

(19)



**Евразийское  
патентное  
ведомство**

(11) **034753**

(13) **B1**

**(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

- |  |  |
|--|--|
| <b>(45)</b> Дата публикации и выдачи патента<br>2020.03.17 | <b>(51)</b> Int. Cl. <i>C07K 7/06</i> (2006.01)<br><i>C07K 14/655</i> (2006.01)<br><i>A61K 38/08</i> (2006.01)<br><i>A61K 38/31</i> (2006.01)<br><i>A61K 51/08</i> (2006.01)<br><i>A61K 103/00</i> (2006.01) |
| <b>(21)</b> Номер заявки<br>201500561                      |  |
| <b>(22)</b> Дата подачи заявки<br>2014.01.23               |  |

**(54) РАДИОФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЕ СРЕДСТВО НА ОСНОВЕ ЦИКЛИЧЕСКОГО  
ОКТАПЕПТИДА И ЕГО ПРИМЕНЕНИЕ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ НОВООБРАЗОВАНИЙ,  
ЭКСПРЕССИРУЮЩИХ СОМАТОСТАТИНОВЫЕ РЕЦЕПТОРЫ**

- |   |  |
|---|--|
| <b>(31)</b> 2013103410  | <b>(56)</b> RU-C1-2457215<br>RU-C2-2160741<br>WO-A2-2004091490 |
| <b>(32)</b> 2013.01.25  |  |
| <b>(33)</b> RU  |  |
| <b>(43)</b> 2015.11.30  |  |
| <b>(86)</b> PCT/RU2014/000050   |  |
| <b>(87)</b> WO 2014/116144 2014.07.31   |  |
| <b>(71)(73)</b> Заявитель и патентовладелец:<br><b>ЗАКРЫТОЕ АКЦИОНЕРНОЕ<br/>ОБЩЕСТВО "ФАРМ-СИНТЕЗ" (RU)</b>                   |  |
| <b>(72)</b> Изобретатель:<br><b>Назаренко Анна Борисовна, Волознев<br/>Лев Васильевич, Гринин Максим<br/>Геннадьевич (RU)</b> |  |
| <b>(74)</b> Представитель:<br><b>Копырин Ю.И. (RU)</b>  |  |

**(57)** Изобретение относится к радиофармацевтическому средству, включающему комплекс радионуклидов <sup>111</sup>In, <sup>90</sup>Y и <sup>177</sup>Lu с циклическим октапептидом, причем к α- или ε-аминогруппе N-концевого лизина (Lys) октапептида ковалентно присоединена хелатирующая группа DOTA. Заявленное радиофармацевтическое средство применимо для диагностики и лечения новообразований, экспрессирующих соматостатиновые рецепторы.

**B1**

**034753**

**034753**

**B1**

### Область техники

Изобретение относится к химико-фармацевтической промышленности и касается фармацевтических, радиофармацевтических (далее - РФП) препаратов, на основе пептидных носителей с адресной доставкой.

Настоящее изобретение относится к пептидным соединениям, а конкретно к синтетическому октапептиду, регулирующему различные биологические процессы и используемому для получения различных лекарственных средств, радиофармацевтических препаратов для диагностики и лечения.

Пептиды - это семейство веществ, молекулы которых построены из остатков  $\alpha$ -аминокислот, соединенных в цепь пептидными (амидными) связями.

Пептиды - это природные или синтетические соединения, содержащие десятки, сотни или тысячи мономерных звеньев - аминокислот. Полипептиды состоят из сотен аминокислот, олигопептиды состоят из небольшого числа аминокислот (не более 10-50), а простые пептиды содержат до 10 аминокислот.

Пептиды постоянно синтезируются во всех живых организмах для регулирования физиологических процессов. Свойства пептидов зависят, главным образом, от их первичной структуры - последовательности аминокислот, а также от строения молекулы и ее конфигурации в пространстве (вторичная структура).

