

# СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА СВОЙСТВ АМИНОПОЛИФОСФОНАТОВ КАК ХИМИЧЕСКИХ ПРЕДШЕСТВЕННИКОВ РАДИОФАРМПРЕПАРАТОВ С САМАРИЕМ-153

© 2022 г. Г. Е. Кодина<sup>а</sup>, А. Я. Марук<sup>б</sup>, О. Е. Клементьева<sup>а</sup>, Ю. А. Митрофанов<sup>а\*</sup>,  
А. О. Малышева<sup>а</sup>, А. С. Лунёв<sup>а</sup>, К. А. Лунёва<sup>а</sup>, Г. С. Цебрикова<sup>б</sup>,  
В. Е. Баулин<sup>с</sup>, В. В. Рагулин<sup>с</sup>

<sup>а</sup> Государственный научный центр Российской Федерации «Федеральный медицинский биофизический центр имени А. И. Бурназяна», Живописная ул. 46, Москва, 123098 Россия

<sup>б</sup> Институт физической химии и электрохимии имени А. Н. Фрумкина Российской академии наук, Москва, 119991 Россия

<sup>с</sup> Институт физиологически активных веществ Российской академии наук, Черноголовка, 142432 Россия

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

Поступило в редакцию 3 декабря 2021 г.

После доработки 20 марта 2022 г.

Принято к печати 24 марта 2022 г.

Проведено сравнительное исследование условий комплексообразования группы лигандов, содержащих фосфоновые группировки (ациклических и цикленсодержащих), с самарием-153, предложены методы контроля радиохимической чистоты образующихся комплексов и установлен характер их биологического поведения. Отмечено, что основным критерием в выборе соединения радионуклида в качестве активной фармацевтической субстанции для создания радиофармацевтического лекарственного препарата является его биологическое поведение.

**Ключевые слова:** радиофармацевтический препарат, радионуклидная терапия, самарий-153, полифосфонаты, биораспределение

**DOI:** 10.31857/S0044460X22050183, **EDN:** CLAEZN

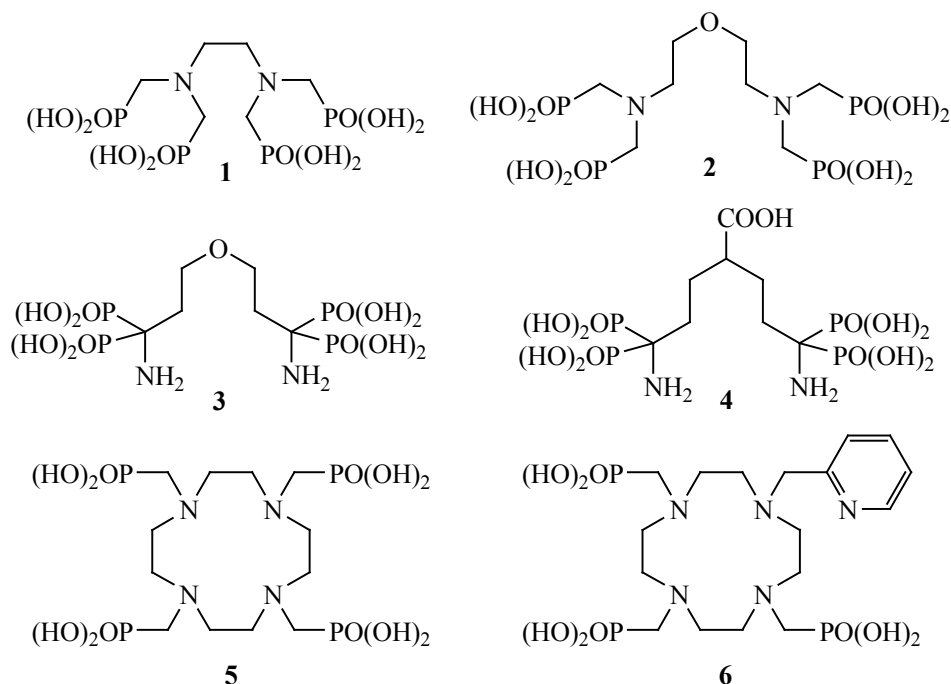
Системная радионуклидная терапия болевого синдрома при метастатическом поражении скелета с использованием радиофармацевтических препаратов стронция-89 и самария-153 хорошо известна и успешно применяется уже почти тридцать лет. Стронций-82 используют в виде изотонического раствора стронция [<sup>89</sup>Sr] хлорида (Metastron<sup>®</sup>), а радиофармацевтические препараты самария-153, способного гидролизиться в области физиологически приемлемых значений pH раствора, получают в виде комплексных соединений с лигандами, содержащими аминотетрафосфоновые фрагменты.

Период полураспада радионуклида самарий-153  $T_{1/2}$  46.3 ч. Наряду с  $\beta^-$ -излучением ( $E_{\beta}^{\max}$

0.81 МэВ) в схеме распада радионуклида имеются  $\gamma$ -кванты ( $E_{\gamma}$  103 кэВ), что позволяет проводить визуализацию распределения радиофармпрепарата в период лечения [1]. Самарий-153 получают облучением в ядерном реакторе обогащенного (до 99%) самария-152.

Препарат Quadramet<sup>®</sup>, основой которого является комплекс самария-153 с этилендиаминтетраметилфосфонатом (1, ЭДТФ) (схема 1), был одобрен Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (FDA, США) к медицинскому применению в конце 1990 годов [2] и до настоящего времени успешно применяется в онкологической клинике во многих

Схема 1.



странах мира при лечении рака легких, предстательной железы, молочной железы, остеосаркомы и некоторых других [3–6]. В России с 2001 г. выпускаются радиофармацевтические препараты «Самарий,  $^{153}\text{Sm}$  оксабифор», на основе окса-бис(этиленнитрило)тетраметилефосфоновой кислоты **2** (схема 1), который также до настоящего времени успешно применяется в медицинских организациях нашей страны и некоторых государствах СНГ [7–10].

Известно, что в последние годы наблюдается рост онкологической заболеваемости [11] и, соответственно, увеличение частоты случаев метастазирования в скелет. Это, по данным маркетинговых исследований [12], стимулирует некоторый рост применения технологий радионуклидной терапии для обезболивания при метастазах в скелет в целом, и на основе радиофармацевтические препараты самария-153 в частности, где к 2024 г. прогнозируется увеличение спроса примерно на 10% по сравнению с 2019 г. При этом, несмотря на повсеместное применение этого радионуклида практически в виде единственного препарата, в оригинальной литературе постоянно появляются сведения о результатах исследования других ком-

плексов самария-153, в том числе как основы остеотропных радиофармацевтические препараты. Хорошие результаты были получены [13–18] для соединений, содержащих циклический хелатор ДОТА [1,4,7,10-тетраазациклододекан-1,4,7,10-тетраakis(метилефосфоновая кислота)], в котором карбоксильные группы заменены фосфоновыми (**5**, схема 1). Однако получение комплексов радионуклидов с ДОТА-содержащими лигандами связано, по данным некоторых исследований, с необходимостью нагревания реакционной смеси в течение определенного времени (20–30 мин при 75–95°C [17, 18]), в то время как ациклические полифосфонаты способны к образованию комплексов при комнатной температуре.

При исследовании взаимодействия стабильного самария с ациклическими лигандами **2** и **3** (схема 1) методом ЯМР на ядрах  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  и  $^{31}\text{P}$  [19] было сделано предположение о перспективности применения нового лиганда **3** для получения остеотропных радиофармацевтических препаратов самария-153. Поскольку комплексы галлия-68 с цикленсодержащими лигандами **5** и **6** обладают остеотропными свойствами [20], то изучение комплексов этих лигандов с самарием-153 также

**Таблица 1.** Хроматографические системы, использованные для анализа препаратов самария-153

№	Неподвижная фаза	Подвижная фаза	$R_f$					
			$[^{153}\text{Sm}]\text{SmCl}_3$	$[^{153}\text{Sm}]\text{Sm-2}$	$[^{153}\text{Sm}]\text{Sm-3}$	$[^{153}\text{Sm}]\text{Sm-4}$	$[^{153}\text{Sm}]\text{Sm-5}$	$[^{153}\text{Sm}]\text{Sm-6}$
1	Whatman № 2	H <sub>2</sub> O–EtOH–Py, 4:2:1	0	0.95±0.05	0.4±0.4	0.4±0.4	–	–
2	Целлюлоза <sup>a</sup>	2.4% HCl–ацетон–Насас, 0.8:7:0.5	0.0±0.1	0.0±0.1	0.0±0.1	0.0±0.1	–	–
3	Whatman № 2	0.1 об% TFA в смеси H <sub>2</sub> O–MeCN, 1:1	0.7±0.2	0.1±0.1	0.0±0.1	0.0±0.1	–	–
4	iTLC-SG <sup>b</sup>	H <sub>2</sub> O–EtOH–Py, 4:1:2	0.1±0.1	0.95±0.05	0.7±0.3	0.95±0.05	0.95±0.05	0.95±0.05
5	iTLC-SG <sup>b</sup>	10% AcONH <sub>4aq</sub> –MeOH, 1:1	0.9±0.1	0.25±0.15	0.2±0.2	0.2±0.2	0.5±0.2	0.5±0.2

<sup>a</sup> Целлюлоза на алюминиевой подложке (105574, Merck KGaA, Германия).

