

ОЦЕНКА ПРИМЕНИМОСТИ АМИНОДИФОСФОНОВЫХ КИСЛОТ ДЛЯ СОЗДАНИЯ ОСТЕОТРОПНЫХ ^{68}Ga -РАДИОФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ

© 2020 г. Ю. А. Митрофанов^{a,*}, А. Я. Марук^{a,b}, А. А. Ларенков^{a,c}, Г. Е. Кодина^a, А. С. Лунёв^a, К. А. Лунёва^a, О. Е. Клементьева^a, Г. С. Цебрикова^b, В. Е. Баулин^{b,d}, В. В. Рагулин^d, А. Ю. Цивадзе^b

^a Государственный научный центр Российской Федерации «Федеральный медицинский биофизический центр имени А. И. Бурназяна Федерального медико-биологического агентства», Живописная ул. 46, Москва, 123098 Россия

^b Институт физической химии и электрохимии имени А. Н. Фрумкина Российской академии наук, Москва, 119071 Россия

^c Московский государственный университет имени М. В. Ломоносова, Москва, 119991 Россия

^d Институт физиологически активных веществ Российской академии наук, Черноголовка, 142432 Россия

*e-mail: mitrofanoff.yura@yandex.ru

Поступило в Редакцию 19 августа 2019 г.

После доработки 19 августа 2019 г.

Принято к печати 22 августа 2019 г.

Изучено связывание ^{68}Ga с двумя органическими лигандами, содержащими аминокислотные группы: 1,7-диамино-4-оксагептан-1,1,7,7-тетрафосфоновой и 1,7-диамино-4-гидроксикарбонилгептан-1,1,7,7-тетрафосфоновой кислотами. Проведена оценка устойчивости и остеотропного потенциала полученных соединений.

Ключевые слова: ^{68}Ga , дифосфонаты, аминокислотные группы, остеотропные радиофармпрепараты, гидроксиапатит

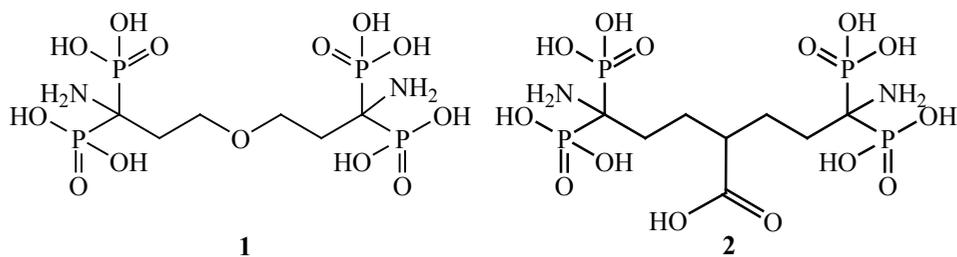
DOI: 10.31857/S0044460X20030102

Костная ткань часто подвергается метастатическим поражениям при различных онкологических заболеваниях. Физические свойства костного матрикса, его структура и локальные изменения, связанные с его перестройкой, создают среду, благоприятную для роста и развития раковых клеток [1–3]. Поражения скелета на ранних стадиях зачастую не поддаются диагностике при использовании рентгеновских методов. Поэтому в клинической практике при исследовании метастазов в скелете значительное место занимают методы ядерной медицины [4], что подразумевает использование радиофармацевтических лекарственных препаратов. С этой целью в конце 70-х годов было предложено использование комплексов радионуклидов-металлов с производными фосфононовых кислот –

фосфонатами – содержащими дифосфоновую группу P–C–P. В литературе встречаются различные названия данного класса соединений: дифосфонаты, бифосфонаты, бисфосфонаты. При этом количество фосфоновых групп в молекуле может быть больше двух. Наличие дифосфонового участка обуславливает остеотропные свойства этих соединений из-за сходства с биологическим аналогом – пирофосфатом. Однако в отличие от пирофосфата фосфонаты устойчивы к ферментативному гидролизу. Это делает фосфонаты перспективными агентами для создания остеотропных радиофармацевтических лекарственных препаратов [5–8].

Для целей радионуклидной диагностики одним из наиболее перспективных радионуклидов счита-

Схема 1.



ется позитрон-излучающий ^{68}Ga ($T_{1/2} = 67.71$ мин) [9–11]. В последние годы ведутся работы по изучению комплексов ^{68}Ga с фосфонатами различной структуры [12–16].

Объектами настоящего исследования являются два новых соединения, содержащих аминокислотные фрагменты: 1,7-диамино-4-оксагептан-1,1,7,7-тетрафосфоновая (лиганд **1** [17], схема 1) и 1,7-диамино-4-гидроксикарбонилгептан-1,1,7,7-тетрафосфоновая кислоты (лиганд **2** [18]).

Целью работы являлось изучение связывания лигандов **1** и **2** с ^{68}Ga , а также оценка остеотропного потенциала полученных соединений с помощью экспериментов *in vitro* и *in vivo*.

