

*На правах рукописи*



**Садкин Владимир Леонидович**

**ПОЛУЧЕНИЕ МЕЧЕННОГО ТЕХНЕЦИЕМ-99М  
НАНОКОЛЛОИДА НА ОСНОВЕ ГАММА-ОКСИДА  
АЛЮМИНИЯ ДЛЯ МЕДИЦИНСКОЙ  
ДИАГНОСТИКИ**

05.17.02 – Технология редких, рассеянных и  
радиоактивных элементов

Автореферат  
диссертации на соискание ученой степени  
кандидата технических наук

Екатеринбург – 2014

Работа выполнена в Федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования «Национальный исследовательский Томский политехнический университет».

Научный руководитель: доктор технических наук, профессор  
**Скуридин Виктор Сергеевич**

Официальные оппоненты: **Бетенеков Николай Дмитриевич**  
доктор химических наук, профессор,  
ФГАОУ ВПО «Уральский федеральный университет имени первого Президента России Б.Н. Ельцина», профессор кафедры Радиохимии и Прикладной экологии;

**Кодина Галина Евгеньевна**  
кандидат химических наук, ФГБУ ГНЦ «Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна», заведующий кафедрой радиохимии и технологии радиофармацевтических препаратов

**Ведущая организация:** Обнинский институт атомной энергетики – филиал ФГАОУ ВПО «Национальный исследовательский ядерный университет «МИФИ», г. Обнинск

Защита состоится «18» декабря 2014 года в 15<sup>00</sup> ч на заседании диссертационного совета Д 212.285.09 на базе ФГАОУ ВПО «Уральский федеральный университет имени первого Президента России Б.Н. Ельцина» по адресу: 620002, г. Екатеринбург, ул. Мира, 19, ауд. И-420.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте ФГАОУ ВПО «Уральский федеральный университет имени первого Президента России Б.Н. Ельцина»: <http://dissovet.science.urfu.ru/news/>

Автореферат разослан «\_\_\_»\_\_\_\_\_ 2014 г.

Ученый секретарь

диссертационного совета



Ямщиков Леонид Федорович

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**Актуальность темы исследования.** В последние годы во всем мире отмечается значительное усиление интереса к использованию в медицине радиоактивных коллоидных наноматериалов. Они нашли применение для мечения аутолейкоцитов с целью диагностики воспалительных процессов, проведения лимфосцинтиграфии и выявления «сторожевых» лимфатических узлов (СЛУ) у онкологических больных. Наиболее оптимальным радионуклидом для проведения мечения наночастиц является короткоживущий технеций-99м ( $^{99m}\text{Tc}$ ), который на сегодняшний день используется для диагностики, практически, во всех областях медицины. Радиофармпрепараты (РФП) на его основе применяют более чем в 87 % всех радионуклидных исследований, проводимых в мире. Это, в первую очередь, обусловлено его ядерно-физическими характеристиками: относительно коротким периодом полураспада (6,02 ч) и энергией  $\gamma$ -излучения 0,1405 МэВ, обеспечивающих малую экспозиционную дозу и, вместе с тем, достаточную проникающую способность для проведения радиометрических измерений. Проведенные нами предварительные исследования, показали, что устойчивые коллоидные соединения могут быть получены путем проведения адсорбции восстановленного  $^{99m}\text{Tc}$  на гамма-оксиде алюминия. При этом величина адсорбции радионуклида на поверхности оксида превышает 93 %. Основными предпосылками для использования гамма-оксида  $\text{Al}_2\text{O}_3$  в качестве транспортирующего агента метки  $^{99m}\text{Tc}$  вместо часто используемых сульфидов рения и сурьмы является его более низкая токсичность в сочетании с хорошими адсорбционными свойствами, доступностью и низкой стоимостью. Проведенный анализ литературных данных показал, что до настоящего времени исследования, по получению меченного  $^{99m}\text{Tc}$  нанокolloида гамма-оксида  $\text{Al}_2\text{O}_3$  в мире не проводились, что и определило цель настоящей работы.

**Степень разработанности темы исследования.** Исследования, посвященные синтезу нанокolloидных препаратов для медицины, и их практическому применению проводились в различных странах. В России ведущей организацией, занимающейся разработкой и синтезом радиоактивных препаратов для медицинской диагностики, является ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА. На сегодняшний день этой проблемой активно занимается также ФГАОУ ВО НИ ТПУ, где были синтезированы меченные  $^{99m}\text{Tc}$  нанокolloидные препараты на основе модифицированных производных ДТПА и железо-углеродных частиц. Здесь же впервые была исследована возможность получения нанокolloида  $^{99m}\text{Tc} - \text{Al}_2\text{O}_3$ .

Представляемая работа выполнена по госбюджетной теме «Исследование физико-химических закономерностей введения метки технеция-99м в соединения на основе органических и неорганических матриц» (№ госрегистрации НИР 01201251361), а также при поддержке ФЦП «Научные и научно-педагогические кадры инновационной России на 2009–2013 годы» по теме «Разработка методов получения меченых технецием-99м нанокolloидов для медицинской диагностики» (№ госрегистрации НИР 01200960413). Совместно с Томским НИИ кардиологии были проведена работы в рамках ФЦП «Научные и научно-педагогические кадры инновационной России на 2009–2013 годы» по теме «Разработка методов получения новых нанокolloидных РФП и изучение их влияния на функциональную морфологию жизненно важных органов» (№ госрегистрации НИР 01201275909).

**Целью работы** является разработка метода получения радиофармацевтического препарата на основе меченного технецием-99м нанокolloида гамма-оксида алюминия.

### **Основные задачи исследований:**

1. Изучение влияния кислотной обработки гамма-оксида  $\text{Al}_2\text{O}_3$  на величину адсорбции пертехнетат-ионов –  $^{99\text{m}}\text{Tc}(\text{VII})$ .
2. Изучение закономерностей распределения  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  в системе водная фаза - оксид  $\text{Al}_2\text{O}_3$ .
3. Исследование процесса восстановления  $^{99\text{m}}\text{Tc}(\text{VII})$  в присутствии  $\text{Sn}(\text{II})$  и определение его оптимальной концентрации в реакционной смеси.
4. Изучение адсорбции на оксиде алюминия восстановленного  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  и влияния его общей активности на величину выхода меченого продукта.
5. Экспериментальное определение качественного и количественного состава реагентов для получения меченого  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  нанокolloида и отработка условий проведения синтеза.
6. Оценка основных свойств полученного наноразмерного препарата и проведение его предварительных испытаний на экспериментальных животных.
7. Разработка проекта Спецификации на наработку опытных партий радиофармпрепарата.

