

Doktori (PhD) értekezés tézisei

**Pozitronbomló fémizotópokkal történő jelzések
reakciókörülményeinek optimalizálása és
folyadékkromatográfiás követése**

Botárné Forgács Viktória

Témavezető: Dr. Szikra Dezső



DEBRECENI EGYETEM
Kémiai Tudományok Doktori Iskola

Debrecen, 2023.

Bevezetés és célkitűzés

A pozitronemissziós tomográfia (PET) egy funkcionális non-invazív orvosi diagnosztikai eljárás, melynek segítségével meghatározható a szervezetbe juttatott radioaktív pozitronbomló izotópok bomlásának pontos helye. A PET alkalmazása során egy pozitron és egy elektron kölcsönhatásából származó 511 keV energiájú gamma-fotonokkal alkothatunk képet. Az élő szervezetben található elemek pozitront emittáló izotópjai, mint a ^{15}O , ^{13}N és ^{11}C rövid felezési idővel rendelkeznek, amelyek csak gyors, helyben történő felhasználást tesznek lehetővé. Jelzett anyagok előállítása során kis molekuláknál leggyakrabban a hasonló tulajdonságú ^{18}F izotóp kovalens kötéssel történő bevitelét alkalmazzák, ami ciklotronnal nagy hozamban előállítható és sokkal hosszabb felezési ideje révén összetett radiofarmakon szintézisekben is alkalmazható. Az egyik legelterjedtebb radiofarmakon a 2- ^{18}F fluoro-2-dezoxi-D-glükóz (^{18}F FDG), ami az egyes szövetek cukorfelvételének intenzitását teszi értékelhetővé. Peptidek, fehérjék és antitestek esetén a fémizotópokkal való jelzés gyakran előnyösebb lehet. A radiofémek főelőnyei a hosszabb felezési idő, illetve a vizes közegben, szobahőmérsékleten is végrehajtható radiojelzés.

A radiofémionok közül kedvező tulajdonságaival kiemelkedik a ciklotronnal is előállítható $^{44}\text{Sc}\text{Sc}^{3+}$ ($t_{1/2}=3,97$ óra), $^{68}\text{Ga}\text{Ga}^{3+}$ ($t_{1/2}=67,71$ perc) és $^{52}\text{Mn}\text{Mn}^{2+}$ ($t_{1/2}=5,59$ nap). Felhasználásukat nehezítik az előállítás során mellékreakciókban keletkező radioknuklidok, illetve a külső forrásból származó szennyező fémionok. Az inaktív szennyező ionok származhatnak a felhasznált alapanyagokból, illetve a targetanyag előkészítési- és feldolgozási lépései során juthatnak a fémizotópot tartalmazó oldatba, melyek hasonló koordinációs tulajdonságaik révén csökkentik a jelzési reakció hatásfokát, valamint a különböző felezési idejű izotópok

megnehezítik a későbbi képalkotás számszerűsített kiértékelését. *Ezért jelen értekezés egyik célkitűzésként a radioaktív- és a nem radioaktív fémszennyezők kvalitatív- és kvantitatív meghatározására szolgáló módszerek kidolgozását választottuk. A radioaktív nuklidokat gamma-spektroszkópiával detektáltuk, míg az inaktív fémionokat 4-(2-piridilazo)-rezorcin (PAR) és xilenolnarancs (XO) származékképző ágensekkel határoztuk meg folyadékkromatográfiás és kolorimetriás módszerekkel.*

A radiofémekkel végzett jelzések követésére általában olyan folyadékkromatográfiás módszereket alkalmaznak, melyek a kelátorral konjugált biomolekula retencióját használják ki a szabad fémionoktól való elválasztásra. Azonban a többnyire fordított fázisú oszlopokat alkalmazó módszerek nem megfelelőek a szabad kelátorok jelzésének követésére, vagyis fémionok és fémkomplexek elválasztására, mivel a legtöbb kelátor és a képződő komplexek polárosak, így nincs visszatartásuk az apoláros kolonnán. *Ezért munkám másik célja olyan új folyadékkromatográfiás módszerek kifejlesztése volt, melyek lehetővé teszik szabad- és biomolekulához konjugált kelátorok pozitronbomló fémizotópokkal történő jelzésének követését. A módszerek kidolgozása során az egyik cél a szabad fémizotóp retenciójának elérése volt reverzibilis megkötődés mellett, valamint az aktív komplex elúciója.*

A módszerfejlesztéshez kevert módú kromatográfiás állófázisokat használtunk, amelyek egynél több kölcsönhatás alkalmazását teszik lehetővé a minta komponensek elválasztására. Apoláros láncok mellett kation- és/vagy anioncserélő csoportokat is tartalmaznak, így egy elúció során többféle kromatográfiás elválasztási mód is használható. Kiváló olyan vegyületek elválasztásában, amelyek visszatartása csekély fordított fázison, különösen a poláris és töltött molekulák esetében.

