

## ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

Научная статья

УДК 544.726:539.16.04

doi: 10.17308/sorpchrom.2025.25/12792

### Катионообменное кондиционирование элюата генератора $^{44}\text{Ti}/^{44}\text{Sc}$ для получения растворов скандия-44 и синтеза радиофармпрепаратов на их основе

Павел Александрович Мирошин<sup>✉</sup>, Антон Алексеевич Ларенков

Федеральный медицинский биофизический центр имени А.И. Бурназяна ФМБА России, Москва, Россия, mpa98@yandex.ru<sup>✉</sup>

**Аннотация.**  $^{44}\text{Sc}$  является одним из наиболее перспективным радионуклидом для развития диагностических радиофармацевтических препаратов, применяемых в позитронно-эмиссионной томографии. В данном контексте разработка методов получения растворов скандия-44, пригодных для синтеза радиофармацевтических препаратов (РФП) надлежащего качества, является одной из актуальных задач радиофармацевтики. В частности, большой интерес представляют исследования получения скандия-44 из радионуклидного генератора  $^{44}\text{Ti}/^{44}\text{Sc}$ . Данная работа посвящена разработке технологии кондиционирования элюата оригинального радионуклидного генератора  $^{44}\text{Ti}/^{44}\text{Sc}$  (состав элюента – 0.1 М  $\text{H}_2\text{C}_2\text{O}_4$  в 0.2 М  $\text{HCl}_{\text{aq}}$ ) на основе твердофазного экстрагента TEVA, разработанного ранее в ФМБЦ им А.И. Бурназяна ФМБА России. Процедуру кондиционирования проводили с использованием катионообменной смолы Chromafix HR-XC. Для данной смолы были получены характеристики в статических (коэффициенты распределения  $D_g(^{44}\text{Sc})$ ) и динамических условиях, которые показали, что количественная сорбция  $^{44}\text{Sc}$  ( $\geq 99\%$ ) возможна при разведении элюата генератора водой в 5 раз (состав элюента – 0.02 М  $\text{H}_2\text{C}_2\text{O}_4$  в 0.04 М  $\text{HCl}_{\text{aq}}$ ). Десорбцию  $^{44}\text{Sc}$  со смолы проводили фармацевтически приемлемыми растворами малата, сукцината, пирувата, лактата, пропионата и ацетата натрия, а также раствором сравнения – альфа-гидроксиизобутиратом натрия (в диапазоне концентраций 0.2-1 моль/дм<sup>3</sup>, pH 4.5). В результате проведенных экспериментов были получены зависимости выхода десорбции  $^{44}\text{Sc}$  со смолы Chromafix HR-XC и радиохимической чистоты РФП ( $^{44}\text{Sc}$ ]Sc-DOTATATE, 14 нмоль/см<sup>3</sup> прекурсора) от концентрации рассматриваемых соединений. Было показано, что оптимальным для проведения процедуры кондиционирования является методика катионного обмена с использованием раствора ацетата натрия (1 моль/дм<sup>3</sup>, 1 см<sup>3</sup>, pH 4.5). На основе полученных растворов, были синтезированы радиофармпрепараты с максимально возможной радиохимической чистотой ( $\geq 99\%$ ), при этом выход десорбции  $^{44}\text{Sc}$  со смолы составил  $79 \pm 2\%$ . Эффективность разработанной процедуры кондиционирования была показана на примере синтеза другого радиофармацевтического препарата – [ $^{44}\text{Sc}$ ]Sc-PSMA-617. Величина радиохимической конверсии (%) составила  $96 \pm 1$ ,  $97 \pm 2$  и  $\geq 99$  для образцов с содержанием прекурсора 4.8, 9.6 и 19.2 нмоль соответственно.

**Ключевые слова:** скандий-44, радионуклидный генератор  $^{44}\text{Ti}/^{44}\text{Sc}$ , твердофазный экстрагент TEVA, катионный обмен, смола Chromafix HR-XC, радиофармпрепараты, [ $^{44}\text{Sc}$ ]Sc-DOTATATE, [ $^{44}\text{Sc}$ ]Sc-PSMA-617.

**Благодарности:** работа выполнена в рамках государственного задания ФМБА России (НИОКТР №122031100121-4)

**Для цитирования:** Мирошин П.А., Ларенков А.А. Катионообменное кондиционирование элюата генератора  $^{44}\text{Ti}/^{44}\text{Sc}$  для получения растворов скандия-44 и синтеза радиофармпрепаратов на их основе // Сорбционные и хроматографические процессы. 2025. Т. 25, № 1. С. 35-44. <https://doi.org/10.17308/sorpchrom.2025.25/12792>

Original article

## Cation exchange conditioning of the $^{44}\text{Ti}/^{44}\text{Sc}$ generator eluate for the production of scandium-44 solutions and synthesis of radiopharmaceuticals based on them

Pavel A. Miroshin<sup>✉</sup>, Anton A. Larenkov

Federal medical biophysical center named after A. I. Burnazyan Federal medical and biological Agency of Russia, Moscow, Russian Federation, mpa98@yandex.ru<sup>✉</sup>