**Научная новизна** работы состоит в том, что в ней впервые:

- Исследовано влияние кислотной обработки гамма-оксида  $\text{Al}_2\text{O}_3$  на величину адсорбции  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  и показано, что максимум адсорбции достигается при значении рН реакционной смеси 2.
- Установлены закономерности поглощения  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  оксидом  $\text{Al}_2\text{O}_3$  в зависимости от массы оксида и соотношения объема препарата к массе оксида. Показано, что степень поглощения не зависит от общей активности радионуклида и снижается с увеличением объема препарата.
- Получена экспериментальная зависимость изменения содержания в препарате примеси  $^{99\text{m}}\text{Tc}(\text{VII})$  от концентрации восстанавливающего агента - олова (II) и определено его минимальное количество (0,0175 мг/мл) для достижения радиохимической чистоты препарата более 95 %.

- Разработаны состав реакционной смеси и методика получения устойчивого нанокolloида  $^{99m}\text{Tc-Al}_2\text{O}_3$  с размером частиц в пределах от 50 до 100 нм и радиохимическим выходом более 75 %.
- На экспериментальных животных доказана функциональная пригодность созданного препарата « $^{99m}\text{Tc-Al}_2\text{O}_3$ » для проведения диагностических исследований лимфосистемы.

**Теоретическая и практическая значимость.** Технология получения нанокolloидного препарата « $^{99m}\text{Tc-Al}_2\text{O}_3$ » и методики контроля его качества, созданные и апробированные в процессе выполнения диссертации, используются для наработки опытных партий препарата с целью проведения его доклинических испытаний в Томском НИИ онкологии. Результаты работы используются в учебно-педагогическом процессе по специальности «Медицинская физика» на кафедре Прикладной физики ФТИ ТПУ. Применение на практике полученных результатов подтверждается актами о внедрения.

**Методология и методы исследования.** Методологической основой диссертационного исследования послужили существующие в мире теоретические и экспериментальные наработки по созданию нанокolloидных препаратов для медицинской диагностики, а также методам контроля их качества и системного анализа результатов.

В работе применялись следующие экспериментальные методы исследований и методики: методики проведения радиометрических измерений, инструментальные и фильтрационные методы определения размеров меченных коллоидов, методики определения химических примесей, методы статистической обработки результатов. Экспериментальные исследования выполнены на сертифицированном научном оборудовании с использованием аттестованных методик в сертифицированных лабораториях.

### **Научные положения, выносимые на защиту:**

1. Результаты экспериментального изучения влияния кислотной обработки оксида  $\text{Al}_2\text{O}_3$  на величину адсорбции  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ .
2. Закономерности распределения  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  в системе раствор-оксид  $\text{Al}_2\text{O}_3$  в зависимости от объема раствора препарата, массы сорбента и активности радионуклида.
3. Результаты изучения процесса восстановления  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  в присутствии  $\text{Sn}$  (II) и адсорбции восстановленного радионуклида на наноразмерном порошке оксида алюминия.
4. Экспериментальные исследования по разработке состава реагентов и методики получения препарата « $^{99\text{m}}\text{Tc}-\text{Al}_2\text{O}_3$ ».
5. Результаты испытаний препарата на экспериментальных животных.
6. Проект Спецификации на наработку опытных партий и аналитический контроль качества нового радиофармацевтического препарата « $^{99\text{m}}\text{Tc}-\text{Al}_2\text{O}_3$ ».

**Личный вклад автора** в работы, выполненные в соавторстве и включенные в диссертацию, состоит в общей постановке задач, активном участии в проведении исследований, анализе и математической обработке полученных результатов, написании статей и докладов, а также внедрении результатов исследований в разработку нового отечественного РФП.

**Степень достоверности результатов.** Работа построена на известных и проверяемых закономерностях, согласуется с опубликованными экспериментальными данными, не противоречит современным научным представлениям о закономерностях физико-химических процессов. Все оценки и исследования проведены на современном сертифицированном аналитическом оборудовании с привлечением аттестованных методик.

**Апробация работы.** Основные положения диссертации доложены и обсуждены на 5-й международной научно-практической конференции

«Физико-технические проблемы атомной энергетики и промышленности» (Томск, 2010); Российской научно-технической конференции с международным участием «Актуальные проблемы радиохимии и радиоэкологии» (Екатеринбург, 2011); XII международном симпозиуме «Technetium and Rhenium – Science and Utilization» (Москва, 2011); Международной конференции «Nuclear science and its application» (Самарканд, Узбекистан, 2012); 14-й международной научной конференции «High-tech in chemical engineering-2012» (Тула, 2012); Международной конференции молодых ученых и специалистов «Current issues on the peaceful use of atomic energy» ( Алматы, Казахстан, 2012); I российской конференции по медицинской химии (Москва, 2013); IX международной конференции «Nuclear and radiation physics» (Алматы, Казахстан, 2013); XI международной научно-практической конференции «Медицинские и экологические эффекты ионизирующего излучения» (Северск – Томск, 2013).

**Участие в выставках и конкурсах:** Победитель Всероссийского конкурса «Инженер года 2012»; лауреат Конкурса научных достижений молодых ученых Томской области, 2013; лауреат и медалист Всероссийского конкурса «Сибирские Афины», 2013; обладатель стипендии Президента РФ для молодых ученых и аспирантов, осуществляющих перспективные научные исследования и разработки по приоритетным направлениям модернизации российской экономики 2012-2015; победитель Всероссийского конкурса «Лучший молодой ученый 2013 года».

