

УДК 661.879

АВТОМАТИЗИРОВАННЫЙ СИНТЕЗ [*N*-МЕТИЛ-¹¹C]ХОЛИНА – РАДИОФАРМПРЕПАРАТА ДЛЯ ПЭТ ДИАГНОСТИКИ ОПУХОЛЕЙ

© 2024 г. Д. Д. Ваулина, О. Ф. Кузнецова, В. В. Орловская, О. С. Федорова, Р. Н. Красикова*

Институт мозга человека им. Н.П. Бехтеревой РАН, 197022, Санкт-Петербург, ул. Академика Павлова, д. 12а

*e-mail: raisa@ihb.spb.ru

Получена 15.04.2024, после доработки 26.06.2024, принята к публикации 09.07.2024

Разработан автоматизированный метод синтеза [*N*-метил-¹¹C]холина – радиофармпрепарата (РФП) для диагностики онкологических заболеваний методом позитронной эмиссионной томографии (ПЭТ). Синтез выполнен на модуле собственной разработки по технологии, основанной на комбинированном использовании процессов on-line ¹¹C-метилирования и методов твердофазной экстракции. Радиохимический выход [*N*-метил-¹¹C]холина составил 80% (от активности метилирующего агента [¹¹C]CH₃I с поправкой на радиоактивный распад), что обеспечивает производство нескольких клинических доз РФП за один синтез. [*N*-метил-¹¹C]холин получен с радиохимической чистотой более 99% и содержанием 2-диметиламиноэтанола (основной химической примеси) 0.06 мг/мл, что соответствует требованиям Российской и Европейской Фармакопеи.

Ключевые слова: позитронная эмиссионная томография (ПЭТ), углерод-11, радиофармпрепараты, [*N*-метил-¹¹C]холин, автоматизированный синтез

DOI: 10.31857/S0033831124040082

ВВЕДЕНИЕ

Эффективность использования метода позитронной эмиссионной томографии (ПЭТ) в клинической практике во многом зависит от доступности радиофармпрепаратов (РФП), биологически активных соединений, меченных короткоживущими радиоизотопами с позитронным типом распада (¹¹C, ¹⁸F и др.). Синтез РФП требует высокого уровня автоматизации, что диктуется как требованиями радиационной безопасности, так и нормами GMP (Good Manufacturing Practice), предусматривающими поэтапный автоматический контроль процесса синтеза как важнейший фактор, гарантирующий качество РФП. Развитие методов автоматизации в последние годы привело к созданию очень простых и надежных в эксплуатации «кассетных» модулей синтеза для радиотрейсеров на основе фтора-18, поскольку в этом случае все стадии синтеза, начиная с производства [¹⁸F]фторида в водной мишени циклотрона, протекают в растворе и легко встраиваются в концепцию кассетной платформы (см. последний обзор [1]). Быстрое внедрение этой современной технологии обеспечило широкий доступ к [¹⁸F]ФДГ и другим РФП на основе фтора-18 (*T*_{1/2} 109.8 мин), а также к радиотрейсерам, меченым галлием-68 и другими изотопами металлов. К сожалению, в случае РФП на основе другого широко востребованного радионуклида – углерода-11 (*T*_{1/2} 20.4 мин) – автоматизация процессов синтеза РФП представляет собой

более сложную задачу ввиду необходимости работы с газообразными формами – [¹¹C]CO₂ или [¹¹C]CH₄, используемыми в качестве синтонов для получения [¹¹C]CH₃I – агента для введения метки ¹¹C в большинство РФП реакцией метилирования. В отличие от широко представленных на рынке кассетных и других модулей для работы с фтором-18, в случае углерода-11 выбор автоматизированных модулей синтеза ограничен серией стационарных (не кассетных) модулей TRACERlab фирмы GE Healthcare, США (FX C Pro, FX 2C) для получения [¹¹C]CH₃I газовой фазой методом (реакцией [¹¹C]CH₄ с парами иода при 740°C и циркуляции) [2]. Для автоматизации традиционного «мокрого» метода (wet method) синтеза ¹¹C-метилиодида, включающего реакцию [¹¹C]CO₂ с алюмогидридом лития и далее с HI (57%-ный водный раствор), практически единственным коммерчески доступным модулем является C-11 Pro2 (фирма iPHASE, Австралия) [3], не получивший пока широкого распространения.

