



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[✉], Антон Алексеевич Ларенков

Федеральный медицинский биофизический центр имени А.И. Бурназяна ФМБА России, Москва, Россия, mpa98@yandex.ru[✉]

Аннотация. ^{44}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 HCl_{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}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 HCl_{aq}). Десорбцию ^{44}Sc со смолы проводили фармацевтически приемлемыми растворами малата, сукцината, пирувата, лактата, пропионата и ацетата натрия, а также раствором сравнения – альфа-гидроксизобутиратом натрия (в диапазоне концентраций 0.2–1 моль/дм³, pH 4.5). В результате проведенных экспериментов были получены зависимости выхода десорбции ^{44}Sc со смолы Chromafix HR-XC и радиохимической чистоты РФП ($[^{44}\text{Sc}]_{\text{Sc-DOTATATE}}$, 14 нмоль/см³ прекурсора) от концентрации рассматриваемых соединений. Было показано, что оптимальным для проведения процедуры кондиционирования является методика катионного обмена с использованием раствора ацетата натрия (1 моль/дм³, 1 см³, pH 4.5). На основе полученных растворов, были синтезированы радиофармпрепараты с максимально возможной радиохимической чистотой ($\geq 99\%$), при этом выход десорбции ^{44}Sc со смолы составил $79 \pm 2\%$. Эффективность разработанной процедуры кондиционирования была показана на примере синтеза другого радиофармацевтического препарата – $[^{44}\text{Sc}]_{\text{Sc-PSMA-617}}$. Величина радиохимической конверсии (%) составила 96 ± 1 , 97 ± 2 и ≥ 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, $[^{44}\text{Sc}]_{\text{Sc-DOTATATE}}$, $[^{44}\text{Sc}]_{\text{Sc-PSMA-617}}$.

Благодарности: работа выполнена в рамках государственного задания ФМБА России (НИОКР №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[✉], 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[✉]

Abstract. ^{44}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 HCl_{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}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 HCl_{aq}). Desorption of ^{44}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}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}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}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 ± 1 , 97 ± 2 and ≥ 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. *Sorbtionnye i khromatograficheskie protsessy*. 2025. 25(1): 35-44. (In Russ.). <https://doi.org/10.17308/sorpt-chrom.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}Sc ($T_{1/2}=3.97$ ч, $E_{\text{cp}}(\beta^+)=652$ кэВ ($I_{\beta^+}=94.3\%$),

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



симально. Также ^{44}Sc характеризуется более низкой энергией позитронного излучения, обеспечивающей лучшее качество получаемых томограмм. Кроме того, другой радионуклид скандия – ^{47}Sc , является низкоэнергетическим β^- -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 терапии ставких целей [2].

Теоретическая часть

Способы получения ^{44}Sc основаны на использовании ускорителей заряженных частиц: напрямую, по реакции $^{44}\text{Ca}(p,n)^{44}\text{Sc}$, или через распад ^{44}Ti в радионуклидном генераторе $^{44}\text{Ti}/^{44}\text{Sc}$, для которого ^{44}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}Sc с экстракционных смол, слишком велик (≥ 20 см 3) 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 смолами DGA (раствор 0.1 М HCl, объемом 2-3 см 3) сконцентрировали с использованием смолы Dowex 50×4 до объема 200-400 мм 3 (1 М CH₃COONH₄/HCl, pH 3.5-4.0). Также была описана методика (с использованием смол DGA и Dowex 50×4) [5], в которой для десорбции ^{44}Sc с катионообменной смолы был использован раствор альфа-гидроксизобутират натрия с концентрацией 0.1 моль/дм 3 (pH 4.8). По сообщению авторов, выбранный ими

элюент характеризуется довольно высоким выходом десорбции ^{44}Sc со смолы Dowex 50×4 – 95±5% (в 300 мм 3 элюата).

