

ВЫСОКОЭФФЕКТИВНАЯ МЕТОДИКА СИНТЕЗА РАДИО- ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА [¹⁸F]-ФТОРМЕТИЛХОЛИН ДЛЯ НОВЫХ ДИАГНОСТИЧЕСКИХ ПРИМЕНЕНИЙ В ОНКОЛОГИИ

Д.И. Невзоров¹, С.Д. Бринкевич², П.Е. Тулин¹,
И.А. Скрипачев¹, А.А. Оджарова¹, Н.В. Ерёмин¹

¹ Национальный медицинский исследовательский центр онкологии
им. Н.Н. Блохина Минздрава России, Москва

² Белорусский государственный университет, Минск, Белоруссия

Рассмотрены применения [¹⁸F]-фторметилхолина (далее ¹⁸F-ФМХ) для диагностики опухолей предстательной железы, головного мозга и печени методом позитронной эмиссионной томографии. Описана оригинальная методика синтеза ¹⁸F-ФМХ с использованием коммерчески доступных материалов и реагентов, позволяющая в сравнении с известными методами повысить радиохимический выход активной фармацевтической субстанции более чем в 2 раза и практически исключить выбросы радиоактивных газов во время синтеза. С использованием приведенной методики синтеза на базе отделения позитронной эмиссионной томографии НИИ КиЭР НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина было выпущено более 200 партий радиофармацевтического лекарственного препарата (РФЛП) ¹⁸F-ФМХ, соответствующего требованиям статьи № 07/2016:2793 Европейской Фармакопеи 8.8, со средним значением радиохимического выхода 27±3 % (без коррекции на распад).

Ключевые слова: [¹⁸F]фторметилхолин, [¹⁸F]фторбромметан, РФЛП, РФП, ПЭТ, ПЭТ/КТ, онкология, рак предстательной железы, рак головного мозга, рак печени

Введение

За последние десятилетия позитронная эмиссионная томография (ПЭТ) и совмещенные с ней технологии (ПЭТ/КТ и ПЭТ/МРТ) заняли лидирующее место в диагностике злокачественных опухолей и оценке эффективности лечения онкологических пациентов. ¹⁸F-ФМХ является производным холина, меченным по метильной группе радиоактивным атомом фтора-18. Диагностическая ценность ¹⁸F-ФМХ обусловлена тем, что холин является важным

компонентом фосфолипидов биомембран клеток. ¹⁸F-ФМХ занимает отдельную нишу в ПЭТ-диагностике и при ряде заболеваний имеет преимущество перед использованием более распространенного РФЛП, такого как 2-[¹⁸F]фтор-2-дезоксид-Д-глюкоза (¹⁸F-ФДГ).

При ПЭТ/КТ-исследовании умеренно повышенное (относительно других органов) физиологическое накопление ¹⁸F-ФМХ наблюдается в печени, поджелудочной железе, слюнных железах, в почках и по ходу мочевыводящих путей (рис. 1).

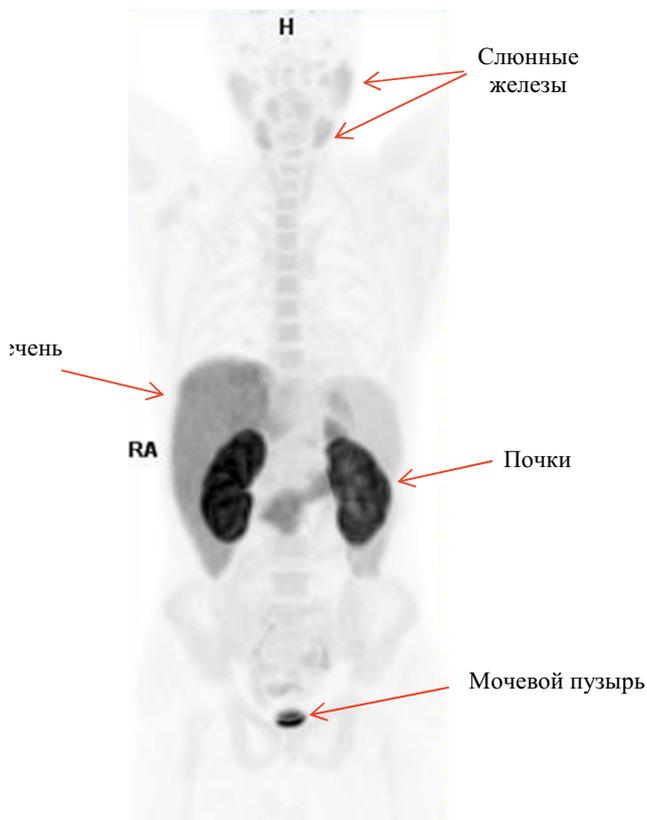


Рис. 1. ПЭТ-изображение (исследование всего тела с ^{18}F -ФМХ), фронтальная проекция. Отмечается физиологическое интенсивное накопление ^{18}F -ФМХ в слюнных железах, поджелудочной железе, печени, почках, мочевом пузыре (стрелки)

В настоящей работе будут рассмотрены новые диагностические применения ^{18}F -ФМХ, а также оригинальная методика его синтеза, позволяющая удовлетворить возрастающие потребности радионуклидной диагностики в данном РФЛП.

ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФМХ при раке предстательной железы

Сегодня ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФМХ выполняется преимущественно, при раке предстательной железы (РПЖ) и может быть использована как для первичной диагностики, например, в случаях неоднократных отрицательных результатах биопсий, или невозможности использования мультипланарной МРТ, так и для выявления опухолевого процесса при биохимических рецидивах после проведения радикальных ме-

тодов лечения (радикальной простатэктомии или лучевой терапии).

Биологической основой для повышенного накопления меченого холина клетками РПЖ является избыточная экспрессия в них холинкиназы по сравнению с другими опухолями. Холинкиназа – фермент, катализирующий фосфорилирование холина до фосфатидилхолина – важнейшего компонента липидного бислоя клеточных мембран. Поглощение холина в опухолях коррелирует со степенью клеточной пролиферации и митотической активности, поскольку холин необходим для формирования новых клеточных мембран [1–6]. ^{18}F -ФМХ отличается большей секрецией через мочевыводящие пути, чем ^{11}C -холин, что создает определенные трудности в визуализации ложа предстательной железы. При этом больший период полураспада фтора-18, составляющий 109 мин против 20 мин для углерода-11, позволяет оценить динамику распределения РФЛП.

Стандартное исследование с ^{18}F -ФМХ состоит из двух этапов: сканирования области таза сразу после внутривенного введения РФЛП (первый этап) и сканирования всего тела через 40 мин (второй этап). Считается, что повышение уровня (maxSUV) или стабильное накопление ^{18}F -ФМХ в выявленных патологических очагах (ложе предстательной железы, лимфатические узлы) на втором этапе соответствует злокачественным изменениям, в то время как уменьшение поглощения РФЛП связано с доброкачественным процессом (например, гиперплазия) [7] (рис. 2).

Методика двухэтапного ПЭТ/КТ-сканирования с ^{18}F -ФМХ позволяет исключить диагностические ошибки, связанные с повышенной физиологической экскрецией РФЛП с мочой для структур, прилежащих к мочевому пузырю и мочевыводящим путям. Двухэтапное сканирование позволяет не только дифференцировать реактивные изменения от опухолевого поражения структур малого таза, включая ложе простаты и прежде всего лимфатические узлы таза (первый этап), но и определить локализацию метастазов при диссеминации заболевания [7].

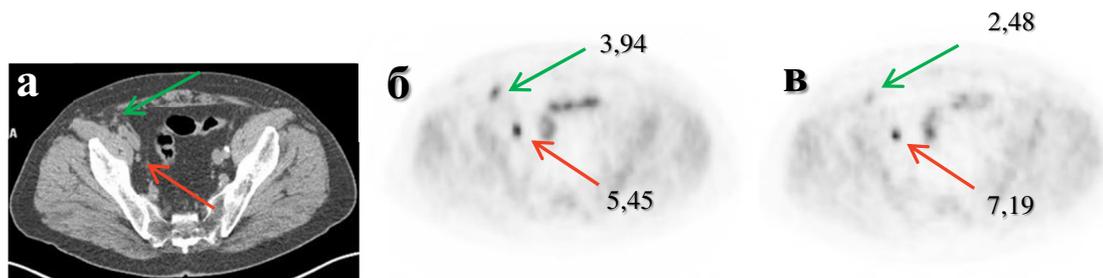


Рис. 2. Рак предстательной железы, состояние после простатэктомии. Биохимический рецидив. На КТ в аксиальной проекции (а) определяются неувеличенные лимфоузлы – наружный подвздошный (красная стрелка) и глубокий паховый (зеленая стрелка). На ПЭТ-изображениях в аксиальных проекциях на первом (б) и втором (в) этапах ПЭТ/КТ-сканирования определяется гиперфиксация ^{18}F -ФМХ в указанных лимфоузлах, однако уровень накопления ^{18}F -ФМХ (maxSUV) в наружном подвздошном лимфоузле увеличился на втором этапе, и снизился в глубоком паховом лимфоузле (представлены значения maxSUV)

ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФМХ при глиальных опухолях

Клетки мозга взрослого человека практически не способны к делению, это касается и формирования их ядер и мембран. Поэтому в неповрежденном мозговом веществе ^{18}F -ФМХ и ^{11}C -холин практически не накапливаются. Впервые это было обнаружено Gauthier [8] в 1985 г. Однако в этом исследовании не было уделено внимание внутримозговым опухолям. Напротив, любые процессы, связанные с формированием «новых» клеток и их элементов в веществе головного мозга, будь то воспаление

или опухоль, находят свое отражение в повышенном накоплении ^{18}F -ФМХ.