В ИМЧ РАН недавно разработан автоматизированный модуль для получения [¹¹C]CH₃I «мокрым» методом и последующего проведения реакций ¹¹C-метилирования в режиме on-line [4]. Модуль используется при рутинном производстве L-[¹¹C-метил]метионина – радиотрейсера класса аминокислот, широко применяемого в диагностике опухолей мозга [5]. Модуль может быть адаптирован к синтезу других радиотрейсеров на основе природных эндогенных соединений [6], где не

требуется высокая молярная активность, как, например, аналог холина [N -метил- ^{11}C]холин (^{11}C]холин). Предложенный изначально для визуализации новообразований мозга [7], ^{11}C]холин доказал свою эффективность в ПЭТ диагностике опухолей легких, пищевода, прямой кишки, мочевыводящих путей, предстательной железы [8–12] и является широко востребованным радиотрейсером.

Метод синтеза ^{11}C]холина реакцией ^{11}C -метилирования 2-диметиламиноэтанола (ДМАЭ), играющего одновременно роль предшественника, основания и растворителя [7], в современном варианте включает очистку с помощью твердофазной экстракции на одноразовых картриджах, что удобно для автоматизации. Вместе с тем в синтезе ^{11}C]холина часто используют модуль TRACERlab FX C Pro (GE Healthcare, США) [13, 14] с получением ^{11}C]CH₃I газовой фазой методом, предназначенный для синтеза РФП с очисткой методом полупрепаративной радио ВЭЖХ; этот технически сложный в эксплуатации модуль очень громоздкий и требует значительного места внутри горячей камеры. Некоторые центры для синтеза ^{11}C]холина продолжают использовать снятый с производства и обслуживания модуль GEMS MeI Microlabs (GE Healthcare, США), который соединяют с другим модулем (Reform-PLUS™ [15], TRACERlab FX_{2M} (GE Healthcare, США) [16], микрореакторный модуль [17] и др.); он предназначен для проведения ^{11}C -метилирования и очистки ^{11}C]холина. Использование двух модулей синтеза требует дополнительного пространства внутри горячей камеры (зачастую модули устанавливают в двух соседних камерах) и эксплуатационных затрат и представляется неэффективным. В целом, по нашему мнению, синтез ^{11}C]CH₃I газовой фазой методом достаточно сложен для каждодневного использования; для надежной работы в каждом 10-м синтезе необходима замена трубки с иодом и периодическая замена встроенного циркуляционного насоса. Газовый метод, обеспечивающий более высокую, нежели «мокрый» метод, молярную активность радиотрейсеров, крайне необходим для синтеза рецепторных радиолигандов, но не ^{11}C]холина, где молярная активность не регламентируется.

В связи с этим поставленная в настоящей работе задача разработки простого автоматизированного метода синтеза ^{11}C]холина на основе «мокрого» метода получения ^{11}C]CH₃I при реализации всех стадий процесса на единой автоматизированной платформе [4] представляется актуальной.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Материалы и реактивы. Все перечисленные ниже коммерчески доступные растворители и реагенты – 2-диметиламиноэтанол (ДМАЭ) (99%, Sigma–Aldrich, США), этанол (99%, Fluka, Швейцария), тетрагидрофуран (ТГФ, 99%, без стабилизатора, Sigma–Aldrich, США), алюмогидрид лития (95%, Sigma–Aldrich,

США), иодистоводородная кислота (57%, Sigma–Aldrich, США), ацетонитрил (сорт 0, Криохим, Россия), гептафтормасляная кислота (98%, Sigma–Aldrich, США), метансульфоновая кислота (99%, Sigma–Aldrich, США), хлорид холина (99%, Sigma–Aldrich, США), 0.9%-ный раствор NaCl (Синтез фармацевтика, Россия) – использовали без дополнительной очистки. Катионообменный картридж Sep-Pak Accell Plus CM Light, 130 мг (Waters, США), активировали промывкой 10 мл H₂O; для получения инъекционной формы РФП использовали стерилизующие фильтры 0.22 μm (Millipore, США); сорбенты – аскарит (20–30 mesh, Sigma–Aldrich, США) и сикапент (Supelco, США), используемые при on-line очистке ^{11}C]CH₃I, – помещали в одноразовые пластиковые колонки объемом 3 мл (Supelco, США).

Оборудование. Использовали циклотрон GE PETtrace 4 (GE Healthcare, США); горячие камеры производства Comacer, Италия: BBST (класс C) и MANUELA (Shielded Laminar Flow Isolator, класс A); изотопный калибратор Curiementor-2 (PTW, Freiburg, Германия). Для контроля радиохимической чистоты использовали жидкостной хроматограф Dionex ISC-5000 (Dionex, Sunnyvale, CA, USA), снабженный краном-дозатором Rheodyne 7125, УФ детектором (210 нм) и последовательно соединенным с ним детектором по радиоактивности Carrol and Ramsey Associates, CA, USA, model 105-S, с разницей во времени регистрации пиков детекторами в 0.1 мин. Для определения остаточного содержания ДМАЭ применяли хроматограф Dionex ISC-5000 с кондуктометрическим детектором.

