

УДК 615.453.4; 615.072; 615.074; 615.076.9; 615.214.24
DOI 10.24412/2312-2935-2026-3-33-49

ОРГАНИЗАЦИЯ РАЗРАБОТКИ РАДИОФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА ДЛЯ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ИНФИЦИРОВАННОЙ АДЕНОМЫ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

*О.А. Мельникова^{1,2}, А.Ю. Петров¹, О.С. Ельцов², М.Ю. Мельников¹, А.С. Гаврилов¹,
М.Ю. Кинев¹*

¹ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Министерства
здравоохранения Российской Федерации г. Екатеринбург

²ФГБОУ ВО «Уральский федеральный университет», имени первого Президента России Б.
Н. Ельцина» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации г.
Екатеринбург

³РОО «Научно-исследовательский институт Фармации и химии», г.Екатеринбург

Введение. Ядерная медицина имеет огромное значение в выявлении и лечении разнообразных онкологических заболеваний. Применение радиоактивных веществ, избирательно взаимодействующих с раковыми клетками, обеспечивает возможность проведения диагностики и лечения без инвазии и выполнения хирургических процедур. В радионуклидной диагностике активно используются ¹⁸F, ^{99m}Tc. В терапии заболеваний ¹³¹I для лечения патологий щитовидной железы, ¹⁷⁷Lu для лечения нейроэндокринных опухолей и рака простаты, ⁹⁰Y для борьбы с злокачественными образованиями печени. Недавно галлий-68 (⁶⁸Ga) получил признание как перспективный инструмент для диагностики заболеваний. В настоящее время известны такие препараты ⁶⁸Ga, как галлия (⁶⁸Ga) Дотанок, галлия (⁶⁷Ga) цитрат, галлия (⁶⁸Ga) хлорид, однако линейка РФ ЛП на основе ⁶⁸Ga не велика.

Целью настоящей работы является разработка радиофармацевтического лекарственного препарата для диагностики и лечения инфицированной аденомы предстательной железы.

Материалы и методы. В исследовании были использованы такие методы анализа, как, качественный химический анализ, ЯМР, ИК, УФ спектрометрия, титриметрический анализ, потенциометрия, гамма-спектрометрия.

Результаты. Проведен синтез лиганда на основе 5-нитро-8-хинолинола и этилендиамина, обладающего хелатирующими свойствами к катиону галлия-68. Разработана технология раствора для инъекций и методики оценки качества лекарственной формы.

Заключение. Предложен состав лиганда радиофармацевтического лекарственный препарата для диагностики и лечения инфицированной аденомы предстательной железы на основе ⁶⁸Ga. Разработана и апробирована технологическая схема производства, проведены аналитические испытания, качественный и количественный анализ.

Ключевые слова: ядерная фармация, 5-нитро-8-хинолинола, 1,2-диаминоэтан, галлий-68, ⁶⁸Ga

ORGANIZATION OF THE DEVELOPMENT OF A RADIOPHARMACEUTICAL DRUG FOR DIAGNOSIS AND TREATMENT OF INFECTED PROSTATIC ADENOMA

O.A. Melnikova^{1,2}, A.Yu. Petrov¹, O.S. Yeltsov², M.Yu. Melnikov¹, A.S. Gavrilov¹, M.Yu. Kinev¹

¹*Ural State Medical University of the Russian Ministry of Health; Yekaterinburg,*

²*Ural Federal University named after the first President of Russia B.N. Yeltsin of the Russian Ministry of Science and Higher Education; Yekaterinburg,*

³*Research Institute of Pharmacy and Chemistry. Yekaterinburg,*

Introduction. Nuclear medicine plays a vital role in the detection and treatment of a variety of oncological diseases. The use of radioactive substances that selectively interact with cancer cells enables non-invasive diagnosis and treatment without the need for surgical procedures. ¹⁸F and ^{99m}Tc are widely used in radionuclide diagnostics. In disease therapy, ¹³¹I is used to treat thyroid pathologies, ¹⁷⁷Lu to treat neuroendocrine tumors and prostate cancer, and ⁹⁰Y to combat liver malignancies. Gallium-68 (⁶⁸Ga) has recently gained recognition as a promising diagnostic tool. Currently, ⁶⁸Ga-based drugs such as gallium (⁶⁸Ga) Dotanok, gallium (⁶⁷Ga) citrate, and gallium (⁶⁸Ga) chloride are known. However, the range of ⁶⁸Ga-based radiopharmaceuticals is limited.