Образование пептидов в организме происходит в течение нескольких минут, химический же синтез в условиях лаборатории - достаточно длительный процесс, который может занимать несколько дней, а разработка технологии синтеза несколько лет. Однако несмотря на это, существуют довольно весомые аргументы в пользу проведения работ по синтезу аналогов природных пептидов.

Во-первых, путем химической модификации пептидов возможно подтвердить гипотезу первичной структуры. Аминокислотные последовательности некоторых гормонов стали известны именно благодаря синтезу их аналогов в лаборатории.

Во-вторых, синтетические пептиды позволяют подробнее изучить связь между структурой аминокислотной последовательности и её активностью. Для выяснения связи между конкретной структурой пептида и его биологической активностью была проведена огромная работа по синтезу не одной тысячи аналогов. В результате удалось выяснить, что замена лишь одной аминокислоты в структуре пептида способна в несколько раз увеличить его биологическую активность или изменить её направленность. А изменение длины аминокислотной последовательности помогает определить расположение активных центров пептида и участка рецепторного взаимодействия.

В-третьих, благодаря модификации исходной аминокислотной последовательности появилась возможность получать фармакологические препараты. Создание аналогов природных пептидов позволяет выявить более "эффективные" конфигурации молекул, которые усиливают биологическое действие или делают его более продолжительным.

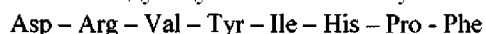
В-четвертых, химический синтез пептидов экономически выгоден. Большинство терапевтических препаратов стоили бы в десятки раз больше, если бы были сделаны на основе природного продукта.

Зачастую активные пептиды в природе обнаруживаются лишь в нанограммовых количествах. Плюс к этому методы очистки и выделения пептидов из природных источников не могут полностью разделить искомую аминокислотную последовательность с пептидами противоположного или же иного действия. А в случае специфических пептидов, синтезируемых организмом человека, получить их возможно лишь путем синтеза в лабораторных условиях.

Известен биологически активный октапептид ангиотензин II, образующийся из крупного белка плазмы крови ангиотензиногена в результате действия двух протеолитических ферментов.

Первый протеолитический фермент ренин отщепляет от ангиотензиногена с N-конца пептид, содержащий 10 аминокислот, называемый ангиотензином I. Второй протеолитический фермент карбоксидипептидилпептидаза отщепляет от C-конца ангиотензина I 2 аминокислоты, в результате чего образуется биологически активный ангиотензин II, участвующий в регуляции АД и водно-солевого обмена в организме.

Октапептид ангиотензин II имеет следующую аминокислотную последовательность:



Функции пептидов зависят от их структуры. Ангиотензин I по структуре очень похож на ангиотензин II (имеет только две дополнительные аминокислоты с C-конца), но при этом не обладает биологической активностью.

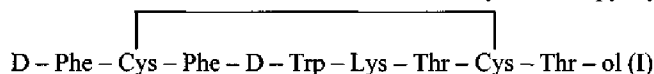
Из уровня техники известен также другой октапептид - октреотид (циклический пептид), используемый в фармацевтической химии.

Октреотид является синтетическим аналогом соматостатина, который обладает сходным профилем фармакологической активности, но значительно превосходит природный пептид по силе и длительности действия. Подобно соматостатину он ингибирует секрецию соматотропин-рилизинг гормона в гипоталамусе и секрецию соматотропного и тиреотропного гормонов в передней доле гипофиза, а также подавляет секрецию различных гормонально активных пептидов (инсулина, глюкагона, гастрина, холецистокинина, вазоактивного интерстициального пептида, инсулиноподобного фактора роста -1) и серотонина, продуцируемых органами желудочно-кишечного тракта (желудок, кишечник, печень и поджелудочная

железа).

Октреотид применяется как лекарственное средство для лечения акромегалии, опухолей гастропанкреатической эндокринной системы, а также используется как действенное средство профилактики осложнений в панкреатической хирургии.