<sup>b</sup> Полоски стекловолокна, импрегнированного силикагелем (Agilent Technologies, Inc., США).

представляет интерес. В настоящей работе проведено сравнительное исследование условий комплексообразования группы лигандов, содержащих фосфонные группировки, с самарием-153 и биологического поведения полученных комплексов.

**Оценка радиохимической чистоты и стабильности препаратов с ациклическими лигандами.** Система № 1 (табл. 1) в течение многих лет применяется для определения радиохимической чистоты препарата «Самарий, <sup>153</sup>Sm оксабифор» [7] и препаратов самария-153 с ЭДФ [21–26], однако анализ в данной системе занимает продолжительное время (до 120 мин) и для его выполнения требуется наличие свежеперегнанного пиридина. Система № 2 была использована ранее [27] для оценки радиохимической чистоты [<sup>68</sup>Ga]Ga-3: свободный <sup>68</sup>Ga (в ионной форме) в данной системе движется с фронтом, в то время как комплекс с **3** остается на старте. В отношении комплексов изучаемых соединений с <sup>153</sup>Sm данная система оказалась неприменима, так как активность <sup>153</sup>Sm остается на старте хроматограммы независимо от его химической формы. Система № 3 также была выбрана исходя из результатов экспериментов с [<sup>68</sup>Ga]Ga-4 [27]:  $R_f$  свободного <sup>68</sup>Ga составляет 0.85±0.05, а комплекса с лигандом **4** – 0.0±0.1. В данной системе хроматографическое поведение

<sup>153</sup>Sm (как в ионной форме, так и комплексов) было аналогично: самарий-153, связанный с фосфонатами (включая [<sup>153</sup>Sm]Sm-2), воспроизводимо остается на старте хроматограммы, а хлорид самария-153 продвигается с фронтом растворителя в виде достаточно узкого пика. Однако в сравнении с хроматограммами препаратов <sup>68</sup>Ga наблюдаемые пики были асимметричны и уширены. Помимо этого, анализ в данной системе занимает большее время в сравнении с анализами в системах с использованием полосок стекловолокна, импрегнированного силикагелем (iTLC-SG): 30–40 мин против 5–10 мин соответственно. Поэтому в настоящей работе для анализа радиохимической чистоты препаратов <sup>153</sup>Sm как с ациклическими, так и с циклическими лигандами были использованы системы № 4 и 5. Отмечено, что при получении комплексов самария-153 с ациклическими лигандами нагревание реакционной смеси не требуется.

Система № 4 аналогична системе № 1, упомянутой ранее. Основное отличие заключается в использовании iTLC-SG вместо хроматографической бумаги и некотором изменении объемного соотношения используемых растворителей. Данные модификации позволили сократить время анализа с 2.5 ч до 15–20 мин с сохранением характерных черт получаемых хроматограмм: несвязанный са-

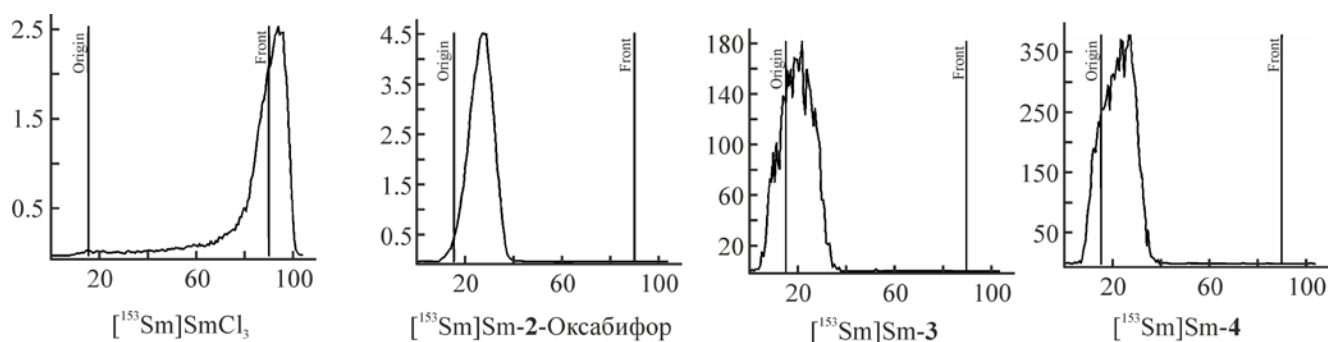


Рис. 1. Вид хроматограмм в системе № 5: iTLC-SG/10% AcONH<sub>4</sub>-метанол, 1:1. [<sup>153</sup>Sm]Sm-2-Оксабифор.

марий-153 остается на старте хроматограммы, в то время как комплексы с изучаемыми лигандами в основном движутся с фронтом растворителя.

Система № 5 была выбрана на основе литературных данных об аналогичных системах. Так, например, в работах [21–26, 28] при использовании системы iTLC-SG (или Whatman № 2) 10% AcONH<sub>4</sub>:метанол = 1:1 для контроля качества исходного раствора самария-153 хлорида показано, что вся активность остается на старте хроматограммы. Также данная система используется для оценки количества несвязанного в целевой

комплексе <sup>68</sup>Ga, который в условиях анализа подвергается гидролизу и остается на старте хроматограммы [29]. Логично ожидать гидролиза самария в присутствии ацетата аммония (для системы № 5 pH элюента ~7), однако в наших экспериментах этого не наблюдалось (рис. 1).

Радиохимическая чистота полученных препаратов самария-153 с лигандами 3 и 4 (с c<sub>3/4</sub> 50 мМ.) оставалась на уровне не ниже 95% в течение 7 сут после получения. Анализ смесей препаратов с сывороткой крови в соотношении 1:1 не выявил значимых изменений в величине радиохимической чистоты.

Интересно, что при проведении «ДТПА-челленджа» [30] вид хроматограмм препаратов, содержащих [<sup>153</sup>Sm]Sm-3 и [<sup>153</sup>Sm]Sm-4, после добавления диэтилентриаминпентауксусной кислоты (ДТПА), количество которой при этом равно количеству лиганда в препарате, не меняется в течение 4 ч, а [<sup>153</sup>Sm]Sm-2 подвергается полному перелигандированию с образованием комплексов [<sup>153</sup>Sm]Sm-ДТПА практически мгновенно.

Исследования препаратов с более низкими концентрациями лигандов (с добавлением 200 мМ. ацетата натрия в качестве буферного агента, рис. 2) показали, что радиохимическая чистота выше 90% достигается в препарате [<sup>153</sup>Sm]Sm-4 при концентрации лиганда ≥ 5 мМ., в то время как для [<sup>153</sup>Sm]Sm-3 концентрация лиганда должна составлять ≥ 10 мМ. Но при этом [<sup>153</sup>Sm]Sm-4 сохраняется в неизменном виде в смеси с сывороткой только при конечной концентрации 4 10 мМ. в смеси.

**Исследование комплексообразования самария с цикленсодержащими лигандами при**

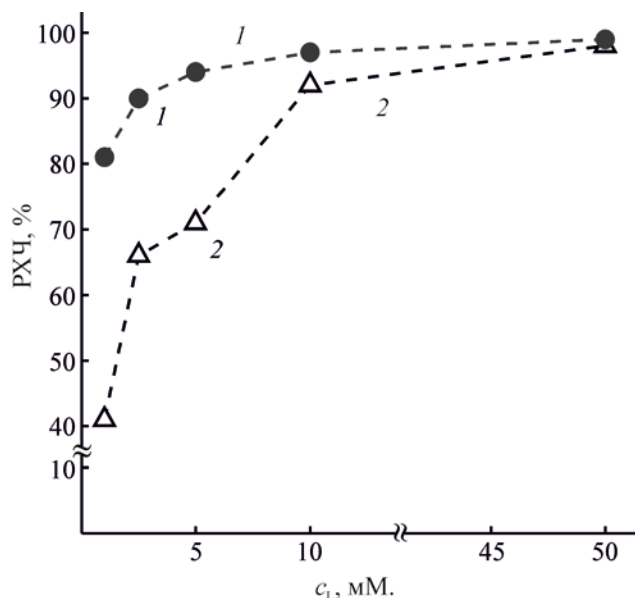
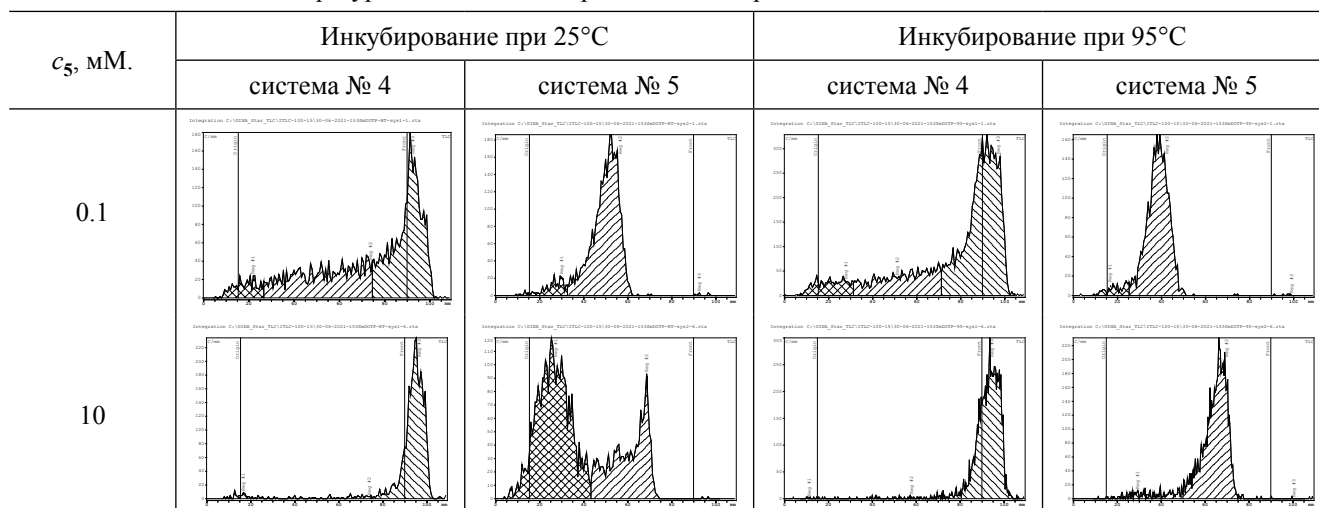