The aim of this study is to develop a radiopharmaceutical for the diagnosis and treatment of infected prostate adenoma.

Materials and Methods. The study utilized analytical methods including qualitative chemical analysis, NMR, IR, UV spectrometry, titrimetric analysis, potentiometry, and gamma spectrometry.

Results. A ligand based on 5-nitro-8-quinolinol and ethylenediamine, which has chelating properties for the gallium-68 cation, was synthesized. An injection solution technology and methods for assessing the quality of the dosage form were developed.

Conclusion. A ligand composition for a ⁶⁸Ga-based radiopharmaceutical for the diagnosis and treatment of infected prostate adenoma is proposed. A production process flowsheet was developed and tested, and analytical testing, qualitative and quantitative analysis were conducted.

Key words: nuclear pharmacy, 5-nitro-8-quinolinol, 1,2-diaminoethane, gallium-68, ⁶⁸Ga

Введение. Радиофармпрепараты стали неотъемлемой частью современного здравоохранения, применяясь как при выявлении рака, так и в терапии злокачественных новообразований [1]. Использование радиоактивных элементов позволяет точно показать очаги онкологических процессов. Известно большое количество различных радионуклидов, среди которых наиболее популярен фтор-18 (¹⁸F). Он часто используется в позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) в составе комплекса с ¹⁸F-ФДГ [2]. Также широко известен технеций-99m (^{99m}Tc), который в форме пертехнетата натрия применяется в однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (ОФЭКТ).

В последнее время возрос интерес к препаратам ⁶⁸Ga, которые могут быть использованы как при диагностике, так и при лечении заболеваний. Этот элемент был открыт в 1875 году французским химиком Поль-Эмиль Лекок де Буабодраном [3].

Галлий представляет собой химический элемент под номером 31 в таблице Менделеева, имеющий электронную структуру $[\text{Ar}]3d^14s^24p^1$. Он относится к металлам тринадцатой группы p-элементов, а наиболее устойчивым является катион Ga^{3+} [4].

Ион Ga^{3+} является акцептором электронной пары и способен принять пару электронов соединения донора с образованием комплексного соединения, что определяет его как сильную кислоту Льюиса ($\text{pK}_a = 2,6$). Наличие полностью заполненной d-орбитали даёт возможность образования координационных комплексов различной координационной степени (от 4 до 6) с основаниями Льюиса. Наибольшей устойчивостью обладают структуры с координационным числом 6. В качестве лигандов для Ga^{3+} часто используются сложные органические соединения, способные образовывать координационные связи с центральным ионом металла через шесть донорных атомов. Лиганды могут содержать амино, карбоксильные, фосфонатные группы, обеспечивающие координацию.

Формирование комплексных соединений с галлием тесно связано с его кислотно-основными свойствами. В условиях кислой pH (<3) галлий преимущественно присутствует в виде ионов Ga^{3+} и способен к образованию комплексов. В диапазоне pH от 3 до 7 происходит выпадение осадка нерастворимого гидроксида $\text{Ga}(\text{OH})_3$, препятствующего комплексообразованию с лигандами. При более высоких значениях pH галлий переходит в форму галлат-иона $[\text{Ga}(\text{OH})_4]^-$, обладающего растворимостью, однако демонстрирующего низкую реакционную способность. Несмотря на то, что кислая среда теоретически благоприятна для комплексообразования, при таких pH большая часть органических молекул-лигандов находится в протонированном состоянии и не способна связываться с металлами. Как следствие, комплексы галлия обычно формируют в интервале pH 3-7, применяя дополнительные вещества, улучшающие этот процесс, такие как ацетаты, цитраты.