Влияние pH среды и вида буферного агента на связывание с ^{68}Ga . Известно, что кислотность реакционной смеси влияет на выход реакции комплексообразования галлия и состав радиохимических примесей. При производстве радиофармацев-

тических лекарственных препаратов, как правило, используют различные буферные агенты, позволяющие не только варьировать уровень кислотности реакционных смесей, но и предотвращать образование радиоактивных коллоидов за счет слабых комплексообразующих свойств этих буферных агентов по отношению к ^{68}Ga [19]. Еще одним свойством органических буферных систем по отношению к ^{68}Ga считается их способность образовывать промежуточные комплексы, облегчающие образование целевых соединений [20]. Таким образом, роль буферных агентов в синтезе радиофармацевтических лекарственных препаратов с ^{68}Ga можно обобщить схемой 2.

В настоящей работе исследовано влияние различных буферных агентов на связывание лигандов **1** и **2** с ^{68}Ga . Выбранные для исследования органические соединения (ацетат, сукцинат, лактат, тартрат) являются наиболее часто используемыми при синтезе радиофармацевтических лекарствен-

Схема 2.

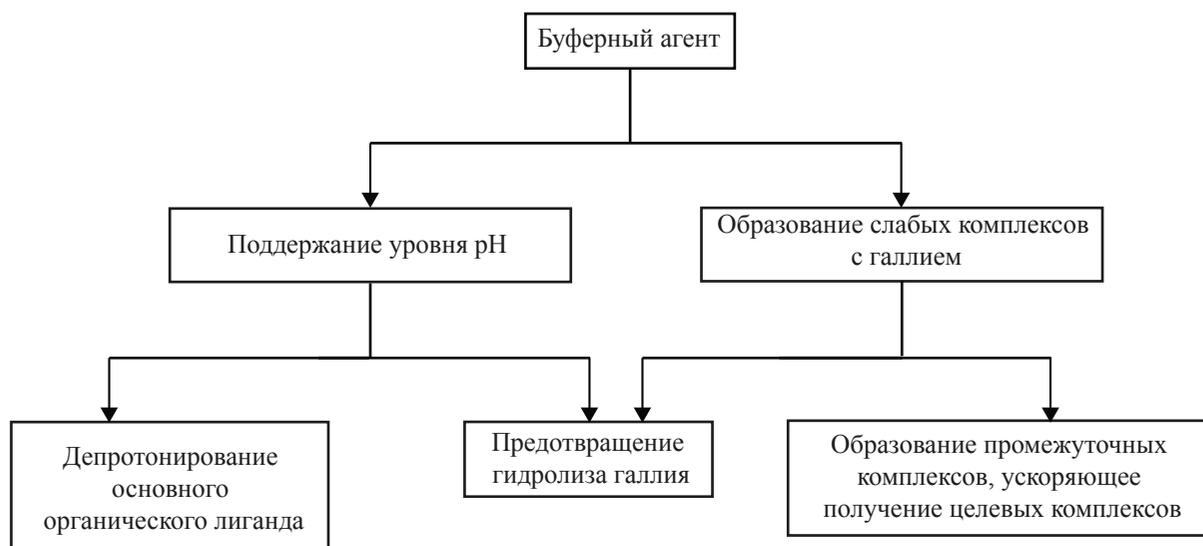


Таблица 1. Зависимость радиохимической чистоты препаратов [^{68}Ga]Ga-1 (%) в от концентрации лиганда 1^a

Буфер	pK_a (pK_{a1}) [21]	Концентрация лиганда 1, мМ.			
		0.2	0.7	1.2	2.4
Без буфера	–	60±10	70±10	80±10	>90
Карбонат	6.35	60±10	70±10	80±10	>90
Ацетат	4.75	70±10	80±10	80±10	>90
Сукцинат	4.21	70±10	80±10	80±10	>90
Лактат	3.86	70±10	80±10	80±10	>90
Тартрат	3.03	80±10	80±10	>90	>90

^a Условия реакции: инкубирование в течение 30 мин при 25°C.

ных препаратов, что обусловлено значениями констант диссоциации соответствующих кислот [19]. Для сравнения были проведены серии экспериментов с использованием карбоната натрия в качестве буфера, а также без буферных агентов.

В результате исследования препаратов [^{68}Ga]Ga-1, полученных с использованием перечисленных буферных систем при pH в диапазоне от 2 до 6, а также при использовании различных концентраций лиганда, не было выявлено значительного влияния кислотности на радиохимическую чистоту получаемых комплексов. В табл. 1 представлены данные о зависимости радиохимической чистоты препаратов [^{68}Ga]Ga-1, полученных с использованием разных буферных систем, от концентрации лиганда 1. Как видно из табл. 1, с уменьшением значений pK_a уменьшается концентрация лиганда 1, необходимая для получения [^{68}Ga]Ga-1. Очевидно, что более низкие значения pK_a повышают вероятность образования слабых комплексных соединений галлия с соответствующими кислотными остатками. В свою очередь, за счет одного или нескольких перечисленных выше факторов образование таких комплексов повышает выход связывания ^{68}Ga с лигандом 1. Кроме того, можно предположить, что присутствующие в растворе анионы, могут оставаться в координационной сфере галлия вместе с лигандом 1, образуя смешанные комплексы.