**Публикации.** По материалам диссертации опубликовано 25 работ, из них 1 патент на изобретение, 7 – в рецензируемых научных журналах, включенных в перечень ВАК, тезисы 17 докладов и материалов международных и всероссийских научных конференций, имеется два акта о внедрении.

**Структура и объем диссертации.** Диссертация состоит из введения, четырех глав, заключения и списка литературы; содержит 110 страниц,



включая 27 рисунков, 13 таблиц, 110 библиографических ссылок и 1 приложение.

## ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

**Во введении** дана общая характеристика и анализ современного состояния проблемы, обоснована актуальность выполнения диссертационной работы, сформулированы цели и задачи исследований, новизна и практическая значимость работы.

**В первой главе** представлен аналитический обзор литературных данных, посвященный современному состоянию проблемы получения нанокolloидных материалов для медицинской диагностики, обосновываются цели и задачи исследования. Использование нанотехнологий для синтеза медицинских препаратов в настоящее время приобретает высшую степень актуальности. Предполагается, что развитие такого рода технологий позволит устранить или предотвратить повреждения на уровне макромолекул клетки, включая генетические, блокировать механизмы старения клеток, способствовать восстановлению тканей человеческого организма, излечению безнадежно больных людей. Их применение в перспективе позволит вывести на качественно новый уровень диагностику и лечение таких заболеваний, как рак, инсульт, атеросклероз и др. за счет локализации таких соединений в нужной области. Из анализа представленных литературных данных следует, что применяемые в медицине меченные радионуклидами нанокolloидные препараты, изготавливаются на основе соединений, образующих устойчивые гидрозоли. При этом большая часть таких препаратов, используемых в практической медицине, представляет собой простые неорганические комплексы  $^{99m}\text{Tc}$  с сульфидами рения и сурьмы, синтезируемых по достаточно сложным технологиям. В этой связи в диссертации изучается возможность получения устойчивого нанокolloидного соединения более простым способом - путем одностадийного проведения адсорбции на поверхности гамма-оксида алюминия восстановленного  $^{99m}\text{Tc}$ . Основными

предпосылками для использования оксида  $Al_2O_3$  в качестве транспортирующего агента метки  $^{99m}Tc$  является его более низкая токсичность, чем у сульфидов, в сочетании с его доступностью и низкой стоимостью. До настоящего времени исследования, по получению меченного  $^{99m}Tc$  нанокolloида гамма-оксида  $Al_2O_3$  в мире не проводились. Для его создания в виде готового радиофармпрепарата необходимо определить условия проведения устойчивой адсорбции  $^{99m}Tc$  на гамма-оксиде  $Al_2O_3$ . Подобрать качественный и количественный состав реагентов для получения меченого коллоида с размерами частиц в пределах 20-100 нм. Сделать оценку его основных свойств, радиохимической чистоты и технологического выхода. Провести испытания препарата на экспериментальных животных. Все сказанное и определило цели и задачи настоящей работы.

**Во второй главе** диссертации приводится характеристика материалов и основного оборудования, используемых при проведении исследований. Рассмотрены методы приготовления суспензии из наноразмерного порошка гамма-оксида  $Al_2O_3$ . Представлены методики подготовки хроматографического оксида  $Al_2O_3$  к проведению адсорбции  $^{99m}Tc$ , а также методики определения размера меченных  $^{99m}Tc$  коллоидных частиц путем фильтрации через фильтры с различным диаметром пор (50-200 нм) и методом спектроскопии кросс-корреляции фотонов (PCCS). Приведены методики радиометрических измерений объемной активности и радиохимической чистоты получаемого препарата. Рассмотрены методы определения химических примесей основных компонентов смеси. Сделан обзор методов статистической обработки результатов экспериментов.

**В третьей главе** диссертации проведены модельные эксперименты по изучению адсорбции пертехнетат-ионов  $^{99m}TcO_4^-$  на нейтральном оксиде алюминия (активированный для колоночной хроматографии 0,063-0,200 мм, «Merck»), обработанным различным количеством соляной кислоты.

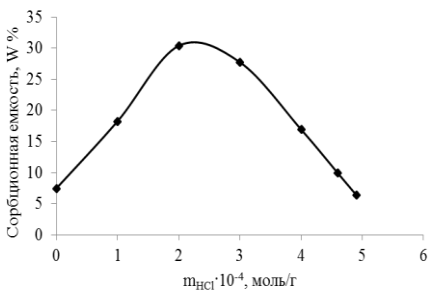


Рисунок 1 - Зависимость изменения сорбционной емкости оксида алюминия от массы поглощенной кис-

проведены исследования по определению коэффициентов распределения  $^{99m}Tc$  между водной фазой и оксидом алюминия, а также изменения величины удельной адсорбции  $^{99m}Tc$  в зависимости от его активности в растворе. Для проведения экспериментов к точным навескам оксида алюминия (~ 1 г) добавляли элюат  $^{99m}Tc$  объемом 5 мл с различной активностью радионуклида. Предварительно из этих элюатов отбирались пробы для измерения их исходных активностей ( $A_{исх}$ ). После проведения адсорбции (интенсивного перемешивания смесей и осаждения оксидов) вновь производился отбор проб из растворов над осадками ( $A_i$ ).

По полученным данным были проведены расчеты удельной адсорбции  $^{99m}Tc$  и степени его поглощения оксидом с последующим построением соответствующих зависимостей этих величин от  $A_{исх}$  (рисунки 2 и 3).

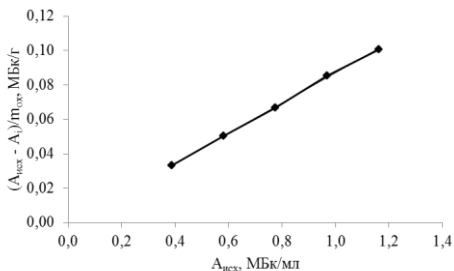


Рисунок 2 - Изменение удельной активности адсорбированного на оксиде алюминия  $^{99m}Tc$  в зависимости от исходной активности препарата

Соответствующая зависимость приведена на рисунке 1. Из нее следует, что максимум адсорбции радионуклида наблюдается при обработке оксида кислотой в количестве  $2 \cdot 10^{-4}$  моль/г, что соответствует значению рН раствора над осадком 2.