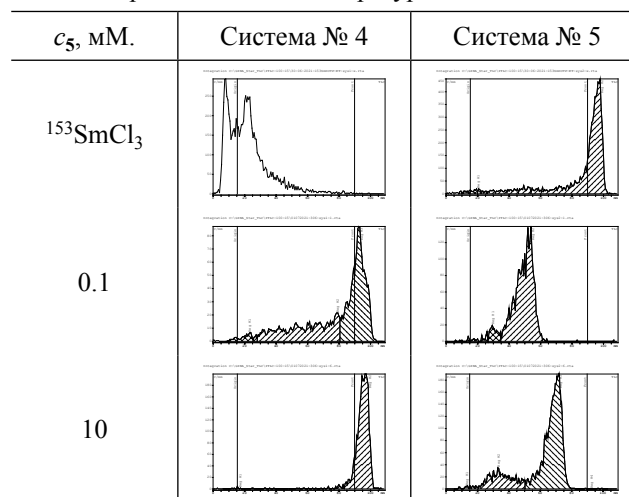
Рис. 2. Зависимости радиохимической чистоты (РХЧ, %) комплексов [<sup>153</sup>Sm]Sm-4 (1) и [<sup>153</sup>Sm]Sm-3 (2) от концентрации лиганда (pH 5.5±0.5, концентрация ацетата – 0.2 М.).

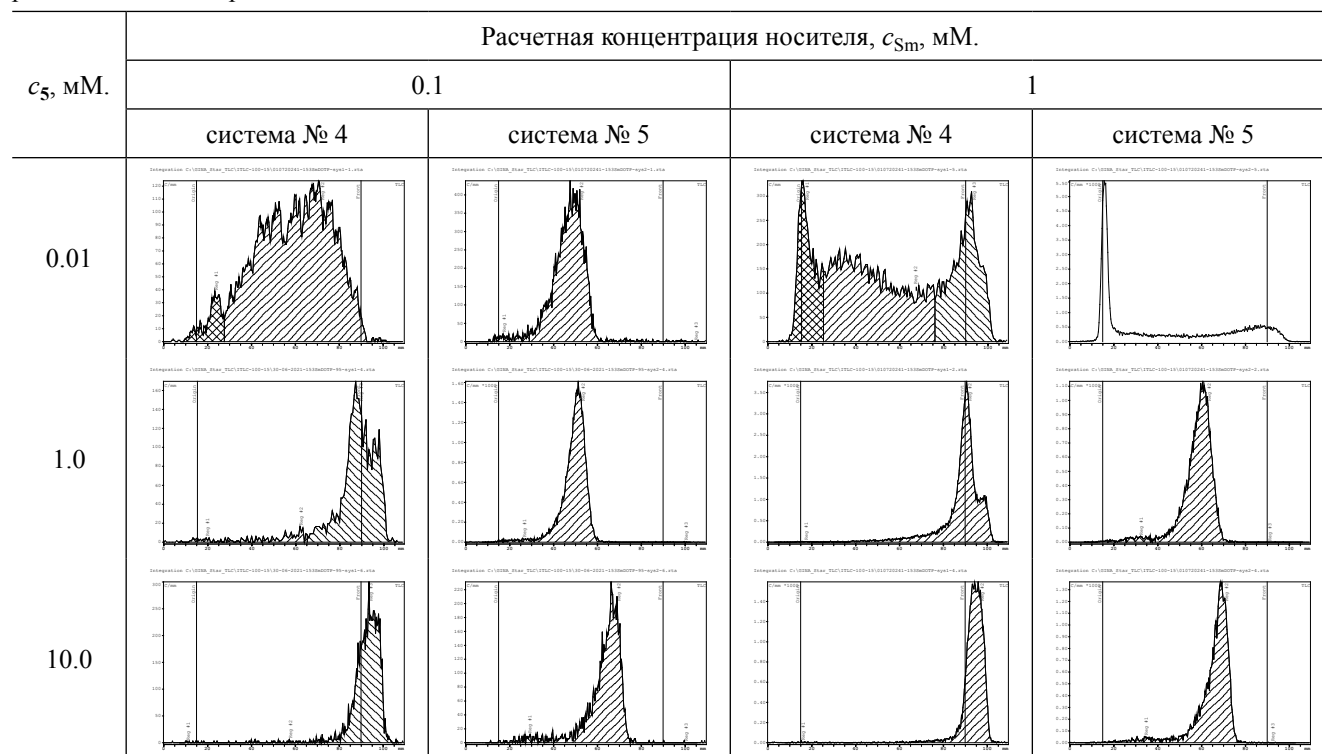
**Таблица 2.** Влияние температуры на комплексообразование самария-153 с лигандом **5**

**различных условиях.** При исследовании связывания  $^{153}\text{Sm}$  с лигандом **5** в системе № 5 наблюдали появление второго пика на хроматограммах, что, вероятно, связано с образованием двух форм комплекса: первая, основная, характеризуется фактором удерживания  $R_f \approx 0.5$ , а вторая –  $R_f \approx 0.2$ . Согласно результатам анализа в этой системе, при 25°C и концентрации лиганда **5** 0.1 мМ. более 90% самария-153 связывается с лигандом. При этом в системе № 4 практически вся активность наблюдается на фронте хроматограммы, что говорит в пользу предположения об образовании двух форм комплекса.

При увеличении температуры до 95°C содержание формы комплекса с  $R_f \approx 0.2$  становится незначительным и на хроматограммах в системе № 5 наблюдается единственный пик с  $R_f \approx 0.5$ . Однако при дальнейшем выдерживании реакционной смеси при комнатной температуре в образце с концентрацией лиганда 10 мМ. наблюдается постепенный обратный переход комплекса из одной формы в другую, и тем интенсивнее, чем выше концентрация лиганда и ниже рН (см. ниже) (25°C, система № 5, табл. 2). Аналогично в образце с  $c_5$  1 мМ. спустя 2 сут образуется вторая форма, но в количестве лишь около 8%. При этом согласно результатам анализа в системе № 4, более 95% самария-153 находится в связанном с лигандом **5** состоянии (табл. 3).

При низких концентрациях лиганда **5** ( $\leq 0.5$  мМ.) в системе № 4 наблюдается уширение тыльной стороны пика с  $R_f \approx 1$  и применимость данного метода для оценки радиохимической чистоты становится сомнительной. Совокупность результатов ТСХ-анализа в системах № 4 и 5 говорит о высокой хелатирующей способности лиганда **5** по отношению к  $^{153}\text{Sm}$ , и для связывания более 90% радионуклида достаточно  $c_5 \geq 2$  и  $\geq 0.5$  мМ. при 25 и 95°C соответственно. Наличие двух пиков на хроматограммах комплекса  $^{153}\text{Sm}$  с

**Таблица 3.** Хроматограммы образцов  $^{153}\text{Sm}$ Sm-**5** с  $c_5$  0.1 и 10 мМ. в сравнении с  $^{153}\text{SmCl}_3$  через 2 сут выдерживания при комнатной температуре

**Таблица 4.** Влияние содержания изотопного носителя на эффективность связывания  $^{153}\text{Sm}$  с лигандом **5** при его различной концентрации

лигандом **5** в системе № 5 при 25°C может быть связано с образованием так называемых *in-cage* и *out-of-cage* форм комплекса, т. е. катион самария может быть связан с одной или несколькими фосфоновыми группами лиганда без внедрения в полость макроцикла, а может быть связан и с атомами азота макроцикла, и с фосфоновыми группами. Подобное явление (образование комплексов *in-cage/out-of-cage*) описано для комплексов трехвалентных элементов с ДОТА-производными [31–35]. Поскольку для лиганда **6** на хроматограммах присутствует лишь один пик, то вероятно также и образование двух форм комплекса, различающихся только взаимным расположением боковых заместителей и конформацией макроцикла: квадратная антипризма и (square antiprism, SA) и скрученная квадратная антипризма (twisted square antiprism, TSA). Для комплексов лантаноидов и иттрия с ДОТА и ее производными, в том числе фосфорилированными, образование подобных изомеров обнаружено методом ЯМР и подтверждено данными рентгеноструктурного анализа [36–39].