Соединение [^{68}Ga]Ga-2 образуется с выходом >90% уже при концентрации лиганда 2, равной 0.7 мМ. (при всех остальных условиях проведения реакций, аналогичных экспериментам с лигандом

1). При концентрации лиганда 2, равной 0.2 мМ., радиохимическая чистота всех препаратов находится в диапазоне от 70 до 90%. Таким образом, лиганд 2 обладает большей хелатирующей способностью по отношению к галлию, по сравнению с лигандом 1, что, вероятно, обусловлено наличием дополнительной карбоксильной группы в структуре лиганда 2.

Реакции ^{68}Ga с лигандами 1 и 2 протекают практически мгновенно, а радиохимическая чистота получаемых реакционных смесей остается постоянной в течение 2 ч.

Оценка сродства препаратов [^{68}Ga]Ga-1 и [^{68}Ga]Ga-2 к гидроксиапатиту. Эксперименты по оценке сродства получаемых комплексных соединений к гидроксиапатиту проводили по методике, аналогичной описанной в работах [22, 23]. Значение коэффициентов сорбции для всех исследованных препаратов составило $98.6\pm 0.2\%$, что может говорить о высоком остеотропном потенциале полученных соединений. В ходе эксперимента было также изучено сродство к гидроксиапатиту холостых образцов, полученных аналогично препаратам [^{68}Ga]Ga-1 и [^{68}Ga]Ga-2, но без добавления лигандов 1 и 2. Результаты ТСХ этих препаратов показали, что основными формами ^{68}Ga в них (> 85%) являются ионные. При этом сорбция ^{68}Ga на гидроксиапатите из таких препаратов составляет $90\pm 10\%$. Полученные результаты в значительной мере согласуются с данными, представленными в работе [13], где такое явление приписано образованию коллоидного гидроксида галлия. Методика эксперимента (использование

контрольных образцов без гидроксиапатита), использованная в данной работе, позволяет учесть погрешность на неспецифическое осаждение коллоидных форм галлия. Таким образом, видно, что $^{68}\text{Ga}^{3+}$ и/или другие ионные формы сами по себе характеризуются неспецифической сорбцией на гидроксиапатите, что делает эту модель непригодной для оценки остеотропного потенциала любых радиофармацевтических лекарственных препаратов на основе ^{68}Ga .

Исследование стабильности препаратов $^{68}\text{Ga}[\text{Ga}-1$ и $^{68}\text{Ga}[\text{Ga}-2$. Исследование стабильности препаратов $^{68}\text{Ga}[\text{Ga}-1$ и $^{68}\text{Ga}[\text{Ga}-2$ проводили в различных средах: изотоническом растворе натрия хлорида, 0.05 М. буферном растворе Трис-НСI и эмбриональной сыворотке бычьей крови. Соотношение объемов препарат–среда составляло 1:10. Смеси инкубировали с постоянным перемешиванием при 37°C. Таким образом, концентрация лигандов в смесях со средами снизилась относительно концентрации в реакционной смеси в 11 раз и, например, для лиганда **1** составила 0.22 мМ.

Результаты исследования показали, что внесение готового препарата $^{68}\text{Ga}[\text{Ga}-1$ с радиохимической чистотой $\geq 95\%$ в указанные среды приводит к частичному разрушению комплексов. В изотоническом растворе натрия хлорида и буферном растворе Трис-НСI содержание радиохимических примесей возрастает вне зависимости от вида используемого при комплексообразовании буферного агента на $13\pm 5\%$, а в сыворотке крови – на $16\pm 5\%$. Количество появившихся в смеси с сывороткой радиохимических примесей несущественно изменяется с течением времени и содержание исследуемых комплексов остается на уровне 80%. Причиной наблюдаемого явления может являться снижение концентрации лиганда и смещение равновесия в сторону образования свободного галлия.