Октреотид представляет собой циклический октапептид следующей структуры:



Особенностями его структуры являются

- наличие двух D-аминокислот;
- наличие дисульфидного цикла;
- восстановленный С-концевой остаток треонина (треонинол);
- высокое содержание гидрофобных ароматических аминокислот.

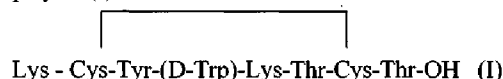
Существенным с точки зрения химического синтеза является также наличие неустойчивого к действию окислителей и сильных кислот остатка триптофана. Синтез октреотида может быть осуществлен как твердофазным методом, так и классическими методами пептидного синтеза в растворе.

Основные проблемы синтеза октреотида твердофазным методом связаны с наличием в его молекуле С-концевого остатка треонинола. Треонинол не содержит карбоксильной группы, что не дает возможности использовать традиционные методы присоединения первой (С-концевой) аминокислоты к полимерной матрице. В работе W.B. Edwards et. al. (J. Med. Chem. 1994, 373749) синтез осуществляли, начиная с предпоследнего остатка Cys(Acm), присоединенного к полимеру сложноэфирной связью. После сборки пептид окисляли до дисульфида на полимере, затем получали защищенный [D-Trp(Boc)<sup>4</sup>, Lys(Boc)<sup>5</sup>, Thr(Bu)<sup>6</sup>] - октреотид путем аминолитического расщепления пептидил-полимера избытком треонинона. Аминолитический процесс протекал очень медленно, и общий выход защищенного пептида составил 14%.

#### Раскрытие изобретения

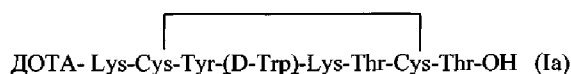
Задачей заявленного изобретения является получение новых радиофармацевтических препаратов с улучшенными свойствами и обеспечивающими терапию новообразований, экспрессирующих соматостатиновые рецепторы.

Таким образом, заявленное изобретение описывает группу изобретения, в которую входит радиофармацевтическое средство (РФП) на основе циклического октапептида и применение радиофармацевтического средства для радионуклидной терапии новообразований, экспрессирующих соматостатиновые рецепторы. Циклический октапептид, используемый для получения радиофармацевтического средства (препарата), отвечает общей формуле (I)



Указанный циклический октапептид отличается от известных пептидных аналогов октреотида общей формулы D-Phe<sup>1</sup>-Tyr<sup>3</sup> (октреотид) тем, что в нём D-Phe<sup>1</sup> заменен на Lys<sup>1</sup>.

Циклический октапептид формулы I содержит концевую аминокислоту лизин (Lys), способную ковалентно присоединять хелатирующую группу ДОТА к α- или ε-аминогруппам N-концевого лизина (Lys) общей формулы



где - хелатирующий агент агент ДОТА (1,4,7,10-тетраазациклододекан-1,4,7-триацетат).

Таким образом, циклический октапептид имеет структуру, содержащую вышеуказанную последовательность из аминокислот, содержит N-концевую аминокислоту лизин (Lys), способную ковалентно присоединять хелатирующую группу, например ДОТА, и предназначен для получения радиофармацевтических препаратов с радионуклидами <sup>111</sup>In, <sup>90</sup>Y, <sup>177</sup>Lu.

Изобретение касается радиофармацевтического средства, включающего комплекс радионуклидов <sup>111</sup>In, <sup>90</sup>Y, <sup>177</sup>Lu с циклическим октапептидом, причем к α- или ε-аминогруппе N-концевого лизина (Lys) октапептида ковалентно присоединена хелатирующая группа ДОТА (1,4,7,10-тетраазациклододекан-1,4,7-триацетат). Изобретение позволяет использовать РФП в качестве терапевтического радиофармацевтического средства для радионуклидной терапии - для лечения и диагностики новообразований, экспрессирующих соматостатиновые рецепторы. Таким образом, изобретение также касается применения радиофармацевтического средства на основе комплекса октапептида формулы (Ia) с радионуклидами <sup>111</sup>In, <sup>90</sup>Y, <sup>177</sup>Lu для радионуклидной терапии новообразований, экспрессирующих соматостатиновые рецепторы, или их метастазов.

