

© ОЗЕРСКАЯ А. В., БЕЛУГИН К. В., БАДМАЕВ О. Н.

УДК 54.057

DOI: 10.20333/2500136-2021-2-84-86

## Использование протетических групп для синтеза адресных молекул радиофармацевтических лекарственных препаратов для позитронной эмиссионной томографии

А. В. Озерская<sup>1,2</sup>, К. В. Белугин<sup>2</sup>, О. Н. Бадмаев<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Национальный исследовательский Томский политехнический университет, Томск 634050, Российская Федерация

<sup>2</sup>Федеральный Сибирский научно-клинический центр Федерального медико-биологического агентства, Красноярск 660037, Российская Федерация

**Цель исследования.** В настоящее время ведутся интенсивные исследования по созданию новых методик синтеза радиофармацевтических лекарственных препаратов (РФЛП) меченных фтором-18. Целью данной работы является выбор эфиров ω-йодоалифатических кислот для возможности использования в синтезе РФЛП.

**Материал и методы.** Был разработан простой способ получения ω-йодоалифатических карбоновых кислот и сложных эфиров из коммерчески доступных циклических кетонов. Автоматический синтез 18F-фторпротетических групп и 18F-фторпептидных агентов успешно осуществляется с использованием новых исходных веществ и различных методов очистки с твердофазными картриджами.

**Результаты.** На основе этих соединений мы синтезировали 18F-фторпротетические группы. В дальнейшей работе планируется использовать различные 18F-фторпротетические группы для синтеза с различными пептидными агентами.

**Заключение.** Октреотид как аналог соматостатина, каркасные белки неиммуноглобулиновой природы (designed ankyrin repeat proteins) для целенаправленной визуализации опухолевых клеток, гиперэкспрессирующих Her-2/neu, и ингибитор специфического для простаты мембранного антигена являются значимыми пептидными агентами.

**Ключевые слова:** ПЭТ, радионуклид, фтор-18, РФЛП, автоматизированный синтез.

**Конфликт интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Для цитирования:** Озерская АВ, Белугин КВ, Бадмаев ОН. Использование протетических групп для синтеза адресных молекул радиофармацевтических лекарственных препаратов для позитронной эмиссионной томографии. *Сибирское медицинское обозрение*. 2021;(2):84-86. DOI: 10.20333/2500136-2021-2-84-86

## The use of prosthetic groups for synthesis of addressed RFLP molecules for positron emission tomography

A. V. Ozerskaya<sup>1,2</sup>, K. V. Belugin<sup>2</sup>, O. N. Badmaev<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Tomsk Polytechnic University, Tomsk 634050, Russian Federation

<sup>2</sup>Federal Siberian Scientific and Clinical Center of the Federal Medical and Biological Agency, Krasnoyarsk 660037, Russian Federation

**The aim of the research.** An intensive research is underway to create new methods for the synthesis of fluorine-18 labeled radiopharmaceuticals. The aim of this work is to select iodoaliphatic carboxylic acids and esters for radiopharmaceuticals labeling.

**Material and methods.** A simple way to obtain ω-iodoaliphatic carbonic acids and complex esters from commercially available cyclic ketones has been developed. Automatic synthesis of 18F-fluoroprostatic groups and 18F fluoride peptide agents is successfully carried out using new original materials and various purification methods with solid phase cartridges

**Results.** In further work, it is planned to use different 18F-fluoroprostatic groups for synthesis with various peptide agents.

**Conclusion.** Based on these compounds 18F-fluoroprostatic groups were synthesized. Octreotid as an analogue of somatostatin, the non-immunoglobulin-specific frame proteins (designed ankyrin repeat proteins) for targeted imaging of tumor cells hyperexpressing Her-2/neu, and prostate-specific membrane antigen (PSMA) inhibitor are significant peptide agents.

**Key words:** PET, radionuclide, fluoride-18, RFLP, automated synthesis.

**Conflict of interest.** The authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest associated with the publication of this article.