Для более детального изучения стабильности комплексов $^{68}\text{Ga}[\text{Ga}-1$ в смесях с сывороткой были проведены эксперименты с различным содержанием лиганда **1**: 0.05–10 мМ. В качестве буферного агента в этом эксперименте использовали ацетат натрия. Установлено, что с увеличением концентрации лиганда **1** увеличивается стабильность препарата $^{68}\text{Ga}[\text{Ga}-1$ и 90% комплексов сохраняются в неизменном виде только при кон-

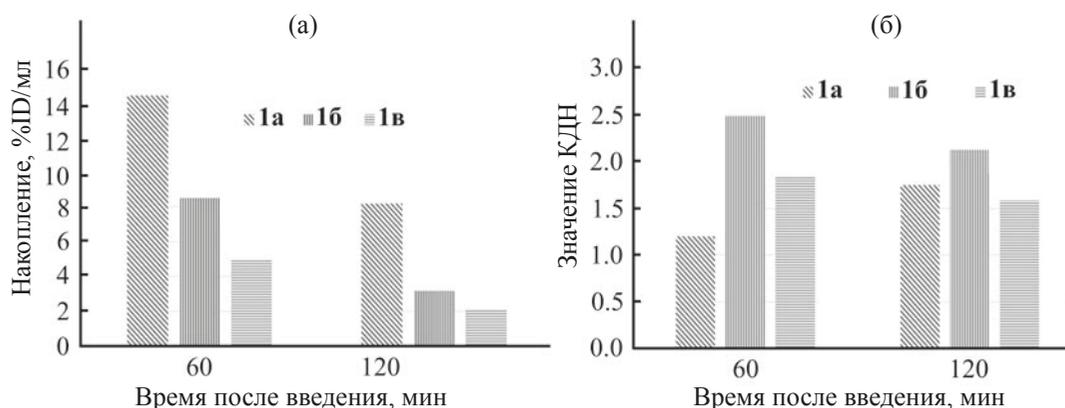
центрациях лиганда **1** не ниже 5 мМ. в конечной смеси.

Исследования стабильности препарата $^{68}\text{Ga}[\text{Ga}-2$ дали аналогичные результаты. При смешивании препарата ($[\text{2}] = 1.2$ мМ., радиохимическая чистота 99%) с 0.9%-ным раствором NaCl в соотношении 1:10 содержание свободного галлия увеличивается на $19\pm 2\%$. Лабильность комплексов ^{68}Ga с лигандом **2** в сыворотке оказалась выше, чем комплексов $^{68}\text{Ga}[\text{Ga}-1$: даже при концентрации 5 мМ. в смеси с сывороткой в неизменном виде сохраняется 74% комплексов $^{68}\text{Ga}[\text{Ga}-2$.

Полученные результаты согласуются с литературными данными, представленными ранее для ациклического этилендиаминтетраметилфосфоната, имеющего структуру, схожую с лигандами **1** и **2** [13, 24]. Авторами данных работ отмечено, что, ввиду низкой стабильности комплексов ^{68}Ga с ациклическими фосфонатами *in vivo*, необходимо повышение концентрации лиганда для улучшения накопления комплексов в костной ткани.

Биораспределение. В качестве модели патологии был выбран закрытый перелом в стадии активного формирования костной мозоли. Такой выбор сделан на основании физиолого-биохимического сходства механизма формирования костной мозоли на первичном этапе и остеолита, спровоцированного экспрессией опухолевых паракринных факторов, вызывающих процесс реконструкции кости [25].

С целью выявления патологических изменений в костях пациента при позитронно-эмиссионной томографии (или однофотонной эмиссионной компьютерной томография) производят вычисление коэффициентов дифференциального накопления (КДН). Эти коэффициенты представляют собой отношение числа импульсов на одну ячейку матрицы компьютера в зоне поражения к контрольному участку на единицу площади. Чем больше разница между накоплением меченого соединения в интересующей области и накоплением в прилегающих к ней интактных органах (т. е. чем выше значение КДН), тем лучше качество получаемого изображения [26]. По результатам радиометрии проб, полученных в данном исследовании, были рассчитаны значения КДН, характеризующие соотношение накопления в очаге костной патоло-



Накопление в крови (а) и КДН очаг патологии–интактная кость препаратов $[^{68}\text{Ga}]\text{Ga-1a}$, $[^{68}\text{Ga}]\text{Ga-1b}$, $[^{68}\text{Ga}]\text{Ga-16}$.

гии и интактной костной ткани для препаратов $[^{68}\text{Ga}]\text{Ga-1}$ и $[^{68}\text{Ga}]\text{Ga-2}$ соответственно.

В первых опытах по исследованию биораспределения полученных комплексов в качестве биологических тест-систем были использованы самки белых беспородных крыс. Концентрации лигандов в препаратах были выбраны исходя из результатов экспериментов по эффективности связывания ^{68}Ga с лигандами: 2.4 мМ. (1.08 мг/мл) для лиганда **1** и 1.2 мМ. (0.6 мг/мл) для лиганда **2**. Объемная активность препаратов составляла 37 МБк/мл на момент введения. Стандартные отклонения получены для $n = 3$. Результаты математической обработки данных

радиометрии проб, включая значения КДН, представлены в табл. 2.