Известно, что соединение **5** в комплексах с лантаноидами преимущественно образует TSA-изомер [40, 42], который не координирует дополнительные молекулы воды, однако равновесие между изомерами в растворе зависит от многих факторов [43], в том числе от температуры, pH и природы растворителя. Вероятно, нам удалось подобрать условия, позволяющие косвенно наблюдать в растворе два изомера [ $^{153}\text{Sm}$ ]Sm-5.

Предполагая наличие второй формы комплекса в случае [ $^{153}\text{Sm}$ ]Sm-5, следует особо отметить, что судить о радиохимической чистоте образца не вполне корректно ввиду изменения соотношения форм комплекса в зависимости от времени, температуры и pH реакционной смеси. Более правильным является указание на отсутствие несвязанного с лигандом самария в определенных условиях.

Количественное ( $\geq 95\%$ ) связывание  $^{153}\text{Sm}$  с лигандом **6** (95°C, 15 мин, pH 5–6, 0.2 М. ацетат) происходит уже при концентрации хелатора 0.01 мМ. Стоит, однако, отметить, что концентрация носителя самария в препаратах в 25 раз ниже

по сравнению с таковой в исходном растворе хлорида самария-153. Радиохимическая чистота смесей  $[^{153}\text{Sm}]\text{Sm-6}$  при  $c_6 \geq 0.1$  мМ. и pH 5–6 в течение 2 сут сохраняется на уровне  $\geq 96\%$ .

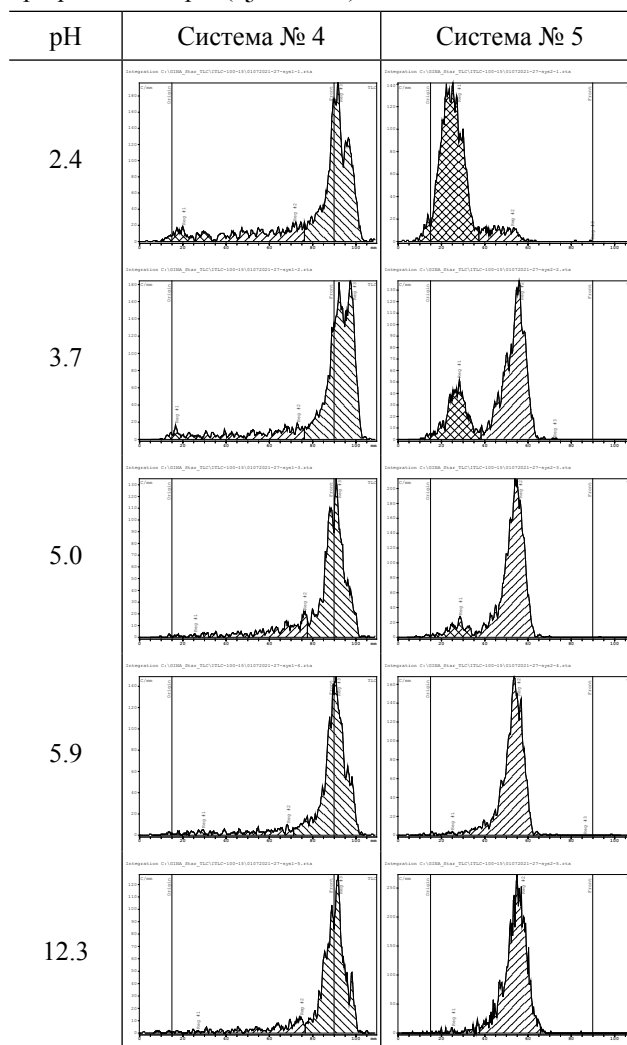
Таким образом, комплексы самария с исследуемыми цикленсодержащими лигандами проявляют схожее хроматографическое поведение в использованных системах, однако химические формы  $[^{153}\text{Sm}]\text{Sm-6}$  (если таковые образуются) не разделяются на хроматограмме, в отличие от  $[^{153}\text{Sm}]\text{Sm-5}$ .

**Содержание носителя.** Существенная разница наблюдается только для образцов с  $c_5$  0.01 мМ.: при увеличении объемной активности в 10 раз (до 93 МБк/мл, а концентрации носителя до 1 мМ. соответственно) наблюдается снижение радиохимической чистоты. В системе № 4 появляется узкий пик на старте и уширенный пик с  $R_f \approx 0.1$  (в сумме  $\geq 70\%$ ), что характерно для свободного самария. Более того, в системе № 5 отсутствует пик с  $R_f \approx 0.5$ , соответствующий содержанию комплекса (табл. 4). Схожая картина наблюдается при анализе таких же образцов с лигандом **6**: радиохимическая чистота образца с  $c_6$  0.01 мМ. составляет около 25%.

**Кислотность среды.** Для оценки влияния кислотности среды на эффективность связывания  $^{153}\text{Sm}$  с лигандами изменяли соотношение объемов растворов 0.1 М. NaOH, 0.1 М. HCl и деионизованной воды, сохраняя при этом постоянными концентрации ацетата, лиганда и объемную активность радионуклида. Результаты анализа образцов  $[^{153}\text{Sm}]\text{Sm-5}$  с помощью системы № 4 показывают, что даже при pH  $\sim 2$  с лигандом связывается около 93% самария-153 (табл. 5). С увеличением уровня pH реакционной смеси радиохимическая чистота растет монотонно и при pH 12 достигает максимальных значений (99–100%). При этом, согласно анализу с помощью системы № 5, меняется соотношение форм комплекса  $[^{153}\text{Sm}]\text{Sm-5}$ : в области низких значений pH преобладает содержание формы с  $R_f \approx 0.1$ , а при pH  $\geq 5$ , наоборот, более 90% комплекса представлено в форме с  $R_f \approx 0.5$ .

Таким образом, при  $c_5$  0.5 мМ. и содержании носителя 0.1 мМ., наблюдается практически количественное ( $> 90\%$ ) связывание самария-153 с лигандом **5** в широком диапазоне pH (2–12). При

**Таблица 5.** Результаты анализа образцов  $[^{153}\text{Sm}]\text{Sm-5}$  при различном pH ( $c_5$  0.5 мМ.)



этом эффективность связывания при высоких значениях pH позволяет снизить минимальную концентрацию лиганда **5**, увеличивая молярную активность препарата, с последующим доведением pH до физиологически приемлемого уровня (5–9). Однако стоит учитывать, что при меньшем соотношении  $c_5/c_{\text{Sm}}$  (т. е. при увеличении концентрации носителя) возможно снижение радиохимической чистоты при pH  $< 5.5 \pm 0.5$ .

В отличие от соединения **5** хелатор **6** образует комплексы с самарием в более узком диапазоне pH. Получение препарата с радиохимической чистотой  $> 98\%$  возможно при pH  $\geq 4$ . Однако спустя сутки после получения наблюдается снижение

**Таблица 6.** Зависимость радиохимической чистоты  $^{153}\text{Sm-6}$  от pH

pH	Система № 4		Система № 5	
	сразу после приготовления	спустя сутки	сразу после приготовления	спустя сутки
1.9	34	30	33	30
3.6	89	61	95	75
5.0	96	86	99	92

**Таблица 7.** Содержание (%) радиохимических примесей с  $R_f$  1 (система № 5) в смесях  $[^{153}\text{Sm}]\text{Sm-5}$  с ДТПА и сывороткой

$c_5$ в препарате, мМ.	Время инкубирования смеси	Отношение 5/ДТПА, $c_5/c_{\text{ДТПА}}$ , мМ. ( $n_{\text{экв}5}/n_{\text{эквДТПА}}$ )				Разбавление в сыворотке, $V_{\text{препарата}}/V_{\text{сыворотки}}$			
		0.5/0.5 (1/1)	0.1/0.9 (1/9)	0.02/0.98 (1/49)	0.01/0.99 (1/99)	1/1	1/9	1/49	1/99
1	1 ч	18	22	26	28	0	1	15	30
	1 сут			59	67			10	16
$c_5$ в препарате, мМ.	Время инкубирования смеси	5.0/0.5 (10/1)	1/0.9 (1.1/1)	0.2/0.98 (0.2/1)	0.1/0.99 (0.1/1)				
	10	1 ч	32	37	40	45	0	0	1
	1 сут			76	77			1	1

радиохимической чистоты в образцах с  $\text{pH} \leq 5$  (табл. 6), поэтому оптимальным является диапазон pH 5–9.

**Стабильность  $[^{153}\text{Sm}]\text{Sm-5}$  в различных средах.** Спустя сутки в NaCl сохраняется не менее 92%  $[^{153}\text{Sm}]\text{Sm-5}$  даже при разбавлении в 100 раз (с 1 до 0.01 мМ.). Для смесей образцов с  $c_5$  10 мМ. спустя 1 ч после смешивания наблюдается увеличение содержания формы с  $R_f \approx 0.1$  (система № 5): до ~21% при разбавлении в 50 и более раз (спустя 1 сут – до 31–33% при тех же условиях). Но при этом более 95% самария-153 сохраняется в виде  $[^{153}\text{Sm}]\text{Sm-5}$ .