В настоящее время идентифицировано 34 изотопа галлия – от ^{56}Ga до ^{86}Ga , однако лишь два являются устойчивыми и присутствуют в естественной среде: ^{69}Ga (составляет 60,1% природных запасов) и ^{71}Ga (занимает 39,9%) [5]. Радиоактивные изотопы не обнаруживаются в природе и синтезируются искусственно при помощи циклотрона или генераторных методов. В ядерной медицине нашли применение три радиоактивных изотопа галлия – ^{66}Ga , ^{67}Ga и ^{68}Ga . Изотоп ^{67}Ga создаётся посредством реакции $^{68}\text{Zn}(p,2n)^{67}\text{Ga}$, осуществляемой на циклотроне [6]. Радиоактивный изотоп ^{68}Ga получают путем элюирования из генератора $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$.

В клинической практике наибольшее применение среди радионуклидных лигандов (РНЛ) на основе изотопов галлия нашли препараты для позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ), предназначенные для выявления нейроэндокринных опухолей и рака предстательной железы. Эти РНЛ представляют собой комплексы, состоящие из ^{68}Ga , соединенные с различными хелаторами, которые, в свою очередь, конъюгированы с высокоспецифичными молекулами-векторами [7]. Наиболее известным радиофармацевтическим препаратом на основе галлия, используемыми для ПЭТ-визуализации нейроэндокринных опухолей являются: ^{68}Ga -DOTA-TATE сочетающий фрагмент соматостатина в циклической форме и хелатор DOTA [8].

Другим радиофармацевтическим препаратом является ^{68}Ga -DOTA-TOC, отличается он от DOTA-TATE заменой тирозина на фенилаланин, что в конечном итоге позволяет вместе с октреотидом значительно улучшить результаты компьютерной томографии и сцинтиграфии [9].

Недостатком в производстве данного радиофармацевтического препарата является сложность синтеза лиганда для радионуклида. Аналогичный недостаток имеют лиганды DOTA-TOC, DOTA-TATE [10].

В последние годы активно ведется поиск новых лигандов, ациклических агентов, обладающих улучшенной комплексообразующей способностью и фармакологическими свойствами. Так известен разработанный хелатор NODAGA (1,4,7-триаза-1,4,7-триуксусная кислота-1-глутаровая кислота) [11]. Однако, сложное химическое строение, вновь затрудняет его синтез.

В ряде исследований [12] большое значение было уделено пиридинсодержащим аза-краун-соединениям в качестве комплексонов, обладающих высокой термодинамической стабильностью и химической инертностью в физиологических условиях. Несовершенство данного класса соединений обусловлено тем, что полученные константы устойчивости для лигандов не достигают достаточного уровня, чтобы рассматривать их как подходящий компонент для связывания с Ga-^{68} .

Таким образом, имеющиеся в настоящее время на рынке лиганды для применения в ядерной медицине не являются оптимальными, и требуются дальнейшие исследования.

Целью настоящего исследования была – разработка радиофармацевтического препарата с использованием изотопа галлия 68 (^{68}Ga) для диагностики и лечения инфицированной аденомы предстательной железы. Для достижения поставленной цели

предстояло осуществить синтез препарата, установить его структуру и провести фармацевтический анализ.

Материалы и методы. Для разработки лекарственного препарата, содержащего радиофармацевтический препарат на основе ^{68}Ga использовались следующие субстанции: 5-нитро-8-хинолинола (ФС 42-1854-94, производитель ОАО «Ирбитский химфармзавод»), 1,2-диаминоэтан (серия 107-15-3), производитель «Новокузнецкий НИХФИ» [г. Бийск], Россия, также в работе были использованы вспомогательные вещества: N,N-Диметилформамид (ТУ 2636-067-44493179-01), вода очищенная ФС.2.2.0020, вода для инъекций ФС.2.2.0019, метанол (ТУ 20.14.22-018-29483781-2018).