Синтез ^{11}C]холина. Автоматизированный синтез проводили на разработанном в ИМЧ РАН модуле для ^{11}C -метилирования, установленном в горячей камере BBST; подробное описание модуля и программного обеспечения приведено в работе [4]. Углерод-11 в химической форме ^{11}C]CO₂ получали по ядерной реакции $^{14}\text{N}(p,\alpha)^{11}\text{C}$ при облучении смеси азота и кислорода (99/1 v/v) протонами 16.4 МэВ в газовой мишени циклотрона (ток пучка 53 мкА, время облучения 30–40 мин). ^{11}C]CO₂ концентрировали вымораживанием при –196°C в погруженной в жидкий азот спиралевидной трубке-ловушке и далее при нагревании этой «ловушки» феном до комнатной температуры переносили током азота (12 мл/мин) в реактор с раствором LiAlH₄ (0.1 М) в ТГФ (0.15 мл). После удаления растворителя при 150°C в реактор добавляли 57%-ный водный раствор HI (0.7 мл), и образующийся ^{11}C]CH₃I в течение 5 мин транспортировали током азота (8 мл/мин) на одноразовый катионообменный картридж Sep-Pak Accell Plus CM Light с нанесенным непосредственно перед синтезом субстратом (20 мкл ДМАЭ и 40 мкл этанола). Картридж последовательно промывали 5 мл этанола и 10 мл H₂O. ^{11}C]холин элюировали с картриджа 2 мл 0.9%-ного раствора NaCl, элюат пропускали через стерилизующий мембранный фильтр 0.22 мкм в стерильный флакон, заполненный

6 мл воды для инъекций. Последнюю стадию (элюирование и стерилизацию) проводили в горячей камере MANUELA, имеющей класс чистоты А. Конечный раствор барботировали через стерильный фильтр током азота для удаления следов непрореагировавшего $[^{11}\text{C}]\text{CH}_3\text{I}$. Активность продукта измеряли на изотопном калибраторе Curiementor-2. Расположение реактивов и блок-схема процесса синтеза $[^{11}\text{C}]$ холина представлены на рис. 1.

ВЭЖХ анализ $[^{11}\text{C}]$ холина. Радиохимическую чистоту препарата определяли методом радиоВЭЖХ: колонка X-Bridge C18 (150 × 4.6 мм), элюент: водный раствор 0.1% гептафтормасляной кислоты + 2% ацетонитрила (v/v), скорость потока 1.5 мл/мин; УФ 210 нм. Времена удерживания (R_t) холина — 2.8 ± 0.1 мин (УФ) и $[^{11}\text{C}]$ холина — 2.9 ± 0.1 мин (гамма-детектор). Анализ РПП на остаточное количество ДМАЭ выполняли в следующих условиях: колонка IonPac CS12A Chromleon (250 × 4 мм), элюент 35 ммоль метансульфоновая кислота, скорость потока 1.5 мл/мин, кондуктометрический детектор, величина тока 154 мА. Времена удерживания для ДМАЭ и холина составляли 2.9 ± 0.1 и 3.6 ± 0.1 мин соответственно. Подготовка пробы для определения остаточного содержания ДМАЭ — 10 мкл анализируемого раствора $[^{11}\text{C}]$ холина и 490 мкл раствора хлорида холина (0.5 мг/мл).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Метод синтеза $[N\text{-метил-}^{11}\text{C}]\text{холина}$ включает две основные стадии: получение алкилирующего агента $[^{11}\text{C}]\text{CH}_3\text{I}$ и непосредственно реакция N -метилирования ДМАЭ, выполняющего роль растворителя и основания [7] (Схема 1). Для получения $[^{11}\text{C}]\text{CH}_3\text{I}$ используют классический «мокрый» метод, основанный на реакции восстановления $[^{11}\text{C}]\text{CO}_2$ алюмогидридом лития (LiAlH_4) с последующей конверсией в $[^{11}\text{C}]\text{CH}_3\text{OLi}$ и далее в $[^{11}\text{C}]\text{CH}_3\text{I}$ реакцией с 57% HI; автоматизация «мокрого» метода, применяемого и в данной работе, подробно описана ранее [4]. Альтернативой является газозольный метод, где $[^{11}\text{C}]\text{CH}_3\text{I}$ получают путем свободнорадикального иодирования $[^{11}\text{C}]\text{CH}_4$ парами иода при повышенных температурах [2].