^{18}F -ФМХ применяется для выявления первичных опухолей головного мозга, планирования лучевой терапии, реже для оценки эффективности проведенного лечения и дифференциальной диагностики рецидива от послеоперационных изменений (рис. 3). Двухэтапная методика ПЭТ с ^{18}F -ФМХ позволяет предположить степень злокачественности внутримозговых опухолей по показателям накопления препарата (maxSUV). Динамические исследования проводятся в два этапа: отношение значений SUV при первом сканировании к по-

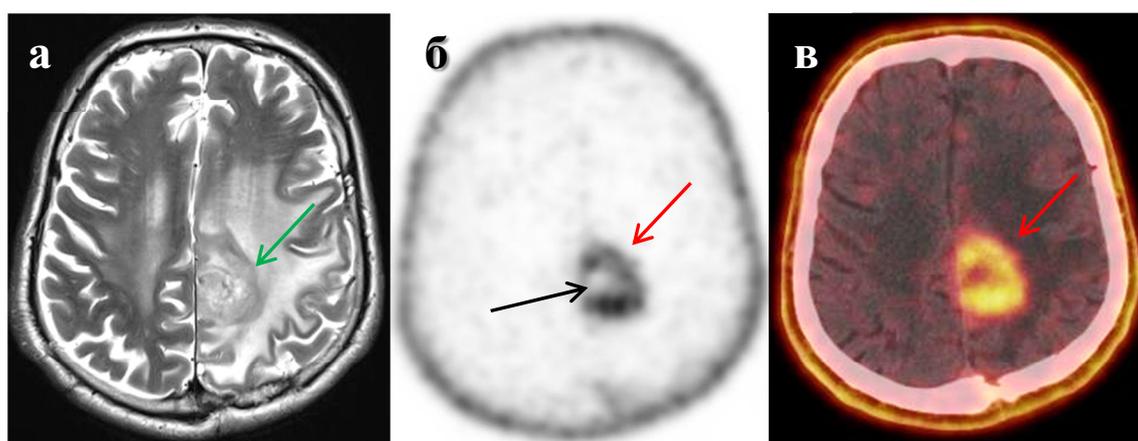


Рис. 3. Глиома левой лобно-затылочной области. При МРТ в режиме T_2 в аксиальной проекции (а) парасагитально в левом полушарии мозга определяется опухоль с массивным отеком (зеленая стрелка). При ПЭТ (б) и ПЭТ/КТ (в) в аксиальных проекциях отмечается гиперфиксация ^{18}F -ФМХ в периферических отделах опухоли (красные стрелки), отграничивающая центральную гипометаболическую зону некроза (черная стрелка, б)

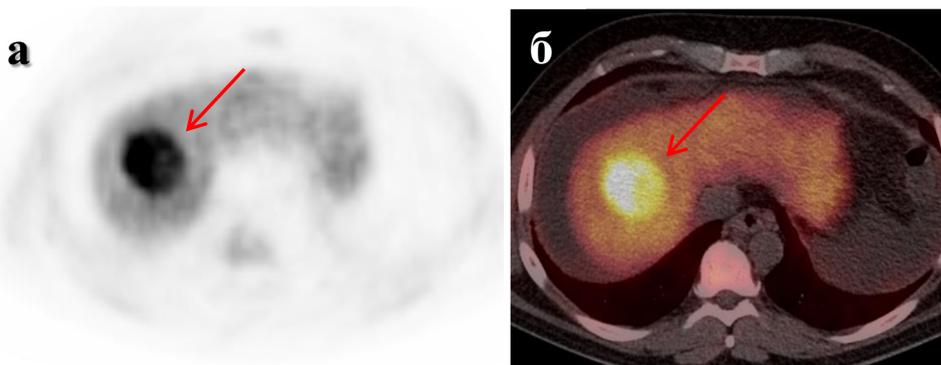


Рис. 4. Высокодифференцированный гепатоцеллюлярный рак. При ПЭТ (а) и ПЭТ/КТ (б) в аксиальных проекциях отмечается гиперфиксация ^{18}F -ФМХ в узловом образовании S8 печени (красные стрелки), соответственно первичной злокачественной опухоли

казателям SUV при втором сканировании (через 40 мин) позволяют предположить степень пролиферативной активности образования на момент исследования. Комплексное использование методов МРТ и ПЭТ с ^{18}F -ФМХ, несомненно, повышает качество диагностики, а в некоторых случаях позволяет исключить биопсию [9].

ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФМХ при опухолях печени

Помимо опухолей предстательной железы и головного мозга ^{18}F -ФМХ применяется при опухолях печени, для выявления метастазов, рецидивов высококодифференцированного гепатоцеллюлярного рака (ГЦР), определения фокальной нодулярной гиперплазии (ФНГ). Клетки гепатоцеллюлярного рака в зависимости от степени дифференцировки обладают различной ферментативной активностью [10–12]. Следовательно, используя РФЛП, направленные на визуализацию и оценку основных цепей метаболизма гепатоцита – ^{18}F -ФДГ и ^{18}F -ФМХ, возможно провести дифференциальную диагностику ГЦР по степени дифференцировки [12, 13].

В клетках высококодифференцированного ГЦР наблюдается повышение концентрации холинкиназы и экспрессии трансмембранного белка-переносчика холина, что отображается при исследовании с ^{18}F -ФМХ в виде патологического накопления препарата (рис. 4). Иные процессы отмечаются в клетке низкодиффе-

ренцированного гепатоцеллюлярного рака – низкая концентрация холинкиназы и высокая концентрация холинфосфатазы приводят к выраженному снижению липидного обмена. Таким образом, ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФМХ неинформативна у пациентов с низкокодифференцированным ГЦР [14]. Вследствие снижения концентрации холинкиназы, холангиоцеллюлярный рак не визуализируется при исследовании с ^{18}F -ФМХ [15].

Установлено, что очаги ФНГ интенсивно накапливают ^{18}F -ФМХ. Специфичность ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФМХ достигает 100 %, следовательно, ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФМХ может применяться для дифференциальной диагностики ФНГ и метастазов в печени, в которых ^{18}F -ФМХ не накапливается [15]. Метаболизм холина в фокальной нодулярной гиперплазии не изучен в полном объеме, однако существует теория, что клетки ФНГ в избытке продуцируют липопротеины очень низкой плотности, в состав которых входят молекулы фосфатидилхолина, поэтому можно предположить гиперметаболизм холина в ФНГ [16].

Синтез ^{18}F -фторметилхолина

Широкое применение ^{18}F -ФМХ для ПЭТ/КТ диагностики онкопатологий различной локализации предопределяет необходимость разработки надежного и доступного метода для ежедневного синтеза данного РФЛП с высоким радиохимическим выходом. Важно, чтобы процедура производства ^{18}F -ФМХ позво-

ляла стабильно получать высокие значения активности готового РФЛП и при этом обеспечить минимально возможные выбросы радиоактивных газообразных соединений.

Синтез ^{18}F -ФМХ методом фторалкилирования с промежуточной стадией дистилляции полупродукта – ^{18}F -фторбромметана (далее, ^{18}F -ФБМ) – является одним из самых распространенных на сегодняшний день [17, 18]. Он позволяет получать РФЛП с относительно приемлемым радиохимическим выходом от 6 до 14 % в зависимости от радиохимического модуля синтеза и качества реагентов. Кроме того, синтезированный продукт обладает высокой радионуклидной и радиохимической чистотой.

Доступность реагентов и одноразовых расходных материалов делают этот метод коммерчески привлекательным. Благодаря применению дистилляции газообразного промежуточного продукта ^{18}F -ФБМ после фторирования, полученный продукт характеризуется полным отсутствием довольно опасного для пациентов межфазного катализатора аминополлиэфира (криптофикса-2.2.2), используемого при реакциях фторирования, а также различных радионуклидных примесей, образующихся при выщелачивании мишени циклотрона [19].

Несмотря на все преимущества, метод синтеза с промежуточной дистилляцией полупродукта имеет ряд недостатков. В частности, наблюдается нестабильный радиохимический выход, что в свою очередь затрудняет планирование объемов ПЭТ-диагностики и зачастую вынуждает использовать для синтеза высокие стартовые активности радионуклида фтора-18 (^{18}F) до 9 Ки и более. При этом с увеличением активности ^{18}F , переданного для синтеза, как правило, наблюдается снижение радиохимического выхода вследствие радиолитического разложения продукта. К проблемам методики можно отнести и низкую химическую чистоту РФЛП ^{18}F -ФМХ, связанную с:

- ✓ проскоком дибромметана, приводящего к образованию побочных продуктов;
- ✓ высоким содержанием этанола, используемого в качестве элюента;
- ✓ наличием значительных количеств N,N-диметил-2-аминоэтанола (нерадиоактивного предшественника) в инъекционной дозе лекарственной формы.

Последний может ингибировать трансмембранный транспорт ^{18}F -ФМХ *in vivo*, что в свою очередь может ухудшать накопление ^{18}F -

ФМХ в патологических очагах и, следовательно, ухудшает качество ПЭТ/КТ-исследования [20]. Необходимо также отметить, что дистилляция ^{18}F -ФБМ обычно сопровождается значительными выбросами радиоактивных газов в вентиляционную систему, при невозможности сбора газов, идущих с синтеза. Выбросы радиоактивных газов значительно ухудшают радиологическую обстановку в местах размещения ПЭТ-центров, а также в производственных помещениях и по ходу расположения магистрали вытяжной вентиляции.