Кроме того были

Из зависимости рисунка 2 следует, что величина удельной адсорбции радионуклида ( $(A_{исх} - A_i)/m_{окс}$ ) возрастает пропорционально увеличению его активности в растворе без насыщения в пределах изменения объемной активности от 0,04 до

0,112 МБк/мл. При этом степень поглощения  $^{99m}\text{Tc}$  оксидом  $(A_{\text{исх}}-A_i)/A_{\text{исх}}m_{\text{ок}}$  не зависит от его исходной активности (рисунок 3) и составляет в среднем 8,65 % для соотношения объема раствора к массе оксида  $V/m_{\text{ок}}=5$  при среднем значении коэффициента распределения  $K_p=0,471$ .

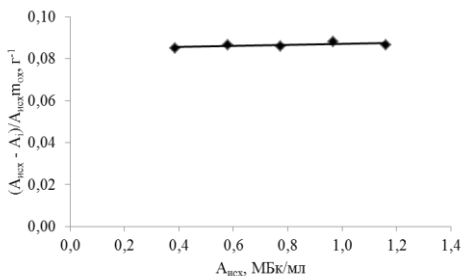


Рисунок 3 - Изменение степени поглощения оксидом алюминия  $^{99m}\text{Tc}$  в зависимости от общей активности радионуклида в растворе

алюминия при всех прочих условиях не превышает 30 % от введенной активности, что недостаточно. В этой связи было проведено исследование по изучению адсорбции на оксиде алюминия ионов восстановленного технеция- $^{99m}\text{Tc}$ . В качестве восстанавливающего агента использовалось  $\text{Sn(II)}$  в виде  $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ . На первом этапе была определена его оптимальная концентрация

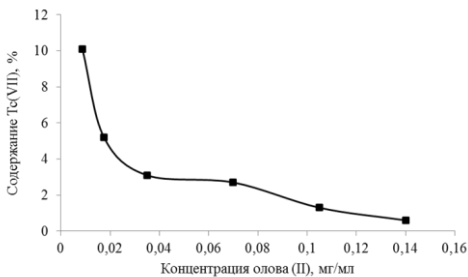
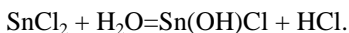


Рисунок 4 - Изменение содержания  $^{99m}\text{Tc(VII)}$  в зависимости от концентрации олова (II)

Полученный результат и сделанный на этом основании вывод представляет большой практический интерес, поскольку масса коллоида в меченном диагностическом препарате должна быть по возможности минимальной. Вместе с тем, эксперименты, проведенные с  $^{99m}\text{Tc(VII)}$  показали, что величина его адсорбции на оксиде алюминия при всех прочих условиях не превышает 30 % от введенной активности, что недостаточно. В этой связи было проведено исследование по изучению адсорбции на оксиде алюминия ионов восстановленного технеция- $^{99m}\text{Tc}$ . В качестве восстанавливающего агента использовалось  $\text{Sn(II)}$  в виде  $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ . На первом этапе была определена его оптимальная концентрация в реакционной смеси, при которой достигается практически полное восстановление радионуклида. Полученная экспериментальная зависимость изменения содержания в растворе невосстановленного  $^{99m}\text{Tc(VII)}$  от концентрации  $\text{Sn(II)}$  приведена на рисунке 4.

Из нее следует, что для практически полного восстановления  $^{99m}\text{Tc}$  в заданном объеме препарата концентрация Sn (II) должна быть не менее 0,0175 мг/мл. Введение в РФП более высокого количества Sn (II) не целесообразно, так как это может привести к параллельному образованию крупноразмерного коллоида, например, за счет гидролиза избытка  $\text{SnCl}_2$ , протекающего по уравнению:



Последующее изучение процесса адсорбции восстановленного  $^{99m}\text{Tc}$  на нанопорошке гамма-оксида  $\text{Al}_2\text{O}_3$  было проведено с учетом всех результатов, полученных на хроматографическом оксиде. Одновременно исследовалось влияние на размер частиц получаемого меченого нанокolloида и радиохимическую чистоту препарата температурного режима и продолжительности инкубации реакционной смеси. В результате были определены условия проведения синтеза, при которых образуется нанокolloид  $^{99m}\text{Tc}-\text{Al}_2\text{O}_3$  с требуемым размером частиц до 100 нм, и методом тонкослойной хроматографии сделана оценка радиохимического выхода меченого продукта.

**Четвертая глава** диссертации посвящена разработке состава реагентов для получения нанокolloидного РФП « $^{99m}\text{Tc}-\text{Al}_2\text{O}_3$ », выбору общей схемы и условий проведения его синтеза.

Для инициирования хемосорбции  $^{99m}\text{Tc}$  на поверхности оксида алюминия и получения устойчивого меченого соединения в реакционную смесь вводили добавки аскорбиновой кислоты и пиррофосфата натрия. Введение в состав смеси аскорбиновой кислоты было предпринято с целью стабилизации восстановленного  $^{99m}\text{Tc}(\text{IV})$ , а также с целью снижения размеров первичного комплекса  $^{99m}\text{Tc}$  с оловом за счет возможности «параллельного» образования комплекса  $^{99m}\text{Tc}$  с аскорбиновой кислотой, не дающего коллоида в растворе. Стабилизирующими свойствами обладает и пиррофосфат, но, как показала экспериментальная проверка, его введение в

реакционную смесь не привело к улучшению качества меченного  $^{99m}\text{Tc}$  нанокolloида, как с точки зрения снижения размеров его частиц, так и повышения РХЧ продукта.

Для получения опытных образцов меченных  $^{99m}\text{Tc}$  нанокolloидов с заданными размерами была выбрана следующая общая схема:

1. Подготовка суспензии нанокolloида, включая ее предварительную фильтрацию через фильтр 220 нм;
2. Введение в раствор элюата  $^{99m}\text{Tc}$  (РФП);
3. Добавление к полученной смеси стабилизирующих и других добавок (аскорбиновая кислота, пирофосфат натрия, желатин);
4. Введение в смесь Sn (II) в количестве не менее 0,0175 мг/мл;
5. Проведение синтеза при нагревании смеси в пределах 70-80 °С;
6. Выделение фильтрацией фракции с размером частиц менее 100 нм;
7. Определение радиохимического выхода и РХЧ продукта.