Alkalmazott módszerek

A radiofémek előállításához a kalciumot (99,99%), az izotóp dúsított ^{68}Zn -et (98,60%) és a krómot (99,99%) GE PETtrace típusú ciklotronnal, saját készítésű target rendszer segítségével sugaraztuk be, majd izotóp specifikusan DGA, ZR, TK200 és AG® 1-X8 gyantákon tisztítottuk. Tisztaságuk gyors ellenőrzéséhez szilikagéllal impregnált üveg mikroszálas vékonyréteg kromatográfiás papírt (iTLC-SG) használtunk.

A kromatográfiás módszerfejlesztésekhez alkalmazott DOTA és NOTA kelátorokat a ChemaTech gyártótól vásároltuk, míg a többi ligandumot a Fizikai Kémiai Tanszék Ritka(föld)fém Kutatócsoport munkatársai és hallgatói, valamint Baranyai Zsolt és munkatársai biztosították számunkra.

A fémionok kolonna előtti- és utáni 4-(2-piridilazo)-rezorcín (PAR) és xilenolnarancs (XO) származékképzőkkel történő meghatározásához, valamint a kolorimetriás vizsgálatok pontosabb kiértékeléséhez a következő részegységekből összeállított folyadékkromatográfiás készüléket használtuk: fémmentes Jasco PU-2080i pumpa, Knauer 3800 automatikus mintavevő (műanyag szelep, tű, és 10 μL -es PEEK injektor loop), Hamamatsu Photonics H10493-001 radioaktív detektor és Waters 2487 dual λ abszorbancia detektor. A kromatográfiás elválasztás Dionex IonPac CS5A (2 x 250 mm) típusú ionkromatográfiás és LiChrospher 100 RP-18 (75 x 4 mm, 5 μm) oszlopokon történt.

A radiofémek és komplexeik elválasztására Waters Acquity UPLC I-Class típusú kromatográfiás rendszert használtunk, amihez eluensszállító egység (BSM), automata mintaadagoló (átfolyó-tűvel és 100 μL -es loop-al), kolonnaváltó, diódasoros detektor és fotoelektron-sokszorozó csővel ellátott plazmatik szcintillációs radioaktivitás detektor (Hamamatsu Photonics) volt kapcsolva. A módszerfejlesztésekhez Adsorbosphere XL SCX (Grace, 4,6 x

150 mm, 5 μm), Obelisc N (Sielc, 4,6 x 150 mm, 100 Å, 5 μm), Obelisc R (Sielc, 4,6 x 150 mm, 100 Å, 5 μm), Coresep S (HELIX chromatography, NP-SCX 4.6 x 50 mm, 90 Å, 2,7 μm), Coresep 100 (HELIX chromatography, RP-SCX 4.6 x 50 mm, 90 Å, 2,7 μm) és Kinetex XB-C18 (Phenomenex, 50 x 4,6 mm, 100 Å, 2,6 μm) kevert töltetű oszlopokat alkalmaztunk. Az adatok gyűjtését és a kromatogramok kiértékelését minden rendszer esetében Empower 3 szoftverrel végeztük el.

Minden esetben 80 μL pufferoldathoz 10 μL -t adtunk a kelátor vizes oldatából, melyhez a 10 μL [^{44}Sc] Sc^{3+} , [^{68}Ga] Ga^{3+} vagy [^{52}Mn] Mn^{2+} izotóp sósavas oldatát adagoltuk (~0,15-0,40 MBq). A radiojelzési reakciókat 1,5 mL térfogatú Eppendorf csövekben, 95 °C-ra termosztált fűtőblokkban, 5-30 perces reakcióidővel végeztük, majd 0,05 M Na_2CO_3 oldat vagy tiszta víz futtatószer alkalmazásával választottuk el az iTLC-re fölvitt minták komponenseit. A vékonyréteggkromatográfiás vizsgálatok kiértékeléséhez Raytest miniGita Star Radio-TLC szkennert (Beta Detector GMC) és GINA Star TLC szoftvert használtunk.

A radiojelzési reakciók különböző reakciókörülmények (reagensek koncentrációja, pH, hőmérséklet, reakcióidő stb.) hatásának automatizált tanulmányozása érdekében mikrofluid rendszert építettünk. A rendszer segítségével a LabVIEW 16.0 szoftver felhasználásával programozottan tudunk reagenseket összeinjektálni, termosztálni és a reakcióelegyeket a reakcióidő letelte után azonnal injektálni az elválasztást végző HPLC-s kolonnára.

Új tudományos eredmények

1. Optimalizáltuk ^{44}Sc , ^{68}Ga és ^{52}Mn fémizotópok ciklotronnal történő előállításának és tisztításának folyamatát gamma spektrometriás vizsgálatok alapján.