При этом при получении радиофармпрепарата по изобретению в виде комплекса октапептида формулы (Ia) с радионуклидами <sup>111</sup>In, <sup>90</sup>Y, <sup>177</sup>Lu используют хелатирующий агент ДОТА.

В данном изобретении, относящемся к получению радиофармацевтических и радиодиагностических препаратов на основе пептидных носителей с адресной доставкой, в качестве хелатирующего агента использован ДОТА (1,4,7,10-тетраазациклододекантетрауксусной кислоты).

Упомянутый ранее (ДОТА) - это 1,4,7,10-тетраазамаклодекан-1,4,7-триацетат.

Итак, поставленная задача достигается октапептидом, имеющим структуру (I), как производного октреотида, обладающего биологической активностью и представляющего интерес при создании фармацевтических средств, используемых при диагностике и лечении, в том числе и для создания с его использованием различных радиофармацевтических средств в виде комплексов их с различными радионуклидами.

Предлагаемое изобретение иллюстрируется соответствующими примерами, не ограничивающими его.

Синтез октапептидов общей формулы I.

Список использованных сокращений.

DMF - диметилформамид,

DIPEA - N,N-диизопропилэтиламин,

НОВТ - N-гидроксисбензотриазол,

ТВТУ - тетрафторборат 2-(1H-бензотриазол-1-ил)-1,1,3,3-тетраметилурония,

TFA - трифторуксусная кислота,

Fmoc - флуоренилоксикарбонил,

DCC - дициклогексилкарбодимид,

Trt- тритил,

Woc - третбутилоксикарбонил,

But - третбутил,

P - полимер.

В синтезе использованы защищенные производные фирмы Bachem Швейцария. Синтез аналогов октапептидов формулы (I) проводили твердофазным методом.

Пример 1. Осуществляют синтез Fmoc-гептапептидил-полимера

#### **Cys(Trt)-Tyr-D-Trp-Lys-Thr-Cys(Trt)-Thr-P**

Примечание: под символом "P" обозначен полимер (матрица), на котором выращивают Fmoc-гептапептидил-полимер и который после этого отделяют и удаляют, в частности полимер Ванга фирмы Bachem.

Синтез пептидил-полимера - предшественника октапептидов с комплексообразующей группой ДОТА проводят твердофазным способом исходя из 6,0 г Fmoc-Thr(But)-полимера Ванга фирмы Bachem с содержанием стартовой аминокислоты 0,61 ммоль/г. Реакции конденсации проводили дициклогексилкарбодимидным методом в присутствии N-гидроксисбензотриазола (DCC/НОВТ) в DMF с использованием двукратных избытков производных Fmoc-Cys(Trt)-ОН, Fmoc-Thr(But)-ОН, Fmoc-Lys(Woc)-ОН, Fmoc-D-Trp-ОН, Fmoc-Tyr(But)-ОН. Для деблокирования аминогруппы использовали 20% пиперидин в диметилформамиде. Все операции проводили в соответствии со следующим протоколом (табл. 1).

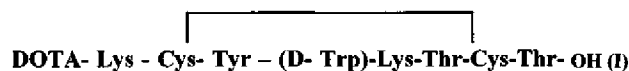
Таблица 1

Протокол синтеза

№	Операция	Количество обработок (раз)	Время данной обработки (мин)
1	Активация 0.0074 моль Fmoc аминокислоты в присутствии 0.0074 моль DCC и 0.0074 моль НОВТ в 30 мл DMF	1	20
2	Промывка пептидил-полимера 50 мл DMF перед Деблокированием	3	1
3	Деблокирование 30 мл 20% пиперидина в DMF	1 1	5 15
4	Промывки 50 мл DMF	5	1
5	Конденсация	1	120
6	Промывки 50 мл DMF	3	1

По окончании синтеза пептидил-полимер отфильтровывали, промывали DMF (3×80 мл), дихлорметаном (5×80 мл), сушили на воздухе. Полученные 10,36 г Fmoc-гептапептидил-полимера использовали на следующих стадиях.