В первых работах по синтезу $[^{11}\text{C}]$ холина реакцию метилирования проводили в растворе ДМАЭ в ацетоне [7] или чистом ДМАЭ [18], а продукт после удаления растворителей в вакууме выделяли из реакционной смеси трудоемким методом полупрепаративной ВЭЖХ. Более простой и удобной с точки зрения автоматизации является очистка методом твердофазной экстракции (ТФЭ) на одноразовом картридже Accell Plus CM Light (Waters), заполненном катионообменным сорбентом и удерживающим $[^{11}\text{C}]$ холин в виде катиона [18, 19]. Следует отметить, что проведение

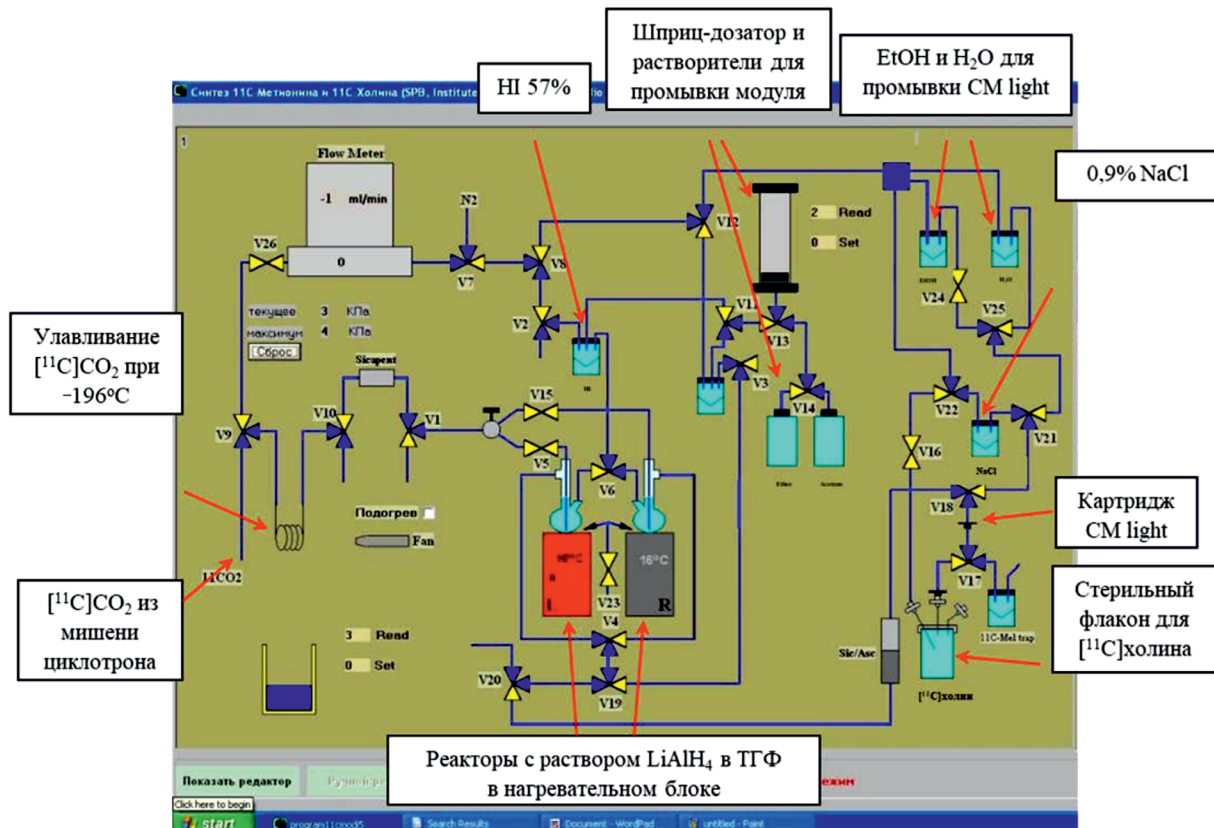


Рис. 1. Вид дисплея ноутбука в синтезе $[^{11}\text{C}]$ холина с комментариями.

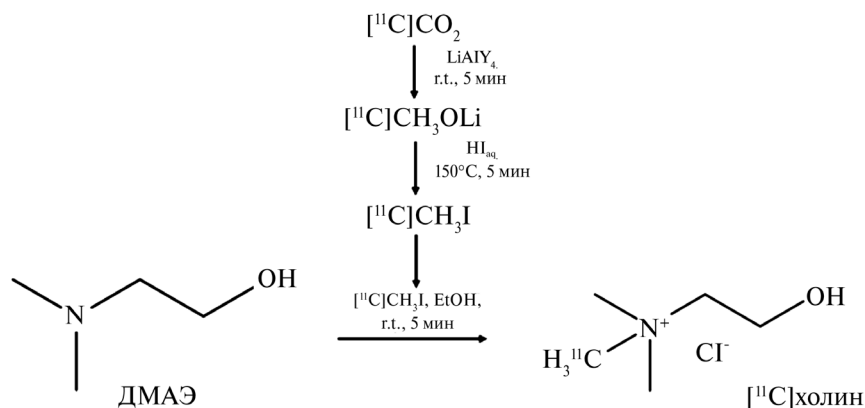


Схема 1. Синтез [¹¹C]холина, исходя из получения [¹¹C]CH₃I «мокрым» методом.