Наработка ^{44}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}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}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}Ti (185 МБк). Для его элюирования использовали смесь соляной и щавелевой кислот – 0.07 М H₂C₂O₄/0.005 М HCl_{aq} (20 см 3 , выход ^{44}Sc – 97%, количество элюирований – 54, проскок ^{44}Ti – 4×10^{-4} и 8×10^{-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 3 раствора 0.1 М H₂C₂O₄ в 0.2 М HCl_{aq} (выход ^{44}Sc – 91±6%, проскок ^{44}Ti – $\leq 1.5 \times 10^{-5}$ для более 120 элюирований). За время проведения исследования (около одного года), фронт сорбции ^{44}Ti в колонке был стабилен. Как было показано [7], наличие в элюате генератора оксалат-ионов препятствует инкорпорированию ^{44}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}Sc сорбировали из раствора элюата генератора, а десорбцию проводили 3 см³ 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, иммобилизированная карбоксиметилированным пентаэтиленгексамином – Wako Fudjifilm, Япония) и экстракционной смолы TK221 (смесь дигликольамида и оксида фосфина), позволяющий провести конверсию раствора скандия-44 в 0.5 см³ 1 М AcONH_4 , с выходом ≥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}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 (AcONa и AcONH_4).

Экспериментальная часть

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

<1.5×10⁻⁵%; элюент – раствор 0.1 М $\text{H}_2\text{C}_2\text{O}_4$ в 0.2 М HCl_{aq} ; Объем элюента – 1 см³. 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 HCl_{aq} (PanReac Quimica, Барселона, Испания).

Для определения оптимальных параметров сорбции ^{44}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 PEEK 50 мм × Ø2.1 мм (VICI Jour, Шенкон, Швейцария), в которые были помещены навески (53-55 мг) катионообменной смолы Chromafix HR-XC. Сорбцию ^{44}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 см³ этанола.

Для экспериментов по десорбции ^{44}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 см³ элюата добавляли 300-400 мкл H₂O₂). После проведения данной процедуры получали растворы ⁴⁴Sc в 0.1 М HCl.

При определении оптимального состава и концентрации элюента для десорбции ⁴⁴Sc были использованы фармацевтически приемлемые растворы натриевых солей карбоновых кислот (растворы малата, сукцинат, пируват, лактата, пропионата и ацетата натрия) и раствор сравнения (альфа-гидроксизобутират натрия) с концентрациями 0.2-1 М (рН 4.5). При проведении десорбции ⁴⁴Sc объем элюентов составил 1 см³.

Растворы ⁴⁴Sc, 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 см³ (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 ([⁴⁴Sc]Sc-DOTATATE и [⁴⁴Sc]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 (Aglient Technologies, США) и две хроматографические системы: водный раствор лимонной кислоты, с концентрацией 50 мкмоль/дм³ ($R_f < 0.1$ для меченого комплекса, а для свободного радионуклида – $0.67 < R_f < 1$) и раствор ацетата аммония, с концентрацией 1 моль/дм³, растворенного в равных объемах метанола и воды ($R_f > 0.73$ для

меченого 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 ⁴⁴Ti/⁴⁴Sc 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 ⁶⁸Ga [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 сорбией ⁴⁴Sc ($D_g(^{44}\text{Sc}) 9 \pm 2 \text{ см}^3/\text{г}$), и для повышения сорбции радионуклида необходимо понизить концентрацию щавелевой кислоты, что следует из роста $D_g(^{44}\text{Sc})$ от 9 ± 1 до $766 \pm 99 \text{ см}^3/\text{г}$ при уменьшении концентрации H₂C₂O₄ от 0.1 до 0.01 М соответственно. При этом понижение концентрации HCl не оказалось существенного влияния на ве-



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

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

Состав образца		$D_g(^{44}\text{Sc})$, см 3 /г
$\text{C}_2\text{H}_2\text{O}_4$, моль/дм 3	HCl , моль/дм 3	
0.1	0.2	9 ± 2
0.05		43 ± 4
0.01		766 ± 99
0.1	0.1	9 ± 1
0.1	0.05	8 ± 2
0.1	0.01	12 ± 8
0.05	0.1	44 ± 2
0.02	0.04	268 ± 7
0.01	0.02	1062 ± 144
0.005	0.01	4301 ± 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 М $\text{H}_2\text{C}_2\text{O}_4$ /0.04 М HCl_{aq}) была получена достаточно высокая сорбция ^{44}Sc ($D_g(^{44}\text{Sc})$ 268±7 см 3 /г).