При разбавлении сывороткой крови в случае смесей с конечной концентрацией 5, равной 0.1 мМ., изменения на хроматограммах не наблюдаются. При дальнейшем разбавлении (до концентраций лиганда  $\leq 0.02$  мМ.) наблюдается увеличение активности на участках хроматограмм, соответствующих примесям самария-153 (т. е. старт в системе № 4 и фронт в системе № 5).

В присутствии ДТПА наблюдается значительное перелигандирование. В табл. 7 приведено содержание радиохимических примесей, полученное при анализе смесей в системе № 5. При этом радиохимические примеси в данных смесях движутся с фронтом, а на старте хроматограммы наблюдается не более 1% активности.

**Стабильность  $[^{153}\text{Sm}]\text{Sm-6}$  в различных средах.** При разбавлении изотоническим раствором натрия хлорида спустя 2 сут сохраняется не менее 98%  $[^{153}\text{Sm}]\text{Sm-6}$  даже при разбавлении в 100 раз (минимальная концентрация лиганда 6 составляет 0.01 мМ.). При тех же условиях в случае сыворотки крови сохраняется более 96%  $[^{153}\text{Sm}]\text{Sm-6}$ .

В присутствии ДТПА так же, как и в случае  $[^{153}\text{Sm}]\text{Sm-5}$ , наблюдается перелигандирование. В табл. 8 приведено содержание радиохимических примесей, полученное при анализе смесей в системе № 5. При этом радиохимические примеси в данных смесях движутся с фронтом, а на старте хроматограммы наблюдается менее 1% активности.



**Таблица 8.** Содержание (%) радиохимических примесей (система № 5) в смесях [ $^{153}\text{Sm}$ ]Sm-6 с ДТПА и сывороткой

$c_6$ в препарате, мМ.	Время инкубирования смеси	Отношение 6/ДТПА, $c_6/c_{\text{ДТПА}}$ , мМ. ( $n_{\text{экв}6}/n_{\text{эквДТПА}}$ )			Разбавление в сыворотке, $V_{\text{препарата}}/V_{\text{сыворотки}}$			
		0.1/0.9 (1/9)	0.02/0.98 (1/49)	0.01/0.99 (1/99)	1/9	1/49	1/99	
1	1 ч	$\leq 5$	$\leq 5$	6	$\leq 1$	$\leq 1$	$\leq 5$	
	1 сут		18	17		$\leq 5$	$\leq 5$	
	2 сут		30	30		$\leq 5$	$\leq 5$	
$c_6$ в препарате, мМ.	Время инкубирования смеси	1/0.9 (1.1/1)	0.2/0.98 (0.2/1)	0.1/0.99 (0.1/1)				
	10	1 ч	$\leq 5$	$\leq 5$	$\leq 5$	$\leq 1$	$\leq 1$	$\leq 1$
		1 сут		16	16		$\leq 5$	$\leq 5$
2 сут			30	30		$\leq 5$	$\leq 5$	

Таким образом комплексы [ $^{153}\text{Sm}$ ]Sm-6 являются более стабильными по сравнению с [ $^{153}\text{Sm}$ ]Sm-5. При этом оба соединения проявляют высокую устойчивость к разбавлению в сыворотке крови.

**Исследование биораспределения препаратов самария-153 на основе исследуемых ациклических и цикленсодержащих лигандов.** Результаты по исследованию биологического поведения комплексов самария [ $^{153}\text{Sm}$ ] с лигандами 1–5 в сравнении с [ $^{153}\text{Sm}$ ]SmCl<sub>3</sub>, полученные на крысах с переломом бедра, приведены в табл. 9. Для [ $^{153}\text{Sm}$ ]Sm-1 приведены наши результаты и литературные данные [40]. Несмотря на существенное различие в концентрации лиганда 1, принципиальной разницы результатов биораспределения мы не отмечали. В экспериментах с [ $^{153}\text{Sm}$ ]Sm-2 были получены практически аналогичные результаты: уже в течение 2 ч после внутривенного введения порядка 50% радионуклида в составе комплекса с лигандом 2 накапливается в скелете, при незначительном ( $\leq 5\%$  суммарно) накоплении в других органах и тканях, остальная часть выводится из организма. При этом в модельном патологическом очаге накопление превышает накопление в интактной кости. Для препаратов, содержащих лиганды 3 и 4, отмечено накопление значительного количества радионуклида в печени (около 30% и выше в

зависимости от концентрации лиганда и времени после введения), т. е. по биологическому поведению комплексы [ $^{153}\text{Sm}$ ]Sm-3 и [ $^{153}\text{Sm}$ ]Sm-4 проявляют свойства, близкие к [ $^{153}\text{Sm}$ ]SmCl<sub>3</sub>, который в значительной степени подвергается гидролизу в физиологических средах, что является причиной накопления  $^{153}\text{Sm}$  в печени. Однако известно [40], что кроме этого [ $^{153}\text{Sm}$ ]SmCl<sub>3</sub> обладает собственной остеотропностью и может накопиться в скелете в количестве 10–20% от введенной дозы, что и наблюдалось в наших экспериментах. Отмечено, что накопление [ $^{153}\text{Sm}$ ]Sm-3 и [ $^{153}\text{Sm}$ ]Sm-4 в скелете экспериментальных животных достоверно ниже, чем хлорида  $^{153}\text{Sm}$ . Биораспределение [ $^{153}\text{Sm}$ ]Sm-5 (полученного при нагревании реакционной смеси) практически аналогично таковому для [ $^{153}\text{Sm}$ ]Sm-1 и [ $^{153}\text{Sm}$ ]Sm-2, и на основании полученных результатов нельзя заключить, что лиганд 5 обладает какими-либо преимуществами по сравнению с лигандами 1 или 2.

Поиск новых эффективных средств радионуклидной терапии и, в частности, препаратов для купирования болевого синдрома при метастатическом поражении скелета, в течение многих лет остается актуальным направлением в области создания новых средств онкологического профиля. Одним из подходов к решению проблемы селективного накопления радионуклида в костных

Таблица 9. Сравнение биораспределения [<sup>153</sup>Sm]SmCl<sub>3</sub> и комплексов самария-153 с лигандами 1–5

L	c <sub>L</sub> , мМ	Время после введения, ч	Кровь	Легкие	Печень	Почки	Голень норма	Костная мозоль	Скелет	
			%ID/мл	%ID	%ID	%ID	%ID/г	%ID/г	%ID	
Хлорид	0	2	0.46±0.32	0.52±0.30	38±10	0.79±0.22	0.87±0.18	0.45±0.19	16.3±6.8	
		4	0.04±0.02	0.28±0.04	51±5	2.02±0.37	0.81±0.08	0.82±0.46	18.0±2.9	
		24	≤ 0.01	0.10±0.03	22±3	1.03±0.35	1.43±0.34	1.00±1.25	21.5±10.9	
1	80 [41]	2	≤ 0.01	0.02±0.01	0.25±0.04	0.25±0.04	3.72±0.26	<sup>a</sup>	44.2±3.9	
		10	1	≤ 0.01	–	2.8±0.4	3.0±0.45	2.58±0.31	<sup>a</sup>	43.0±4.5
2	10	1	0.8±0.1	1.0±0.6	0.4±0.3	–	2.4±0.4 (бедро, норма)		48.0±7.2	
		24	0.4±0.4	0.8±0.3	0.3±0.2	–	2.6±0.1 (бедро, норма)		51±2	
3	50	2	≤ 0.01	0.05±0.01	1.46±0.25	0.37±0.09	1.62±0.60	2.53±0.69	51.8±7.8	
		4	≤ 0.01	0.03±0.01	0.96±0.27	0.33±0.08	2.44±0.83	3.10±0.06	54.2±2.1	
		24	≤ 0.01	0.03±0.01	1.06±0.45	0.30±0.10	3.61±1.31	3.84±0.21	64.8±7.9	
4	50	5	1	0.06	1.00	41	0.8	0.14	3.7	
		2	0.15±0.02	2.42±1.10	33.3±8.8	0.39±0.37	0.30±0.14	0.24±0.06	6.7±2.0	
		4	0.10±0.01	1.85±0.43	29.5±2.8	0.42±0.16	0.36±0.07	0.26±0.03	8.4±1.2	
5	10	24	≤ 0.01	0.76±0.31	27.0±0.8	0.22±0.08	0.51±0.11	0.39±0.05	11.7±1.3	
		2	0.14±0.05	0.65±0.28	59±13	0.11±0.03	0.11±0.00	0.14±0.04	4.10±0.03	
		4	0.07±0.02	0.70±0.42	55±14	0.07±0.03	0.09±0.02	0.12±0.02	3.30±0.02	
5	10	24	0.04±0.02	0.54±0.25	58±16	0.10±0.05	0.12±0.02	0.27±0.09	4.40±0.03	
		10	2	0.1±0.1	0.6±0.3	27±12	0.1±0.1	0.7±0.0	<sup>a</sup>	14.0±0.1
		2	≤ 0.01	0.03±0.01	0.60±0.20	0.59±0.09	1.69±0.31	1.75±0.18	33.8±2.7	
5	10	4	≤ 0.01	0.02±0.01	0.65±0.28	0.47±0.05	1.74±0.16	1.12±0.26	34.8±1.3	
		24	≤ 0.01	≤ 0.01	0.59±0.35	0.38±0.09	2.21±0.79	1.82±0.51	44.2±3.6	

<sup>a</sup> Использовали нормальных животных (без модели патологии).

