DOI: 10.17117/na.2015.12.02.376

<http://ucom.ru/doc/na.2015.12.02.376.pdf>

Поступила (Received): 24.12.2015

**Кудряков А.Ю., Елишев В.Г., Прокопьев В.Ф.,
Халиков А.И., Прохошина И.П.
Разработка и оптимизация автоматизированного
синтеза L-метил-(11C)-метионина с воспроизводимым
высоким выходом**

**Kudryakov A.Yu., Elishev V.G., Prokopyev V.F.,
Khalikov A.I., Prohoshina I.P.
Development and optimization automated synthesis of L-
methyl- (11C) methionine with reproducibly high yield**

В статье проведено сравнение «мокрого» и «сухого» методов получения [11C]метил иодида. Приведено описание технологии синтеза [11C]-Метионина «мокрым» методом. Определены оптимальные условия проведения синтеза L-метил-(11C)-метионина с воспроизводимо высоким выходом
Ключевые слова: ¹¹C-метионин, методы получения [11C]метил иодида, радиофармацевтические препараты

The article compares the "wet" and "dry" methods of obtaining [11C] methyl iodide. The description of technology of synthesis of [11C] methionine "wet" method. The optimal conditions for the synthesis of L-methyl (11C) methionine with reproducibly high yields
Key words: ¹¹C-methionine, methods for [11C] methyl iodide, radiopharmaceuticals

Кудряков Андрей Юрьевич

Кандидат медицинских наук, главный врач
Многопрофильный клинический медицинский
центр "Медицинский город"
г. Тюмень, ул. Барнаульская, 32

Kudryakov Andrei Yuryevich

Candidate of Medical Sciences, chief medical officer
Multidisciplinary clinical medical center "Medical
city"
Tyumen, Barnaul st., 32

Елишев Владимир Геннадьевич

Кандидат медицинских наук, главный врач
Многопрофильный клинический медицинский
центр "Медицинский город"
г. Тюмень, ул. Барнаульская, 32

Elishev Vladimir Gennadevich

Candidate of Medical Sciences, chief medical officer
Multidisciplinary clinical medical center "Medical
city"
Tyumen, Barnaul st., 32

Прокопьев Виктор Фёдорович

Магистр, ведущий инженер-радиохимик
Многопрофильный клинический медицинский
центр "Медицинский город"
г. Тюмень, ул. Барнаульская, 32

Prokopyev Victor Fedorovich

Master, Leading engineer-radiochemist
Multidisciplinary clinical medical center "Medical
city"
Tyumen, Barnaul st., 32

Халиков Александр Ифратович

Ведущий инженер-радиофизик
Многопрофильный клинический медицинский
центр "Медицинский город"
г. Тюмень, ул. Барнаульская, 32

Khalikov Alexander Ifratovich

Leading engineer-radio physicist
Multidisciplinary clinical medical center "Medical
city"
Tyumen, Barnaul st., 32

Прохошина Ирина Петровна

Инженер-радиохимик
Многопрофильный клинический медицинский
центр "Медицинский город"
г. Тюмень, ул. Барнаульская, 32

Prokoshina Irina Petrovna

Engineer-radiochemist
Multidisciplinary clinical medical center "Medical
city"
Tyumen, Barnaul st., 32

Радиофармацевтические препараты – препараты, меченные ультракороткоживущими позитрон излучающими радионуклидами, такими как ^{11}C ($t_{1/2}=20$ мин), ^{18}F ($t_{1/2}=109.8$ мин), ^{13}N ($t_{1/2}=10$ мин) и др., применяемые для радионуклидной диагностики, а так же лечения различных заболеваний [1].

Ранее применяемая методика сухого синтеза метионина не позволила получить радиофармпрепарат с активностью достаточной для проведения ПЭТ-КТ диагностики пациентов, в связи с этим принято решение изменить методику одной из стадий синтеза 11-С-метионин. Для осуществления поставленной цели внесены изменения в конструкцию модуля синтеза, что привело к необходимости новой методики-рецепта для модернизированного модуля синтеза.

Реакция ^{11}C -метилирования является основным направлением синтеза соединений с меткой ^{11}C . Наиболее используемым ^{11}C -метилирующим агентом является $[^{11}\text{C}]$ метил иодид ($[^{11}\text{C}]\text{CH}_3\text{I}$), который возможно получить двумя методами [2].

Каждый из способов имеет свои аргументы «за» и «против», в таблице 1 приведена их сравнительная характеристика.

«Мокрый» классический метод органического синтеза заключается во взаимодействии $[^{11}\text{C}]\text{CO}_2$ с алюмогидридом лития с последующим гидролизом йодистоводородной кислотой [3]. Газофазный («сухой») метод, заключающийся в радикальном йодировании молекулярным йодом меченого метана при высокой температуре [4], был предложен в 90-х годах.