**Citation:** Ozerskaya AV, Belugin KV, Badmaev ON. The use of prosthetic groups for synthesis of addressed RFLP molecules for positron emission tomography. *Siberian Medical Review*. 2021; (2):84-86. DOI: 10.20333/2500136-2021-2-84-86

### Введение

Позитронная эмиссионная томография (ПЭТ) – бурно развивающаяся область современной ядерной медицины, предоставляющая возможность принципиально новой in-vivo диагностики на молекулярном

уровне. Диагностическими агентами в ПЭТ являются радиофармацевтические лекарственные препараты (РФЛП) на основе короткоживущих изотопов с позитронным типом распада. Производство РФЛП требует специальных автоматизированных технологий

**Радиохимический выход и радиохимическая чистота полученных  $\omega$ - $^{18}\text{F}$ -фторалифатических эфиров карбоновых кислот****Radiochemical yield and radiochemical purity of the obtained  $\omega$ - $^{18}\text{F}$ -fluoroaliphatic esters of carboxylic acids**

Исходный субстрат	Продукт	Радиохимический выход (изолированный, с учетом распада), %	Радиохимическая чистота, %
Метил 6-иод- 4,4-диметилгексаноат	Метил 6- $^{18}\text{F}$ фтор- 4,4-диметилгексаноат	38,0	98,3
Метил 6-иод- 4-пропилгексаноат	Метил 6- $^{18}\text{F}$ фтор- 4-пропилгексаноат	21,5	98,5
Метил 6-иод-4-третбутилгексаноат	Метил 6- $^{18}\text{F}$ фтор-4-третбутилгексаноат	20,5	97,8
Метил 5-иодпентаноат	Метил 5- $^{18}\text{F}$ фтор- пентаноат	54,1	98,5
Метил 6-иодгексаноат	Метил 6- $^{18}\text{F}$ фтор- гексаноат	65,2	98,4
Метил 7-иодгептаноат	Метил 7- $^{18}\text{F}$ фтор- гептаноат	19,7	98,7
Метил 8-иодоктаноат	Метил 8- $^{18}\text{F}$ фтор- октаноат	18,2	98,3

и является крайне дорогостоящим. Возможности метода ПЭТ сильно определяются количеством доступных РФЛП. Непосредственно выбор нужного РФЛП позволяет исследовать благодаря методу ПЭТ такие отличающиеся процессы, как транспорт веществ, метаболизм, экспрессию генов, лиганд-рецепторные взаимодействия, и т. д. Большое количество различных классов РФЛП делает ПЭТ достаточно универсальным инструментом нынешней молекулярной биологии и клинической медицины. По этой причине радиохимический синтез новых РФЛП и разработка эффективных методик синтеза уже существующих РФЛП на данный момент стала «лимитирующей стадией» совершенствования метода ПЭТ. Проблема разработки новых РФЛП нетривиальная задача, требующая совместной работы высококвалифицированных биохимиков, биологов, врачей, химиков-органиков, аналитиков и радиохимиков [1, 2]. Цель исследования – выбор эфиров  $\omega$ -йодалифатических кислот для возможности использования в синтезе РФЛП.

**Материал и методы**

Для возможности синтеза был разработан простой способ получения  $\omega$ -йодалифатических карбоновых кислот и сложных эфиров из коммерчески доступных циклических кетонов. На основе этих соединений синтезировали  $^{18}\text{F}$ -фторпростетические группы. Автоматический синтез  $^{18}\text{F}$ -фторпростетических групп и  $^{18}\text{F}$ -фторпептидных агентов успешно осуществляется с использованием новых исходных веществ и различных методов очистки с твердофазными картриджами [3, 4].

Изготовление РФЛП осуществлялось в радиохимической лаборатории Циклотронно-радиохимического комплекса, оснащенной радиозащитными боксами и автоматическими модулями синтеза.

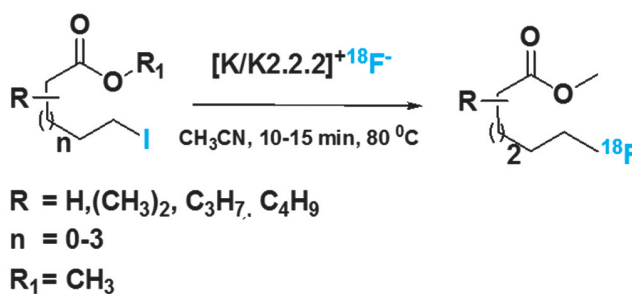


Рисунок. Схема радиофторирования  $\omega$ -йодалифатических эфиров карбоновых кислот.

Figure. Scheme of radiofluorination of  $\omega$ -iodaliphatic esters of carboxylic acids.

Наработка ультракороткоживущих позитрон-излучающих радионуклидов (УКЖР) предназначенных для синтеза РФЛП проводилась на циклотроне «Cyclone 18/9 ST» IBA.