Анализ полученных данных показывает, что оба соединения характеризуются минимальным накоплением в мышечной ткани. Содержание радиоактивности в крови было практически стабильным на протяжении 120 мин после введения, что может говорить о медленном клиренсе изученных соединений. Что касается накопления исследованных соединений в поврежденной кости, то для них отмечается увеличение аккумуляции со временем в 1.7 раза для препарата $[^{68}\text{Ga}]\text{Ga-2}$ и практически стабильное удерживание для препарата $[^{68}\text{Ga}]\text{Ga-1}$. Полученные соотношения поврежденная–интакт-

Таблица 2. Динамика распределения исследуемых комплексов в организме крыс

Органы и ткани	Время после введения, мин			
	60	120	60	120
	$[^{68}\text{Ga}]\text{Ga-1}$		$[^{68}\text{Ga}]\text{Ga-2}$	
Кровь ^а	1.77±0.37	1.68±0.21	2.45±0.15	2.02±0.41
Печень ^б	11.65±1.21	7.00±0.98	10.36±1.69	8.53±0.46
Почки ^б	0.87±0.12	0.97±0.05	0.97±0.15	1.03±0.18
Мышечная ткань ^а	0.26±0.01	0.29±0.05	0.26±0.01	0.26±0.07
Очаг патологии ^а	1.02±0.23	1.11±0.05	1.15±0.21	2.03±0.45
Бедро, норма ^а	0.79±0.21	0.66±0.14	0.56±0.10	0.95±0.26
Очаг патологии/интактная кость	1.29±0.09	1.74±0.35	2.04±0.15	2.53±0.38

^а Удельное накопление активности измеряется в процентах от введенной дозы, приходящихся на грамм исследуемого органа (ткани) (%ID/g). ^б Накопление активности измеряется в % от введенной дозы, приходящихся на исследуемый орган (%ID/organ).

Таблица 3. Факторы удерживания основных химических форм ^{68}Ga в использованных хроматографических системах

Форма галлия	R_f		
	система № 1	система № 2	система № 3
Гидролизированный ^{68}Ga	0.00±0.05	0.00±0.05	0.00±0.05
Свободный ^{68}Ga	0.95±0.05	0.95±0.05	0.77±0.06
^{68}Ga]Ga-1	0.00±0.05	0.85±0.05	0.00±0.05
^{68}Ga]Ga-2	0.50±0.50	0.95±0.05	0.00±0.05

ная кость близки к значениям КДН, отмечаемым для многих остеотропных препаратов, уже применяемых в клинической практике [4]. Данные о накоплении активности в крови согласуются с данными, полученными при изучении стабильности *in vitro*.

Для исследования влияния концентрации лиганда на распределение активности *in vivo* были выбраны препараты ^{68}Ga]Ga-1 с различным содержанием лиганда **1**: 2.4 мМ. (1.08 мг/мл, препарат ^{68}Ga]Ga-1а), 42 мМ. (19 мг/мл, ^{68}Ga]Ga-1б), 89 мМ. (40 мг/мл, ^{68}Ga]Ga-1в). Уровень pH препарата доводили до 6 раствором уксусной кислоты. Объемная активность препаратов на момент введения составляла 15–18 МБк/мл. В качестве биологических тест-систем были выбраны самки мышей линии BALB/c в количестве 3 особей на исследуемую точку.

Увеличение концентрации лиганда **1** во вводимых препаратах привело к статистически достоверной практически линейной обратной зависимости содержания активности в крови от концентрации для обоих соединений (см. рисунок). Содержание препарата ^{68}Ga]Ga-1а в крови составило 14.4% от введенной активности на 1 мл через 60 мин после введения и 8.2% от введенной активности на 1 мл через 120 мин. При увеличении концентрации лиганда **1** в 17.5 и 37 раз содержание в крови уменьшается через 60 мин после введения в 1.7 и 2.9 раза соответственно.

В очагах костной патологии зависимость уровня аккумуляции от концентрации лигандов не была линейной, однако следует отметить тенденцию к ее снижению с ростом концентрации в первый час после введения. Через 120 мин после введения максимальное накопление в очаге патологии отмечено для препарата ^{68}Ga]Ga-1б. Максимальные

значения соотношения очаг патологии–интактная кость также отмечено для препарата ^{68}Ga]Ga-1б.

Таким образом, показана возможность получения комплексов ^{68}Ga с новыми фосфонатами с выходами, близкими к 100%, а также изучено влияние буферных агентов на этот процесс. Результаты экспериментов на лабораторных животных показали, что соотношения поврежденная–интактная кость для комплексов ^{68}Ga]Ga-1 и ^{68}Ga]Ga-2 находятся в диапазоне 1.2–2.5, что близко к значениям КДН, отмечаемым для остеотропных препаратов, применяемых в клинической практике.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Все использованные в работе реактивы относились к классу химически и особо чистых (Sigma-Aldrich, Panreac). Лиганды **1** и **2** синтезированы по методикам, описанным в работах [17] и [18] соответственно. В настоящем исследовании использованы генераторы $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ производства ЗАО «Циклотрон» (Обнинск, Россия) с активностью 20 и 50 мКи (сроки использования 0–12 мес с даты изготовления).