**Abstract.**  $^{44}\text{Sc}$  is a promising radionuclide for the development of diagnostic radiopharmaceuticals used in positron emission tomography. Therefore, the development of methods for obtaining scandium-44 solutions suitable for the synthesis of radiopharmaceuticals of adequate quality is an urgent task today. Studies of obtaining scandium-44 from  $^{44}\text{Ti}/^{44}\text{Sc}$  radionuclide generator are of great interest. This work is focuses on the development of the technology of conditioning of  $^{44}\text{Ti}/^{44}\text{Sc}$  radionuclide generator eluate (eluate composition: 0.1 M  $\text{H}_2\text{C}_2\text{O}_4$  in 0.2 M  $\text{HCl}_{\text{aq}}$ ) based on solid phase extractant TEVA, developed earlier at the FMBC named after A.I. Burnazyan of FMBA of Russia. The conditioning procedure was carried out using Chromafix HR-XC cation exchange resin. Experimental data were obtained for this resin under static (determination of the distribution coefficient  $D_g(^{44}\text{Sc})$ ) and dynamic conditions, which showed that quantitative sorption of  $^{44}\text{Sc}$  ( $\geq 99\%$ ) is possible when the generator eluate is diluted 5 times with water (eluent composition: 0.02 M  $\text{H}_2\text{C}_2\text{O}_4$  in 0.04 M  $\text{HCl}_{\text{aq}}$ ). Desorption of  $^{44}\text{Sc}$  from the resin was carried out with pharmaceutically acceptable solutions of sodium malate, succinate, pyruvate, lactate, propionate and acetate, as well as a reference solution - sodium alpha-hydroxy-isobutyrate (in the concentration range of 0.2-1 mol/L, pH 4.5). As a result of the experiments performed, the dependences of  $^{44}\text{Sc}$  desorption yield from Chromafix HR-XC resin and radiochemical purity of the RFP ( $[^{44}\text{Sc}]\text{Sc-DOTATATE}$ , 14 nmol/mL precursor) on the concentration of the compounds. By comparing the data on  $^{44}\text{Sc}$  desorption and synthesis of radiopharmaceuticals based on it, we showed that the optimal solution for the conditioning procedure is sodium acetate solution ( $C=1$  mol/L,  $V=1$  mL, pH 4.5). Using this solution, radiopharmaceuticals with the highest possible radiochemical purity ( $\geq 99\%$ ) were synthesized, and the desorption yield of  $^{44}\text{Sc}$  from the resin was  $79 \pm 2\%$ . The efficiency of the developed conditioning procedure was demonstrated on the example of synthesis of another radiopharmaceutical -  $[^{44}\text{Sc}]\text{Sc-PSMA-617}$ . RFPs with radiochemical purity (%) of  $96 \pm 1$ ,  $97 \pm 2$  and  $\geq 99$  % were amount of precursor 4.8, 9.6 and 19.2 nmol respectively.

**Keywords:** scandium-44,  $^{44}\text{Ti}/^{44}\text{Sc}$  radionuclide generator, TEVA solid-phase extractant, cation exchange, Chromafix HR-XC resin, radiopharmaceuticals,  $[^{44}\text{Sc}]\text{Sc-DOTATATE}$ ,  $[^{44}\text{Sc}]\text{Sc-PSMA-617}$ .

**Acknowledgments:** the work was performed within the framework of the state assignment of the FMBA of Russia (R&D No. 122031100121-4)

**For citation:** Miroshin P.A., Larenkov A.A. Cation exchange conditioning of the  $^{44}\text{Ti}/^{44}\text{Sc}$  generator eluate for the production of scandium-44 solutions and synthesis of radiopharmaceuticals based on them. *Sorbtsionnye i khromatograficheskie protsessy*. 2025. 25(1): 35-44. (In Russ.). <https://doi.org/10.17308/sorpchrom.2025.25/12792>

### Введение

Одним из направлений развития ядерной медицины является исследование новых радионуклидов для проведения позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ), в частности радионуклидов металлов. В этом контексте большой интерес представляют радионуклиды скандия. Позитрон-излучающий радионуклид  $^{44}\text{Sc}$  ( $T_{1/2}=3.97$  ч,  $E_{\text{ср}}(\beta^+)=652$  кэВ ( $I_{\beta^+}=94.3\%$ ),

$E(\gamma)=1157$  кэВ (100%)) может стать альтернативой широко используемому сегодня в диагностике  $^{68}\text{Ga}$  ( $T_{1/2}=1.13$  ч,  $E_{\text{ср}}(\beta^+)=830$  кэВ ( $I_{\beta^+}=87.7\%$ )) [1].  $^{44}\text{Sc}$  относительно  $^{68}\text{Ga}$  обладает более длительным периодом полураспада, благодаря чему применение препаратов на основе  $^{44}\text{Sc}$  позволит получать ПЭТ-изображения на более поздних сроках после введения, когда соотношение сигнал/шум мак-

симально. Также  $^{44}\text{Sc}$  характеризуется более низкой энергией позитронного излучения, обеспечивающей лучшее качество получаемых томограмм. Кроме того, другой радионуклид скандия –  $^{47}\text{Sc}$ , является низкоэнергетическим  $\beta^-$ -излучателем ( $T_{1/2}=3.35$  сут,  $E_{\beta}=162$  кэВ), подходящим для терапии небольших опухолей и метастазов, а в сочетании со скандием-44 – для тераностических целей [2].