В соответствии с этой схемой во флакон с 2 мл коллоида оксида  $\text{Al}_2\text{O}_3$  вводили 2 мл элюата  $^{99m}\text{Tc}$ , затем из расчета на 1 мл смеси 0,25 мг аскорбиновой кислоты (100 мкл раствора с концентрацией 10 мг/мл) и после перемешивания 0,0175 мг Sn(II) (10 мкл раствора с концентрацией 7мг /мл). Затем закупоренный флакон инкубировали на водяной бане при 70-80 °С в течение 30 мин. После охлаждения смеси в ультразвуковой ванне до комнатной температуры раствор последовательно фильтровали через фильтры с диаметром пор 220, 100 нм. Параллельно отбирали пробы для измерения активностей и хроматографирования исходных и отфильтрованных растворов.

В результате экспериментальных исследований было установлено, что при введении в реакционную смесь аскорбиновой кислоты радиохимическая чистота фильтрата 100 нм составляет более 95 %. Это достаточно хороший показатель, сопоставимый с РХЧ аналогичных коммерческих препаратов

$^{99m}\text{Tc}$ , изготавливаемых на основе лиофилизатов путем их прямого смешивания с элюатом из генератора технеция-99м.

Испытания препарата были проведены в Томском НИИ онкологии на экспериментальных животных (крысах линии Вистар). На рисунке 5 представлена гамма-сцинтиграммы крысы, полученные после подкожного введения нанокolloида в нижнюю конечность животного.

В результате проведенных испытаний было установлено, что препарат после введения остается в точке инъекции в течение 1 ч без заметного накопления  $^{99m}\text{Tc}$  в крови животных, что свидетельствует о прочной

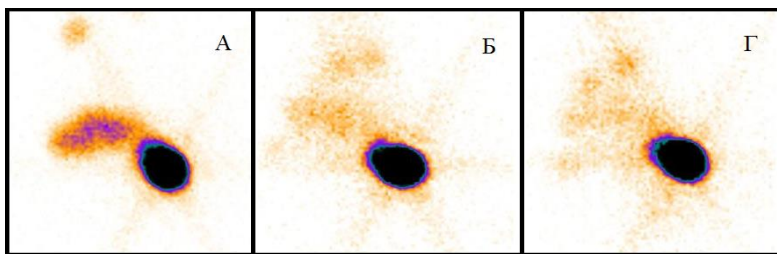


Рисунок 5 - Распределение препарата в организме крысы при введении препарата:  $[\text{Al}_2\text{O}_3 + ^{99m}\text{Tc} + \text{AK} + \text{Sn (II)}]$ : А) Сразу после введения препарата;

Б) Через 30 минут после введения препарата; Г) Через 60 минут после введения препарата

фиксации радионуклида на поверхности нанокolloида. Наряду с этим положительным моментом было отмечено отсутствие накопления препарата и в лимфатических узлах. В этой связи было высказано предположение, что возможной причиной такого эффекта является укрупнение размеров нанокolloида за счет его коагуляции при взаимодействии с кровью. Однако проведенная экспериментальная проверка показала, что вопреки ожиданиям, «связывания» нанокolloида плазмой не происходит и даже наоборот, выход фракции с размером частиц 100 нм увеличился почти в 2 раза (42 %) по сравнению с экспериментом без добавления плазмы. Отсюда был сделан вывод, что нанокolloид, хотя и имеет требуемые размеры частиц (менее 100 нм), но по лимфатической

системе двигается с недостаточной скоростью. Поэтому была исследована возможность его перемещения за счет введения в состав препарата желатина, который, как известно, представляет собой биополимер с длиной молекулы порядка 2850 Å при диаметре 14 Å и средний размер межмолекулярных пустот в структуре до 80-90 Å. Такая наноструктурная организация матричной системы обеспечивает довольно однородное распределение иммобилизованного вещества при хорошей стерической доступности молекул для осуществления различных химических и биологических процессов.

С учетом сказанного, была приготовлена смесь, в состав которой, в отличие от предыдущих смесей, было введено 10 мг желатина в объеме 100 мкл. После нагревания смеси на водяной бане (70-80°C) в течение 30 мин и ее охлаждения до комнатной температуры в ультразвуковой ванне также провели фильтрацию полученного продукта через фильтры с диаметром пор 220 и 100 нм. В результате было установлено, что в присутствии желатина количество частиц с размером менее 100 нм возрастает по сравнению с другими исследованными составами до 76 %. Дополнительно было проведено определение размеров частиц на анализаторе частиц Nanophox. Было установлено, что средний размер частиц составляет 84 нм (рисунок б).

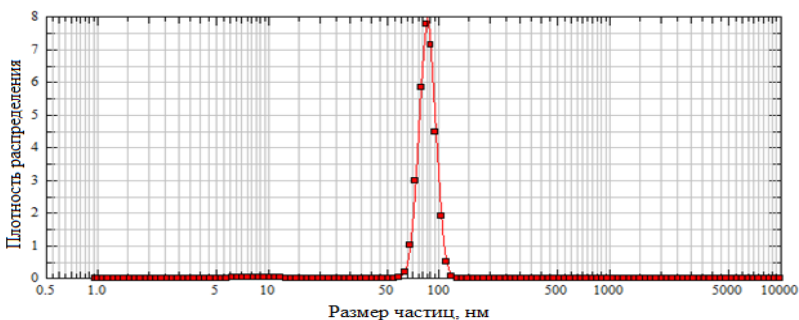


Рисунок б - Распределение частиц от их размера



Для предварительной оценки поведения продукта с желатином в биологической среде 2 мл приготовленного препарата, как и в предыдущем случае, смешали с 2 мл плазмы крови человека. При этом РХЧ смеси возросла до 99 %, а величина выхода фракции 100 нм увеличилась до 94 % против 76 % в исходном препарате. Полученный положительный результат подтвердили последующие испытания на экспериментальных животных.