A pozitronbomló izotópokat gamma spektrometriával azonosítottuk a feloldott targetanyag mintákban. Minden esetben igazoltuk, hogy a szennyező radionuklidok az ioncserélő gyantákon megkötődtek és savas elúciót alkalmazva szelektíven elválaszthatóak voltak a kívánt fémizotópoktól. A megtisztított végleges frakciók átlagos radiokémiai tisztasága a következőnek adódtak:

- 1) ^{44}Sc 98,94%, ^{47}Sc 0,08%; egyéb izotópok: ^{43}Sc , ^{48}Sc , $^{44\text{m}}\text{Sc}$ 0,98%;
- 2) ^{68}Ga 99,97%, ^{67}Ga 0,018%, ^{66}Ga 0,012%;
- 3) ^{52}Mn 100%.

2. Három eljárást dolgoztunk ki nem radioaktív szennyező átmenetifémionok mennyiségi- és minőségi meghatározásához származékképző reagensek használatával.

A targetanyagból származó fémionok (Ca^{2+} , Zn^{2+} , Cr^{3+}) mellett mindig keletkeztek radioaktív és további nem radioaktív ionok, amelyek a későbbi komplexképzési reakciók során csökkentették az elérhető radiokémiai hozamokat.

Kolonna utáni- és előtti származékképző eljárásokat dolgoztunk ki folyadékkromatográfiás rendszerekre, amelyekkel az előállítást követően rövid időn belül vizsgálni tudtuk a mintákban lévő nem radioaktív fémion szennyezőket. A kapott eredmények alapján a kolonna utáni származékképzéssel végzett kromatográfiás elválasztás szelektívebb és

érzékenyebb módszernek bizonyult a fémionok kimutatására, de a rendszer összeállításának bonyolultsága és a tapasztalt alapvonali instabilitások miatt nem alkalmazható rutinszerű minőségellenőrzésre.

Harmadik módszerként vizsgáltuk a kolorimetriás reagensek alkalmazhatóságát kromatográfiás elválasztás nélkül is. A kereskedelemben kapható- vagy saját fejlesztésű kolorimetriás tesztek hasznosak lehetnek nagyobb (néhány ppm-nél magasabb) koncentrációjú szennyező fémionok kimutatására, de nem bizonyultak elég szelektívnek a ppb tartományban történő alkalmazáshoz, ami a radioaktív minták jellemző fémtartalma. Megállapítottuk, hogy a kolorimetriás vizsgálat megbízhatósága és dokumentáltsága javítható, ha a mintákat oszlop jelenléte nélkül HPLC-UV detektorra injektáljuk. Ezen túlmenően a HPLC-detektálás lehetővé teszi a sokkal kisebb mintamennyiségek alkalmazását (5-20 mL helyett 30 μ L), ami jelentősen csökkenti a rövid felezési idejű radioaktív fémek anyagveszteségét a minőségellenőrzési vizsgálatok során.

3. Folyadékkromatográfiás módszereket dolgoztunk ki kevert módú analitikai kolonnákra kelátorok ^{68}Ga -al történő radiojelzési reakcióinak követésére.

Modellvegyületeként DOTA és NOTA ligandumok fémkomplexeit használtuk. Három kevert módú (kationcserélő és apoláris funkciójú) analitikai kolonnán fejlesztettünk ki eljárásokat, amelyeken a vizsgálni kívánt komponensek visszatartással rendelkeztek. A módszerek közös jellemzője, hogy a fémkomplexegek gyenge kölcsönhatásba léptek az állófázissal, feltételezhetően annak központi fémionja, azonban a kölcsönhatás olyan gyenge, hogy a komplexek tiszta vízzel is eluálhatóak az oszlopról. Vizes oldatban viszont a szabad fémionok megkötődnek a kolonnán. Nagy

koncentrációjú só illetve kelátképző alkalmazásával a megkötött fémionok eluálhatóak voltak. Tanulmányoztuk a fémionok HPLC rendszeren való kitapadásának mértékét, amely nagyban függött az eluensben alkalmazott szervetlen só minőségétől.

4. Meghatároztuk a szabad radiofémek és a velük képződött komplexek töltését az általunk összeállított elektroforézis készüléket alkalmazva.

A megfelelő elektrolitoldatban feszültség hatására töltésüknek megfelelő irányba mozdultak el a vizsgált részecskék. A módszer alkalmazható radioaktív fémionok és komplexeik töltésének, szilárd felületeken történő kitapadásának és kromatográfiás viselkedésének tanulmányozására is. A tisztított ^{44}Sc minták összehasonlító vizsgálata során nem találtunk eltérést az aktív komponens elektroforetikus viselkedésében eltérő jelzési hatások esetén sem, ez alapján arra következtettünk, hogy a jelzési hatások változásáért nem a $^{44}\text{Sc}^{3+}$ oldatbeli formájának változása lehet a felelős.