тканях является использование координационных соединений радионуклидов с фосфонатами различного строения. Опубликованы данные о биологическом поведении нескольких десятков комплексов фосфонатов с различными радионуклидами, и поиски продолжаются.

Подводя итоги проведенных исследований, можно заключить, что лиганды 3–6 образуют при взаимодействии с растворами, содержащими <sup>153</sup>Sm, комплексы, стабильность которых по данным метода ТСХ сохраняется в течение нескольких суток, в том числе при взаимодействии с ДТПА и в физиологических средах. При этом полученные результаты сопоставимы и подтверждены при использовании различных хроматографических систем для определения радиохимической чистоты препаратов. Очевидно, позитивное значение имеет показанная в работе возможность применения высокоэффективной (быстрой) тонкослойной хроматографии (iTLC) для анализа радиохимического

состава реакционных смесей и препаратов, что в настоящее время находит все более широкое применение в практике экспресс-контроля качества радиофармацевтических препаратов, изготовленных непосредственно в медицинской организации. Интересно, что в анализе удалось обнаружить последовательное, в зависимости от условий получения препарата, образование связи радионуклида с фосфоновыми группами лиганда и/или цикленовым фрагментом. Хотя нужно отметить, что пока это предположительный результат, который нуждается в самостоятельном исследовании и подтверждении.

Вместе с тем необходимо отметить и негативный результат, полученный при исследовании биораспределения препаратов. Как видно из табл. 9, в экспериментах с комплексами изучаемых ациклических аминофосфоновых кислот 3 и 4 накопление радионуклида наблюдается в основном в печени, т. е. эти соединения по своим биологическим

свойствам не пригодны для создания остеотропного радиофармацевтического препарата. Поскольку данные препараты показали высокую стабильность в сыворотке крови в экспериментах *in vitro*, одним из возможных объяснений может быть липофильность получаемых комплексов.

Поскольку препарат на основе циклического лиганда **5** показал накопление в скелете, и в целом биораспределение практически аналогично таковому для используемых в клинической практике препаратов  $[^{153}\text{Sm}]\text{Sm-1}$  и  $[^{153}\text{Sm}]\text{Sm-2}$ , то дальнейшие поиски оптимальных структур молекулы лиганда для остеотропных препаратов самария-153 логично продолжить в ряду именно цикленсодержащих соединений, обладающих широкими возможностями для направленной модификации.

Специфика поиска потенциальных кандидатов для создания радиофармацевтических препаратов заключается в том, что сведения, о структуре и свойствах комплексных соединений, синтезированных при стехиометрических соотношениях металла и лиганда, не позволяют сделать однозначный вывод о возможности применения аналогичного комплекса радионуклида (который получен в условиях разницы мольных соотношений металл–лиганд в несколько порядков) в качестве основы радиофармацевтические препараты. Наконец, не всегда понятно, каким образом реализуется путь комплексного соединения в живом организме, т. е. какие химические превращения происходят с исходным соединением после внутривенного введения. Необходимо признать, что основным критерием в выборе соединения радионуклида в качестве активной фармацевтической субстанции радиофармацевтических препаратов является его биологическое поведение.

## ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Этилендиаминтетраметиленфосфоновая кислота **1** (Chemical Point UG, Германия) поставлена ООО ТД «ХИММЕД». Препарат «Самарий,  $^{153}\text{Sm}$  оксабифор» **2** и раствор  $^{153}\text{SmCl}_3$  в 0.1 М. HCl получены от АО «НИФХИ им. Л.Я. Карпова». Согласно документации производителя, препараты содержат носитель в количестве 25–100 мкг/мл.

Спектры ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{31}\text{P}$  регистрировали на спектрометре Bruker DPX-200, стандарты – ТМС (внутренний) и 85%-ная HЗРО4 (внешний).

**1,7-Диамино-4-оксагептан-1,1,7,7-тетрафосфоновая кислота (3)** синтезирована по методике, описанной в работе [19]. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{D}_2\text{O}$ ),  $\delta$ , м. д.: 2.19–2.35 м (4H,  $\text{CH}_2\text{CN}$ ), 3.85 т (4H,  $\text{CH}_2\text{O}$ ,  $^3J_{\text{PH}}$  7.5 Гц). Спектр ЯМР  $^{31}\text{P}\{\text{H}\}$  ( $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta_{\text{P}}$  12.91 м. д. Найдено, %: С 14.68, 14.74; Н 4.21, 4.11; N 5.80, 5.72.  $\text{C}_6\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_{13}\text{P}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ . Вычислено, %: С 14.75; Н 4.92; N 5.74.

Аналогично, путем присоединения двух молекул фосфористой кислоты к нитрильной группе, а именно к бис(2-цианоэтил)малоновому эфиру, с последующим кислотным гидролизом продукта присоединения получена **1,7-диамино-4-гидроксикарбонилгептан-1,1,7,7-тетрафосфоновая кислота (4)**. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{D}_2\text{O}$ ),  $\delta$ , м. д.: 1.62–1.95 м (4H,  $\text{CH}_2$ ), 2.05–2.39 м (5H,  $\text{CH} + 2\text{CH}_2$ ). Спектр ЯМР  $^{31}\text{P}\{\text{H}\}$  ( $\text{D}_2\text{O}$ , pH~1):  $\delta_{\text{P}}$  16.32 м. д. (AB-система,  $^2J_{\text{PP}}$  13.6 Гц). Найдено, %: С 18.48, 18.08; Н 5.18, 5.17; N 5.86, 5.58.  $\text{C}_8\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_{14}\text{P}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ . Вычислено, %: С 18.74; Н 4.69; N 5.46.

**1,4,7,10-Тетраазациклододекан-1,4,7,10-тетраakis(метиленфосфоновая кислота) (5)** получена по методике [20, 44]. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{D}_2\text{O} + \text{NH}_4\text{OH}$ ),  $\delta$ , м. д.: 2.91 д (8H,  $\text{PCH}_2$ ,  $^2J_{\text{PH}}$  10.4 Гц), 3.23 с (16H,  $\text{CH}_2\text{N}$ ). Спектр ЯМР  $^{31}\text{P}\{\text{H}\}$  ( $\text{D}_2\text{O} + \text{NH}_4\text{OH}$ ):  $\delta_{\text{P}}$  11.79 м. д. Найдено, %: С 26.37, 26.61; Н 6.14, 6.17; N 9.99, 9.91.  $\text{C}_{12}\text{H}_{32}\text{N}_4\text{O}_{12}\text{P}_4$ . Вычислено, %: С 26.29; Н 5.88; N 10.22.

**1,4,7,10-Тетраазациклододекан-1-(2-пиридилметил)-4,7,10-трис(метиленфосфоновая кислота) (6, DO3P<sup>Py</sup>)** была синтезирована из монопиридилпроизводного с последующим введением фосфоновых фрагментов посредством реакции с параформом и фосфористой кислотой аналогично синтезу лиганда **5** [44]. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{D}_2\text{O}$ ),  $\delta$ , м. д.: 2.66–3.88 м (16H,  $\text{CH}_2\text{N}$ ), 2.88 д (2H,  $\text{PCH}_2$ ,  $^2J_{\text{PH}}$  10.8 Гц), 3.24 д (4H,  $\text{PCH}_2$ ,  $^2J_{\text{PH}}$  12.7 Гц), 4.16 с (2H,  $\text{CH}_2\text{Py}$ ), 7.54–7.66 м (1H<sub>Py</sub>), 7.95–8.09 м (1H<sub>Py</sub>), 8.49–8.58 м (1H<sub>Py</sub>), 8.78–8.80 м (1H<sub>Py</sub>). Спектр ЯМР  $^{31}\text{P}\{\text{H}\}$  ( $\text{D}_2\text{O}$ ),  $\delta_{\text{P}}$ , м. д.: 8.11 (2P), 20.76 (1P). Найдено, %: С 35.83, 35.18; Н 6.76, 6.93; N 11.37, 11.38.  $\text{C}_{17}\text{H}_{34}\text{N}_5\text{O}_9\text{P}_3 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ . Вычислено, %: С 35.11; Н 6.54; N 12.05.

**Синтез и анализ радиохимической чистоты препаратов.** Для приготовления препаратов  $^{153}\text{Sm}$  с концентрацией лигандов до 50 мМ. (АО «НИФХИ им. Л.Я. Карпова») в каждом и рН  $6.5 \pm 0.5$  сначала готовили 0.1 М. растворы лигандов в 0.4–0.5 М. NaOH с последующим разбавлением до необходимого значения концентрации лиганда. К этим растворам добавляли деионизованную воду и  $^{153}\text{SmCl}_3$  в 0.1 М. растворе HCl. При этом раствор самария-153 хлористого добавляли в таком объеме, чтобы количество изотопного носителя в образцах, рассчитанное согласно документации производителя, было одинаковым во всех образцах и составляло 0.1 мМ., если не указано иное. В случае необходимости получения раствора с концентрацией лиганда ниже 10 мМ. для поддержания значения рН в раствор добавляли 2 М. раствор натрия ацетата (конечная концентрация AcONa в этом случае составляла 0.2 М.). Полученные смеси инкубировали при 25–95°C в течение 15–30 мин при перемешивании.