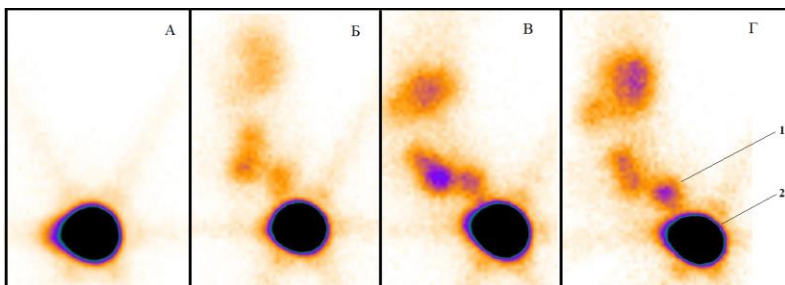


Рисунок 7 - Распределение препарата в организме экспериментального животного (крысы) при введении суспензии:  $[Al_2O_3 + ^{99m}Tc + AK + Sn(II) + \text{Желатин}]$ : А) Сразу после введения препарата; Б) Через 30 минут после введения; В) Через 60 минут после введения; Г) Через 120 минут после введения

На рисунке 7 показаны скintiграммы тела животного (крысы) в различные промежутки времени. Здесь цифрами обозначено: 1 – лимфатический узел; 2 – место введения препарата.

На скintiграммах, соответствующих временным интервалам 60 и 120 мин, отчетливо просматривается сторожевой лимфатический узел, расположенный между мочевым пузырем и местом введения препарата. При этом уровень накопления препарата в лимфатическом узле составляет 1,63 % от общей введенной активности, что достаточно для его надежной визуализации. Полученный результат близко соответствует стандартным требованиям к подобным препаратам (0,5-1,7 %) и доказывает функциональную пригодность синтезированного нами меченного  $^{99m}Tc$  нанокolloида на основе гамма-оксида алюминия.

Разработанный в результате проведенных исследований радиофармацевтический препарат «Нанокolloид  $^{99m}\text{Tc}-\text{Al}_2\text{O}_3$ » имеет следующий состав:

Технеция-99м	280-500 МБк
Гамма-оксида алюминия (в виде наноразмерного порошка)	0,035-0,040 мг
Олова (II) хлорида дигидрата	0,00875-0,0175 мг
Аскорбиновой кислоты	0,20-0,25 мг
Желатина	2,0-2,5 мг
Натрия хлорида	8,0-10,0 мг
Воды для инъекций	до 1,0 мл

В соответствии с действующими требованиями ОСТ «Стандарты качества лекарственных средств. Основные положения. № 91500.05.001-00» аналитический контроль радиофармпрепарата должен включать тесты на подлинность используемой для мечения субстанции, тесты на объемную активность, радиохимическую чистоту, рН, содержание основного вещества и всех компонентов препарата, тесты на стерильность и содержание бактериальных эндотоксинов в водимой дозе РФП. Большая часть из перечисленных показателей определяется по стандартным методикам, описанных в Государственных фармакопеях ГФ XI, вып.1 и ГФ XII, ч. 1. Для проведения аналитического контроля таких компонентов, как оксид алюминия, аскорбиновая кислота, Sn(II) хлорид дигидрат и желатин, входящих в состав созданного препарата, была проведена дополнительная проработка и выбор методик их определения. В результате проделанной работы создан проект Спецификации на наработку опытных партий нового отечественного радиофармпрепарата «Нанокolloид  $^{99m}\text{Tc}-\text{Al}_2\text{O}_3$ ».

## ВЫВОДЫ

1. Исследование закономерностей адсорбции  $^{99m}\text{Tc}(\text{VII})$  на оксиде  $\text{Al}_2\text{O}_3$  показали, что величина его сорбционной емкости существенно зависит

от кислотной обработки. При этом максимум адсорбции достигается, когда в результате взаимодействия оксида с кислотой в реакционной смеси устанавливается значение  $\text{pH}=2$ . Величина удельной адсорбции  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  возрастает пропорционально увеличению его активности в растворе в пределах изменения от 0,04 до 0,112 МБк/мл. При этом степень поглощения  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  оксидом не зависит от его исходной активности и составляет в среднем 8,65 % при среднем значении коэффициента распределения  $K_p=0,471$ . При всех рассмотренных условиях максимальная величина адсорбции  $^{99\text{m}}\text{Tc(VII)}$  на оксиде  $\text{Al}_2\text{O}_3$  не превышает 30 % от введенной активности, что снижает радиохимическую чистоту препарата.

2. В результате изучения процесса восстановления  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  хлоридом олова (II) показано, что для практически полного восстановления  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  в заданном объеме РФП, концентрация  $\text{Sn(II)}$  должна быть не менее 0,0175 мг/мл. Введение в препарат большего количества  $\text{Sn(II)}$  не целесообразно, вследствие возможности образования крупноразмерного коллоида. При исследовании адсорбции восстановленного  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  на нанопорошке  $\text{Al}_2\text{O}_3$  определены оптимальные температурные и временные режимы инкубации реакционной смеси, при которых образуется нанокolloид  $^{99\text{m}}\text{Tc-Al}_2\text{O}_3$  с требуемым размером частиц до 100 нм. Сделана оценка его радиохимического выхода.

3. Проведена разработка качественного и количественного состава реагентов и общей схемы синтеза для получения нанокolloидного РФП « $^{99\text{m}}\text{Tc-Al}_2\text{O}_3$ ». Изучено влияние на его радиохимическую чистоту и величину выхода коллоида с размерами частиц менее 100 нм стабилизирующей добавки аскорбиновой кислоты, и желатина, а также условий и температурного режима приготовления РФП.

4. Исследована функциональная пригодность препарата « $^{99\text{m}}\text{Tc-Al}_2\text{O}_3$ » для определения сторожевых лимфатических узлов. Проведены его испытания на экспериментальных животных путем подкожного введения.

Показано, что уровень накопления препарата в лимфатическом узле в течение временных интервалов 60 и 120 мин составляет 1,63 % от общей введенной активности, что достаточно для его надежной визуализации и близко соответствует стандартным требованиям (0,5-1,7 %).