Для установления структуры и анализа фармацевтической субстанции использовали следующие приборы: спектрофотометр ОКБ СПЕКТР СФ-2000 (Россия), спектрометр Bruker MATRIX-I (США), ЯМР-спектрометр Bruker Avance III HD 400 МГц (Германия), Аналитические весы САРТОГОСМ SE224-С (Россия), рН метр рН-410, (ООО "НПО Аквилон"), гаммаспектрометр «МУЛЬТИРАД-гамма», магнитная мешалка с подогревом ИКА С-MAG HS 7. В качестве технологических методов анализа использовали методы, указанные в ОФС Государственной Фармакопеи Российской Федерации XV издания: «Лекарственные формы для парентерального применения» ОФС.1.4.1.0007, «Ионометрия» ОФС.1.2.1.0004, «Стерильность» ОФС.1.2.4.0003.15, «Прозрачность и степень опалесценции (мутности) жидкостей» ОФС.1.2.1.0007, ОФС «Степень окраски жидкостей» ОФС.1.2.1.0006, ОФС «Плотность» ОФС.1.2.1.0014, ОФС «Вязкость» ОФС.1.2.1.0015, ОФС «Невидимые механические включения в лекарственных формах для парентерального применения» ОФС.1.4.2.0006, ОФС «Извлекаемый объем лекарственных форм для парентерального применения» ОФС.1.4.2.0003.

Результаты и обсуждение. При разработке нового лекарственного средства опирались на ряд исходных положений:

1. Радиофармацевтический лекарственный препарат должен быть основан на комплексообразовании ^{68}Ga с координационным числом 6 с функциональными группами лиганда. Такая координация обеспечивает заметный диагностический и лечебный результат при диагностике и лечении аденомы предстательной железы с использованием позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ).

2. Радиофармацевтический лекарственный препарат состоит из лиганда и ^{68}Ga .

3. В качестве лиганда был выбран 5-Нитро-8-хинолинол селективно подавляет синтез бактериальной ДНК, образует комплексы с металлосодержащими ферментами микробной клетки. Оказывает действие на грамположительные бактерии: *Staphylococcus* spp. (в том числе, *Staphylococcus aureus*), *Streptococcus* spp. (в том числе, бета-гемолитические стрептококки, *Streptococcus pneumoniae*), *Enterococcus* spp., *Corynebacterium* spp., *Bacillus subtilis* и другие, и грамотрицательные бактерии: *Escherichia coli*, *Proteus* spp., *Klebsiella* spp., *Salmonella* spp., *Shigella* spp., *Enterobacter* spp., некоторые другие микроорганизмы - *Mycobacterium tuberculosis*, *Trichomonas vaginalis*. Эффективен в отношении некоторых видов грибов.

Основу лиганда составляет сложная соль 5-Нитро-8-хинолинола с этилендиамином в соотношении 90% к 10% соответственно.

Получение лиганда (комплексной соли) осуществляли смешением 5-нитро-8-хинолинола и этилендиамина. В смеситель загружают от 360 г. 5-Нитро-8-хинолинола, после чего, при непрерывном перемешивании, распыляют заранее приготовленный спиртовой раствор этилендиамина (15 мл этилового спирта и 40,0 мл этилендиамина). Полученную массу перемешивают в течение часа, затем выдерживают под вакуумом в течение 1,5 часов с одновременным охлаждением и удалением этилового спирта. После этого продукт подвергают анализу для определения содержания этилендиамина и оценки прозрачности раствора. Получение лиганда происходит по реакции, представленной на рис.1.

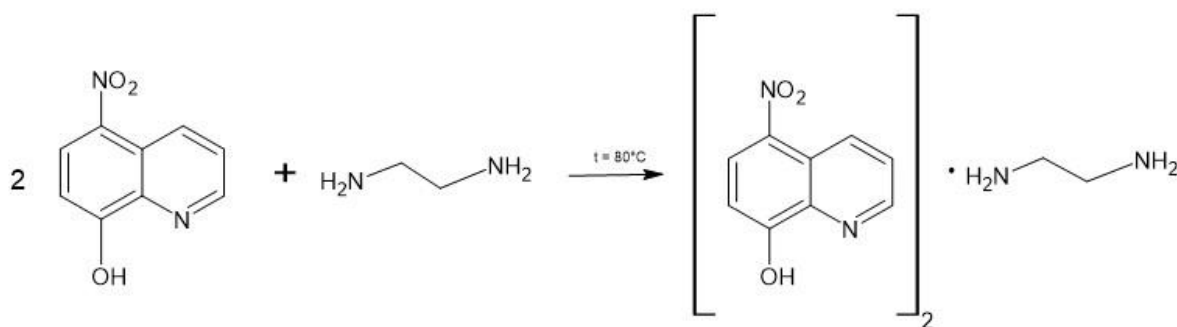


Рисунок 1. Реакция получения лиганда комплексной соли 5-Нитро-8-хинолинола с этилендиамином