Анализ факторов, сопутствующих невысоким и нестабильным радиохимическим выходам при синтезе ^{18}F -ФМХ, позволяет сделать вывод, что основной причиной является потеря на стадии дистилляции ^{18}F -ФБМ – газообразного промежуточного продукта, имеющего температуру кипения не превышающую 19°C .

Для решения обозначенных проблем нестабильности радиохимического выхода, наличия нежелательных химических примесей и радиоактивных выбросов нами была предложена новая методика синтеза ^{18}F -ФМХ. Технологическая схема получения данного РФЛП, представленная на рис. 5, была реализована на автоматизированном модуле синтеза собственного производства. Данная система имеет минимальный объем коммуникаций и застойных зон при дистилляции, что позволяет существенно сократить потери газообразного промежуточного продукта. Процесс дистилляции начинается при давлении в системе ниже атмосферного с последующим увеличением давле-

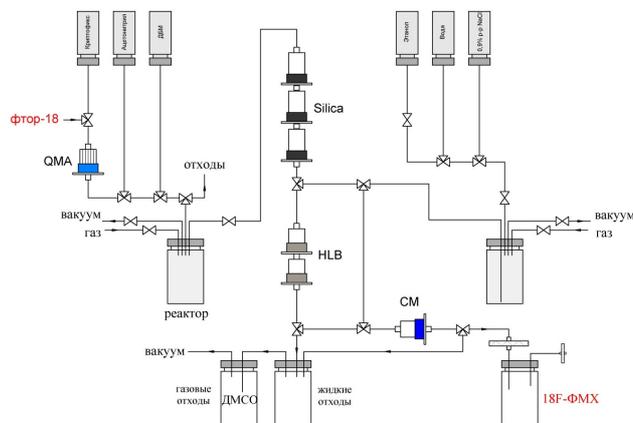


Рис. 5. Технологическая схема получения ^{18}F -ФМХ, реализованная на модуле синтеза собственного производства

ния и скорости потока газа-носителя до 100 мл/мин, увеличивая количество отгоняемого ^{18}F -ФБМ на картриджи хроматографического разделения.

Оптимизация процессов синтеза ^{18}F -ФМХ позволила увеличить нескорректированный радиохимический выход продукта до 35%. Важно, что при этом РФЛП полностью удовлетворял требованиям соответствующей статьи Европейской фармакопеи 8.8.

Методика синтеза

^{18}F -фторметилхолина

Для производства ^{18}F -ФМХ использовали коммерчески доступные реагенты и материалы. Перед синтезом хроматографические картриджи разового применения были активированы. Через картридж, содержащий четвертичную аммониевую соль QMA (Waters Corporation Sep-Pak Light QMA) пропускали 5 мл 8,4 % раствора гидрокарбоната натрия в ультрачистой воде, после чего QMA промывали ультрачистой водой объемом 10 мл. Соединенные последовательно два HLB (Oasis HLB Plus Short Cartridge), на основе обращенно-фазного сорбента активировали 1 мл диметилсульфоксида с последующим пропуском 500 мкл диметиламиноэтанола и продувкой сухим азотом. Для перевода в H^+ форму катионообменного картриджа CM (Waters Corporation Sep-Pak Plus Accell CM) пропускали 1 М водный раствор соляной кислоты, после промывали 10 мл ультрачистой воды.

В качестве межфазного катализатора для элюирования анионов фтора-18 с QMA в микрореактор использовали раствор криптофикса-2.2.2 в смеси вода/ацетонитрил (50/50) объемом 600 мкл, содержащий 4,2 мг карбоната калия и 22,4 мг Cryptand 222 (Huayí Isotopes Co. 222-99). Для приготовления раствора использовали сухой ацетонитрил и ультрачистую воду. Для синтеза промежуточного продукта использовали 99 % дибромметан в количестве 800 мкл, растворенный в 2 мл безводного ацетонитрила. Продукт ^{18}F -ФМХ получали в результате реакции алкилирования 500 мкл NN-диметиламиноэтанола ^{18}F -ФБМ. Синтезированный ^{18}F -ФМХ смывали с HLB на CM 5 мл абсолютированного этанола и дополнительно очищали 5 мл этанола на CM, с последующей трехкратной промывкой ультра-

чистой водой, суммарным объемом 15 мл. Элюировали ^{18}F -ФМХ с CM 5 мл изотонического 0,9 % раствора хлорида натрия фармацевтического класса. Для получения ультрачистой воды использовали систему производства ультрачистой воды Merck Millipore Elix 5, производящую воду с удельным сопротивлением не менее 18,2 МОм (тип I).