Далее был проведен ряд экспериментов в динамических условиях, с использованием хроматографических колонок, заполненных катионообменной смолой. Сорбцию ^{44}Sc проводили из раствора элюата генератора и из растворов, полученных путем его разбавления водой (рис. 1). Как видно из экспериментальных данных, сорбция ^{44}Sc в элюате генератора (0.1 М $\text{H}_2\text{C}_2\text{O}_4$ /0.2 М HCl_{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}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 объемов процесса кондиционирования и не позволит увеличить сорбцию ^{44}Sc . Таким образом, по совокупности полученных данных, для

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

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

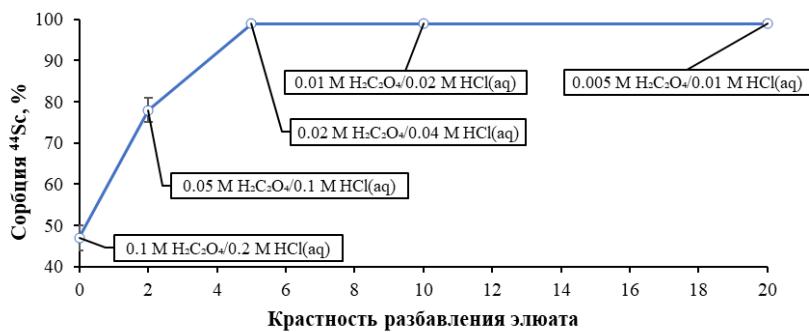


Рис. 1. Зависимость величины сорбции ^{44}Sc на смоле Chromafix HR-XC от кратности разбавления элюата генератора водой

Fig. 1. Dependence of the ^{44}Sc sorption value on Chromafix HR-XC resin on the multiplicity of dilution of the generator eluate with water

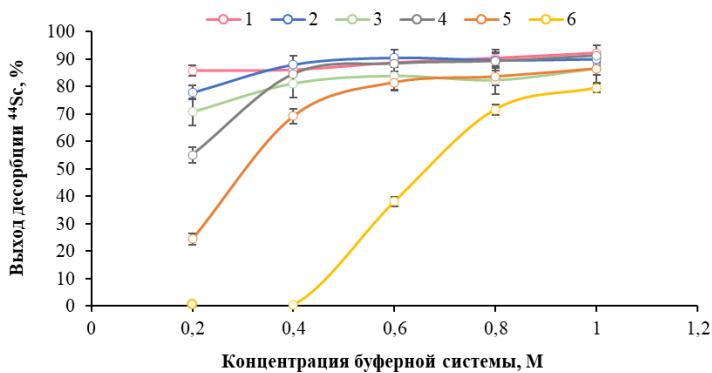


Рис. 2. Зависимость величины выхода десорбции ^{44}Sc с катионообменной смолы Chromafix HR-XC от концентрации растворов карбоновых кислот

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

Fig. 2. Dependence of the desorption yield of ^{44}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 ^{44}Sc составил $79 \pm 2\%$. Важно отметить, что при проведении десорбции, скандий-44 получали в сравнительно небольшом объеме элюата (1 см^3), тогда как в методике на основе смолы AG 50W \times 8 [6] для элюирования авторы использовали 3 см^3 0.25 M $\text{CH}_3\text{COONH}_4$ (рН 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 рН 4.5). Раствор альфа-гидроксизобутирата (с

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

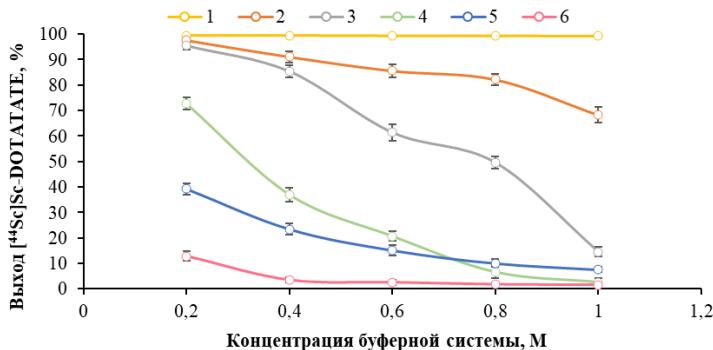


Рис. 3. Зависимость выхода препарата $[^{44}\text{Sc}]$ Sc-DOTATATE от концентрации растворов карбоновых кислот: 1 – ацетат натрия; 2 – пируват натрия; 3 – сукцинат натрия; 4 – альфа-гидроксиизобутират натрия; 5 – лактат натрия; 6 – малат натрия