5. Elvégeztük ^{44}Sc , ^{68}Ga és ^{52}Mn fémizotópok radiojelzési reakcióinak optimalizálását.

A radiojelzési reakciók vizsgálatához minden izotóp előállítása során a legnagyobb radionuklidos tisztaságú, jellemzően a frakcionált elúció 3-4. oldatait használtuk fel. A kromatográfiás módszerfejlesztésnél is alkalmazott DOTA és NOTA származékok kedvezőek a szkandium számára, komplexei kiemelkedően nagy stabilitásúak és inertségűek, míg a szintén makrociklusos ligandumok közé tartozó piklén vázú származékok esetén már csak nagyon alacsony radiokémiai hozamot kaptunk. Kisebb az elért stabilitás a méret, az alapváz, a koordinációs szám és a donatoratomok minősége miatt. A nyílt láncú

kelátorok számos fémionnal képesek komplexet képezni, azonban stabilitásuk alacsonyabb, míg végül a szemimakrociklusos AAZTA vegyületcsalád kiemelkedő radiokémiai hozamokat mutatott [^{44}Sc] Sc^{3+} megkötésére.

Számos [^{68}Ga] Ga -komplex képződésének radiokémiai hozamát hasonlítottuk össze különböző ligandum koncentrációk függvényében. A legjobb hozamokat adó komplexképzőknek az AAZTA származékok és a nyíltláncú CDDADPA, valamint HXTA bizonyultak. A makrociklusos ligandumok közül a gallium esetén is kiemelhetőek a DOTA és NOTA származékok, így a további optimalizációs vizsgálatokhoz ezeket a kelátorokat használtuk. A széleskörűen alkalmazott ammónium-acetát mellett úgynevezett nem koordináló pufferekkel is vizsgáltuk a [^{68}Ga] Ga -NOTA és [^{68}Ga] Ga -DOTA komplexképződési reakcióját. a legjobb jelzési hatásfokokat AmAc, MOPS és HEPES pufferekkel értük el. A HEPES és MES puffer esetén kaptuk a legalacsonyabb visszanyerést a kromatográfiás mérés során. A folyadékkromatográfiás elválasztások során azonban a nem koordinálódó pufferek közül a MOPS, HEPES és PIPES esetében is [^{68}Ga] Ga^{3+} -al alkotott komplexeik megjelenését detektáltuk, ezért a további kísérleteket AmAc-tal puffereelt közegben végeztük el.

A tanulmányozott kelátorok radiojelzését [^{52}Mn] Mn^{2+} radionukliddal is vizsgáltuk. A galliumnál kisebb méretű mangánnal a biszpiklén vázú (BP2A) kelátor kiemelkedő jelzési hatékonyságot mutatott. A jó hatásfokkal jelölt biszpiklén és a DOTA esetén vizsgáltuk a pH hatását a komplexképződésre, amely alapján a komplex képződéséhez a 7-es pH jobbank bizonyult, az eddig alkalmazott radiofémeknél tapasztalt 4-es pH-val szemben.

6. A folyadékkromatográfiás elválasztási módszerek további alkalmazásához és a komplexképzési reakciók gyors automatizálási lehetőségének vizsgálatához általunk épített mikrofluidikai rendszert használtunk.

A sósavas ^{68}Ga - és pufferelt kelátor oldatok összeinjektálása és meghatározott reakcióidő eltelte után a reakcióelegyeket HPLC-re injektáltuk és Coresep 100 kolonnán elválasztottuk.

A DOTA ligandum esetén a MOPS puffer hatása kedvezőtlennek bizonyult automatizált mikrofluid rendszerben. A puffert pH 4 és pH 6,7-es értéken is kipróbáltuk, azonban mindkét esetben 10% alatti radiokémiai hozamokat értünk csak el, HEPES-sel (hasonlóan a manuális jelzésnél) már alacsony kelátképző koncentrációnál is jól mérhető volt a komplexképződés, de a nagy kitapadásra való hajlama miatt elvetettük a hosszabbtávú alkalmazását. Az AmAc puffer használata ezen rendszer esetén is jobbnak bizonyult.

Az eredmények hasznosítási lehetőségei

Doktori munkám során pozitront emittáló radiofémek és a különböző ligandumokkal alkotott komplexeik folyadékkromatográfiás elválasztására alkalmas módszerek kidolgozásával foglalkoztam, amelyek segítségével néhány optimalizációs kísérlet során követni tudtam a fémkomplexek képződésének mértékét.

A részletesen tanulmányozott származékképzőt alkalmazó folyadékkromatográfiás, illetve a kolorimetriás vizsgálatok nem helyettesíthetik az atomspektroszkópiai technikákat a radioaktív mintákban található szennyező fémionok meghatározására, de megállják a helyüket az előállítási és tisztítási módszerek fejlesztésében, valamint az izotópos nyomjelzésre szolgáló radiofémoldatok gyors rutin minőségellenőrzésében.

A kevert módú állófázisokra kidolgozott folyadékkromatográfiás elválasztások alkalmasak a radiokémia területén elterjedten alkalmazott vékonyréteg kromatográfiás módszerek kiváltására, gyorsítva és egyszerűsítve a sorozatméréseket, csökkentve a sugárterhelést, valamint növelve az eredmények reprodukálhatóságát.