Фтор-18 нарабатывали по ядерной реакции $^{18}\text{O}(p,n)^{18}\text{F}$ на циклотроне при облучении протонами (с энергией 18 МэВ) воды H_2^{18}O , производства Huayí Isotopes Co. (WT-98). В качестве источника протонов применялся ультрачистый водород 99,9999 %. Нароботанный фтор-18 в химической форме $[\text{}^{18}\text{F}]\text{F}^-$ транспортировался по тефлоновым капиллярам от циклотрона до защитной камеры в каналах, проложенных в полу. Перед синтезом выполняли измерение активности фтора-18, находящегося в облученной H_2^{18}O . Для выделения наработанного радионуклида раствор $[\text{}^{18}\text{F}]\text{F}^-$ пропускали через предварительно активированный картридж QMA со скоростью 3 мл в минуту. После выделения целевого радионуклида H_2^{18}O собирали в емкость для отходов. Сорбированный $[\text{}^{18}\text{F}]\text{F}^-$ с QMA элюировали в микрореактор межфазным катализатором криптофиксом-2.2.2 со скоростью 3 мл/мин. Эффективность данного элюирования составляет не менее 99 %. Азеотропную сушку комплекса, содержащего $[\text{}^{18}\text{F}]\text{F}^-$, проводили в токе азота при температуре 110°C на протяжении 2 мин, далее добавляли 1,5 мл безводного ацетонитрила и продолжали процесс при неизменных условиях еще 3 мин, после чего снижали температуру с градиентом от 110°C до 70°C за 3 мин. Суммарное время сушки составило 8 мин.

^{18}F -ФБМ получали при взаимодействии безводного комплекса $[\text{K/K2.2.2}]^{+18}\text{F}^-$ после сушки с дибромметаном. Для этого в микрореактор, содержащий комплекс $[\text{K/K2.2.2}]^{+18}\text{F}^-$, подавали раствор дибромметана в сухом ацетонитриле (0,8 и 2 мл соответственно). Фторирование проводили при температуре 110°C на протяжении 5 мин, далее микрореактор охлаждали до 30°C. Дистилляцию ^{18}F -ФБМ вели при постоянной температуре 30°C. Разделение ^{18}F -ФБМ и дибромметана осуществляли на трех последовательно соединенных картриджах Silica. Дистилляцию вели при градиенте скорости потока газа-носителя – азота, начиная с 0 до 100 мл/мин. Среднее время дистилляции

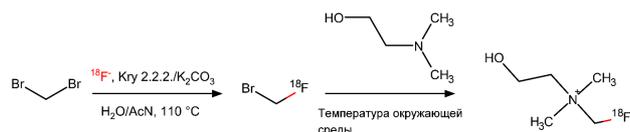


Рис. 6. Схема химических реакций получения ^{18}F -ФМХ

составило 8 мин. Для снижения потерь легколетучего и низкокипящего ^{18}F -ФБМ, имеющего температуру кипения около 18°C , емкость с отходами вакуумировали, что позволило уменьшить давление в системе во время дистилляции. С целью сокращения проскока ^{18}F -ФБМ картридж HLB активировали диметилсульфоксидом, являющимся подходящим растворителем для ^{18}F -ФБМ.

Финальный продукт – ^{18}F -ФМХ – образовывался на картриджах HLB по реакции алкилирования при взаимодействии диметиламиноэтанола и ^{18}F -ФБМ при температуре окружающей среды ($20\text{--}23^\circ\text{C}$). Схема получения ^{18}F -ФМХ представлена на рис. 6.

Очистка синтезированного ^{18}F -ФМХ является важным этапом процесса производства. Образовавшийся продукт ^{18}F -ФМХ элюировали 5 мл безводного этанола с HLB на СМ. Положительно заряженный четвертичный амин – ^{18}F -ФМХ удерживается на слабом катионообменном картридже СМ. ^{18}F -ФМХ на СМ подвергали двукратной промывке 2,5 мл этанола для наилучшего удаления диметиламиноэтанола, практически не протонируемого в малополярном этаноле и поэтому проходящего через СМ. Этанол удаляли с СМ промывкой ультрачистой водой, три раза по 5 мл. Указанная методика промывки ^{18}F -ФМХ от химических примесей обеспечивает более эффективное удаление N,N-диметиламиноэтанола и этанола. Такую химическую примесь как бромметилхолин хлорид, образующуюся в результате проскока дибромметана и конкурирующего химического процесса с образованием бромметилхолина ^{18}F -фторида (рис. 7), невозможно удалить методом твердофазной экстракции на СМ. Поэтому важно минимизировать проскок дибромметана при дистилляции и строго соблюдать условия алкилирования во избежание образования побочного продукта.