**Результаты и обсуждение**

На примере ряда эфиров  $\omega$ -йодалифатических кислот мы рассмотрели радиофторирование с  $[\text{K}/\text{K}2.2.2]^{+18}\text{F}^-$  на модуле синтеза Synthra RNPlus, адаптированного под условия синтеза. Условия радиофторирования были смоделированы на примере ряда  $\omega$ -йодалифатических эфиров карбоновых кислот в безводном ацетонитриле с последующей очисткой на картридже Sep-Pac C18.

Радиофторирование  $\omega$ -йодалифатических эфиров карбоновых кислот проходит по общей схеме реакции, представленной на рисунке. В таблице приведены данные экспериментов.

**Заключение**

Современное развитие ядерной медицины характеризуется, прежде всего, разработкой уникальных новых радиофармпрепаратов, которые позволяют оценивать состояние различных органов и тканей

организма на клеточном уровне. Наиболее перспективным является создание пептидных препаратов, меток рецепторов, которые позволяют проводить исследования с высокой точностью. Нами по результатам исследований для возможности получения высокоселективных РФЛП на основе пептидов был выбран Метил 6-йодгексаноат.

### Литература / References

1. Красикова РН. Роботизированный синтез радиофармпрепаратов для позитронной эмиссионной томографии. *Радиохимия*. 1998; (40): 352-360. [Krasikova RN. Robotic synthesis of radiopharmaceuticals for positron emission tomography. *Radiochemistry*. 1998; (40): 352-360. (In Russian)]
2. Корсаков МВ. Руководство по ПЭТ радиохимии. СПб: Тега. 2002.180 с. [Korsakov MV. Guide to PET Radiochemistry. SPb: Teza. 2002.180 p. (In Russian)]
3. O'Malley C, Waxman B, Drosten S. Diagnosis imaging; nuclear medicine. Treatment: using radiopharmaceuticals. *AMIRSYS*. 2007;860.
4. De K, Behera A, Banerjee I, Sarkar B, Ganguly S, Misra M. Radiolabeled novel peptide for imaging somatostatin-receptor expressing tumor: synthesis and radiobiological evaluation. *The Journal of Radioanalytical and Nuclear Chemistry*. 2014; (301):847-861.

### Сведения об авторах

Озёрская Анастасия Витальевна, аспирант, начальник отдела контроля качества, Национальный исследовательский Томский политехнический университет; адрес: Российская Федерация, 634050, Томск, ул. Ленина, 30; Федеральный Сибирский научно-клинический центр Федерального медико-биологического агентства; адрес: Российская Федерация, 660037, г. Красноярск, ул. Коломенская, 26; тел.: +79632571657; e-mail: ozerskaya\_av@skc-fmba.ru

Белугин Кирилл Владимирович, радиохимик, Федеральный Сибирский научно-клинический центр Федерального медико-биологического агентства; адрес: Российская Федерация, 660037, г. Красноярск, ул. Коломенская, 26; тел.: +79632571657; e-mail: belugin\_kv@skc-fmba.ru

Бадмаев Олег Николаевич, радиохимик, Федеральный Сибирский научно-клинический центр Федерального медико-биологического агентства; адрес: Российская Федерация, 660037, г. Красноярск, ул. Коломенская, 26; тел.: +79632571657; e-mail: sayner1996@gmail.com

### Author information

Anastasia V. Ozerskaya, head of quality control department, Tomsk Polytechnic University; Address: 30, Lenin Str., Tomsk, Russian Federation, 634050; Federal Siberian Scientific and Clinical Center of the Federal Medical and Biological Agency; Address: 26, Kolomenskaya Str., Krasnoyarsk Russian Federation, 660037; Phone: +7(391)2743100, e-mail: ozerskaya\_av@skc-fmba.ru

Kirill V. Belugin, radiochemist, Federal Siberian Scientific and Clinical Center of the Federal Medical and Biological Agency; Address: 26, Kolomenskaya Str., Krasnoyarsk Russian Federation, 660037; Phone: +79138314969, e-mail: belugin\_kv@skc-fmba.ru

Oleg N. Badmaev, radiochemist, Federal Siberian Scientific and Clinical Center of the Federal Medical and Biological Agency; Address: 26, Kolomenskaya Str., Krasnoyarsk Russian Federation, 660037; Phone: +79235731093, e-mail: sayner1996@gmail.com

Дата поступления: 19.02.2021

Дата рецензирования: 19.03.2021

Принята к печати: 31.03.2021

Received 19 February 2021

Revision Received 19 March 2021

Accepted 31 March 2021