Определение радиохимической чистоты синтезированных комплексов проводили методом ТСХ с радиометрическим детектированием. Описание использованных хроматографических систем и факторов удерживания ( $R_f$ ) изученных меченых соединений в них представлены в табл. 1.

**Оценка стабильности комплексов самария-153.** Препараты самария-153 с ациклическими лигандами 2–4 смешивали с 0.9%-ным раствором NaCl и эмбриональной сывороткой бычьей крови в объемном соотношении 1:1. Параллельно проводили «ДТПА-челлендж», для чего к аликвоте препарата добавляли эквимольное (по отношению к лиганду) количество ДТПА в виде раствора в 0.9%-ном растворе NaCl (рН  $7.0 \pm 0.5$ ). Для оценки стабильности препаратов самария с цикленсодержащими лигандами 5 и 6 аликвоты свежеприготовленных препаратов с концентрациями лигандов 1 и 10 мМ. смешивали с 0.9%-ным раствором NaCl, эмбриональной сывороткой бычьей крови и 1 мМ. раствором ДТПА·3NaOH в изотоническом растворе NaCl в объемных соотношениях 1:9, 1:49 и 1:99. Полученные смеси анализировали методом ТСХ спустя 1 ч инкубирования при 37°C, 1 и 2 сут инкубирования при 25°C.

**Биораспределение препаратов  $^{153}\text{Sm}$ .** Оценку биораспределения препаратов самария-153 на

основе изученных фосфоновых кислот (табл. 9) проводили в сравнении с препаратом «Самарий,  $^{153}\text{Sm}$  оксабифор» на животных с моделью костной патологии. В качестве образца сравнения использовали также исходный раствор  $^{153}\text{SmCl}_3$  (рН 6, буфер Трис, 50 мМ.). Все введенные животным препараты были предварительно проанализированы методом радио-ТСХ и их радиохимическая чистота составила не менее 98% во всех случаях, где это применимо.

Эксперименты проведены на крысах линии Wistar с модельными патологиями костных метаствозов. В качестве модели патологии определен закрытый перелом бедра в стадии активного формирования костной мозоли. Такой выбор сделан исходя из физиолого-биохимического сходства механизма формирования костной мозоли и остеолитического, спровоцированного экспрессией опухолевых паракринных факторов, вызывающих процесс реконструкции кости с избыточным синтезом коллагена, являющегося первичной мишенью для связывания фосфонатов [45].

Для создания очагов патологии животных наркотизировали путем внутрибрюшинного введения раствора хлоралгидрата в физиологическом растворе из расчета 400 мг на 1 кг массы тела. После наркотизации животных, без разреза мягких тканей производили внешнее воздействие на проксимальный отдел бедренной кости крысы (между большим и третьим вертелами бедренной кости) или на голень мыши. Нагрузка осуществлялась перпендикулярно оси кости до появления в ней перелома. Формирование костной мозоли происходило без фиксации отломков. В течение последующих 10 сут после создания закрытого перелома формировалась костная мозоль, которая и служила моделью метаболического поражения костной ткани.

Радиометрия проб проведена с использованием автоматического гамма-счетчика Wizard 2480 (PerkinElmer, USA). По результатам радиометрии биологических проб проведен расчет доли аккумулярованного радиоактивного соединения  $A_k$  (%ID – % of Injected Dose) по формуле (1):

$$A_k = \frac{A_{\text{пробы}}}{A_{\text{эталон}} - A_{\text{мв}}} \times 100 \text{ ID}, \quad (1)$$

где  $A_{\text{пробы}}$  – скорость счета образца, имп/мин;  $A_{\text{эталон}}$  – скорость счета эталона (или пересчет на 100% эталон счета его аликвоты), имп/мин; скорость счета эталона корректируют для каждого животного индивидуально, вычитая значение счета пробы «место введения»;  $A_{\text{мв}}$  – скорость счета от места введения, имп/мин.

Далее выполняли пересчет содержания радиоактивного соединения на 1 г ткани по формуле (2):

$$A_r = \frac{A_k}{m}, \quad (2)$$

где  $A_r$  – приведенная к массе пробы, доля радиоактивного соединения, аккумулированного в пробе, %ID/г;  $m$  – масса пробы, г.

Массы проб измеряли при помощи лабораторных весов VIBRA AJH-220CE (SHINKO DENSHI Co., Ltd., Япония).

#### СОБЛЮДЕНИЕ ЭТИЧЕСКИХ НОРМ

Все процедуры, выполненные в исследованиях с участием животных, соответствовали этическим стандартам учреждения, в котором проводились исследования, и утвержденным правовым актам РФ и международных организаций [46, 47].

#### ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Кодина Галина Евгеньевна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3415-4329>

Марук Алеся Яковлевна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2576-2338>

Клементьева Ольга Евгеньевна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6604-0860>

Митрофанов Юрий Алексеевич, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5249-8507>

Малышева Анна Олеговна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9508-2840>

Лунёв Александр Сергеевич, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8392-8343>

Лунёва Кристина Андреевна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1256-9873>

Цебрикова Галина Сергеевна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1215-4256>

Баулин Владимир Евгеньевич, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5956-2601>

Рагулин Валерий Владимирович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3967-1034>

#### ФИНАНСОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (проект № 19-13-00294, радиохимические и биологические исследования, и проект № 21-43-00020, синтез лигандов).

#### КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Malkowski B., Maruszak M., Dudek A., Wędrowski M., Szefer J.* // *Contemp. Oncol.* 2016. Vol. 20. N 5. P. 385 doi 10.5114/WO.2016.64598
2. *Iagaru A.H., Mittra E., Colletti P.M., Jadvar H.* // *J. Nucl. Med. Soc. Nucl. Med.* 2016. Vol. 57. Suppl. 3. P. 19S. doi 10.2967/JNUMED.115.170746
3. *Ratsimanohatra H., Barlesi F., Doddoli C., Robitail S., Gimenez C., Kleisbauer J.-P., Astoul P.* // *Rev. Mal. Respir.* 2005. Vol. 22. N 2. P. 317. doi 10.1016/S0761-8425(05)85484-1
4. *Baczyk M., Milecki P., Pisarek M., Gut P., Antczak A., Hrab M.* // *Neoplasma.* 2013. Vol. 60. N 3. P. 328. doi 10.4149/NEO\_2013\_044
5. *Ricci S., Boni G., Pastina I., Genovesi D., Cianci C., Chiacchio S., Orlandini C., Grosso M., Al Sharif A., Chioni A., Di Donato S., Francesca F., Selli C., Rubello D., Mariani G.* // *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.* 2007. 2007. Vol. 34. N 7. P. 1023. doi 10.1007/S00259-006-0343-8
6. *Pacilio M., Ventroni G., Basile C., Ialongo P., Becci D., Mango L.* // *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.* 2013. Vol. 41. N 2. P. 238. doi 10.1007/S00259-013-2552-2
7. *Кодина Г.Е., Громова Н.П., Тронева И.Н., Инкин А.А., Дроздовский Б.Я., Крылов В.В.* Пат. 2162714. (2006). РФ
8. *Krylov V., Drozdovsky B., Tsyb A., Kodina G.* // *Eur. J. Nucl. Med.* 2000. Vol. 27. N 8. P. 1127. doi 10.1007/BF02800976
9. *Tsyb A.F., Drozdovsky B.Y., Krylov V.V., Kodina G.E.* // *Med. Radiol. Radiat. Saf.* 2002. Vol. 47. N 5. P. 61.
10. *Цыб А.Ф., Крылов В.В., Дроздовский Б.Я., Карякин О.Б., Бирюков В.А., Медведев В.Н., Смирнова И.А., Воробьева С.Л.* // *Сибирск. онкол. ж.* 2006. Т. 3. № 19. С. 8.