A mikrofluid berendezés meggyorsította és leegyszerűsítette a reakciók optimalizálását. Segítségével több komplexképződési folyamat idő- és koncentrációfüggését határoztuk meg hosszadalmas mintaelőkészítés nélkül, a rendszer a jövőbeli komplexképződés követési vizsgálatokat is megkönnyítheti.



DEBRECENI
EGYETEM

DEBRECENI EGYETEM
EGYETEMI ÉS NEMZETI KÖNYVTÁR

H-4002 Debrecen, Egyetem tér 1, Pf.: 400
Tel.: 52/410-443, e-mail: publikaciok@lib.unideb.hu

Nyilvántartási szám: DEENK/357/2023.PL
Tárgy: PhD Publikációs Lista

Jelölt: Forgács Viktória
Doktori Iskola: Kémiai Tudományok Doktori Iskola
MTMT azonosító: 10063754

A PhD értekezés alapjául szolgáló közlemények

Idegen nyelvű tudományos közlemények külföldi folyóiratban (2)

1. **Forgács, V.**, Józsa, I., Fekete, A., Szikra, D. P.: HPLC method development using a mixed-mode column for following ⁶⁸Ga-radiolabeling.
J. Radioanal. Nucl. Chem. Epub. 1-7, 2023. ISSN: 0236-5731.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s10967-023-09031-y>
IF: 1.6 (2022)
2. **Forgács, V.**, Fekete, A., Gyuricza, B., Szűcs, D., Trencsényi, G., Szikra, D. P.: Methods for the Determination of Transition Metal Impurities in Cyclotron-Produced Radiometals.
Pharmaceuticals (Basel). 15 (2), 1-24, 2022. EISSN: 1424-8247.
DOI: <https://doi.org/10.3390/ph15020147>
IF: 4.6

További közlemények

Idegen nyelvű tudományos közlemények külföldi folyóiratban (6)

3. Józsa, I., Balogh, C. A., Hámosi, C., Molnár, D., **Forgács, V.**, Rubleczy, B., Trencsényi, G.: Determination of Total Radiochemical Purity of [¹⁸F]FDG and [¹⁸F]FET by High-Performance Liquid Chromatography Avoiding TLC Method.
Chromatographia. 85, 469-479, 2022. ISSN: 0009-5893.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s10337-022-04155-x>
IF: 1.7
4. Csupász, T., Lih, N., Fekete, Z., Nagy, A., Botár, R., **Forgács, V.**, Szikra, D. P., May, N. V., Tircsó, G., Kálmán, F. K.: Exceptionally fast formation of stable rigidified cross-bridged complexes formed with Cu(II) isotopes for Molecular Imaging.
Inorg. Chem. Front. 9 (6), 1217-1223, 2022. ISSN: 2052-1553.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1039/D1QI01526E>
IF: 7





DEBRECENI
EGYETEM

DEBRECENI EGYETEM
EGYETEMI ÉS NEMZETI KÖNYVTÁR

H-4002 Debrecen, Egyetem tér 1, Pf.: 400

Tel.: 52/410-443, e-mail: publikaciok@lib.unideb.hu

5. Szűcs, D., Csupász, T., Péli-Szabó, J., Kis, A., Gyuricza, B., Arató, V. Z., **Forgács, V.**, Vágner, A., Nagy, G., Garai, I., Szikra, D. P., Tóth, I., Trencsényi, G., Tircsó, G., Fekete, A.: Synthesis, physicochemical, labeling and in vivo characterization of a DO3AM-based hypoxia sensitive 44Sc-labeled PET probe. *Pharmaceuticals (Basel)*. 15 (6), 1-16, 2022. EISSN: 1424-8247.
DOI: <https://doi.org/10.3390/ph15060666>
IF: 4.6
6. Mikolajczak, R., Huclier-Markai, S., Alliot, C., Haddad, F., Szikra, D. P., **Forgács, V.**, Garnuszek, P.: Production of scandium radionuclides for theranostic applications: towards standardization of quality requirements. *EJNMMI Radiopharm. Chemistry*. 6, 1-40, 2021. EISSN: 2365-421X.
7. Gyuricza, B., Péli-Szabó, J., Arató, V. Z., Dénes, N., Szűcs, Á., Berta, K., Kis, A., Szűcs, D., **Forgács, V.**, Szikra, D. P., Kertész, I., Trencsényi, G., Fekete, A.: Synthesis of 68Ga-Labeled cNGR-Based Glycopeptides and In Vivo Evaluation by PET Imaging. *Pharmaceutics*. 13 (12), 1-14, 2021. EISSN: 1999-4923.
DOI: <http://dx.doi.org/10.3390/pharmaceutics13122103>
IF: 6.525
8. **Forgács, V.**, Németh, E., Gyuricza, B., Kis, A., Péli-Szabó, J., Mikecz, P., Mátyus, P., Helyes, Z., Horváth, Á. I., Kálai, T., Trencsényi, G., Fekete, A., Szikra, D. P.: Radiosynthesis and preclinical investigation of 11C labelled 3-(4,5- diphenyl-1,3-oxazol-2-yl)propanal oxime ([11C]SZV 1287). *ChemMedChem*. 15 (24), 2470-2476, 2020. ISSN: 1860-7179.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/cmdc.202000389>
IF: 3.466

