смол [19].

Фасовка и упаковка ^{18}F -ФДГ

Очищенная ^{18}F -ФДГ передается с синтеза на фасовку по капиллярам, проложенным в защитных каналах. Современное оборудование для фасовки подразделяется на автоматизированное (рис. 8) и полуавтоматизированное с соответствующей защитой от ионизирующего излучения. Для фасовки применяются одноразовые стерильные и свободные от бактериальных эндотоксинов расходные материалы, такие как флаконы, шприцы, одноразовые трубки и иглы. Применение одноразовых материалов и современного оборудования позволяет добиться асептических условий внутри фасовочной камеры.

Для придания раствору ^{18}F -ФДГ изотоничности плазме крови и снижения его объемной активности производят его разбавление 0,9% раствором хлорида натрия. Из-за небольшого периода полураспада фтора-18 перед разбавлением необходимо учитывать временные затраты на транспортировку, загруженность ПЭТ-отделения согласно записи пациентов, тип первичной упаковки и особенности дозирующего индивидуальные дозы оборудования.

В качестве первичной упаковки используются одноразовые шприцы и стерильные, свободные от бактериальных эндотоксинов, флаконы, применяющиеся в основном для фасовки мультидоз (на нескольких пациентов). Перед заполнением первичной упаковки разбавленная ^{18}F -ФДГ подвергается фильтрующей стерилизации, также возможна термическая стерилизация при фасовке в стеклянные флаконы.

Первая фасовка наработанной партии ^{18}F -ФДГ передается в лабораторию контроля качества (КК). В зависимости от периодичности, установленной внутренней нормативной документацией, производится отдельная фасовка для бактериального посева, как правило, каж-



Рис. 9. Первичная (флаккон) и вторичная (защитный контейнер) упаковка.

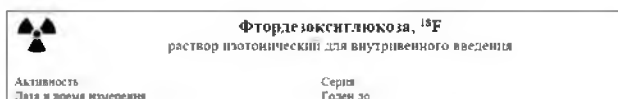


Рис. 10. Образец маркировки первичной упаковки.

дой десятой партии. Образец каждой партии помещают в архив арбитражных образцов. Тип упаковки зависит от потребителя – для внутренних нужд или дистрибуции. Первичную упаковку (флаккон или шприц) помещают во вторичную упаковку, представляющую собой защитный контейнер (рис. 9). При дистрибуции вторичную упаковку помещают в третичную – транспортировочные контейнеры.

Независимо от потребителя или назначения упаковки (контроль качества, архив или бактериальный посев), все типы упаковки подлежат обязательной маркировке согласно ОФС «Радиофармацевтические препараты». Первичная упаковка подлежит обязательной маркировке этикеткой, содержащей следующую информацию: знак радиационной опасности; название – «Фтордезоксиглюкоза, ^{18}F »; лекарственная форма – «Раствор для внутривенного введения»; активность на установленную дату и время, МБк; номер партии и срок годности. Образец макета первичной упаковки представлен на рисунке 10.

На этикетке вторичной и третичной упаковки наносят знак радиационной опасности; наименование производителя; название препарата – «Фтордезоксиглюкоза, ^{18}F »; международное непатентованное название – «Флудезоксиглюкоза [^{18}F]»; лекарственная форма – «Раствор для внутривенного введения»; состав – «В 1 мл содержится: Фтор-18 в форме 2-фтор, ^{18}F -2-дезоксид-Д-глюкоза, натрия хлорид 9 мг, вода для инъекций 1 мл»; стерильность – «Стерильно»; предназначение препарата – «Препарат предназначен для диагностики»; путь введения – «Вводится внутривенно»; активность на установленную дату и время, МБк; объемная активность, МБк/мл; общий объем, мл.



Рис. 11. Лаборатория контроля качества.

Контроль качества произведенной партии ^{18}F -ФДГ

Контроль качества произведенной партии осуществляется в лаборатории контроля качества (рис. 11) согласно требованиям внутренней нормативной документации, разработанной в соответствии с требованиями Государственной фармакопеи РФ. Произведенная партия ^{18}F -ФДГ контролируется по следующим параметрам:

- Внешний вид
- Радиохимическая чистота
- Радионуклидная чистота
- Химическая чистота
- Осмоляльность и кислотно-основное равновесие (рН)
- Стерильность и отсутствие бактериальных эндотоксинов.

Внешний вид оценивается в вытяжном защитном шкафу за защитным свинцовым стеклом. Визуально изотонический раствор ^{18}F -ФДГ должен быть прозрачным, бесцветным или светло-желтым.

Радиохимическая чистота – процентное соотношение химически связанного радионуклида (фтор-18) с основным веществом (^{18}F -ФДГ), к общей активности данного радионуклида в препарате. Радиохимическая чистота определяется методами высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) и тонкослойной хроматографии (ТСХ), с применением радиодетекторов.