¹¹C-метилирования в растворе требует большого количества субстрата (0.5 мл ДМАЭ в работе [18]), полнота удаления которого по окончании синтеза является критичной. Создание on-line технологий ¹¹C-метилирования на одноразовых картриджах позволило не только минимизировать количество реагентов, но и сократить время синтеза и упростить автоматизацию. Предложенный группой итальянских ученых для синтеза и очистки [¹¹C]МЕТ [20], метод on-line метилирования был успешно применен и к синтезу [¹¹C]холина [21]. Метилирование проводили на обращенно-фазовом картридже Sep-Pak C18 Light (Waters), на который наносили 60 мкл ДМАЭ, после чего проводили очистку на установленном «в линию» катионообменном картридже Sep-Pak Accell Plus CM Light (Waters). Метод обеспечивал высокий радиохимический выход (87% с поправкой на распад) при времени синтеза 12 мин [21]. Следующим этапом в усовершенствовании и упрощении технологии было проведение обеих стадий — ¹¹C-метилирования и очистки — на одном картридже Sep-Pak Accell Plus CM Light, где также достигалась высокая эффективность ¹¹C-метилирования ДМАЭ (90%). Данный подход идеален для автоматизации и успешно применен на известном модуле синтеза TRACERlab FX C Pro (GE Healthcare) [13].

Следует отметить, что наряду с достижением высокого РХВ и высокой радиохимической чистоты особое значение в синтезе [¹¹C]холина имеет остаточное содержание ДМАЭ в конечном продукте, поскольку это соединение может ингибировать процесс внедрения холина в клеточные мембраны. В целом ДМАЭ не относится к высокотоксичным веществам (LD₅₀ для крыс более 234 мг/кг), а предельно допустимое значение для аналогичного РФП на основе фтора-18 — [¹⁸F]фторметилхолина — составляет 1 мг на объем вводимого РФП (1 mg/V) [22]. Вместе с тем в работе [7] было показано, что при использовании [¹¹C]холина, выделенного методом полупрепаративной ВЭЖХ очистки, обеспечивающим практически полное удаление ДМАЭ, накопление активности в мозге крыс было в 6 раз выше, чем в случае радиотрейсера, полученного при удалении ДМАЭ менее эффективным методом

дистилляции. Предположение о негативном влиянии остаточного ДМАЭ на качество ПЭТ изображения высказывалось и другими авторами [13], что сформировало общую тенденцию к максимальному снижению количества остаточного ДМАЭ в инъекционном растворе (0.9% NaCl) и контроля за его содержанием [13, 16, 23].

На основании анализа этих данных при разработке автоматизированного синтеза [¹¹C]холина на созданном в ИМЧ РАН модуле синтеза [4] был выбран метод on-line метилирования и очистки на катионообменном картридже Sep-Pak Accell Plus CM Light. Основными задачами исследования были выбор условий синтеза, обеспечивающих достаточно высокий РХВ продукта при минимальном количестве субстрата, наносимого на картридж. При выборе оптимальной скорости потока газа при улавливании [¹¹C]CH₃I на картридже Sep-Pak Accell Plus CM Light (8 мл/мин) мы исходили из результатов предыдущей работы по синтезу [¹¹C]МЕТ [4] на том же модуле синтеза. Варьирование этого параметра не приводило к увеличению эффективности ¹¹C-метилирования. Другими параметрами, которые могут влиять на РХВ, являются количество субстрата и объем этанола, используемого для разбавления ДМАЭ перед нанесением на картридж (табл. 1).

Большинство авторов [13, 16, 24] использовали в синтезе от 20 до 40 мкл ДМАЭ. Изучение ¹¹C-метилирования при меньших количествах субстрата представляло интерес с точки зрения уменьшения количества остаточного ДМАЭ. Однако, как видно из данных табл. 1, для 10 мкл субстрата (опыт 1) наблюдалось снижение РХВ [¹¹C]холина до 28%, тогда как уменьшение содержания ДМАЭ было несущественным. Высокий РХВ (80%) достигался при нанесении на картридж 20–40 мкл ДМАЭ и двукратном разбавлении этанолом (опыты 2, 3, табл. 1). Это значение сохранялось и при дальнейшем увеличении исходного субстрата до 80–100 мкл, но при этом отмечался рост остаточного содержания ДМАЭ (опыты 4, 5, табл. 1). При оптимальном количестве субстрата — 20 мкл — остаточное содержание ДМАЭ составляло 0.06 мг/мл. Рекомендованное Европейской Фармакопеей предельно допустимое