Пример 2. Синтез



отвечающего общей формуле октапептида формулы (Ia).

Соединение (I) получали путем наращивания пептидной цепи на последней стадии по протоколу, приведенному в табл. 1, с использованием на последней стадии синтеза Fmoc-Lys(Boc)-OH. 1,0 г (0,5 ммоль) защищенного октапептидил-полимера деблокировали 10 мл 20% пиперидина DMF и промывали DMF, как описано в пп.3 и 4 табл. 1. Пептидил-полимер суспензировали в 30 мл DMF, добавляли 0,47 г (1,0 ммоль) соответствующего производного лизина, 0,15 г (1,0 ммоль) НОВТ, 0,32 г (1,0 ммоль) ТВТУ и 0,5 мл DIPEA. Реакционную смесь перемешивали 2 ч при комнатной температуре, растворитель удаляли фильтрованием, Fmoc-пептидил-полимер промывали, деблокировали и опять промывали в соответствии с пп.3 и 4 табл. 1. Присоединяли DOTA(But)<sub>3</sub>OH с использованием тех же реагентов, что и в случае производных лизина. Пептидил-полимер отфильтровывали, промывали DMF (3×30 мл), дихлорметаном (5×30 мл), сушили на воздухе. 1,1 г пептидил-полимера суспендировали в 10,0 мл смеси TFA - тиоанизол - триизобутилсилан - этандитиол - вода (8,5:0,5:0,5:0,25:0,25), перемешивали 4 ч при комнатной температуре. Смолу отфильтровывали, промывали TFA (2 раза по 0,5 мл). Прибавляли к фильтрату 50 мл диэтилового эфира, выпавший осадок отфильтровывали, промывали на фильтре эфиром (5×15 мл), этилацетатом (2×15 мл). Сырой продукт растворяли в 0,5 л воды, добавляли водный раствор аммиака до pH 9, оставляли на ночь при слабом перемешивании при комнатной температуре. К реакционной смеси добавляли 1 мл 5% раствора H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, перемешивали 15 мин. Полноту образования дисульфидной связи проверяли при помощи реактива Элмана. Реакционную смесь упаривали, предварительно добавив 1 мл уксусной кислоты (pH 4-5). Продукт вычищали методом ВЭЖХ на Диасорбе-130 (25×250 мм), элюция в градиенте от 0 до 20% за 10 мин и от 20 до 60% за 40 мин буфера Б в буфере А (А - 0,1% TFA и Б - 80% ацетонитрил в А), скорость потока 12 мл/мин, детекция при 226 нм. Фракции, соответствующие целевому веществу, объединяли и лиофилизировали. Выход соединения I - 0,108 г, что соответствует 15% в расчете на стартовую аминокислоту, m/z 1416.7 (вычислено 1416.0), R<sub>t</sub> = 13,32 мин (аналитическая ВЭЖХ на хроматографе Gilson, Франция, колонка Gromasil C18, 4,6×250 мм, градиент концентрации буфера Б в буфере А от 20 до 80% за 30 мин, где А - 0,1% TFA и Б - 80% ацетонитрила в А, скорость потока 1 мл/мин).

Пример 3. Синтез соединения (Ib)


  
**H-Lys (DOTA)-Cys -Tyr- (D-Trp)-Lys-Thr-Cys-Thr-OH**

отвечающего общей формуле октапептида формулы (I).

Соединение (Ib) получали аналогично (Ia) с тем отличием, что на последней стадии твердофазного синтеза использовали Boc-Lys(Fmoc)-OH. Выход (Ib) - 0,099 г, что соответствует 13% в расчете на стартовую аминокислоту, m/z 1416.7 (вычислено 1416.0), R<sub>t</sub> = 13,37 мин в условиях, алогичных для соединения (I).