11. Информационный бюллетень ВОЗ от 05.10.2021. <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/cancer>
12. Nuclear Medicine Market – Global Forecast to 2026. MarketsandMarkets 05.10.2021. <https://www.marketsandmarkets.com/Market-Reports/radiopharmaceuticals-market-417.html>
13. Chakraborty S., Das T., Banerjee S., Chaudhari P.R., Sarma H.D., Venkatesh M., Pillai M.R.A. // Nucl. Med. Commun. 2004. Vol. 25. N 12. P. 1169. doi 10.1097/00006231-200412000-00003
14. Simón J., Frank R.K., Crump D.K., Erwin W.D., Ueno N.T., Wendt R.E. // Nucl. Med. Biol. 2012. Vol. 39. N 6. P. 770. doi 10.1016/J.NUCMEDBIO.2011.12.015
15. Das T., Chakraborty S., Sarma H.D., Banerjee S. // Radiochim. Acta. 2015. Vol. 103. N 8. P. 595. doi 10.1515/ract-2014-2353
16. Rabie A., Enayati R., Yousefnia H., Jalilian A.R., Shamsaei M., Zolghadri S., Bahrami-Samani A., Hosntalab M. // Ann. Nucl. Med. 2015. Vol. 29. N 10. P. 870. doi 10.1007/S12149-015-1014-2
17. Yousefnia H., Zolghadri S. // Phys. Medica. 2015. Vol. 31. N 7. P. 714. doi 10.1016/j.ejmp.2015.05.015
18. Yousefnia H., Enayati R., Hosntalab M., Zolghadri S., Bahrami-Samani A. // J. Cancer Res. Ther. 2016. Vol. 12. N 3. P. 1117. doi 10.4103/0973-1482.197534
19. Цебрикова Г.С., Баулин В.Е., Калашикова 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
20. Цебрикова Г.С., Баулин В.Е., Калашикова И.П., Рагулин В.В., Завельский В.О., Марук А.Я., Лунев А.С., Клементьева О.Е., Кодина Г.Е., Цивадзе А.Ю. // ЖОХ. 2015. Т. 85. № 9. С. 1490; Tsebrikova G.S., Baulin V.E., Kalashnikova I.P., Ragulin V.V., Zavel'skii V.O., Maruk A.Ya., Lunev A.S., Klement'eva O.E., Kodina G.E., Tsivadze A.Yu. // Russ. J. Gen. Chem. 2015. Vol. 85. N 9. P. 2017. doi 10.1134/S1070363215090091
21. Luo S.Z., Pu M.F., Quao J., Liu Z.L., Zhang C.Y., Zhao P.J., Fu Y.B., Deng H.F. // J. Radioanal. Nucl. Chem. Artic. 1992. Vol. 160. N 2. P. 443. doi 10.1007/BF02037119
22. Sohaib M., Ahmad M., Jehangir M., Perveen A. // Cancer Biother. Radiopharm. 2011. Vol. 26. N 2. P. 159. doi 10.1089/cbr.2010.0846
23. Louw W.K.A., Dormehl I.C., Van Rensburg A.J., Hugo N., Alberts A.S., Forsyth O.E., Beverley G., Sweetlove M.A., Marais J., Lötter M.G., Van Aswegen A. // Nucl. Med. Biol. 1996. Vol. 23. N 8. P. 935. doi 10.1016/S0969-8051(96)00117-5.
24. Turner J.H., Martindale A.A., Sorby P., Hetherington E.L., Fleay R.F., Hoffman R.F., Claringbold P.G. // Eur. J. Nucl. Med. 1989. Vol. 15. N 12. P. 784. doi 10.1007/BF00255498
25. Alberts A.S., Smit B.J., Louw W.K.A., van Rensburg A.J., van Beek A., Kritzing V., Nel J.S. // Radiother. Oncol. 1997. Vol. 43. N 2. P. 175. doi 10.1016/S0167-8140(97)01912-9
26. Majali M.A., Mathakar A.R., Shimpi H.H. // J. Radioanal. Nucl. Chem. 1999. Vol. 240. N 3. P. 845. doi 10.1007/BF02349861
27. Митрофанов Ю.А., Марук А.Я., Ларенков А.А., Кодина Г.Е., Лунев А.С., Лунева К.А., Клементьева О.Е., Цебрикова Г.С., Баулин В.Е., Рагулин В.В., Цивадзе А.Ю. // ЖОХ. 2020. Т. 90. № 3. С. 409; Mitrofanov Yu.A., Maruk A.Ya., Larenkov A.A., Kodina G.E., Lunev A.S., Luneva K.A., Klementyeva O.E., Tsebrikova G.S., Baulin V.E., Ragulin V.V., Tsivadze A.Y. // Russ. J. Gen. Chem. 2020. Vol. 90. N 3. P. 390. doi 10.1134/S107036322003010X
28. Aghanejad A., Jalilian A.R., Bahrami-Samani A., Beiki D., Maus S., Khalaj A. // Iran. J. Nucl. Med. 2015. Vol. 23. N 1. P. 36.
29. Toegel S., Wadsak W., Mien L.K., Viernstein H., Kluger R., Eidherr H., Haessler D., Kletter K., Dudczak R., Mitterhauser M. // Eur. J. Pharm. Biopharm. 2008. Vol. 68. N 2. P. 406. doi 10.1016/j.ejpb.2007.05.015
30. Behe M., Becker W., Gotthardt M., Angerstein C., Behr T.M. // Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging. 2003. Vol. 30. N 8. P. 1140. doi 10.1007/s00259-003-1178-1
31. Holub J., Meckel M., Kubiček V., Rösch F., Hermann P. // Contrast Media Mol. Imaging. 2015. Vol. 10. N 2. P. 122. doi 10.1002/cmimi.1606
32. Kerdjoudj R., Pniok M., Alliot C., Kubiček V., Havlíčková J., Rösch F., Hermann P., Huclier-Markai S. // Dalton Trans. 2016. Vol. 45. N 4. P. 1398. doi 10.1039/c5dt04084a
33. Kubiček V., Rudovsky J., Kotek J., Hermann P., Elst L. Vander, Muller R.N., Kolar Z.I., Wolterbeek H.T., Peters J.A., Lukeš I. // J. Am. Chem. Soc. 2005. Vol. 127. N 47. P. 16477. doi 10.1021/ja054905u
34. Vitha T., Kubiček V., Hermann P., Elst L. Vander, Muller R.N., Kolar Z.I., Wolterbeek H.T., Breeman W.A.P., Lukeš I., Peters J.A. // J. Med. Chem. 2008. Vol. 51. N 3. P. 677. doi 10.1021/jm7012776
35. Toth E., Brucher E., Lazar I., Toth I. // Inorg. Chem. 1994. Vol. 33. N 18. P. 4070. doi 10.1021/ic00096a036.
36. Aime S., Botta M., Ermondi G. // Inorg. Chem. 1992. Vol. 31. N 21. P. 4291. doi 10.1021/ic00047a016

37. Vojtišek P., Cígler P., Kotek J., Rudovský J., Hermann P., Lukeš I. // *Inorg. Chem.* 2005. Vol. 44. N 16. P. 5591. doi 10.1021/ic048190s
38. Kotek J., Rudovský J., Hermann P., Lukeš I. // *Inorg. Chem.* 2006. Vol. 45. N 7. P. 3097. doi 10.1021/ic060006a
39. Peters J.A., Djanashvili K., Geraldes C.F.G.C., Platas-Iglesias C. // *Coord. Chem. Rev.* 2020. Vol. 406. P. 213146. doi 10.1016/j.ccr.2019.213146
40. Geraldes C.F.G.C., Sherry A.D., Kiefer G.E. // *J. Magn. Reson.* 1992. Vol. 97. N 2. P. 290. doi 10.1016/0022-2364(92)90314-W
41. Goeckeler W.F., Edwards B., Volkert W.A., Holmes R.A., Simon J., Wilson D. // *J. Nucl. Med.* 1987. Vol. 28. N 4. P. 495.
42. Janicki R., Kędziorowski A., Mondry A. // *Phys. Chem. Chem. Phys.* 2016. Vol. 18. N 40. P. 27808. doi 10.1039/c6cp05284c
43. Aime S., Botta M., Fasano M., Marques M.P.M., Geraldes C.F.G.C., Pubanz D., Merbach A.E. // *Inorg. Chem.* 1997. Vol. 36. N 10. P. 2059. doi 10.1021/ic961364o
44. Lazar I., Hmcir D.C., Kim W., Kiefer G.E., Sherry A.D. // *Inorg. Chem.* 1992. Vol. 31. N 17. P. 4422. doi 10.1021/ic00047a034.
45. Любимова Н.В., Кушлинский Н.Е. // *Усп. мол. биол.* 2015. Т. 2. № 1. С. 61. doi 10.17650/2313-805X.2015.2.1.061-075
46. Руководство по лабораторным животным и альтернативным моделям в биомедицинских исследованиях / Под ред. Н.Н. Каркищенко, С.В. Грачева. М: Профиль–2С, 2010. 358 с.
47. Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 № 81 «Об утверждении Правил надлежащей лабораторной практики Евразийского экономического союза в сфере обращения лекарственных средств». [http://docs.eaeunion.org/docs/ru-ru/01411927/cncd\\_21112016\\_81](http://docs.eaeunion.org/docs/ru-ru/01411927/cncd_21112016_81)

## Comparative Evaluation of Aminopolyphosphonates Properties as Chemical Precursors of Samarium-153 Radiopharmaceuticals

G. E. Kodina<sup>a</sup>, A. Ya. Maruk<sup>b</sup>, O. E. Klementyeva<sup>a</sup>, Yu. A. Mitrofanov<sup>a,\*</sup>, A. O. Malysheva<sup>a</sup>, A. S. Lunev<sup>a</sup>, K. A. Luneva<sup>a</sup>, G. S. Tsebrikova<sup>b</sup>, V. E. Baulin<sup>c</sup>, and V. V. Ragulin<sup>c</sup>

<sup>a</sup> State Research Center — Burnasyan Federal Medical Biophysical Center of Federal Medical Biological Agency, Moscow, 123098 Russia

<sup>b</sup> Frumkin Institute of Physical Chemistry and Electrochemistry, Russian Academy of Sciences, Moscow, 119991 Russia

<sup>c</sup> Institute of Physiologically Active Compounds, Russian Academy of Sciences, Chernogolovka, 142432 Russia

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

Received December 3, 2021; revised March 20, 2022; accepted March 24, 2022

A comparative study of samarium-153 complexation with several phosphonate-bearing ligands (acyclic and cyclen-based) was carried out. Resulting complex quality control methods were proposed and their biological behavior was determined. It is noted that the radionuclide compound biological behavior is a principal benchmark in choosing of it as an active pharmaceutical substance for a radiopharmaceutical drug development.

**Keywords:** radiopharmaceutical, radionuclide therapy, samarium-153, polyphosphonates, bio-distribution