Таблица 1. Зависимость РХВ [^{11}C]холина и остаточного содержания ДМАЭ от параметров синтеза (данные трех параллельных опытов)

Номер опыта	Исходное количество ДМАЭ, мкл (мг)	Этанол, мкл	0.9% NaCl, мл	РХВ, %*	Остаточное содержание ДМАЭ, мг/мл
1	10 (8.9)	20	2	28 ± 2	0.04 ± 0.02
2	20 (17.7)	40	8	80 ± 2	0.06 ± 0.02
3	40 (35.4)	80	1	80 ± 2	0.08 ± 0.02
4	60 (53.2)	120	2	76 ± 2	0.09 ± 0.02
5	100 (88.6)	200	2	76 ± 2	0.12 ± 0.02

Примечание.* Радиохимический выход относительно активности [$^{11}\text{CH}_3$]I на картридже с поправкой на радиоактивный распад.

содержание ДМАЭ – 1 мг на вводимый пациенту объем (1 mg/V) [23]. Исходя из объема производимого РФП (8 мл) и производимости метода (5–6 клинических доз), содержание ДМАЭ во вводимой дозе не превысит 0.1 мг, что прекрасно укладывается в указанные выше пределы [22].

Анализ радиохимической чистоты (РХЧ) [^{11}C]холина классическим методом ВЭЖХ со спектрофотометрическим детектированием осложняется тем, что холин слабо поглощает в УФ области. Для этой цели в большинстве работ в качестве детектора использовали рефрактометр [17, 19, 21], который, согласно нашему опыту [23], отличается повышенной чувствительностью к малейшим колебаниям температуры окружающей среды и требует времени на установку базовой линии. Использованный другими авторами дорогостоящий кондуктометрический детектор [13, 16] не входит в комплект стандартного ВЭЖХ оборудования радиохимических лабораторий ПЭТ центров. В настоящей работе анализ РХЧ [^{11}C]холина проводили

методом обращеннофазовой ВЭЖХ с использованием установленных в линию УФ-детектора (210 нм) и детектора радиоактивности (гамма детектора). На радиохроматограмме (рис. 2, внизу) детектируется единственный пик, время удерживания которого с учетом времени прохождения пробы между УФ и гамма-детекторами (0.1 мин) совпадает с временем удерживания нерадиоактивного холина (рис. 2, сверху). С учетом слабого поглощения холина в УФ области использовали стандарт холина высокой концентрации – 7 мг/мл.

Отрицательный пик на УФ-хроматограмме стандарта холина с R_t 3.9 мин относится к воде (входит в состав элюента), что подтверждено в отдельном эксперименте (рис. 3).

Таким образом, нами предложен автоматизированный метод синтеза [^{11}C]холина, обеспечивающий получение данного РФП с радиохимической чистотой более 99% и содержанием ДМАЭ (основной химической примеси) 0.06 мг/мл в соответствии с требованиями Российской и Европейской Фармакопеи. Высокий радиохимический выход (80% от активности [^{11}C]CH₃I с поправкой на распад при времени синтеза 20 мин) позволяет производить до 300 мКи (11.1 ГБк) инъекционной формы [^{11}C]холина за один синтез; этой активности достаточно для проведения ПЭТ исследований 5–6 пациентов при одновременной работе двух ПЭТ камер. В отличие от большинства опубликованных работ по синтезу [^{11}C]холина на основе газофазного

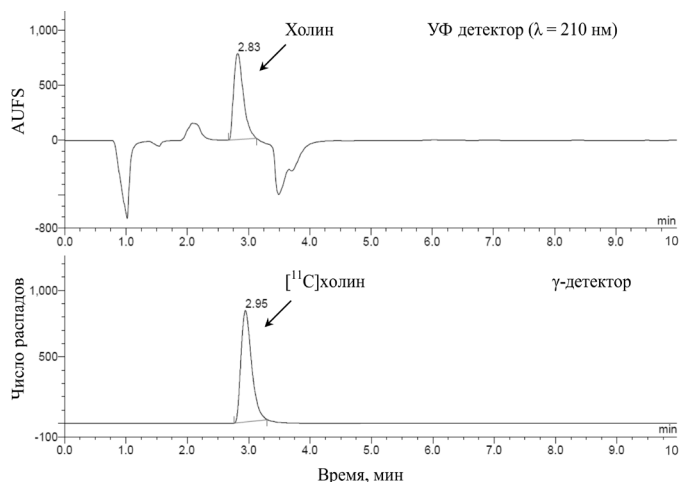


Рис. 2. Данные ВЭЖХ анализа [^{11}C]холина: сверху – стандарт холина 7 мг/мл, УФ детектор (210 нм); внизу – анализируемая проба [^{11}C]холина, γ -детектор; колонка X-Bridge C18 (150 $\times$ 4.6 мм), элюент: водный раствор 0.1% гептафтормасляной кислоты + 2% ацетонитрила (v/v), скорость потока – 1.5 мл/мин.