Благодаря 5-Нитро-8-хинолинолу лиганд придает в структуре молекулы свойства обнаружения инфекционно-воспалительных заболеваний инфицированной аденомы или карциномы предстательной железы согласно свойствам действующего вещества [Регистрационное удостоверение на лекарственный препарат ЛП-№(008199)-(ПГ-RU)].

Этилендиамин в составе комплекса обеспечивает его лучшую растворимость и создание инъекционных форм.

Полученный лиганд был жёлтого или зеленовато-жёлтого цвета, мелкокристаллической структуры. Брутто формула $C_{11}H_{14}N_4O_3$. Лиганд имел хорошую растворимость в воде и этиловом спирте 96 %. Температура плавления составила 122 °С.

Для проведения идентификации растворяли 1,0 г субстанции лиганда в 10 мл воды, прибавляют по каплям при перемешивании 2 мл хлористоводородной кислоты, разведённой 8,3 % и фильтруют. Осадок на фильтре промывают водой, высушивают при температуре от 100 до 105 °С до постоянной массы и использовали для ИК и ЯМР спектра.

Структуру лиганда устанавливали с помощью ИК спектра. На рисунке 2 представлен инфракрасный спектр, полученного лиганда – комплексного соединения 5-нитро-8-хинолинола и этилендиамина.

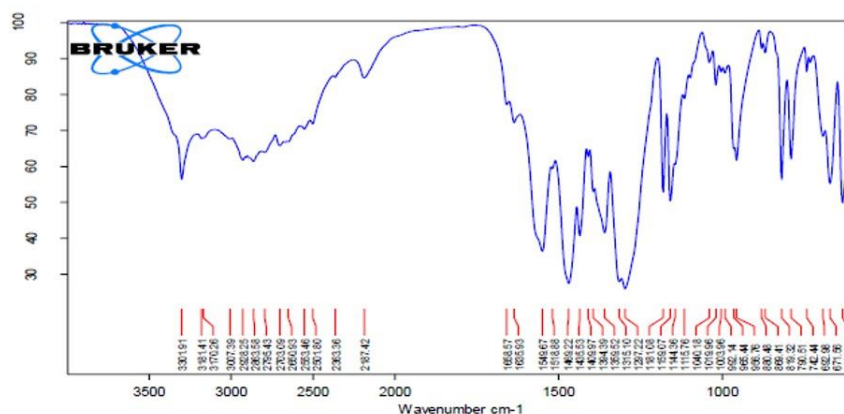


Рисунок 2. Инфракрасный спектр, полученного лиганда – комплексного соединения 5-нитро-8-хинолинола и этилендиамина

В ИК спектре, зарегистрированном в области от 4000 до 500 cm^{-1} (НПВО, приставка ZnSe) наблюдаются следующие полосы поглощения: ν_{as} , cm^{-1} : 3301 (N-H), ν_{as} 1549 (C=C), ν_{as} 1469 (NO_2), ν_s 1359, 1297 (NO_2). Полосы поглощения с частотами колебаний ν 3301-2363,6 (NH_3^+) cm^{-1} и δ (NH_2) 1635 cm^{-1} , 819-633 cm^{-1} , а также широкая полоса при 3181 – 2187 cm^{-1} свидетельствует о колебаниях внутримолекулярной водородной связи фенольного гидроксила и аминогруппы. На рисунке 3 представлен спектр ЯМР ^1H полученного лиганда – комплексного соединения 5-нитро-8-хинолинола и этилендиамина.