Подготовка растворов ^{68}Ga . Генератор элюировали 0.1 М. раствором HCl согласно инструкции производителя (ЗАО «Циклотрон»). Для кондиционирования (очистки и концентрирования) элюата генератора $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$, использовали HCl-этанол метод [27] на модуле Modular-Lab PharmTracer, (Eckert & Ziegler, Германия). Измерение абсолютной активности ^{68}Ga проводили на радиометре Atomlab™ 500 Dose Calibrator (Biodex, США).

Проведение реакции связывания ^{68}Ga с лигандами. В пробирки типа Эппендорф, содержащие 0.25–2.4 мкмоль лигандов, добавляли 200–900 мкл 0.2 М. раствора буферного агента (ацетата, сукцината, тартрата, лактата или карбоната на-

трия), 0–700 мкл 0.1 М. раствора HCl и 100 мкл элюата генератора $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$. В реакционных смесях без буферных агентов значения pH изменяли путем варьирования соотношения объемов 0.1 М. растворов NaOH и HCl.

Реакционные смеси инкубировали с перемешиванием при температуре 25°C в течение 15 мин. Объем и активность каждого препарата составляли 1 мл и 10–100 МБк соответственно. Измерение pH проводили по истечении не менее 10 периодов полураспада ^{68}Ga .

Определение радиохимической чистоты препаратов. Для определения количества основных радиохимических примесей препаратов ^{68}Ga использовали ТСХ с радиометрическим детектированием с помощью сканера для тонкослойной радиохроматографии miniGita Star (Raytest Isotopenmeßgerate GmbH, Германия). За радиохимическую чистоту препаратов принимали разницу между 100% и содержанием радиохимических примесей. Радиохимические примеси представлены гидролизированным и свободным [28] галлием. Для анализа препаратов [^{68}Ga]Ga-1 выбраны следующие хроматографические системы:

– система № 1: неподвижная фаза – целлюлоза на алюминиевой подложке (105574, Merck), элюент – HCl (2.4 мас%)–ацетон–ацетилацетон, 0.8:7:0.5 [29, 30];

– система № 2: неподвижная фаза – целлюлоза на алюминиевой подложке (105574, Merck), элюент – HCl (1 М.)–метанол, 2:1;

– система № 3: неподвижная фаза – хроматографическая бумага Whatman № 2 (W. & R. Balston Ltd.), элюент – раствор трифторуксусной кислоты 0.1 об% в смеси ацетонитрил–вода, 1:1 [28].

Факторы удерживания R_f , характерные для основных химических форм галлия в использованных системах представлены в табл. 3.

Оценка средства [^{68}Ga]Ga-1 и [^{68}Ga]Ga-2 к гидроксипатиту. 50 мкл препарата с радиохимической чистотой $\geq 95\%$ добавляли к 500 мкл суспензии 5 мг/мл гидроксипатита (нанопорошок, размер частиц < 200 нм, Sigma-Aldrich, США) в буферном растворе Трис-HCl 0.05 М. (pH = 7.4). Контрольный образец готовили по этой же методике без добавления гидроксипатита (препарат:буфер = 1:10, по объему). Полученные образцы ин-

кубировали 1 ч при 37°C, затем центрифугировали 10 мин (14000 об/мин), отбирали по 50 мкл надосадочной жидкости из каждой смеси и измеряли их активность с помощью γ -счетчика WIZARD 2480 (PerkinElmer, США).

Коэффициент связывания рассчитывали по формуле (1).

$$K = \left(1 - \frac{a_{\text{иссл}}}{a_{\text{контр}}} \right) \times 100\%, \quad (1)$$

где $a_{\text{иссл}}$ – скорость счета аликвоты исследуемого образца, $a_{\text{контр}}$ – скорость счета контрольного образца.

Изучение стабильности и препаратов [^{68}Ga]Ga-1 и [^{68}Ga]Ga-2. Для определения стабильности полученных комплексов 100 мкл препарата добавляли к 1000 мкл следующих растворов: 0.9% NaCl, буферного раствора Трис-HCl 0.05 М. (pH = 7.4) и эмбриональной сыворотке бычьей крови. Смеси инкубировали с постоянным перемешиванием при 37°C в течение 2 ч. Анализ образцов проводили каждые полчаса с применением ТСХ-систем, описанных выше.

Исследование биораспределения. Исследование динамики распределения меченых соединений выполнено на самках белых беспородных крыс и самках мышей линии BALB/c. Животные получены из питомника КролИнфо. Эксперименты проведены с соблюдением норм и правил обращения с позвоночными животными, предназначенными для научных исследований [31].