Таблица 1. Сравнение «мокрого» и «сухого» методов получения $[^{11}\text{C}]$ метил иодида

Параметры	«мокрый» метод	«сухой» метод
Радиохимический выход	$>\approx$ в 2 раза	$<\approx$ в 2 раза
Время синтеза	$<$	$>$
Удельная активность	>15 Ки/мкМоль	1–5 Ки/мкМоль
Требования к реагентам	На каждый синтез свежие HI и LiAlH_4 , ТГФ, они не должны содержать следов влаги и CO_2	Заправка сорбентов и I_2 на несколько синтезов сразу
Стоимость реагентов	Относительно низкая	Высокая стоимость сорбентов и катализатора для конверсии
Процедура очистки модуля	После каждого синтеза, линии и реактор должны быть чистыми и сухими	Упрощена, есть возможность повторной процедуры без очистки
Автоматизация	Сложно автоматизировать	Легко встраивается в модуль для ^{11}C -метилирования

Ранее при получении ^{11}C - метионина использовался «Сухой» метод позволяющий получить $[^{11}\text{C}]\text{CH}_3\text{I}$ с высокой удельной активностью (правда, в ущерб радиохимическому выходу). Метод легко интегрируется в автоматизированные системы и может быть рекомендован для синтеза РФП для рецепторных исследований мозга, поскольку в этом случае высокая удельная является обязательным параметром.

Для ^{11}C -трейсеров, используемых в ПЭТ диагностике опухолей, например, $[^{11}\text{C}\text{-метил}]\text{-L-метионин}$ ($[^{11}\text{C}]\text{MET}$ и $[\text{N-метил-}^{11}\text{C}]\text{холина}$ ($[^{11}\text{C}]\text{холин}$) удельная активность не является критическим параметром, а высокий радиохимический выход синтона, благодаря использованию «мокрого» метода, позволяет получать в рутинных исследованиях несколько доз препарата за один синтез [5].

Описание технологии синтеза $[^{11}\text{C}]\text{-Метионина}$ «мокрым» методом

В мишени циклотрона Siemens Eclipse происходит побочная химическая реакция, в результате которой образуется окись углерода $[^{11}\text{C}]\text{CO}_2$ который с потоком газа гелия поступает в модуль синтеза E&Z и улавливается на сорбенте – молекулярном сите. Полученная активность радионуклида доставленного с циклотрона отображается в окне с графиком активности. С наступлением максимума активности на молекулярном сите, происходит запуск синтеза.

Далее углекислый газ $[^{11}\text{C}]\text{CO}_2$ десорбируется при температуре 380°C и потоком гелия (20 мл/мин) переносится в реакционный сосуд и реагирует с 300 мкл литий алюмогидрида LiAlH_4 растворенных в тетрагидрофуране. Продукты реакции, выходящие из реакционного сосуда, проходят через ряд ловушек, содержащих аскарин и P_2O_5 , которые улавливают всю воду и остаточный углекислый газ. При этом улавливаются также компоненты NO_x или O_x , присутствие которых объясняется мишенной природой $[^{11}\text{C}]\text{CO}_2$. Реакционная смесь нагревается до 110°C Цельсия для выпаривания растворителя.

Рис. 1. Процесс синтеза и поэтапное накопление активности радионуклида на участках цепи производства РФП

Рис. 2. Температурный режим синтеза метилиодида

Правильность температурного режима стадии сорбции-десорбции на молекулярном сите и температуры в реакционном сосуде производится контроль значений температуры на каждой стадии.

Радиоактивные отходы сливаются в ловушку с сорбирующим компонентом – аскаридом. После стадии упаривания в реакционный сосуд добавляется 300 мкл. йодоводородной кислоты HI. В процессе данной реакции образуется меченый ^{11}C метилиодид. Краткое химическая схема данной реакции выглядит следующим образом:

Образовавшийся метилиодид проходит через картридж наполненный смесью аскарида и пентаоксида фосфора для очистки от не прореагировавших веществ, далее метилиодид поступает на картридж твердофазной экстракции Ser-pack C18 на который предварительно нанесен прекурсор – L-гомоцистеинтиолактон гидрохлорид.

Второй стадией синтеза препарата является получение L- [^{11}C]метионина из [^{11}C] метилиодида на модуле синтеза. Реакция алкилирования проходит в картридже, внутри которого предварительно помещен L-гомоцистеинтиолактон гидрохлорид. Раствор L-гомоцистеинтиолактон гидрохлорида готовится предварительно за несколько минут до синтеза и вносится на картридж. Растворителем для приготовления раствора L-гомоцистеинтиолактон гидрохлорида служит раствор абсолютированного этанола содержащего NaOH. После поступления метилиодида по системе капилляров в картридж и взаимодействия с L-гомоцистеинтиолактон гидрохлоридом, образовавшийся L- [^{11}C]метионин смывается 0,05 М раствором дигидрофосфата натрия.

Данная реакция представляет собой нуклеофильное замещение L-гомоцистеинтиолактон гидрохлорида [^{11}C]-метилиодидом. Реакция протекает по схеме:

В процессе разработки методики синтеза изменялись три основных параметра, влияющие на выход конечного продукта: поток газа гелия, температуру реакции в реакционном сосуде и времени упаривания тетрагидрофурана.