Magyar nyelvű konferencia közlemények (5)

9. Balla, V., Fekete, A., **Forgács, V.**, Jósai, I.: A [11C]metionin tartalmú radiógógyszer enantiomer tisztaságának gyorskromatográfias meghatározása oszlop előtti származékképzéssel.
In: Őszi Radiokémiai Napok 2022 : A konferencia programja és előadás kivonatai. Szerk.: Jósai István, Magyar Kémikusok Egyesülete, Budapest, 1-6, 2022. ISBN: 9786156018137
10. Molnár, D., **Forgács, V.**, Jósai, I.: A [18F]FDG injekciós készítmény hplc vizsgálatának validációja az ich és cgrpp irányelvek alapján.
In: Őszi Radiokémiai Napok 2022 : A konferencia programja és előadás kivonatai. Szerk.: Jósai István, Magyar Kémikusok Egyesülete, Budapest, 1-6, 2022. ISBN: 9786156018137
11. Varga, F., **Forgács, V.**, Jósai, I.: A [68Ga]Ga-psma-11 tartalmú radiógógyszer klinikai vizsgálati engedélyének megszerzéséhez szükséges minőségellenőrző hplc eljárás kifejlesztése és alkalmazása.
In: Őszi Radiokémiai Napok 2022 : A konferencia programja és előadás kivonatai. Szerk.: Jósai István, Magyar Kémikusok Egyesülete, Budapest, 1-6, 2022. ISBN: 9786156018137





DEBRECENI
EGYETEM

DEBRECENI EGYETEM
EGYETEMI ÉS NEMZETI KÖNYVTÁR

H-4002 Debrecen, Egyetem tér 1, Pf.: 400

Tel.: 52/410-443, e-mail: publikaciok@lib.unideb.hu

12. **Forgács, V.**, Szikra, D. P., Józai, I.: PET radiógyógyszerek minőségellenőrzési rendszerének kidolgozása és fenntartása.

In: Őszi Radiokémiai Napok : A konferencia programja és előadás kivonatai, Magyar Kémikusok Egyesülete, Budapest, 80-85, 2021.

13. **Forgács, V.**, Szikra, D. P.: Pozitronbomló fémizotópokkal történő jelzések folyadékromatográfiás követése.

In: Őszi Radiokémiai Napok 2018 Balatonszárszó, 2018. október 10-12.. Szerk.: Homlok Renáta, Kovácsné Tóth Zita, Kasztovszky Zsolt, Magyar Kémikusok Egyesülete, Budapest, 32-37, 2018. ISBN: 9789639970939

Magyar nyelvű absztrakt kiadványok (16)

14. Farkasinszky, G., Dénes, N., Ésik, Z., Kertész, I., Miklovicz, T., Németh, E., Rubleczy, B., Pótári, N., Varga, F., **Forgács, V.**, Józai, I., Balkay, L., Trencsényi, G.: [68Ga]Ga-PSMA-11 gyógyszerészeti fejlesztése és az "Investigational Medicinal Product Dossier" összeállítása humán klinikai fázis III vizsgálatokhoz.

In: Magyar Orvostudományi Nukleáris Társaság XXII. kongresszusa / rend. a Magyar Orvostudományi Nukleáris Társaság, MONT, [S.I.], 1, 2022.

15. Varga, F., **Forgács, V.**, Józai, I.: A [68Ga]Ga-PSMA-11 tartalmú radiógyógyszer klinikai vizsgálati engedélyének megszerzéséhez szükséges minőségellenőrző HPLC eljárás kifejlesztése és alkalmazása.

In: Vegyészkonferencia 2022 : Program és előadásösszefoglalók / rend. Eszterházy Károly Katolikus Egyetem, Magyar Kémikusok Egyesülete, Eger, 68, 2022. ISBN: 9786156018113

16. Varga, F., Farkasinszky, G., Ésik, Z., Dénes, N., Kertész, I., Miklovicz, T., Németh, E., Rubleczy, B., **Forgács, V.**, Józai, I.: A [68Ga]Ga-PSMA-11 tartalmú radiógyógyszer klinikai vizsgálati engedélyének megszerzéséhez szükséges minőségellenőrző HPLC eljárás kifejlesztése és alkalmazása.

In: Magyar Orvostudományi Nukleáris Társaság XXII. kongresszusa / rend. a Magyar Orvostudományi Nukleáris Társaság, MONT, [S.I.], 25, 2022.