### Теоретическая часть

Способы получения  $^{44}\text{Sc}$  основаны на использовании ускорителей заряженных частиц: напрямую, по реакции  $^{44}\text{Ca}(p,n)^{44}\text{Sc}$ , или через распад  $^{44}\text{Ti}$  в радионуклидном генераторе  $^{44}\text{Ti}/^{44}\text{Sc}$ , для которого  $^{44}\text{Ti}$  накапливается путем облучения стабильного изотопа скандия-45 ( $^{45}\text{Sc}(p,2n)^{44}\text{Ti} \rightarrow ^{44}\text{Sc}$ ) [3]. При получении скандия-44 из кальциевых мишеней одним из лимитирующих факторов является высокая стоимость материала мишени, а также, необходимость проведения дополнительных процедур по очистке целевого изотопа. Наибольшее распространение для этого получили экстракционные и катионообменные смолы. Зачастую объем элюата, получаемого после выделения  $^{44}\text{Sc}$  с экстракционных смол, слишком велик ( $\geq 20$  см<sup>3</sup>) для дальнейшего применения в синтезе радиофармпрепаратов, поэтому раствор радионуклида дополнительно концентрируют с использованием катионообменных смол. Например, в работе [4] описана методика с использованием смол DGA и Dowex 50×4, в которой элюат со смолы DGA (раствор 0.1 М HCl, объемом 2-3 см<sup>3</sup>) сконцентрировали с использованием смолы Dowex 50×4 до объема 200-400 мм<sup>3</sup> (1 М CH<sub>3</sub>COONH<sub>4</sub>/HCl, pH 3.5-4.0). Также была описана методика (с использованием смол DGA и Dowex 50×4) [5], в которой для десорбции  $^{44}\text{Sc}$  с катионообменной смолы был использован раствор альфа-гидроксиизобутирата натрия с концентрацией 0.1 моль/дм<sup>3</sup> (pH 4.8). По сообщению авторов, выбранный ими

элюент характеризуется довольно высоким выходом десорбции  $^{44}\text{Sc}$  со смолы Dowex 50×4 –  $95 \pm 5\%$  (в 300 мм<sup>3</sup> элюата).

Наработка  $^{44}\text{Sc}$  с использованием ускорителей считается оптимальным методом, так как позволяет получать целевой изотоп с большой удельной активностью, однако требует наличия лабораторий радиохимического комплекса и дорогостоящих мишеней из  $^{44}\text{Ca}$ . С исследовательской точки зрения, более предпочтительно применение генераторного метода, так как он не требует специальных условий в эксплуатации, а ядерно-физические характеристики генераторной пары (за 24 ч накапливается 98.5% от равновесной активности дочернего радионуклида) обеспечивают возможность ежедневного элюирования  $^{44}\text{Sc}$ . В настоящее время, в литературе описаны генераторы на основе различных коммерчески доступных смол: анионообменной смолы Dowex 1×8, анионообменной смолы AG 1×8, гидроксаматной смолы ZR и гидратированного оксида циркония [6]. Анионообменная смола AG 1×8 была использована в генераторе с самой большой на сегодняшний день загрузкой материнского  $^{44}\text{Ti}$  (185 МБк). Для его элюирования использовали смесь соляной и щавелевой кислот – 0.07 М H<sub>2</sub>C<sub>2</sub>O<sub>4</sub>/0.005 М HCl<sub>aq</sub> (20 см<sup>3</sup>, выход  $^{44}\text{Sc}$  – 97%, количество элюирований – 54, проскок  $^{44}\text{Ti}$  –  $4 \times 10^{-4}\%$  и  $8 \times 10^{-5}\%$  для 7 и 54 элюирования соответственно). В ходе настоящего исследования был использован генератор на основе твердофазного экстрагента TEVA (четвертичная аммониевая соль, Triskem International) [7]. Элюирование проводили ежедневно, 1 см<sup>3</sup> раствора 0.1 М H<sub>2</sub>C<sub>2</sub>O<sub>4</sub> в 0.2 М HCl<sub>aq</sub> (выход  $^{44}\text{Sc}$  –  $91 \pm 6\%$ , проскок  $^{44}\text{Ti}$  –  $\leq 1.5 \times 10^{-5}\%$  для более 120 элюирований). За время проведения исследования (около одного года), фронт сорбции  $^{44}\text{Ti}$  в колонке был стабилен. Как было показано [7], наличие в элюате генератора оксалат-ионов препятствует инкорпорированию  $^{44}\text{Sc}$  в структуру векторных молекул, ввиду

чего необходимо проведение дополнительных процедур кондиционирования элюата. Например, для генератора на основе смолы AG 1×8 был предложен метод с использованием смолы AG 50W×8 [6].  $^{44}\text{Sc}$  сорбировали из раствора элюата генератора, а десорбцию проводили 3 см<sup>3</sup> 0.25 М  $\text{CH}_3\text{COONH}_4$  (рН 4), при этом выход десорбции составил 90.4%. Для генератора, используемого в данной работе, первоначально был выбран метод на основе хелатной смолы Presep PolyChelate (смола, иммобилизованная карбоксиметилированным пентаэтиленгексаминном – Wako Fudjifilm, Япония) и экстракционной смолы ТК221 (смесь дигликольамида и оксида фосфина), позволяющий провести конверсию раствора скандия-44 в 0.5 см<sup>3</sup> 1 М  $\text{AcONH}_4$ , с выходом  $\geq 90\%$  от первоначальной активности элюата (с поправкой на распад). Но, к сожалению, смола Presep PolyChelate снята с производства, что приводит к необходимости разработки альтернативной методики кондиционирования. Основываясь на результатах предыдущих исследований, была предложена альтернативная методика катионообменного выделения  $^{44}\text{Sc}$  с применением смолы Chromafix HR-XC. Также, в рамках разработки данной методики, были изучены новые растворы карбоновых кислот, которые могли бы заменить широко используемые растворы солей уксусной кислоты ( $\text{AcONa}$  и  $\text{AcONH}_4$ ).