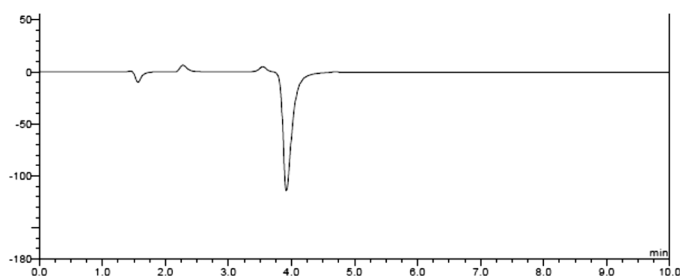


Рис. 3. ВЭЖХ хроматограмма пробы воды; колонка X-Bridge C18 (150 $\times$ 4.6 мм), элюент – водный раствор 0.1% гептафтормасляной кислоты + 2% ацетонитрила (v/v), скорость потока – 1.5 мл/мин; УФ 210 нм.

метода, в разработанной нами технологии использован «мокрый» метод получения [^{11}C]CH $_3$ I с высокой стартовой активностью радионуклида в форме [^{11}C]CO $_2$. Все последующие стадии реализуются в том же автоматизированном модуле и не требуют дополнительного инструментария. Использование одного и того же модуля синтеза собственной разработки для синтеза двух важнейших РФП – L-[^{11}C -метил]метионина [4] и [^{11}C]холина – является не только удобным, но и экономически обоснованным подходом к эксплуатации дорогостоящего оборудования.

ФИНАНСИРОВАНИЕ РАБОТЫ

Работа выполнена в рамках Государственного задания Министерства образования и науки для ИМЧ РАН на 2024 год, тема FMMW-2022-0006.