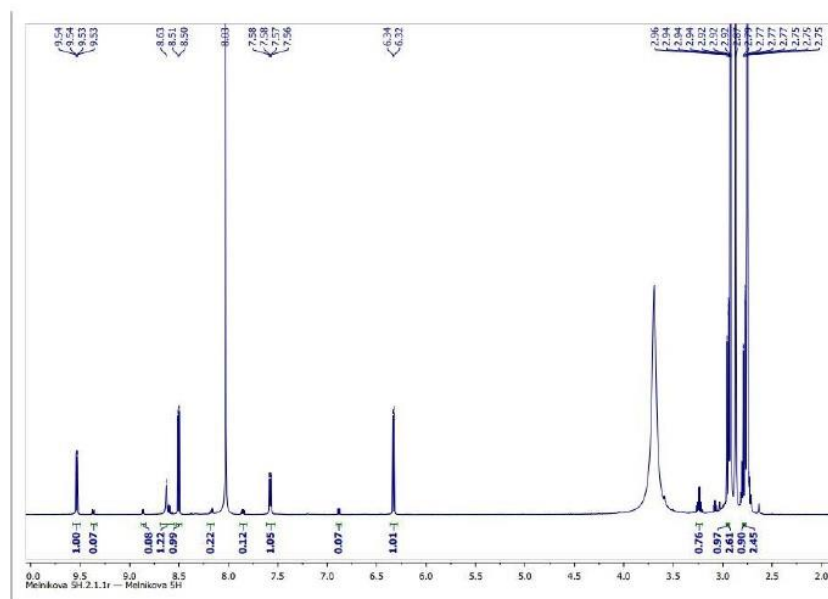


Рисунок 3. Спектр ЯМР, полученного лиганда – комплексного соединения 5-нитро-8-хинолинола и этилендиамина

Спектр ЯМР

^1H ЯМР (600 MHz, $\text{DMF-}d_7$) δ 9.54 (дд, $J = 8.7, 1.6$ Гц, 1H), 8.64 – 8.61 (м, 1H), 8.51 (д, $J = 9.8$ Гц, 1H), 7.57 (дд, $J = 8.7, 4.0$ Гц, 1H), 6.33 (д, $J = 9.6$ Гц, 1H), 2.95 – 2.93 (м, 2H), 2.78 – 2.76 (м, 2H).

Полученный лиганд был хорошо растворим в воде. Потеря в массе при высушивании составляла не более 0,5 %. Количество примеси сульфатов не более 0,02%. Количество хлоридов не более 0,02 %. Сульфатная зола не более 0,2 %. Тяжёлые металлы не более 0,001 %. Потеря в массе при высушивании не более 0,5%.

Ультрафиолетовый спектр 0,04 % раствора субстанции лиганда в ДМФА в области длин волн от 250 до 600 нм должен иметь максимум поглощения при длине волны 450 нм.

Лиганд вступал в реакцию комплексообразования с солями тяжелых металлов для этого 0,1 г субстанции растворяли в 3 мл воды. К полученному раствору прибавляют 0,2 мл меди (II) сульфата раствора 10 %, появляется яркое зеленое окрашивание.

Определение этилендиамина в лиганде проводили ацидиметрическим методом по титрованию соляной кислотой. На рисунке 4 представлена реакция определения содержания этилендиамина в лиганде.

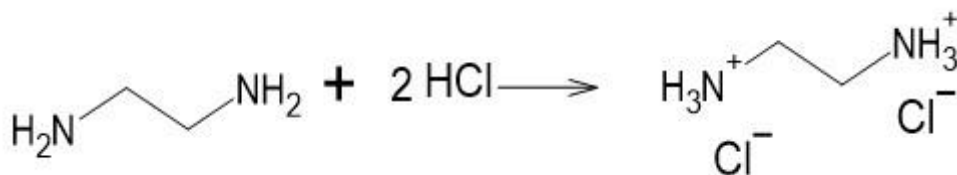


Рисунок 4. Реакция определения содержания этилендиамина в лиганде

Содержание последнего составляет 10%. Расчет содержания проводили по формуле:

$$W\%(\text{этилендиамина}) = \frac{T \cdot V \cdot K \cdot 100\%}{a}, (1)$$

где V – это объем 0,1 моль/л раствора соляной кислоты, пошедший на титрование, мл.;

T – титр этилендиамина или количество граммов этилендиамина, соответствующее 1 мл раствора соляной кислоты с концентрацией 0,1 м в г/мл;

a – масса навески, г.