### Экспериментальная часть

Растворы  $^{44}\text{Sc}$  получали из радионуклидного генератора  $^{44}\text{Ti}/^{44}\text{Sc}$  [7]. Генератор был изготовлен из хроматографической колонки из полиэфирэфиркетона (ПЕЕК), длиной 150 мм и Ø2.1 мм (VICI Jour, Швейцария), с помещенной в неё навеской твердофазного экстрагента TEVA (Aliquat® 336). Загрузка  $^{44}\text{Ti}$  в генератор проводилась по методике, описанной нами ранее [7]. Параметры генератора  $^{44}\text{Ti}/^{44}\text{Sc}$ : загрузка  $^{44}\text{Ti}$  – 29 МБк; выход  $^{44}\text{Sc}$  –  $91 \pm 6\%$ ; проскок  $^{44}\text{Ti}$  –

$< 1.5 \times 10^{-5}\%$ ; элюент – раствор 0.1 М  $\text{H}_2\text{C}_2\text{O}_4$  в 0.2 М  $\text{HCl}_{\text{aq}}$ ; Объем элюента – 1 см<sup>3</sup>. Элюент данного состава является оптимальным для проведения эффективного разделения генераторной пары  $^{44}\text{Ti}/^{44}\text{Sc}$ , что было также показано нами ранее [7]. Для приготовления элюента использовали навеску  $\text{H}_2\text{C}_2\text{O}_4$  (щавелевой кислоты) которую растворяли в водном растворе 0.2 М  $\text{HCl}_{\text{aq}}$  (PanReac Quimica, Барселона, Испания).

Для определения оптимальных параметров сорбции  $^{44}\text{Sc}$  на катионообменной смоле Chromafix HR-XC (Marcherey-Nagel, Дюрен, Германия) были проведены эксперименты в статических и динамических условиях.

Эксперименты в статических условиях заключались в определении массовых коэффициентов распределения  $D_g(^{44}\text{Sc})$ , в соответствии с методикой описанной Milan Marhol [8]. Значения коэффициентов были рассчитаны по уравнению (1):

$$D_g = \frac{A_0 - A_s}{A_s} \cdot \frac{V}{m} \quad (1)$$

где  $A_0$  – активность раствора до добавления сорбента,  $A_s$  – активность раствора после проведения сорбции и отделения сорбента,  $m$  – масса сорбента,  $V$  – объем раствора.

Эксперименты в динамических условиях были проведены с использованием хроматографических колонок ПЕЕК 50 мм × Ø2.1 мм (VICI Jour, Шенкон, Швейцария), в которые были помещены навески (53-55 мг) катионообменной смолы Chromafix HR-XC. Сорбцию  $^{44}\text{Sc}$  проводили из различных водных растворов смесей щавелевой и соляной кислот, полученных путем разбавления элюата генератора водой. Для удаления остатков элюента, каждую колонку промывали 1 см<sup>3</sup> этанола.

Для экспериментов по десорбции  $^{44}\text{Sc}$  с катионообменной смолы, элюат генератора  $^{44}\text{Ti}/^{44}\text{Sc}$  предварительно декарбоксилировали [7], чтобы исключить влияние органических примесей на ре-

зультаты исследования. Процедуру декарбоксилирования проводили путем упаривания растворов элюата генератора в присутствии перекиси водорода (на 1 см<sup>3</sup> элюата добавляли 300-400 мкл H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>). После проведения данной процедуры получали растворы <sup>44</sup>Sc в 0.1 М HCl.

При определении оптимального состава и концентрации элюента для десорбции <sup>44</sup>Sc были использованы фармацевтически приемлемые растворы натриевых солей карбоновых кислот (растворы малата, сукцината, пирувата, лактата, пропионата и ацетата натрия) и раствор сравнения (альфа-гидроксиизобутират натрия) с концентрациями 0.2-1 М (pH 4.5). При проведении десорбции <sup>44</sup>Sc объем элюентов составил 1 см<sup>3</sup>.

Растворы <sup>44</sup>Sc, полученные после десорбции с катионообменной смолы Chromafix HR-XC, использовали для синтеза радиофармпрепаратов. Были выбраны прекурсоры PSMA-617 и DOTATATE (ABX, Радеберг, Германия). Синтез препаратов проводили в пробирке объемом 1.5 см<sup>3</sup> (TermoFisher, Уолтем, США), помещенной в термостатируемый шейкер (Bioer MB-102, Ханчжоу, Китай). Процесс инкубирования был проведен в течение 30 минут при температуре 95°C. Все синтезы радиофармпрепаратов ([<sup>44</sup>Sc]Sc-DOTATATE и [<sup>44</sup>Sc]Sc-PSMA-617) проводили в растворах с pH 4.5, вне зависимости от выбранной натриевой соли карбоновой кислоты и ее концентрации. Анализ радиохимического выхода синтезируемых препаратов проводили методом тонкослойной хроматографии. Для этого использовали хроматографическую бумагу iTLC-SG (Agilent Technologies, США) и две хроматографические системы: водный раствор лимонной кислоты, с концентрацией 50 мкмоль/дм<sup>3</sup> ( $R_f < 0.1$  для меченного комплекса, а для свободного радионуклида –  $0.67 < R_f < 1$ ) и раствор ацетата аммония, с концентрацией 1 моль/дм<sup>3</sup>, растворенного в равных объемах метанола и воды ( $R_f > 0.73$  для

меченного комплекса, а для свободного радионуклида –  $R_f < 0.1$ ).

Абсолютная активность растворов скандия-44 была измерена с помощью дозкалибратора Atomlab TM 500 (Biodex, Нью-Йорк, США). Измерение коэффициентов распределения было выполнено с использованием радиометра RFT 20046, (Veb Robotron-Messelektronik, Дрезден, ГДР). Радиометрическое сканирование пластин тонкослойной хроматографии осуществляли с помощью сканера MiniGITA Star (Raytest, Германия). На всех этапах исследования, экспериментальные данные были получены путем проведения не менее трех параллельных измерений.

### Обсуждение результатов

Для кондиционирования растворов элюата генератора <sup>44</sup>Ti/<sup>44</sup>Sc был выбран метод катионообменного выделения с использованием катионообменной смолы Chromafix HR-XC (гидрофобный сферический сополимер полистирола и дивинилбензола с модификацией бензолсульфоновой кислоты) – аналога широко распространенной смолы Dowex 50W×8, ранее показавшей свою эффективность при выделении радионуклида <sup>68</sup>Ga [9].