Fig. 3. Dependence of the yield of $[^{44}\text{Sc}]$ 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}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}Sc проводились с растворами натриевых солей карбоновых кислот в интервале концентраций 0.2–1 М (рН 4.5 const). В результате была получена зависимость (рисунок 2) влияния разбавления водой используемых растворов на величину выхода десорбции ^{44}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}Sc (на рис. 2 кривые 4–5). В случае разбавления ацетата натрия до концентраций 0.2 и 0.4 моль/дм³ выход десорбции ^{44}Sc составил менее 1%. Также стоит отметить, что для раствора сравнения, альфа-гидроксиизобутират натрия, было обнаружено существенное падение эффективности

десорбции при понижении концентрации. Например, при концентрации 0.2 М выход десорбции ^{44}Sc составил $71 \pm 4\%$, что значительно отличается от заявленного в работе [5] выхода десорбции ^{44}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 $[^{44}\text{Sc}]$ Sc-DOTATATE на основе полученных растворов ^{44}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 $[^{44}\text{Sc}]$ Sc-DOTATATE (количество прекурсора 14 нмоль) от концентрации используемых растворов. Сопоставляя результаты экспериментов по десорбции (рис. 2) и результаты синтеза $[^{44}\text{Sc}]$ Sc-DOTATATE видно, что растворы показавшие высокий выход десорбции на всём диапазоне концентраций оказались непригодны для проведения реакции мечения с высоким радиохими

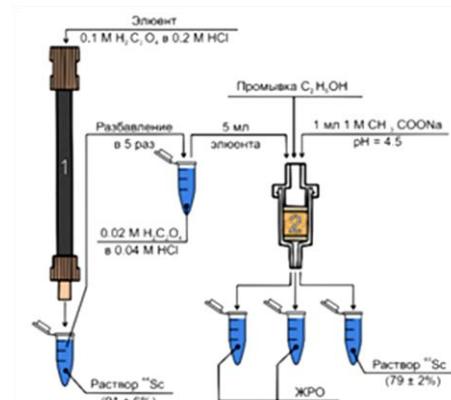


Рис. 4. Схема метода кондиционирования элюата $^{44}\text{Ti}/^{44}\text{Sc}$ генератора на основе твердофазного экстрагента TEVA: 1 – радионуклидный генератор $^{44}\text{Ti}/^{44}\text{Sc}$; 2 – картридж со смолой Chromafix HR-XC

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}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 сукцинатов 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}Sc – $[^{44}\text{Sc}]$ Sc-PSMA-617. Реакция мечения была проведена в растворе ацетата натрия с концентрацией 1 М (рН 4.5) и с 4.8, 9.6 и 19.2 нмоль прекурсора, при этом радиохимический выход препаратов (%) составила 96 ± 1 , 97 ± 2 и ≥ 99 соответственно. Таким образом, по совокупности полученных данных, для конверсии

элюата генератора $^{44}\text{Ti}/^{44}\text{Sc}$ методом катионаобменного выделения на смоле Chromafix HR-XC был выбран раствор ацетата натрия, с концентрацией 1 М и рН 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 сукцинатов натрия с концентрацией 0.2 М (рН 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}Sc необходимо использование растворов с большей концентрацией. При этом дальнейшее изучение ^{44}Sc в данных средах представляется интересным при изучении альтернативных методик синтеза. Раствор ацетата натрия с концентрацией 1 М (рН 4.5) на



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

Список литературы/References

1. Nelson B.J.B. Good practices for ^{68}Ga radiopharmaceutical production. *EJNMMI Radiopharm. Chem.* 2022; 7(1): 27. <https://doi.org/10.1186/s41181-022-00180-1>
2. Misiak R. ^{47}Sc production development by cyclotron irradiation of ^{48}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}Sc as a Diagnostic Match for Trivalent β^- -Emitters: In Vitro and In Vivo Study of a ^{44}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}Sc produced by irradiation of natCa targets with 12.8 MeV protons. *Nucl. Med. Biol.* 2015; 305(1): 147-160. <https://doi.org/10.1007/s10967-015-4089-2>
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/10.2174/1874471016666221111154424>
7. Larenkov A.A., Makichyan A.G., Iatsenko V.N. Separation of ^{44}Sc from ^{44}Ti in the Context of A Generator System for Radiopharmaceutical Purposes with the Example of [^{44}Sc]Sc-PSMA-617 and [^{44}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}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 технологии 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.

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/10.2174/1874471016666221111154424>

7. Larenkov A.A., Makichyan A.G., Iatsenko V.N. Separation of ^{44}Sc from ^{44}Ti in the Context of A Generator System for Radiopharmaceutical Purposes with the Example of [^{44}Sc]Sc-PSMA-617 and [^{44}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}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>