Полученный ^{18}F -ФМХ элюировали с картриджа СМ в емкость для продукта 0,9 % раство-

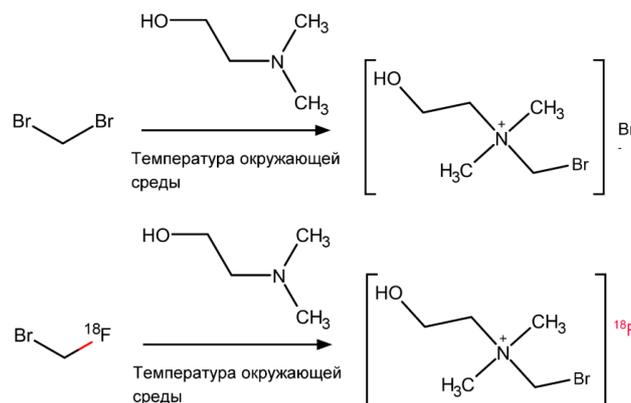


Рис. 7. Конкурирующие химические процессы, приводящие к образованию бромметилхолина на HLB

ром хлорида натрия с последующей стерилизующей фильтрацией. Объем элюента составил 5 мл при эффективности элюирования более 99 %.

Заключение

Применение ^{18}F -ФМХ в позитронной эмиссионной томографии позволяет успешно решать клинично-диагностические задачи в онкологии. В частности, при раке предстательной железы ^{18}F -ФМХ позволяет скорректировать тактику ведения больных и подбирать оптимальный алгоритм терапии с учетом олигометастатического и множественного метастатического поражения. Применение двухэтапной методики ПЭТ-сканирования головного мозга с ^{18}F -ФМХ у больных с внутримозговыми глиальными неопластическими процессами дает возможность предположить степень злокачественности опухоли. При высокодифференцированном ГЦР печени ПЭТ/КТ всего тела с ^{18}F -ФМХ выполняется для оценки наличия отдаленных метастазов опухоли, что влияет на выбор тактики ведения пациента.

Предложенная оригинальная технологическая схема синтеза, реализованная на модуле синтеза собственного производства, позволяет получать ^{18}F -ФМХ со значительным радиохимическим нескорректированным выходом до 35 % (27 ± 3 %) при обеспечении всех требований к качеству РФЛП, предъявляемых соответствующей фармакопейной статьей. Минимальный объем коммуникаций, градиент скорости потока газа-носителя во время

дистиляции, а также применение двух последовательно соединенных картриджей HLB, предварительно активированных диметилсульфоксидом, позволяют не только увеличить радиохимический выход целевого продукта более чем в 2 раза по сравнению с классической методикой, но и практически исключают выбросы газообразных радиоактивных аэрозолей. Оптимизированная процедура очистки целевого продукта на картриджах твердофазной экстракции обеспечивает значительное снижение содержания остаточных растворителей (этанола и N,N-диметиламиноэтанола) в РФЛП, что значительно улучшает диагностические качества ^{18}F -ФМХ. Описанная методика синтеза благоприятно сказывается на технико-экономических показателях производства РФЛП ^{18}F -ФМХ – снижается себестоимость производства индивидуальной дозы инъекционного лекарственного средства при одновременном уменьшении радиационной нагрузки на персонал.