В результате экспериментов в статических условиях были получены массовые коэффициенты распределения  $D_g(^{44}\text{Sc})$  на смоле Chromafix HR-XC в зависимости от изменения концентраций щавелевой или соляной кислот (таблица 1) относительно начального состава элюата генератора. Экспериментальные данные показали, что раствор элюата генератора характеризуется низкой сорбцией <sup>44</sup>Sc ( $D_g(^{44}\text{Sc}) 9 \pm 2$  см<sup>3</sup>/г), и для повышения сорбции радионуклида необходимо понизить концентрацию щавелевой кислоты, что следует из роста  $D_g(^{44}\text{Sc})$  от  $9 \pm 1$  до  $766 \pm 99$  см<sup>3</sup>/г при уменьшении концентрации H<sub>2</sub>C<sub>2</sub>O<sub>4</sub> от 0.1 до 0.01 М соответственно. При этом понижение концентрации HCl не оказало существенного влияния на ве-

Таблица 1. Значение коэффициентов распределения  $^{44}\text{Sc}$  на катионной смоле Chromafix HR-XC в зависимости от концентрации соляной и щавелевой кислот.

Table 1. The value of  $^{44}\text{Sc}$  distribution coefficients on Chromafix HR-XC cationic resin depending on the concentration of hydrochloric and oxalic acids.

Состав образца		$D_g(^{44}\text{Sc})$ , $\text{cm}^3/\text{g}$
$\text{C}_2\text{H}_2\text{O}_4$ , моль/ $\text{dm}^3$	$\text{HCl}$ , моль/ $\text{dm}^3$	
0.1	0.2	$9 \pm 2$
0.05		$43 \pm 4$
0.01		$766 \pm 99$
0.1	0.1	$9 \pm 1$
	0.05	$8 \pm 2$
	0.01	$12 \pm 8$
0.05	0.1	$44 \pm 2$
0.02	0.04	$268 \pm 7$
0.01	0.02	$1062 \pm 144$
0.005	0.01	$4301 \pm 239$

личину  $D_g(^{44}\text{Sc})$ . Для понижения концентрации  $\text{H}_2\text{C}_2\text{O}_4$  раствор элюата генератора разбавили водой. Из экспериментальных данных видно, что уже при разбавлении водой в 5 раз (до состава раствора  $0.02 \text{ M H}_2\text{C}_2\text{O}_4/0.04 \text{ M HCl}_{\text{aq}}$ ) была получена достаточно высокая сорбция  $^{44}\text{Sc}$  ( $D_g(^{44}\text{Sc}) 268 \pm 7 \text{ cm}^3/\text{g}$ ).

Далее был проведен ряд экспериментов в динамических условиях, с использованием хроматографических колонок, заполненных катионообменной смолой. Сорбцию  $^{44}\text{Sc}$  проводили из раствора элюата генератора и из растворов, полученных путем его разбавления водой (рис. 1). Как видно из экспериментальных данных, сорбция  $^{44}\text{Sc}$  в элюате генератора ( $0.1 \text{ M H}_2\text{C}_2\text{O}_4/0.2 \text{ M HCl}_{\text{aq}}$ ) довольно низкая ( $47 \pm 3\%$ ), что соотносится с данными экспериментов в статических условиях. Также из представленных данных видно, что при 5, 10 и 20-ти кратном разбавлении элюата была получена количественная сорбция  $^{44}\text{Sc}$  ( $\geq 99\%$ ). Это показывает, что несмотря на существенную разницу  $D_g(^{44}\text{Sc})$  для 5-ти и 10-ти, 20-ти кратного разбавления элюата, повышение кратности разбавления выше 5 приведет только к увеличению рабочих объем процесса кондиционирования и не позволит увеличить сорбцию  $^{44}\text{Sc}$ . Таким образом, по совокупности полученных данных, для

проведения сорбции  $^{44}\text{Sc}$  на смоле Chromafix HR-XC был выбран раствор  $0.02 \text{ M H}_2\text{C}_2\text{O}_4/0.04 \text{ M HCl}_{\text{aq}}$ , полученный путем 5-ти кратного разбавления элюата генератора водой. Поскольку объем элюата составляет  $1 \text{ cm}^3$ , разбавление в 5 раз не приводит к существенному увеличению рабочих объемов и приемлемо при проведении дальнейших манипуляций по синтезу РФП.

$^{44}\text{Sc}$  с катионообменной смолы десорбировали раствором ацетата натрия, с концентрацией  $1 \text{ M}$ . Для определения оптимального значения pH в растворе, обеспечивающего максимально возможный выход десорбции  $^{44}\text{Sc}$  со смолы, провели ряд экспериментов в статических условиях. В результате были получены следующие значения коэффициентов распределения ( $D_g(^{44}\text{Sc})$ ,  $\text{cm}^3/\text{g}$ ) на смоле Chromafix HR-XC:  $84 \pm 5$ ,  $7 \pm 1$ ,  $12 \pm 3$  и  $36 \pm 4$  для pH 3, 4, 5 и 6 соответственно. Экспериментальные данные показали, что при pH 4-4.5 наблюдается минимум сорбции  $^{44}\text{Sc}$  на катионообменнике. Таким образом, значение pH 4.5 было определено как оптимальное для проведения максимально возможной десорбции  $^{44}\text{Sc}$  со смолы Chromafix HR-XC раствором ацетата натрия с концентрацией  $1 \text{ M}$ . Эксперименты в динамических условиях проводили с использованием  $1 \text{ cm}^3$  раствора,