5. Разработан состав радиофармацевтического препарата «Нанокolloид  $^{99m}\text{Tc}-\text{Al}_2\text{O}_3$ », включающий элюат  $^{99m}\text{Tc}$  с активностью 280-500 МБк, а также наноразмерный гамма-оксид алюминия, аскорбиновую кислоту, олова (II) хлорид дигидрат и желатин в количествах из расчета на 1 мл смеси, мг: 0,035-0,040; 0,20-0,25; 0,00875-0,0175 и 2,0-2,5, соответственно. Полученную смесь нагревают на водяной бане (70-80 °С) в течение 30 мин с последующим охлаждением до комнатной температуры в ультразвуковой ванне и проводят стерилизующую фильтрацию.

6. Проведен выбор методик аналитического контроля качества препарата в соответствии с действующими требованиями ОСТ «Стандарты качества лекарственных средств. Основные положения. № 91500.05.001-00» по основным показателям: объемная активность, радиохимическая чистота, рН, содержание и размер коллоида основного вещества гамма-оксида алюминия и всех других компонентов препарата: аскорбиновая кислота, олова (II) хлорид дигидрат и желатин. Впервые разработан проект спецификации на технологический выпуск нового отечественного радиофармпрепарата.

## **ОСНОВНЫЕ ПУБЛИКАЦИИ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ**

*Статьи в рецензируемых научных журналах, рекомендуемых ВАК:*

1. Скуридин В.С., Стасюк Е.С., **Садкин В.Л.**, Чибисов Е.В., Рогов А.С., Чикова И.В. Изучение статической и динамической адсорбции технеция-99м на оксиде алюминия// Известия ВУЗов, ж. Физика. – 2010. – Т. 53. – № 10/2 – С. 294–300 (0,4 п.л./0,2 п.л.).

2. Skuridin V.S., Stasyuk E.S., Nesterov E.A., **Sadkin V.L.**, Rogov A.S. Adsorption of  $^{99m}\text{Tc}$  on Aluminum Oxide // Radiochemistry. – 2011. - №5. Vol. 53. - P. 529-533 (0,3 п.л./0,2 п.л.).

3. Скуридин В.С., Стасюк Е.С., Варламова Н.В., Постников П.С., Нестеров Е.А., **Садкин В.Л.** Получение и экспериментальные испытания меченных технецием-99м нанокolloидных препаратов на основе гамма-оксида алюминия и магнитоуправляемых частиц Fe@C(IDA)//Известия ВУЗов, ж. Физика. – 2011. – т. 54. – № 11/2 – С. 332–339 (0,5 п.л./0,2 п.л.).

4. Скуридин В.С., Стасюк Е.С., Нестеров Е.А., Рогов А.С., **Садкин В.Л.** Разработка метода подготовки сорбента для производства высокоактивных генераторов  $^{99}\text{Mo}/^{99m}\text{Tc}$  на основе обогащенного  $^{98}\text{Mo}$  // Радиохимия. - 2012. – т.54. - №4. - С. 360-363 (0,2 п.л./0,1 п.л.).

5. Skuridin V.S., **Sadkin V.L.**, Stasyuk E.S., Nesterov E.A., Varlamova N.V., Rogov A.S. Nanomaterials based on gamma-alumina of labeled technetium-99m for lymphoscintigraphy. // International journal of experimental education. - 2013. - №6. - P. 56 (0,2 п.л./0,1 п.л.).

6. Скуридин В.С., Стасюк Е.С., Варламова Н.В., Нестеров Е.А., Белянин М.Л., **Садкин В.Л.**, Рогов А.С. Получение меченных технецием-99м нанодисперсных производных комплексонов ДТПА // Фундаментальные исследования. - 2013. - №10(7). - С. 1427-1430 (0,2 п.л./0,1 п.л.).

7. Скуридин В.С., Стасюк Е.С., Варламова В.Н., Рогов А.С., **Садкин В.Л.**, Нестеров Е.А. Получение нового нанокolloидного радиофармпрепарата на основе оксида алюминия // Известия ТПУ. Химия. - 2013 - Т. 323 - №. 3. - С. 33-37 (0,3 п.л./0,15 п.л.).

*Патенты и программы:*

8. Пат. RU № 246307. Способ получения меченного технецием-99м нанокolloида 5 / Скуридин В.С., Стасюк Е.С., Нестеров Е.А., Варламова В.Н., Рогов А.С., **Садкин В.Л.** 2012.

*Тезисы докладов на Всероссийских и международных конференциях:*

9. Скуридин В.С., Стасюк Е.С., **Садкин В.Л.**, Нестеров Е.А., Чибисов Е.В., Рогов А.С., Ларионова Л.А., Нестерова Ю.В., Варламова Н.В. Исследования процесса адсорбции технеция-99м на оксидах алюминия // *Физико-технические проблемы атомной энергетики и промышленности: материалы V межд. науч.-практ. конф.* – Томск, 2010. – С. 115 (0,2 п.л./0,1 п.л.).

10. Skuridin V.S., **Sadkin V.L.**, Stasyuk E.S., Varlamova N.V., Rogov A.S., Nesterov E.A. Obtaining technetium-99m labeled nanocolloids based on aluminum oxide for medical diagnostics // *7th Internat. Symp. on Technetium and Rhenium – Science and Utilization – Moscow, 2011.* – P. 135 (0,2 п.л./0,1 п.л.).

11. Скуридин В.С., Стасюк Е.С., Нестеров Е.А., **Садкин В.Л.**, Рогов А.С. Изучение процесса сорбции технеция-99м на оксидах алюминия // *Мат. III Всеросс. симп. «Разделение и концентрирование в аналитической химии и радиохимии».* – Краснодар, 2011. – С. 203 (0,2 п.л./0,1 п.л.).

12. Скуридин В.С., Стасюк Е.С., Варламова Н.В., **Садкин В.Л.**, Рогов А.С. Исследование процесса адсорбции  $^{99m}\text{Tc}$  (VII) на активированном оксиде алюминия // *Актуальные проблемы радиохимии и радиоэкологии: материалы Росс. науч.-техн. конф. с междунар. участием.* – Екатеринбург, 2011. – С. 131-136 (0,3 п.л./0,15 п.л.).