Опытным путем определены условия проведения синтеза L-метил-(^{11}C)-метионина. Поток газа гелия 20 мл/мин, температура реакции в реакционном сосуде 100°C и времени упаривания тетрагидрофурана 200 секунд. При данных условиях выход продукта составил от 10 до 12 ГБк при 30 -35 ГБк активности радиоизотопа ^{11}C на начало синтеза (Таб. 2).

Таблица 2. Выход РФП ^{11}C метионин

Поток He, мл/мин.	Температура реакции $^\circ\text{C}$	Время упаривания, сек.	Выход ^{11}C -метионин, ГБк
20	100	200	12,2
20	100	200	10,8
20	100	200	10,4
20	100	200	11,5
20	100	200	11,6

Результаты и обсуждение

Итогом проведенной работы явилось исследование и определение эффективности и применимости методики синтеза, позволившей увеличить количество радиофармпрепарата и соответственно пациентов.

Проведена серия экспериментов, в ходе которых, варьировались поток газа гелия от 15 до 25 мл/мин, температура реакции в реакционном сосуде от 80 до 120°C и времени упаривания тетрагидрофурана от 120 до 280 секунд. Эти параметры оказали значительное влияние на выход конечного продукта.

При времени упаривания тетрагидрофурана выше 220 секунд выход конечного продукта равен 15 – 17% без учета распада ^{11}C . Ввиду того, что тетрагидрофуран является растворителем IV класса опасности, его максимальное содержание в РФП не должно превышать 7,2 мг/мл. Показатели тетрагидрофурана при проведении контроля качества снизились с 3,5 мг/мл до 1 мг/мл, что не противоречит правилам российской фармакопеи, но долгое время упаривания снижает выход целевого продукта ввиду его потерь в токе гелия. Короткое время упаривания приводит с одной стороны к увеличению выхода продукта на 5-6%, но с другой стороны к тому, что содержание ТГФ превышает допустимые нормы – радиофармпрепарат становится непригодным к вводу пациентам.

Исследование зависимости выхода продукта от температуры реакции в реакционном сосуде от 80 до 120°C позволило не значительно увеличить активность, максимальный прирост составил 1-2%. При 80°C получается побочный продукт из за не полностью прореагировавших между собой компонентов реакционной смеси, что усложняет контроль качества и увеличивает время анализов. При температуре 120°C происходит перегрев реакционной смеси и часть продуктов выносит потоком гелия из реакционной зоны.

Варьируя поток газоносителя гелия в диапазоне 15-25 мл/мин не выявлено положительного эффекта, тем не менее, 15 мл/мин значительно увеличивает время на процесс десорбции и доставку ^{11}C , что приводит к потере активности в силу природы короткоживущего радионуклида. При потоке 25 мл/мин потери связаны в основном с тем, что меченый метилиодид при прохождении через картридж твердотельной экстракции не успевает прореагировать в полном объеме.

Таким образом определены оптимальные условия проведения синтеза L-метил-(^{11}C)-метионина с воспроизводимо высоким выходом: поток газа гелия 20 мл/мин, температура реакции в реакционном сосуде 100°C и времени упаривания тетрагидрофурана 200 секунд. При данных условиях выход продукта составил от 10 до 12 ГБк при 30 -35 ГБк активности радиоизотопа ^{11}C на начало синтеза, что соответствует 26% без поправки на распад.

Список используемых источников:

1. Корсаков М.В. Руководство по ПЭТ радиохимии. Санкт-Петербург: ТЕЗА, 2002. 180 с.
2. Comar D., Cartron J., Maziere M., Marazano C. labeling and metabolism of methionine-methyl- ^{11}C // Eur. J. Nucl. Med. 1976. V 1 (1). P. 11-14.
3. Корсаков М.В., Красикова Р.Н., Соловьев Д.В. Роботизированный синтез L-[^{11}C -метил]метионина // Радиохимия. 1994. Т. 36 (3). С. 272-274.

4. Larsen P., Ulin J., Dahlstrom K., Jensen M.. Synthesis of [11C]iodomethane by iodination of [11C]methane // *Appl. Radiat. Isot.* 1997. V. 48. P. 153–157.
5. Larsen P., Orbe M., Dahlstrom K., Ulin J. Production of 11C-methyl iodide. 1999. US patent No US60008421.

© 2015, Кудряков А.Ю., Елишев В.Г., Прокопьев В.Ф.,
Халиков А.И., Прохошина И.П.

Разработка и оптимизация автоматизированного
синтеза l-метил-(11C)-метионина с
воспроизводимым высоким выходом

© 2015, Kudryakov A.Yu., Elishev V.G., Prokopyev
V.F., Khalikov A.I., Prohoshina I.P.

Development and optimization automated synthesis
of l-methyl- (11C) methionine with reproducibly high
yield