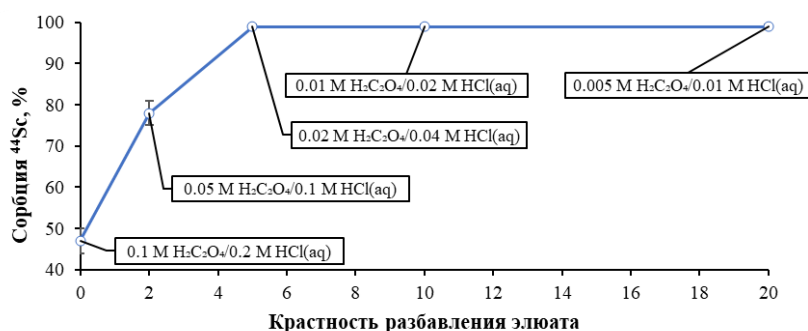


Рис. 1. Зависимость величины сорбции <sup>44</sup>Sc на смоле Chromafix HR-XC от кратности разбавления элюата генератора водой

Fig. 1. Dependence of the <sup>44</sup>Sc sorption value on Chromafix HR-XC resin on the multiplicity of dilution of the generator eluate with water

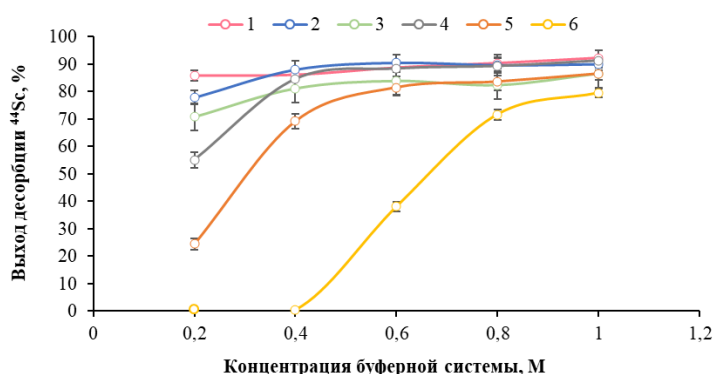


Рис. 2. Зависимость величины выхода десорбции <sup>44</sup>Sc с катионообменной смолы Chromafix HR-XC от концентрации растворов карбоновых кислот

1 – малат натрия; 2 – лактат натрия; 3 – альфа-гидроксиизобутират натрия; 4 – сукцинат натрия; 5 – пируват натрия; 6 – ацетат натрия

Fig. 2. Dependence of the desorption yield of <sup>44</sup>Sc from Chromafix HR-XC cation exchange resin on the concentration of carboxylic acid solutions.

1 – sodium malate; 2 – sodium lactate; 3 – sodium alpha-hydroxyisobutyrate; 4 – sodium succinate; 5 – sodium pyruvate; 6 – sodium acetate

при этом выход десорбции <sup>44</sup>Sc составил  $79 \pm 2\%$ . Важно отметить, что при проведении десорбции, скандий-44 получали в сравнительно небольшом объеме элюата ( $1 \text{ см}^3$ ), тогда как в методике на основе смолы AG 50W $\times$ 8 [6] для элюирования авторы использовали  $3 \text{ см}^3$   $0.25 \text{ M}$   $\text{CH}_3\text{COONH}_4$  (pH 4).

Далее был проведен ряд экспериментов по поиску альтернативных растворов для проведения десорбции скандия-44 с большей эффективностью. Были выбраны фармацевтически приемлемые растворы пирувата, лактата, сукцината, малата и пропионата натрия (с pH 4.5). Раствор альфа-гидроксиизобутирата (с

pH 4.5) был добавлен как раствор сравнения, поскольку в работе [5] для него указан высокий выход десорбции <sup>44</sup>Sc ( $95 \pm 5\%$ ) уже при концентрации  $0.1 \text{ M}$ . Была сделана предварительная оценка элюирующей способности выбранных растворов натриевых солей карбоновых кислот. Для этого провели эксперименты в динамических условиях, с концентрациями растворов  $1 \text{ M}$  (pH 4). В результате проведенных экспериментов для растворов малата, лактата, альфа-гидроксиизобутирата, сукцината, пирувата, ацетата и пропионата натрия выход десорбции <sup>44</sup>Sc (%) составил  $92 \pm 3$ ,  $90 \pm 2$ ,  $86 \pm 2$ ,  $91 \pm 2$ ,  $86 \pm 4$ ,  $79 \pm 2$  и  $27 \pm 2$  соответственно. Как видно из экспериментальных данных,



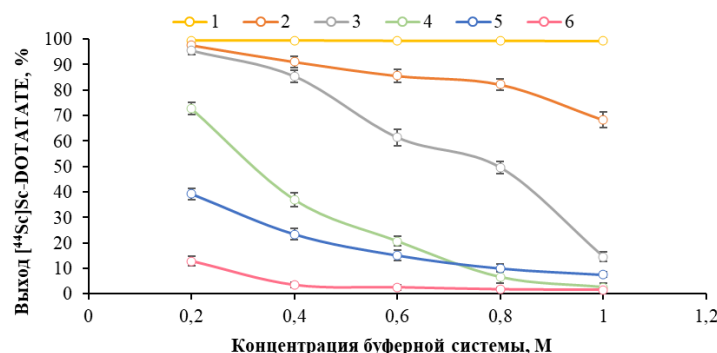


Рис. 3. Зависимость выхода препарата  $[^{44}\text{Sc}]\text{Sc-DOTATATE}$  от концентрации растворов карбоновых кислот: 1 – ацетат натрия; 2 – пируват натрия; 3 – сукцинат натрия; 4 – альфа-гидроксиизобутират натрия; 5 – лактат натрия; 6 – малат натрия

Fig. 3. Dependence of the yield of  $[^{44}\text{Sc}]\text{Sc-DOTATATE}$  on the concentration of carboxylic acid solutions: 1 – sodium acetate; 2 – sodium pyruvate; 3 – sodium succinate; 4 – sodium alpha-hydroxyisobutyrate; 5 – sodium lactate; 6 – sodium malate

практически все выбранные соединения, кроме раствора пропионата натрия ( $27 \pm 2\%$ ), позволили добиться высокого выхода десорбции  $^{44}\text{Sc}$  (max  $92 \pm 3\%$  для раствора малата натрия). Раствор сравнения показал выход десорбции на уровне  $86 \pm 2\%$ , что в свою очередь плохо коррелирует с опубликованными ранее данными.