Радионуклидная чистота. Для подтверждения подлинности радионуклидного состава измеряют период полураспада, который должен соответствовать периоду полураспада фтора-18. Помимо измерения периода полураспада, производят идентификацию радионуклидного состава методом гамма-спектрометрии – определение энергетического спектра γ -квантов (рис. 12).

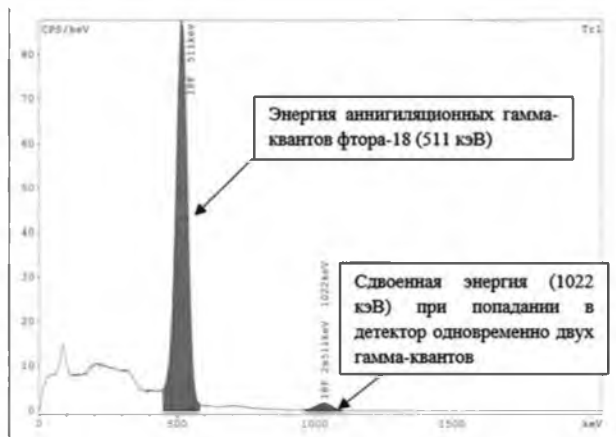


Рис. 12. Энергетический спектр γ -квантов фтора-18 (511 кэВ) и сдвоенной энергии (1022 кэВ) образца ^{18}F -ФДГ.

Химическая чистота определяется посредством газовой хроматографии, ВЭЖХ и спот-тестом, который необходим для определения содержания межфазного катализатора криптофикс-2.2.2, который может привести к судорогам и апноэ [20]. Газовая хроматография позволяет оценить количественное содержание остаточных растворителей в ^{18}F -ФДГ. Проведение процедур контроля качества занимает 15-20 мин (без проведения бактериального посева).

Оформление документации на произведенную партию

После выполнения всех процедур контроля качества оформляется паспорт на произведенную партию. Паспорт вместе с инструкцией по применению передается с упаковкой ^{18}F -ФДГ. Все операции и процессы при производстве ^{18}F -ФДГ подробно фиксируются в рабочей документации в соответствии с предъявляемыми СанПиН 2.6.1.3288-15 требованиями [18].

Заключение

Современный коммерческий синтез ^{18}F -ФДГ, основанный на реакции, предложенной Хамахером К. и др., включает в себя минимальное количество стадий и операций, позволяет существенно сократить время синтеза, а также увеличить радиохимический выход без потери качества ^{18}F -ФДГ.

Основными преимуществами кассетных модулей синтеза являются возможность сертификации производства в соответствии с требованиями GMP, минимальное время подготовки к синтезу, минимизация влияния человеческого фактора и вероятности искажения протекающих процессов во время синтеза. Недостатками данных систем является зависимость от дорогостоящих одноразовых материалов, отсутствие мультифункциональности системы.

Основными преимуществами бескассетных модулей синтеза являются большая мультифункциональность при отработке методик синтеза новых РФП, отсутствие зависимости от дорогостоящих кассет. К недостаткам бескассетных модулей можно отнести длительное время подготовки к синтезу, необходимость промывки системы, возможность попадания сторонних химических соединений.

Современное защитное оборудование (горячие камеры) для модулей синтеза позволяет существенно снизить лучевую нагрузку на персонал, проводить синтез РФП в рабочей зоне, относящейся по нормативам GMP ЕС к классу В.

Использование роботизированных систем фасовки позволяет производить разбавление и фасовку препарата в асептических условиях (класс А по GMP ЕС), использовать в качестве первичной упаковки шприцы и флаконы с заранее нанесенной маркировкой и производить наполнение с высокой степенью воспроизводимости при минимальной лучевой нагрузке на персонал. ■

Список литературы/References

1. Kam Leung. [^{18}F]Fluoro-2-deoxy-2-D-glucose in Molecular Imaging and Contrast Agent Database (MICAD). National Center for Biotechnology Information, NLM, NIH, Bethesda, MD. 2005.
2. Min-Fu Yang, Diwakar Jain, Zuo-Xiang He. ^{18}F -FDG Cardiac Studies for Identifying Ischemic Memory. *Curr Cardiovasc Imaging Rep.* 2012; Dec, 5:383-389.
3. Ghesani M., Depuey E. G., Rozanski A. Role of F-18 FDG positron emission tomography (PET) in the assessment of myocardial viability. *Echocardiography.* 2005 Feb; 22(2): 165-77.
4. Nose H., Otsuka H., Otomi Y. et al. Evaluation of normal physiologic left ventricular myocardial ^{18}F -FDG uptake at fasting state. European Congress of Radiology. 2012. Vienna, Austria. URL: http://postereng.netkey.at/esr/viewing/index.php?module=viewing_poster&doi=10.1594/ecr2012/C-1192 2012.
5. Dong Soo Lee, Sang Kun Lee, Myung Chul Lee. Functional Neuroimaging in Epilepsy: FDG PET and Ictal SPECT. *Korean Med Sci.* 2001; 16: 689-96.
6. Teune L. K., Bartels A. L., Leenders K. L. FDG-PET Imaging in Neurodegenerative Brain Diseases // Function-

al Brain Mapping and the Endeavor to Understand the Working Brain edited by Francesco Signorelli and Domenico Chirchiglia, 2013.