Ниже представлен пример получения радиофармацевтического средства в виде комплекса соединений формул (Ia) и (Ib) с радионуклидами <sup>111</sup>In, <sup>90</sup>Y, <sup>177</sup>Lu на примере с радионуклидом <sup>177</sup>Lu.

Нижеследующие примеры 4-6 иллюстрируют получение радиофармацевтического средства (препарата) по изобретению и его свойства.

Пример 4. Получение РФП на основе DOTA-конъюгированных пептидов (Ia) и (Ib), меченных радионуклидами <sup>111</sup>In, <sup>90</sup>Y, <sup>177</sup>Lu, на примере <sup>177</sup>Lu.

Данная методика описывает проведение реакции мечения радионуклидом <sup>177</sup>Lu DOTA-конъюгированных пептидов - аналогов октреотида (I) и (Ia), полученных в примерах 2 и 3.

Исходный пептид (в виде сухого вещества) растворяют в деионизованной воде (18 МОм), в концентрации 1 мг/мл. Полученный раствор пептида автоматическим дозатором фасуют по 50 мкл в полипропиленовые пробирки типа Eppendorf Safe-Lock Tubes (1,5 мл).

Расфасованный раствор пептида хранят в морозильной камере при температуре не выше -18°C. Перед проведением реакции мечения раствор пептида размораживают при комнатной температуре в течение 1-2 мин. К размороженному пептиду в ту же пробирку дозатором добавляют ацетатный буфер 0,4М (так, чтобы кислотность (pH) реакционной среды составляла 4,0-5,0) и переносят за свинцовую защиту, где в пробирку добавляют раствор Lu (в 0,05N HCl) с активностью 5-100 мКи. Реакционную смесь инкубируют при температуре 80°C в течение 20 мин. По истечении 20 мин реакция мечения считается завершённой.

Пример 5. Определение радиохимической чистоты DOTA-конъюгированных пептидов (Ia) и (Ib), меченных радионуклидами <sup>111</sup>In, Y, <sup>177</sup>Lu, на примере <sup>177</sup>Lu.

Радиохимическую чистоту полученного продукта (РХЧ) определяли высокоэффективной жидкостной хроматографией (ВЭЖХ).

ВЭЖХ (UV-детектор, 220 нм; радиодетектор Radiomatic Flo-ONE/Beta, Packard) проводили с использованием колонки Acclaim; при скорости потока элюэнта 1 мл/мин; для градиентного элюирования использовали следующие элюэнты: А - ацетонитрил (ACN), В - 0,1% фторуксусная кислота (TFA).

Радиохимическая чистота составила более 98%. Хроматограмма представлена на чертеже.

Пример 6. Изучение накопления РФП на основе соединений (Ia) и (Ib), меченных радионуклидами <sup>111</sup>In, <sup>90</sup>Y, <sup>177</sup>Lu, на примере <sup>111</sup>In у животных с перивитой опухолью (меланомы), экспрессирующей рецеп-

торы соматостатина.

Эксперименты *in vivo* проводились на лабораторных самках мышей (гибриды F1 CBA×C57B1 весом 18-20 г). Животные были получены из питомника Научного центра биомедицинских технологий РАМН "Андреевка". Мышам пересаживали пигментированную меланому В16. В асептических условиях подкожно вводили взвесь клеток меланомы В16. Рост опухоли отмечали визуально. Животных включали в эксперимент спустя 9-12 суток после имплантации, при достижении размера опухоли 8-12 мм в диаметре.

Во время экспериментов животных содержали в стандартных условиях (специальное помещение, рекомендованный рацион, свободный доступ к питьевой воде, естественное освещение).