17. Varga, F., **Forgács, V.**, Józai, I.: A [68Ga]Ga-PSMA-11 tartalmú radiógyógyszer klinikai vizsgálati engedélyének megszerzéséhez szükséges minőségellenőrző HPLC eljárás kifejlesztése és alkalmazása.

In: Szentágotthai Konferencia és Verseny : Absztrakt könyv, PTE TTK Szentágotthai Szakkollégium, Tehetségpont és Egyesület, Pécs, 1, 2022.

18. Varga, F., Farkasinszky, G., Ésik, Z., Dénes, N., Kertész, I., Miklovicz, T., Németh, E., Rubleczy, B., Pótári, N., Trencsényi, G., **Forgács, V.**, Józai, I.: A [68Ga]Ga-PSMA-11 tartalmú radiógyógyszer klinikai vizsgálati engedélyeztetése.

In: 55. Komplexkémiai Kollokvium : Az MKE Komplexkémiai Szakcsoportjának és az MTA Koordinációs Kémiai Munkabizottságának rendezvénye, MKE, Debrecen, E22, 2022.





DEBRECENI
EGYETEM

DEBRECENI EGYETEM

EGYETEMI ÉS NEMZETI KÖNYVTÁR

H-4002 Debrecen, Egyetem tér 1, Pf.: 400

Tel.: 52/410-443, e-mail: publikaciok@lib.unideb.hu

19. Balla, V., Törő, G., Csoma, S. L., **Forgács, V.**, Jószai, I.: Agytumork PET leképezésére alkalmas radiógyszerek enantiomer tisztaságának folyadékkromatográfias meghatározása oszlop előtti származékképzéssel.
In: Magyar Orvostudományi Nukleáris Társaság XXII. kongresszusa / rend. a Magyar Orvostudományi Nukleáris Társaság, MONT, [S.I.], 26, 2022.
20. Balla, V., Törő, G., Csoma, S. L., **Forgács, V.**, Jószai, I.: Agytumork PET leképezésére alkalmas radiógyszerek enantiomer tisztaságának folyadékkromatográfias meghatározása oszlop előtti származékképzéssel.
In: Őszi Radiokémiai Napok : Absztrakt könyv, Magyar Kémikusok Egyesülete, Budapest, 91, 2021.
21. **Forgács, V.**, Szikra, D. P.: Ciklotronnal előállított radiofémek minőségellenőrzésére szolgáló módszerek kidolgozása.
In: II. FKF Szimpózium : Absztraktfüzet, Magyar Kémikusok Egyesülete, Budapest, 58, 2021.
22. Csupász, T., Lihi, N., Fekete, Z., Nagy, A., Botár, R., **Forgács, V.**, Szikra, D. P., Tircsó, G., Kálmán, F. K.: Új típusú Cu(II)-komplexek radioteranosztikai alkalmazásokhoz.
In: 54. Komplexkémiai Kollokvium : az MKE Komplexkémiai Szakcsoportjának és az MTA Koordinációs Kémiai Munkabizottságának a rendezvénye, Magyar Kémikusok Egyesülete, Budapest, E31, 2021.
23. **Forgács, V.**, Németh, E., Fekete, A., Trencsényi, G., Nagy, T., Helyes, Z., Kálai, T., Mátyus, P., Szikra, D. P.: 11C izotóppal jelzett 3-(4,5-difenil-1,3-oxazol-2-il)propanal-oxim vegyület előállítása, analitikája és preklinikai vizsgálata.
In: I. FKF Szimpózium : Fiatal Kémikusok Fóruma : Előadás összefoglalók, FKF, Debrecen, 1, 2019.
24. **Forgács, V.**, Fekete, A., Baranyai, G., Szikra, D. P.: 44Sc ciklotronnal történő előállítása és radiojelzési reakcióinak követése.
In: MONT XXI. Kongresszus 2019 : absztraktgyűjtemény
25. **Forgács, V.**, Szikra, D. P.: Ciklotronnal előállított 44Sc radiojelzési hatékonyságának optimalizálása.
In: Őszi Radiokémiai Napok. Szerk.: Kasztovszky Zsolt, Magyar Kémikusok Egyesülete, Budapest, 93, 2019. ISBN: 9789639970984
26. **Forgács, V.**, Leskó, M., Szikra, D. P.: Ciklotronnal előállított 44Sc radiojelzési hatékonyságának optimalizálása.
In: XLII. Kémiai Előadói Napok : Programfüzet, Magyar Kémikusok Egyesülete, Budapest, 47, 2019.
27. **Forgács, V.**, Németh, E., Fekete, A., Trencsényi, G., Nagy, T., Helyes, Z., Kálai, T., Mátyus, P., Szikra, D. P.: 11C-jelzett 3-(4,5-difenil-1,3-oxazol-2-il)propanal-oxim előállítása.
In: Őszi Radiokémiai Napok 2018 Balatonszárszó, 2018. október 10-12. /szerk. Homlok Renáta, Kovácsné Tóth Zita, Kasztovszky Zsolt, Magyar Kémikusok Egyesülete, Budapest, 91, 2018. ISBN: 9789639970939





DEBRECENI
EGYETEM

DEBRECENI EGYETEM

EGYETEMI ÉS NEMZETI KÖNYVTÁR

H-4002 Debrecen, Egyetem tér 1, Pf.: 400

Tel.: 52/410-443, e-mail: publikaciok@lib.unideb.hu

28. Hajdu, I., **Forgács, V.**, Fekete, A., Németh, E., Szikra, D. P.: Szilárdtarget fejlesztés és tisztítás optimalizálás szkandium-44 előállítás céljából.