Содержание этилендиамина в лиганде составило 10%. В таблице 1 представлены метрологические характеристики результатов количественного определения этилен диамина в лиганде.

Таблица 1

Метрологические характеристики результатов количественного определения
этилен диамина в лиганде

$\bar{X}_{\text{ср}}$	S^2	S	ΔX	E%
10.01	0.04	0.1959	0.15	3.032

Определение 5-Нитро-8-хинолинолола в структуре лиганда проводили по реакции неводного титрования. На рисунке 5 представлена реакция определения содержания 5-Нитро-8-хинолинолола в лиганде.

Для этого 0,2 г (точную навеску) лиганда сушили при температуре 100 ± 5 °C до исчезновения запаха аминов (около 4 часов). Затем растворяли 0,15 г (точная навеска) лиганда в 2 мл муравьиной кислоты, прибавляли 20 мл уксусного ангидрида и титровали 0,1 М раствором хлорной кислоты с индикатором малахитовым зеленым до перехода окраски из тёмно-зелёной в жёлтую. Параллельно проводили контрольный опыт. 1 мл 0,1 М раствора хлорной кислоты соответствовал 19,02 мг 5-Нитро-8-хинолинолола $\text{C}_9\text{H}_6\text{N}_2\text{O}_3$. В таблице 2

представлены метрологические характеристики результатов количественного определения 5-Нитро-8-хинолинола в лиганде.

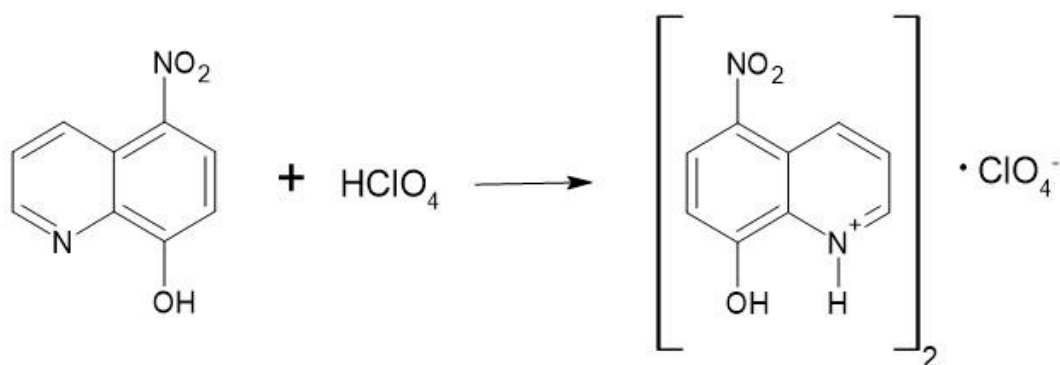


Рисунок 5. Реакция определения содержания 5-Нитро-8-хинолинола в лиганде

Таблица 2

Метрологические характеристики результатов количественного определения
 5-Нитро-8-хинолинола в лиганде

$X_{\text{ср}}$	S^2	S	ΔX	$E\%$
90.11	0.09	0.333	0.11	0,12

Далее полученный лиганд вступал в реакцию комплексообразования с нитратом галлия (содержащий ион Ga^{3+} , являющийся прототипом $^{68}\text{Ga}^{3+}$) который использовался в качестве модельного вещества. На рисунке 6 представлен комплекс лиганда с галлием 68.