Растворы соединений (I) и (Ia), меченые  $^{111}\text{In}$ , вводили в хвостовую вену, через 20 и 60 мин животных декапитировали, отбирали пробы крови, мышечной и опухолевой тканей, а также основные органы и ткани: печень, почки, наполненный мочевой пузырь, кровь, опухоль. Наполнение мочевого пузыря выполняли путем наложения лигатуры на наружное отверстие мочевыделительного канала. Радиоактивность в выбранных органах и тканях измеряли методом прямой радиометрии. На каждую временную точку использовали не менее 3-х животных. Полученные данные представлены в табл. 2.

Таблица 2

Распределение активности в организме мышей C57B1 с перевитой меланомой В16 (% от введенной дозы)

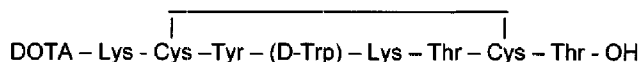
Орган/ткань	20 минут	60 минут
	% от введенной дозы	
Кровь	3,5	1,6
Печень	2,9	3,4
Почки	4,4	5,1
Мочевой пузырь	53,3	73,2
Мышцы, %/г	1,7	1,2
Опухоль, %/г	5,2	2,6
Опухоль/мышца	3,1	2,2
Опухоль/кровь	1,5	1,6

Как видно из приведенных данных, полученное соединение показывает тропность к опухоли меланомы В16 *in vivo*. Согласно полученным данным препарат практически полностью выводится через почки, умеренно накапливается в печени и имеет достаточно высокое соотношение опухоль/мышца и опухоль/кровь.

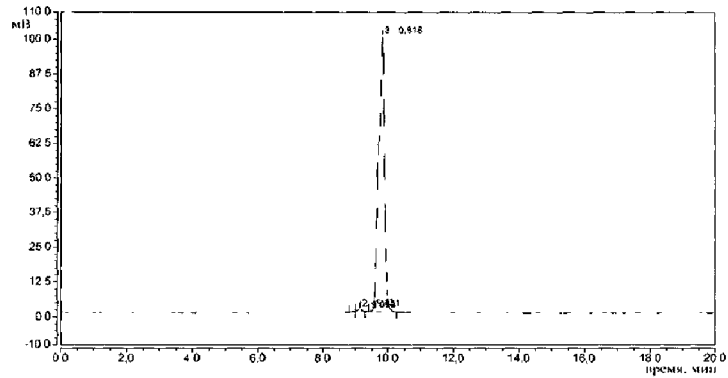
Совокупность результатов мечения, биологического поведения *in vivo* позволяют считать целесообразным применение соединений (I) и (Ia), меченых  $^{111}\text{In}$ ,  $^{177}\text{Lu}$ ,  $^{90}\text{Y}$ , а также другими радионуклидами, для радионуклидной терапии новообразований (опухолей), экспрессирующих соматостатиновые рецепторы.

#### ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Радиофармацевтическое средство, включающее комплекс радионуклидов  $^{111}\text{In}$ ,  $^{90}\text{Y}$  и  $^{177}\text{Lu}$  с циклическим октапептидом, причем к  $\alpha$ - или  $\epsilon$ -аминогруппе N-концевого лизина (Lys) октапептида ковалентно присоединена хелатирующая группа DOTA (1,4,7,10-тетраазациклододекан-1,4,7-триацетат)



2. Применение радиофармацевтического средства по п.1 для диагностики и лечения опухолей, экспрессирующих соматостатиновые рецепторы, или их метастазов.



№	Пик	Время, мин	Площадь, мВ*мин	Высота, мВ	Площадь %	Высота %	Счет
1	А	9,003	0,029	0,271	0,14	0,27	-
2	В	9,131	0,131	0,827	0,63	0,82	-
3	С	9,816	20,804	99,197	99,24	98,91	-
Общее			20,964	100,295	100,00	100,00	

Хроматограмма ДОТА-конъюгированных пептидов, меченных радионуклидами  $^{111}\text{In}$ ,  $^{90}\text{Y}$ ,  $^{177}\text{Lu}$ , на примере  $^{177}\text{Lu}$



Евразийская патентная организация, ЕАПВ

Россия, 109012, Москва, Малый Черкасский пер., 2