Дальнейшие эксперименты по десорбции  $^{44}\text{Sc}$  проводились с растворами натриевых солей карбоновых кислот в интервале концентраций 0.2-1 М (pH 4.5 const). В результате была получена зависимость (рисунок 2) влияния разбавления водой используемых растворов на величину выхода десорбции  $^{44}\text{Sc}$ . Как видно из экспериментальных данных, растворы карбоновых кислот можно разделить на две группы: обеспечивающие эффективную десорбцию даже при разбавлении до 0.2 М (на рис. 2 кривые 1-3), а также растворы, разбавление которых не позволяет проводить эффективную десорбцию  $^{44}\text{Sc}$  (на рис. 2 кривые 4-5). В случае разбавления ацетата натрия до концентраций 0.2 и 0.4 моль/дм<sup>3</sup> выход десорбции  $^{44}\text{Sc}$  составил менее 1%. Также стоит отметить, что для раствора сравнения, альфа-гидроксиизобутирата натрия, было обнаружено существенное падение эффективности

десорбции при понижении концентрации. Например, при концентрации 0.2 М выход десорбции  $^{44}\text{Sc}$  составил  $71 \pm 4\%$ , что значительно отличается от заявленного в работе [5] выхода десорбции  $^{44}\text{Sc}$   $95 \pm 5\%$  при концентрации раствора 0.1 М. В результате полученных экспериментальных данных, было выявлено несколько перспективных растворов натриевых солей карбоновых кислот для проведения дальнейших экспериментов.

На заключительном этапе исследования были проведены эксперименты по синтезу радиофармацевтического препарата  $[^{44}\text{Sc}]\text{Sc-DOTATATE}$  на основе полученных растворов  $^{44}\text{Sc}$  в среде натриевых солей карбоновых кислот и проведена оценка их пригодности для эффективного применения в радиофармацевтике. Полученные данные представлены в виде зависимости (рис. 3) радиохимического выхода  $[^{44}\text{Sc}]\text{Sc-DOTATATE}$  (количество прекурсора 14 нмоль) от концентрации используемых растворов. Сопоставляя результаты экспериментов по десорбции (рис. 2) и результаты синтеза  $[^{44}\text{Sc}]\text{Sc-DOTATATE}$  видно, что растворы показавшие высокий выход десорбции на всём диапазоне концентраций оказались непригодны для проведения реакции мечения с высоким радиохими



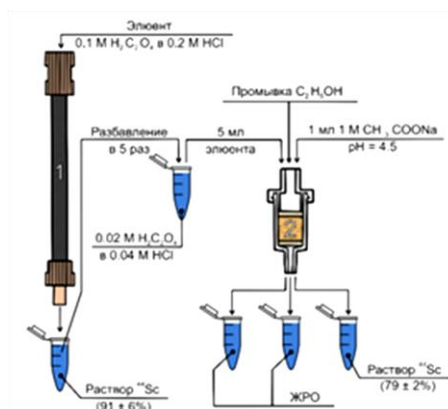


Рис. 4. Схема метода кондиционирования элюата  $^{44}\text{Ti}/^{44}\text{Sc}$  генератора на основе твердофазного экстрагента TEVA: 1 – радионуклидный генератор  $^{44}\text{Ti}/^{44}\text{Sc}$ ; 2 – картридж со смолой Chromafix HR-XC

Fig. 4. Scheme of the  $^{44}\text{Ti}/^{44}\text{Sc}$  eluate conditioning method for a generator based on TEVA solid-phase extractant: 1 –  $^{44}\text{Ti}/^{44}\text{Sc}$  radionuclide generator; 2 – Chromafix HR-XC resin cartridge

ческим выходом ( $\geq 95\%$ ). Наиболее вероятно, данный эффект связан с образованием в этих средах устойчивых форм  $^{44}\text{Sc}$ , препятствующих его перелигандированию. В то же время, малоэффективные с точки зрения десорбции растворы натриевых солей карбоновых кислот, при сильном разбавлении, позволили получить РФП с высоким радиохимическим выходом ( $95 \pm 2\%$  и  $98 \pm 1\%$  для сукцината и пирувата натрия с концентрациями 0.2 М соответственно). Разбавление раствора ацетата натрия не повлияло на радиохимический выход препарата, и на всем диапазоне концентраций он составил  $\geq 99\%$ . В результате проведенных экспериментов, было выявлено, что растворы ацетата натрия являются наиболее эффективными для синтеза  $^{44}\text{Sc}$  Sc-DOTATATE, поскольку характеризуются максимально возможным значением радиохимического выхода синтезируемых препаратов. Также был проведен синтез другого препарата на основе  $^{44}\text{Sc}$  –  $^{44}\text{Sc}$  Sc-PSMA-617. Реакция мечения была проведена в растворе ацетата натрия с концентрацией 1 М (pH 4.5) и с 4.8, 9.6 и 19.2 нмоль прекурсора, при этом радиохимический выход препаратов (%) составила  $96 \pm 1$ ,  $97 \pm 2$  и  $\geq 99$  соответственно. Таким образом, по совокупности полученных данных, для конверсии

элюата генератора  $^{44}\text{Ti}/^{44}\text{Sc}$  методом катионообменного выделения на смоле Chromafix HR-XC был выбран раствор ацетата натрия, с концентрацией 1 М и pH 4.5.