Для проведения исследований использовали растворы соединений [^{68}Ga]Ga-1 и [^{68}Ga]Ga-2 с объемной активностью 15–37 МБк/мл. Радиометрию проб выполняли с использованием автоматического γ -счетчика Wizard 2480. Полученные данные использованы для расчета доли аккумуляции радиофармацевтических лекарственных препаратов в органах (пробах) по формуле (2).

$$A_k = \frac{A_{\text{пробы}}}{A_{\text{тушки}}} \times 100, \quad (2)$$

где $A_{\text{пробы}}$ – счет образца в имп/мин; $A_{\text{тушки}}$ – счет от всех органов тушки каждого животного в имп/мин.

Содержание меченых соединений выражали в % от всей активности, зарегистрированной в тушке

животного, на весь исследуемый орган (%/орган), а для проб крови, очага патологии, мышечной и костной тканей на 1 г ткани (%/г).

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Исследование выполнено при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (проект № 19-03-00262, синтез лигандов) и Российского научного фонда (проект № 19-13-00294, радиохимические и биологические исследования).

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Roodman G.D. // N. Engl. J. Med. 2004. Vol. 350. N 16. P. 1655. doi 10.1056/NEJMra030831
- Weilbaecher K.N., Guise T.A., McCauley L.K. // Nat. Rev. Cancer. 2011. Vol. 11. N 6. P. 411. doi 10.1038/nrc3055
- Zheng Y., Zhou H., Dunstan C.R., Sutherland R.L., Seibel M.J. // J. Bone Oncol. 2013. Vol. 2. N 1. P. 47. doi 10.1016/J.JBO.2012.11.002
- Кодина Г.Е., Малышева А.О., Клементьева О.Е. // Изв. АН Сер. хим. 2016. № 2. С. 350; Kodina G.E., Malysheva A.O., Klement'eva O.E. // Russ. Chem. Bull. 2016. Vol. 65. N 2. P. 350. doi 10.1007/s11172-016-1308-0
- Russell R.G.G. // Bone. 2011. Vol. 49. N 1. P. 2. doi 10.1016/j.bone.2011.04.022
- Fleisch H., Russell R.G.G., Bisaz S., Casey P.A., Mühlbauer R.C. // Calcif. Tissue Res. 1968. Vol. 2. N 1. P. 10. doi 10.1007/BF02065192
- Kochmant M., Rutter W.J., Horecker B.L., Nat P., Sci A., Two A. // Science. 1969. Vol. 165. N 3899. P. 1262. doi 10.1126/science.165.3899.1262
- Russell R.G.G., Watts N.B., Ebert N.F.H., Rogers M.J. // Osteoporos. Int. 2008. Vol. 19. N 6. P. 733. doi 10.1007/s00198-007-0540-8
- Ларенков А.А., Кодина Г.Е., Брускин А.Б. // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2011. Т. 56. № 5. С. 56.
- Roesch F., J. Riss P. // Curr. Top. Med. Chem. 2012. Vol. 10. N 16. P. 1633. doi 10.2174/156802610793176738
- Velikyani I. // Theranostics. 2014. Vol. 4. N 1. P. 47. doi 10.7150/thno.7447
- Wu Z., Zha Z., Choi S.R., Plössl K., Zhu L., Kung H.F. // Nucl. Med. Biol. 2016. Vol. 43. N 6. P. 360. doi 10.1016/j.nucmedbio.2016.03.002
- Fellner M., Riss P., Loktionova N., Zhernosekov K., Thews O., Geraldес C.F.G.C., Kovacs Z., Lukeš I., Rösch F. // Radiochim. Acta. 2011. Vol. 99. N 1. P. 43. doi 10.1524/ract.2011.1791
- Tadayon N., Yousefnia H., Ramazani A., Zolghadri S., Alirezapour B., Jalilian A.R., Afarideh H., Vaez-Tehrani M. // J. Med. Imaging Radiat. Sci. 2019. Vol. 50. N 1. P. 142. doi 10.1016/j.jmir.2018.10.004
- Farrell K.B., Karpeisky A., Thamm D.H., Zinnen S. // Bone Rep. 2018. Vol. 9. P. 47. doi 10.1016/j.bonr.2018.06.007
- Mirzaei A., Jalilian A.R., Badbarin A., Mazidi M., Mirshojaei F., Geramifar P., Beiki D. // Ann. Nucl. Med. 2015. Vol. 29. N 6. P. 506. doi 10.1007/s12149-015-0971-9
- Цебрикова Г.С., Баулин В.Е., Калашникова И.П., Рагулин В.В., Завельский В.О., Кодина Г.Е., Цивадзе А.Ю. // ЖОХ. 2016. Т. 86. № 3. С. 499; Tsebrikova G.S., Baulin V.E., Kalashnikova I.P., Ragulin V.V., Zavel'skii V.O., Kodina G.E., Tsivadze A.Y. // Russ. J. Gen. Chem. 2016. Vol. 86. N 3. P. 639. doi 10.1134/s107036321603021x
- Ларенков А.А., Митрофанов Ю.А., Марук А.Я., Кодина Г.Е., Рагулин В.В., Цебрикова Г.С., Баулин В.Е. // Сборник тезисов докл. XIII Конф. молодых ученых, аспирантов и студентов ИФХЭ РАН, Москва, 2018. С. 224.
- Bauwens M., Chekol R., Vanbilloen H., Bormans G., Verbruggen A. // Nucl. Med. Commun. 2010. Vol. 31. N 8. P. 753. doi 10.1097/MNM.0b013e32833acb99
- Morfin J.F., Tóth É. // Inorg. Chem. 2011. Vol. 50. N 20. P. 10371. doi 10.1021/ic201445e
- Haynes W.M., Lide D.R., BruN T.J. CRC Handbook of Chemistry and Physics. Boca Raton: CRC Press, 2017. 2643 p.
- Ogawa K., Mukai T., Arano Y., Otaka A., Ueda M., Uehara T., Magata Y., Hashimoto K., Saji H. // Nucl. Med. Biol. 2006. Vol. 33. N 4. P. 513. doi 10.1016/j.nucmedbio.2006.03.006
- Song X., Wang Y., Zhang J., Jin Z., Zhang // Int. J. Lab. Hematol. 2016. Vol. 38. N 1. P. 42. doi 10.1111/cbdd.13117
- Bai H.S., Jin H.X., Fan H.Q., Du J., Wang F., Chen D.M., Cheng Z. // J. Radioanal. Nucl. Chem. 1998. Vol. 236. N 1–2. P. 87. doi 10.1007/BF02386323