Список литературы

1. Wu L.M., Xu J.R., Gu H.Y. et al. Role of magnetic resonance imaging in the detection of local prostate cancer recurrence after external beam radiotherapy and radical prostatectomy // *Clin. Oncol.* 2013. Vol. 25. № 4. P. 252–264.
2. Mease R.C Radionuclide based imaging of prostate cancer // *Curro Top Med. Chern.* 2010. Vol. 10. P. 1600–1616.
3. Heidenreich J., Bellmunt M., Bolla K et al. EAU guidelines on prostate cancer. Part 1: screening, diagnosis, and treatment of clinically localised disease // *Eur. Urol.* 2011. Vol. 59. № 1. P. 61–71.
4. Emonds K.M., Swinnen I.V., Mortelmans L., Mottaghy E.M. Molecular imaging of prostate cancer // *Methods.* 2009. Vol. 48. P. 193–199.
5. Gutman E, Aflalo-Hazan V., Kerrou K. et al. ^{18}F -choline PET/CT for initial staging of advanced prostate cancer // *AJR.* 2006. Vol. 187. P. W618–W621.
6. Schillaci O., Calabria E, Tavolozza M. et al. ^{18}F -choline PET/CT physiological distribution and pitfalls in image interpretation: experience in 80 patients with prostate cancer // *Nucl. Med. Commun.* 2010. Vol. 31. P. 39–44.
7. Долгушин М.Б., Оджарова А.А., Михайлов А.И. и соавт. ПЭТ/КТ с ^{18}F -фторхолином в режиме двухэтапного сканирования при биохимических рецидивах рака предстательной железы // *Онкоурология.* 2015. Т. 11. № 2. С. 46–54.
8. Gauthier S., Diksic M., Yamamoto L. et al. Positron emission tomography with [^{11}C]choline in human subjects // *Can. J. Neural. Sci.* 1985. № 1. P. 214.
9. Долгушин М.Б., Оджарова А.А., Тулин П.Е. и соавт. ПЭТ с ^{18}F -фторхолином при исследовании глиальных опухолей головного мозга // *Медицинская визуализация.* 2014. № 3. С. 73–83.
10. Ершов В.А. Морфологические критерии первичного рака печени // *Медицина.* 2009. С. 204.
11. Kuang Y. Positron emission tomography imaging of hepatocellular carcinoma with radiolabeled choline. Case Western Reserve University. 2009. С. 38–48.
12. Yamamoto Y., Nishiyama Y., Kameyama R. et al. Detection of hepatocellular carcinoma using ^{11}C -choline PET: comparison with ^{18}F -FDG PET // *J. Nucl. Med.* 2008. Vol. 49. № 8. P. 1245–1248.
13. Hwang K., Choi D., Lee S. et al. Evaluation of patients with hepatocellular carcinomas using [^{11}C] acetate and [^{18}F] FDG PET/CT: A preliminary study // *Appl. Radiat. and Isotopes.* 2009. Vol. 67. № 7. P. 1195–1198.
14. Tulin P.E., Dolgushin M.B., Odzharova A.A. Perfusion CT and PET with ^{18}F -FDG and ^{18}F -FCh in the complex diagnosis of hepatocellular carcinoma // *European Journal of Hybrid Imaging.* 2017. № 1. P. 1–11.
15. Chotipanich C., Promteangtrong C., Kunawudhi A. et al. C-11 Choline and FDG PET/CT Imaging of Primary Cholangiocarcinoma – a Comparative Analysis // *Asia Oceania J. Nucl. Med. Biol.* 2015. Vol. 3. № 1. P. 18–25.
16. Okuda T., Haga T., Kanai Y. et al. Identification and characterization of the high-affinity choline transporter // *Nature Neurosci.* 2000. Vol. 3. № 2. P. 120–125.
17. DeGrado T.R., Coleman R.E., Steven S.W. et al. Synthesis and Evaluation of ^{18}F -labeled Choline as an Oncologic Tracer for Positron Emission Tomography: Initial Findings in Prostate Cancer // *Cancer Res.* 2001. Vol. 61. № 1. P. 110–117.
18. Бринкевич С.Д., Суконко О.Г., Чиж Г.В., Полуйко Ю.Ф. Позитронно-эмиссионная томография. Часть 2: Радиофармацевтические препараты, меченые ^{18}F : радиохимиче-

- ский синтез и медицинское применение // Медико-биологические проблемы жизнедеятельности. 2014. № 11. С. 151–162.
19. Тылец П.В., Тугай О.В., Крот О.В., Иванюкович А.А. и соавт. Долгоживущие радионуклиды при производстве [^{18}F]фторхолина для ПЭТ-диагностики // Известия НАН Беларуси. Серия химических наук. 2018. № 3, С. 359–368.
20. Rodnick M.E., Brooks A.F., Hockley B.G. et al. A Fully-automated One-pot Synthesis of [^{18}F]Fluoromethylcholine with Reduced Dimethylaminoethanol Contamination via [^{18}F]Fluoromethyl Tosylate // Appl. Radiat. Isot. 2013. Vol. 78. P. 26–32.

HIGHLY EFFICIENT SYNTHESIS PROCEDURE OF [^{18}F]FLUOROCHOLINE RADIOPHARMACEUTICAL FOR A NEW DIAGNOSTIC APPLICATIONS

D.I. Nevzorov¹, S.D. Brinkevich², P.E. Tulin¹, I.A. Skripachev¹, A.A. Odzharova¹, N.V. Eremin¹

¹ N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia

² Belarusian State University, Minsk, Belarus

Positron emission tomography with [^{18}F]Fluoromethylcholine (^{18}F -FCho) is used to diagnose prostate cancer, brain and liver tumors. The original method of synthesis of ^{18}F -FCho using commercially available materials and reagents is described. It allows to increase the radiochemical yield of the active pharmaceutical substance by more than 2 times in comparison with other methods and eliminate the emission of radioactive gases during synthesis. More than 200 batches of ^{18}F -FCho were produced with an average radiochemical yield of 27 ± 3 % (without correction for decay).

Key words: [^{18}F]Fluoromethylcholine, [^{18}F]Fluorobromethane, radiopharmaceutical drug, PET, PET/CT, oncology, prostate cancer, brain cancer, hepatocellular liver cancer

E-mail: nevzorovdi@yandex.ru