In: "Hevesy György" Magyar Orvostudományi Nukleáris Társaság XX. Kongresszusának előadaskivonatai, Magyar Orvostudományi Nukleáris Társaság, Budapest, 44, 2017.

29. **Forgács, V.**, Horváth, H. H., Papp, G., Kathó, Á., Joó, F.: Deuterálás, éter- és észterképzés $[Ru(H_2O)_6]^{2+}$ katalizátorral.

In: 50. Komplexkémiái Kollokvium : az MKE Komplexkémiái Szakcsoportjának és az MTA Koordinációs Kémiai Munkabizottságának a rendezvénye, Magyar Kémikusok Egyesülete, Budapest, E39, 2016.

Idegen nyelvű absztrakt kiadványok (9)

30. **Forgács, V.**, Szikra, D. P.: Methods for determination of transition metal impurities in cyclotron produced radiometals.

In: 3. Young Researchers' International Conference on Chemistry and Chemical Engineering (YIRCCCE III) : Abstract book, Babes-Bolyai University, Cluj-Napoca, 27, 2021.

31. **Forgács, V.**, Leskó, M., Szikra, D. P.: Determination of transition metal ion impurities in cyclotron produced ^{44}Sc and ^{68}Ga by reversed-phase liquid chromatography.

In: 7. EFMC-ISM & EFMC-YMCS Virtual Poster Session : Book of abstracts, EFMC Young Scientists Network, S. I., 1, 2020.

32. Szikra, D. P., **Forgács, V.**, Nagy, G., Vágner, A., Fekete, A., Trencsényi, G.: Development of a solid target system.

Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging. 46 (1), S721-S722, 2019. ISSN: 1619-7070.

DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s00259-019-04486-2>

33. **Forgács, V.**, Fekete, A., Baranyai, G., Szikra, D. P.: Radiolabeling optimization with cyclotron produced ^{44}Sc .

In: Abstracts of the 26th Young Research Fellows Meeting faculty of pharmacy Paris, French Medicinal Chemistry Society, Párizs, 1, 2019.

34. Mikolajczak, R., Pawlak, D., Wojdowska, W., Janiak, T., Barcikowski, T., Zoltowska, M., Cieszykowska, I., Parus, J., Hajdu, I., Baranyai, G., **Forgács, V.**, Szikra, D. P., Nagy, G.: Cyclotron production of ^{44}Sc from natural calcium.

J. Nucl. Med. 59 (Suppl.), 1043, 2018. ISSN: 0161-5505.

35. Hajdu, I., **Forgács, V.**, Fekete, A., Németh, E., Szikra, D. P.: Development of solid target and purification for the production of scandium-44.

Nucl. Med. Rev. 20, 118, 2017. ISSN: 1506-9680.

36. Németh, E., Szikra, D. P., Larsen, P., Józsa, I., **Forgács, V.**, Mikecz, P.: Optimization of C^{11} labeled methyl-iodine production.

Nucl. Med. Rev. 20 (2), 118, 2017. ISSN: 1506-9680.





DEBRECENI
EGYETEM

DEBRECENI EGYETEM
EGYETEMI ÉS NEMZETI KÖNYVTÁR

H-4002 Debrecen, Egyetem tér 1, Pf.: 400

Tel.: 52/410-443, e-mail: publikaciok@lib.unideb.hu

37. Németh, E., Szikra, D. P., Larsen, P., Józai, I., **Forgács, V.**, Mikecz, P.: Optimization of C11 labeled methyl iodine production.
Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging. 44 (S2), S524-S525, 2017. ISSN: 1619-7070.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s00259-017-3822-1>

38. Szikra, D. P., Nagy, G., Trencsényi, G., Dénes, N., **Forgács, V.**, Berényi, E., Garai, I.: Radiolabeling with 68Ga and 44Sc in a capillary reactor.
Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging. 44 (S2), S550, 2017. ISSN: 1619-7070.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s00259-017-3822-1>

A közlő folyóiratok összesített impakt faktora: 29,491

A közlő folyóiratok összesített impakt faktora (az értekezés alapjául szolgáló közleményekre):
6,2

A DEENK a Jelölt által az iDEa Tudóstérbe feltöltött adatok bibliográfiai és tudománymetriai ellenőrzését a tudományos adatbázisok és a Journal Citation Reports Impact Factor lista alapján elvégezte.

Debrecen, 2023.07.24.