25. *Моисеенко В.М., Блинов Н.Н.* Современная тактика лечения больных злокачественными новообразованиями с метастазами в кости: пособие для врачей. СПб: Министерство здравоохранения РФ, НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова, 1996. 32 с.
26. *Волознев Л.В., Клементьева О.Е., Корсунский В.Н., Лысенко Н.П.* // Молекулярная медицина. 2013. Т. 2. С. 42.
27. *Larenkov A.A., Bruskin A.B., Kodina G.E.* // J. Radioanal. Nucl. Chem. 2015. Vol. 305. N 1. P. 147. doi 10.1007/s10967-015-4089-2
28. *Ларенков А.А., Марук А.Я., Кодина Г.Е.* // Радиохимия. 2018. Т. 60. № 6. С. 535; *Larenkov A.A., Maruk A.Ya., Kodina G.E.* // Radiochemistry. 2018. Vol. 60. N 6. P. 625. doi 10.1134/s0134347518060104
29. *Fellner M., Biesalski B., Bausbacher N., Kubicek V., Hermann P., Rösch F., Thews O.* // Nucl. Med. Biol. 2012. Vol. 39. N 7. P. 993. doi 10.1016/j.nucmedbio.2012.04.007
30. *Meckel M., Bergmann R., Miederer M., Roesch F.* // EJNMMI Radiopharm. Chem. 2017. T. 1. N 1. P. 1. doi 10.1186/s41181-016-0017-1
31. *Palisaitis D., Love M., Zimmerman R., Radhakrishnan S., Welsh R., Saw J., Renner S., Kells C., Schampaert E.* // Can. J. Cardiol. 2011. Vol. 27. N 6. P. 865. doi 10.1016/j.cjca.2011.06.009

Assessment of Applicability of Aminodiphosphonic Acids for Development of Osteotropic ^{68}Ga -Radiopharmaceuticals

Iu. A. Mitrofanov^{a,*}, A. Ya. Maruk^{a,b}, A. A. Larenkov^{a,c}, G. E. Kodina^a,
A. S. Luneva^a, K. A. Luneva^a, O. E. Klementyeva^a, G. S. Tsebrikova^b, V. E. Baulin^{b,d},
V. V. Ragulin^d, and A. Yu. Tsivadze^b

^a Russian State Research Center "Burnasyan Federal Medical Biophysical Center of Federal Medical Biological Agency", Moscow, 123182 Russia

^b Frumkin Institute of Physical Chemistry and Electrochemistry of The Russian Academy of Sciences, Moscow, 119071 Russia

^c Lomonosov Moscow State University, Moscow, 199991 Russia

^d Institute of Physiologically Active Substances of the Russian Academy of Sciences, Chernogolovka, 142432 Russia

*e-mail: mitrofanoff.yura@yandex.ru

Received August 19, 2019; revised August 19, 2019; accepted August 22, 2019

The study examined the binding of ^{68}Ga to two organic ligands containing aminodiphosphonic groups: 1,7-diamino-4-oxaheptane-1,1,7,7-tetraphosphonic and 1,7-diamino-4-hydroxycarbonylheptane-1,1,7,7-tetraphosphonic acids. The stability and osteotropic potential of the labeled compounds were evaluated.

Keywords: ^{68}Ga , diphosphonates, aminodiphosphonic acids, osteotropic radiopharmaceuticals, hydroxyapatite