### Заключение

В результате проведенного исследования разработана технология кондиционирования элюата генератора  $^{44}\text{Ti}/^{44}\text{Sc}$  на основе твердофазного экстрагента TEVA (Рисунок 4). В рамках разработки данной технологии был проведен поиск новых растворов карбоновых кислот для получения радиофармпрепаратов на основе скандия-44 с высокой радиохимической чистотой. Полученные экспериментальные данные позволили выявить два новых раствора – растворы пирувата и сукцината натрия с концентрацией 0.2 М (pH 4.5). Однако их применение ограничено, поскольку данные растворы не позволяют получать радиофармацевтические препараты с максимально возможным радиохимическим выходом, а также для эффективной десорбции  $^{44}\text{Sc}$  необходимо использование растворов с большей концентрацией. При этом дальнейшее изучение  $^{44}\text{Sc}$  в данных средах представляется интересным при изучении альтернативных методик синтеза. Раствор ацетата натрия с концентрацией 1 М (pH 4.5) на

сегодняшний день является оптимальным для высокоэффективного инкорпорирования  $^{44}\text{Sc}$  в структуру векторных молекул, в частности конъюгированных с хелатором DOTA.

### Список литературы/References

1. Nelson B.J.B. Good practices for  $^{68}\text{Ga}$  radiopharmaceutical production. *EJNMMI Radiopharm. Chem.* 2022; 7(1): 27. <https://doi.org/10.1186/s41181-022-00180-1>
2. Misiak R.  $^{47}\text{Sc}$  production development by cyclotron irradiation of  $^{48}\text{Ca}$ . *J. Radioanal. Nucl. Chem.* 2017; 313(2): 429-434. <https://doi.org/10.1007/s10967-017-5321-z>
3. Mikolajczak R. Production of scandium radionuclides for theranostic applications: towards standardization of quality requirements. *EJNMMI Radiopharm. Chem.* 2021; 6(1): 19. <https://doi.org/10.1186/s41181-021-00131-2>
4. Müller C. Promises of Cyclotron-Produced  $^{44}\text{Sc}$  as a Diagnostic Match for Trivalent  $\beta^-$ -Emitters: In Vitro and In Vivo Study of a  $^{44}\text{Sc}$ -DOTA-Folate Conjugate. *J. Nucl. Med.* 2013; 54(12): 2168-2174. <https://doi.org/10.2967/jnumed.113.123810>
5. Kurakina E.S. Improved separation scheme for  $^{44}\text{Sc}$  produced by irradiation of natCa targets with 12.8 MeV protons. *Nucl. Med. Biol.*

### Конфликт интересов

Авторы заявляют, что у них нет известных финансовых конфликтов интересов или личных отношений, которые могли бы повлиять на работу, представленную в этой статье.

2022; 104-105: 22-27. <https://doi.org/10.1016/j.nucmedbio.2021.11.002>

6. Schmidt C.E. Current State of  $^{44}\text{Ti}/^{44}\text{Sc}$  Radionuclide Generator Systems and Separation Chemistry. *Curr. Radiopharm.* 2023; 16(2): 95-106. <https://doi.org/10.2174/187447101666622111154424>

7. Larenkov A.A., Makichyan A.G., Iatsenko V.N. Separation of  $^{44}\text{Sc}$  from  $^{44}\text{Ti}$  in the Context of A Generator System for Radiopharmaceutical Purposes with the Example of [ $^{44}\text{Sc}$ ]Sc-PSMA-617 and [ $^{44}\text{Sc}$ ]Sc-PSMA-I&T Synthesis. *Molecules.* 2021; 26(21): 6371. <https://doi.org/10.3390/molecules26216371>

8. Marhol M. Ion Exchangers in Analytical Chemistry. Their Properties and Use in Inorganic Chemistry. Elsevier. Prague, Czech Republic, 1982: 14: 586.

9. Larenkov A.A., Bruskin A.B., Kodina G.E. Preparation of highly purified  $^{68}\text{Ga}$  solutions via ion exchange in hydrochloric acid-ethanol mixtures. *J. Radioanal. Nucl. Chem.* 2015; 305(1): 147-160. <https://doi.org/10.1007/s10967-015-4089-2>

### Информация об авторах / Information about the authors

**П.А. Мирошин** – инженер лаборатории технологий и методов контроля радиофармпрепаратов, аспирант кафедры лучевой диагностики с курсом радиологии, МБУ ИНО ФГБУ ГНЦ ФМБЦ имени А.И. Бурназяна ФМБА России. Москва, Россия

**А.А. Ларенков** – к.х.н., зав. отделом радиационных технологий медицинского назначения, ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России. Москва, Россия

**P.A. Miroshin** – engineer of the Laboratory of Radiopharmaceuticals Technology and Control Methods, postgraduate student of the Department of Radiologic Diagnostics with a course of radiology, State Research Center-Burnasyan Federal Medical Biophysical Center of Federal Medical Biological Agency, Moscow, Russia, ORCID: 0009-0000-1120-9991, e-mail: mpa98@yandex.ru

**A.A. Larenkov** – Ph.D (chemistry), Head of the Department of Radiation Technologies for Medical Use, State Research Center-Burnasyan Federal Medical Biophysical Center of Federal Medical Biological Agency, Moscow, Russia, ORCID: 0000-0003-4810-4346, mail: alarenkov@fmbcfmba.ru

Статья поступила в редакцию 02.07.2024; одобрена после рецензирования 23.09.2024; принята к публикации 02.10.2024.

The article was submitted 02.07.2024; approved after reviewing 23.09.2024; accepted for publication 02.10.2024.