13. Skuridin V.S., Stasyuk E.S., **Sadkin V.L.**, Nesterov E.A., Rogov A.S., Varlamova N.V. Production and medical-biological tests of nanocolloids on the basis of aluminum oxide labeled by technetium-99m // *Nanomaterials: applications and properties*, - Alushta, 2012. - Vol. 1. – № 2. - P. 01nnbm01-1 - 01nnbm01-4 (0,2 п.л./0,1 п.л.).

14. Skuridin V.S., **Sadkin V.L.**, Stasyuk E.S., Nesterov E.A., Varlamova N.V., Rogov A.S. Obtaining of radioactive nano colloidal materials on the basis of gamma alumina // *Internat. conf. of young scientists and specialists «Current issues on the peaceful use of atomic energy».* – Almaty, 2012. – P. 79 (0,2 п.л./0,1 п.л.).

15. Скуридин В.С., Стасюк Е.С., Варламова Н.В., Нестеров Е.А., Рогов А.С., **Садкин В.Л.** Разработка новых нанокolloидных радиофармпрепаратов для диагностических исследований в онкологии // *Фундаментальные и прикладные исследования, разработка и применение высоких технологий в промышленности и экономике: сб. статей XIII междунар. науч.-практ. конф.* – СПб., 2012. – С. 257 – 261 (0,4 п.л./0,2 п.л.).

16. Skuridin V.S., Stasyuk E.S., **Sadkin V.L.**, Nesterov E.A., Rogov A.S, Varlamova N.V. Process of the preparation radiopharmaceutical «Nanocolloid  $^{99m}\text{Tc-Al}_2\text{O}_3$ » for lymphoscintigraphy// *Internat. Conf. Nuclear science and its application.* – Samarkand (Uzbekistan), 2012. – P. 336-337 (0,2 п.л./0,1 п.л.).

17. Varlamova N.V. Skuridin V.S., Stasyuk E.S., **Sadkin V.L.**, Nesterov E.A., Rogov A.S, Sazonova S.I., Kazakov V.A. Development and biological tests labeled technetium-99m fluoroguinolones // *X Internat. scientific conf. «Physics and radioelectronics in medicine and ecology».* – Vladimir, 2012. – P. 57 – 61 (0,3 п.л./0,15 п.л.).

18. Скуридин В.С., Стасюк Е.С., Варламова Н.В., Нестеров Е.А., Рогов А.С., **Садкин В.Л.** Метод получения нового нанокolloидного препарата меченого технецием-99м на основе оксида алюминия // *XIV Internat. scientific conf. «high-tech in chemical engineering-2012».* – Тула, 2012. – С. 245 (0,2 п.л./0,1 п.л.).

19. Стасюк Е.С., Скуридин В.С., **Садкин В.Л.**, Варламова Н.В., Рогов А.С., Нестеров Е.А. Разработка лиофилизированного реагента для получения нового радиофармпрепарата на основе оксида алюминия// *Медицинские и экологические эффекты ионизирующего излучения: материалы VI междунар. науч.-практ. конф.* – Северск - Томск, 2013. – С. 129 (0,2 п.л./0,1 п.л.).

20. **Садкин В.Л.**, Скуридин В.С., Рогов А.С., Стасюк Е.С., Варламова Н.В., Нестеров Е.А., Ларионова Л.А. Получение радиоактивных нанокolloидных материалов на основе гамма-оксида алюминия // *Ядерно-*

физические технологии в клинической и экспериментальной медицине: состояние, проблемы, перспективы: материалы Междунар. шк.-конф. – Томск, 2013. – С. 61-63 (0,3 п.л./0,1 п.л.).

21. Скуридин В.С., Стасюк Е.С., **Садкин В.Л.**, Рогов А.С., Нестеров Е.А., Варламова Н.В., Слепченко Г.Б., Чернов В.И. Разработка инновационных радиофармпрепаратов с технецием-99м в ТПУ для ядерной медицины. // Ядерная и радиационная физика: материалы IX междунар. конф. – Алматы, 2013. – С. 276 (0,2 п.л./0,1 п.л.).

22. Скуридин В.С., Стасюк Е.С., **Садкин В.Л.**, Рогов А.С., Нестеров Е.А., Варламова Н.В. Получение нанокolloидов меченных технецием-99м для лимфосцинтиграфии. // Ядерная и радиационная физика: материалы IX междунар. конф. – Алматы, 2013. – С. 273 (0,2 п.л./0,1 п.л.).

23. Скуридин В.С., Стасюк Е.С., **Садкин В.Л.**, Рогов А.С., Нестеров Е.А., Варламова Н.В. Исследования адсорбции технеция-99м на  $\gamma$ -оксидах алюминия с различной кислотной активацией. // Ядерная и радиационная физика: материалы IX междунар. конф. – Алматы, 2013. – С. 266 (0,2 п.л./0,1 п.л.).

24. Скуридин В.С., Стасюк Е.С., Варламова Н.В., Нестеров Е.А., Рогов А.С., **Садкин В.Л.** Разработка методов получения нового коллоидного радиофармпрепарата на основе оксида алюминия меченого технецием-99м. // Материалы I Росс. конф. по мед. химии. – Москва, 2013. – С. 140 (0,2 п.л./0,1 п.л.).

25. Скуридин В.С., Стасюк Е.С., Варламова Н.В., Нестеров Е.А., Рогов А.С., **Садкин В.Л.** Сорбционная подготовка оксида алюминия при производстве генераторов технеция-99м. // Материалы I Росс. конф. по мед. химии. – Москва, 2013. – С. 141 (0,2 п.л./0,1 п.л.).

Подписано в печать 14.10.2014. Тираж 100 экз.

Кол-во стр. 24. Заказ 44-14

Бумага офсетная. Формат А5. Печать RISO.



Отпечатано в типографии ООО «РауШ мбх»  
Лицензия Серия ПД №12-0092 от 03.05.2001 г.  
634034, г.Томск, ул. Усова 7, оф. 046.  
Тел. 8-9528074686