БЛАГОДАРНОСТИ

Авторы выражают благодарность сотрудникам группы контроля качества радиофармацевтических лекарственных средств НМИЦ им. В.А. Алмазова Т.А. Зыковой и М.М. Наан за помощь в проведении анализа химических примесей.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Barnes C., Nair M., Aboagye E.O., Archibald S.J., Allot L. // *React. Chem. Eng.* 2022. Vol. 7. P. 2265–2279. <https://doi.org/10.1039/D2RE00219A>
- Mock B. // *Curr. Org. Chem.* 2013. Vol. 2013. N 17. P. 2119–2126.
- Lee J.A. // *Bull. Korean Chem. Soc.* 2020. Vol. 41. N 8. P. 799–804.
- Кузнецова О.Ф., Орловская В.В., Ваулина Д.Д., Оболенцев В.Ю., Демьянов А.С., Красикова Р.Н. // *Радиохимия*. 2023. Т. 65. № 6. С. 565–574. <https://doi.org/10.31857/S0033831123060096>
- Скворцова Т.Ю., Савинцева Ж.И., Захс Д.В., Тюрин Р.В., Гурчин А.Ф., Холявин А.И., Трофимова Т.Н. // *Лучевая диагностика и терапия*. 2021. Т. 12. № 1. С. 49–58.
- Shegani A., Kealey S., Luzi F., Basagni F., Machado J.D.M., Ekici S.D., Ferocino A., Gee A.D., Bongarzone S. // *Chem Rev.* 2023 Vol. 123. N 1. P. 105–229. <https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.2c00398>
- Rosen M.A., Jones R.M., Yano Y., Budinger T.F. // *J. Nucl. Med.* 1985. Vol. 26. P. 1424–1428.
- Testart Dardel N., Gómez-Río M., Triviño-Ibáñez E., Llamas-Elvira J.M. // *Clin. Transl. Imaging.* 2017. Vol. 5. P. 101–119. <https://doi.org/10.1007/s40336-016-0200-0>
- Yamamoto Y., Nishiyama Y., Kameyama R., Okano K., Kashiwagi H., Deguchi A., Kaji M., Ohkawa M. // *J. Nucl. Med.* 2008. Vol. 49. P. 1245–1248. <https://doi.org/10.2967/jnumed.108.052639>
- Garcia J.R., Jorcano S., Soler M., Linero D., Moragas M., Riera E., Miralbell R., Lomeña F. // *Q. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.* 2015. Vol. 59. P. 342–350. PMID: 24844254
- Graziani T., Ceci F., Castellucci P., Polverari G., Lima G.M., Lodi F., Morganti A.G., Ardizzone A., Schiavina R., Fanti S. // *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.* 2016. Vol. 43. P. 1971–1979. <https://doi.org/10.1007/s00259-016-3428-z>
- Асланиди И.П., Пурсанова Д.М., Мухортова О.В., Сильченко А.В., Роцин Д.А., Корякин А.В., Иванов С.А., Широкопад В.И. // *Онкоурология*. 2015. Т. 11. С. 79–86. <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2015-11-3-79-86>
- Shao X., Hockley B.G., Hoareau R., Schnau P.L., Scott P.J. // *Appl. Radiat. Isot.* 2011. Vol. 69. P. 403–409. <https://doi.org/10.1016/j.apradiso.2010.09.022>
- Biasiotto G., Bertagna F., Biasiotto U., Rodella C., Bosio G., Caimi L., Bettinsoli G., Giubbini R. // *Med Chem.* 2012. Vol. 8. N 6. P. 1182–1189. <https://doi.org/10.2174/1573406411208061182>
- Szydło M., Chmura A., Kowalski T., Pociągł M., d'Amico A., Sokół M. // *Contemp. Oncol. (Poznan)*. 2018. Vol. 22. N 4. P. 260–265. <https://doi.org/10.5114/wo.2018.81751>
- Jiang H., Fang P., Jacobson M.S., Jain M.K., Cai H. // *Appl. Radiat. Isot.* 2021. Vol. 168. ID 109560. <https://doi.org/10.1016/j.apradiso.2020.109560>
- Mallapura H., Tanguy L., Mahfuz S., Bylund L., Långström B., Halldin C., Nag S. // *Pharmaceuticals*. 2024. Vol. 17. P. 250. <https://doi.org/10.3390/ph17020250>
- Hara T., Yuasa M. // *Appl. Radiat. Isot.* 1999. Vol. 50. P. 531–533. [https://doi.org/10.1016/S0969-8043\(98\)00097-9](https://doi.org/10.1016/S0969-8043(98)00097-9)
- Hara T., Kosaka N., Kishi H. // *J. Nucl. Med.* 1998. Vol. 39. P. 990–995. PMID: 9627331
- Pascali C., Bogni A., Iwata R., Decise D., Crippa F., Bombardieri E. // *J. Label. Compd. Radiopharm.* 1999. Vol. 42. P. 715–724.
- Pascali C., Bogni A., Iwata R., Cambie M., Bombardieri E. // *J. Label. Compd. Radiopharm.* 2000. Vol. 43. P. 195–203.
- European Pharmacopoeia*, 8.8. Strasbourg, 2016. P. 5987–5989.
- Кузнецова О.Ф., Федорова О.С., Васильев Д.А., Симонина Т.П., Надер М., Красикова Р.Н. // *Радиохимия*. 2003. Т. 45. № 4. С. 342–345.
- Lodi F., Malizia C., Castellucci P., Cicoria G., Fanti S., Boschi S. // *Nucl. Med. Biol.* 2012. Vol. 39. P. 447–460. <https://doi.org/10.1016/j.nucmedbio.2011.10.016>

Automated Synthesis of [*N*-methyl-¹¹C]choline, Radiopharmaceutical for Tumor Imaging by PET

D. D. Vaulina, O. F. Kuznetsova, V. V. Orlovskaya, O. S. Fedorova, and R. N. Krasikova*

Bechtereva Institute of the Human Brain, Russian Academy of Sciences, St. Petersburg, 197022 Russia

**e-mail: raisa@ihb.spb.ru*

Received April 15, 2024; revised June 26, 2024, accepted July 9, 2024

An automated method has been developed for the synthesis of [*N*-methyl-¹¹C]choline, a radiopharmaceutical (RP) for the diagnosis of cancer using positron emission tomography (PET). The synthesis was carried out on a home-made module, using combined technology of on-line ¹¹C-methylation processes and solid-phase extraction methods. The radiochemical yield of [*N*-methyl-¹¹C]choline was 80% (based on the activity of the methylating agent, [¹¹C]CH₃I, decay corrected), which ensures the production of several clinical doses of radiopharmaceutical in one batch. [*N*-methyl-¹¹C]choline was obtained with a radiochemical purity of more than 99% and an amount of 2-dimethylaminoethanol (the main chemical impurity) of 0.06 mg/mL, which meets the requirements of the Russian and European Pharmacopoeia.

Keywords: positron emission tomography (PET), carbon-11, radiopharmaceuticals, [*N*-methyl-¹¹C]choline, automated synthesis