7. Sánchez-Catasъs C. A., V6llez Garcha D., Le Rivereend Morales E., Galvizu S6nchez R. Traumatic Brain Injury: Nuclear Medicine Neuroimaging .PET and SPECT in *Neurology*. 2014; 923-946.

8. Masangkay N., Basu S., Moghbel M. et al. Brain ¹⁸F-FDG-PET characteristics in patients with paraneoplastic neurological syndrome and its correlation with clinical and MRI findings. *Nucl Med Commun*. 2014 Oct; 35 (10): 1038-46.

9. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2012 г. Под ред. М.И. Давыдова, Е.М. Аксель. Москва, 2014; 226 с.

Statistika zlokachestvennyh novoobrazovanij v Rossii i stranah SNG v 2012 g. Pod redakciej M.I. Davydova, E.M. Aksel'. [Statistics of malignant neoplasms in Russia and CIS countries in 2012. Edited by M.I. Davydova, E.M. Axel.] Moskva, 2014. – 226 s [In Russ].

10. Jones S. C., Alavi A., Christman D. et al. The radiation dosimetry of 2 [F-18]fluoro-2-deoxy-D-glucose in man. *J Nucl Med*. 1982; 23, 613-617.

11. Kuwabara H., Gjedde A. Measurements of glucose phosphorylation with FDG and PET are not reduced by dephosphorylation of FDG-6-phosphate. *J Nucl Med*. 1991 Apr; 32(4): 692-8.

12. Data are from International Commission on Radiological Protection. Radiation Dose to Patients from Radiopharmaceuticals. St. Louis, MO. Elsevier; 2000:49. ICRP publication 80.

13. Ido T., Wan C. N., Fowler J. S. Fluorination with F₂: convenient synthesis of 2-deoxy-2-fluoro-d-glucose. *J Org Chem*. 1977; 42: 2341-2.

14. Hamacher K., Coenen H. H., Stucklin G. Efficient stereospecific synthesis of no-carrier-added 2-[¹⁸F]-

fluoro-2-deoxy-d-glucose using aminopolyether supported nucleophilic substitution. *J Nucl Med*. 1986; 27: 235-8.

15. Toorongian S. A., Mulholland G. K., Jewett D. M. et al. Routine production of 2-deoxy-2-[¹⁸F]fluoro-D-glucose by direct nucleophilic exchange on a quaternary 4-aminopyridinium resin. *Int J Rad Appl Instrum B*. 1990; 17 (3): 273-9.

16 Нормы радиационной безопасности (НРБ-99/2009). СП 2.6.1.2523-09.

Normy radiacionnoj bezopasnosti (NRB-99/2009). [Norms of radiation safety (NRB-99/2009).] SP 2.6.1.2523-09.[In Russ].

17. Основные санитарные правила обеспечения радиационной безопасности (ОСПОРБ-99/2010). СП 2.6.12612-10.

Osnovnye sanitarnye pravila obespecheniya radiacionnoj bezopasnosti (OSPORB-99/2010). [Basic sanitary rules for ensuring radiation safety (OSPORB-99/2010)]. SP 2.6.12612-10 [In Russ].

18. СанПиН 2.6.1.3288-15 «Гигиенические требования по обеспечению радиационной безопасности при подготовке и проведении позитронной эмиссионной томографии».

SanPiN 2.6.1.3288-15 «Gigienicheskie trebovaniya po obespecheniyu radiacionnoj bezopasnosti pri podgotovke i provedenii pozitronnoj ehmissionnoj tomografii». [Hygienic requirements for ensuring radiation safety in the preparation and conduct of positron emission tomography.] [In Russ].

19. N.A. Gomzina, D.A. Vasil'ev, R.N. Krasikova. Optimization of Automated Synthesis of 2-[¹⁸F]Fluoro-2-deoxy-D-glucose Involving Base Hydrolysis. *Radiochemistry*. 2002; 44 (4): 403-409.

20. Gopal B. Saha. Basics of PET Imaging: Physics, Chemistry and Regulations. – 3th ed. – New York: Springer International Publishing, 2016; 165.