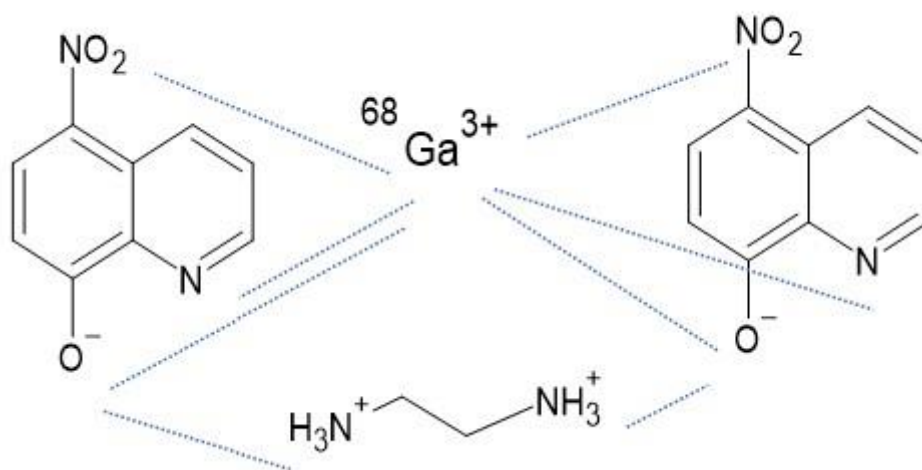


Рисунок 6. Строение радиофармацевтического препарата с галлием - 68

Комплекс лиганда с галлием 68 получают генераторным способом в генераторе галлия-68 сорбционного типа, основой которого является колоночная хроматография. Сорбцию германия-68 на анионите осуществляют 0,01N HCl, а галлий-68 элюируют этой же кислотой.

Радиофармацевтический лекарственный препарат с галлием имеет следующий состав (таблица 3).

Таблица 3

Состав радиофармацевтического препарата с Ga-68

Ингредиент			Характеристики
Активный ингредиент			
GA-68	5-Нитро-8-хинолинола	90%, этилендиамин 10%	активность от 18,5 до 148 МБк/мл в зависимости от объема раствора
Вспомогательные вещества			
физиологический раствор до нейтрального рН			

Радиофармацевтический препарат с 68Ga представляет собой раствор для инъекций галлия 68Ga с хелатором (5-Нитро-8-хинолинола 90% и этилендиамина 10%). Содержание галлия-68 от 90 % до 110 % от заявленной активности галлия-68 на дату и время, указанной на этикетке. По внешнему виду это прозрачный бесцветный раствор в многодозовом флаконе объемом 30 мл, содержащий активность от 18,5 МБк/мл до 148 МБк/мл (от 0,5 мКи/мл до 4 мКи/мл) на дату и время калибровки и предназначенный для диагностики и лечения инфицированной аденомы предстательной железы.

Идентификация препарата способом гамма-спектрометрии показывает основные пики гамма-излучения галлия-68 в значениях энергии 0,511 МэВ и 1,077 МэВ. Допускается наличие суммарного пика с энергией 1,022 МэВ в зависимости от геометрических условий. Может также наблюдаться пик при 1,883 МэВ. Период полураспада препарата составляет от 62 до 74 мин. рН не более 8,0.

Радиофармацевтический препарат с 68Ga с хелатором (5-Нитро-8-хинолинола 90% и этилендиамина 10%) обладает противоопухолевой активностью за счет ингибирования белка метионинаминопептидазы типа 2 (MetAP2), который участвует в ангиогенезе и может использоваться согласно показаний к применению 5-Нитро-8-хинолинола, представляющего

в структуре РФЛП основную часть, а именно для диагностики и лечения инфицированной аденомы предстательной железы [10].

Антипролиферативная активность [13] определялась на клеточной линии PC3, аденокарциномы простаты. IC₅₀ (мкМ) составил 2,1±0,7, что являлось сопоставимой с цисплатином 3,2±0,7.

Выводы. В данной работе была решена задача по созданию нового потенциального лиганда для радиофармацевтических препаратов на основе радионуклида галлия. Теоретический анализ показал, что производные 8-хинолинола, модифицированные функциональными группами, обладают высоким координационным потенциалом и способны образовывать устойчивые комплексы с ионами металлов, включая Ga (III). Далее был синтезирован лиганд на основе 5-нитро-8-хинолинола и 1,2-диаминоэтана, обладающий хелатирующими свойствами к иону ⁶⁸Ga. Методика синтеза была разработана и воспроизведена с высокой степенью выхода и чистоты продукта. Полученный лиганд был охарактеризован методами ИК-, ЯМР- и УФ-спектроскопии, что позволило подтвердить его строение и химическую природу. На основе, полученного лиганда был разработан радиофармацевтический препарат исследованы его фармакопейные свойства.

Список литературы

- 1.Hricak H., Abdel-Wahab M., Atun R. et al. Medical imaging and nuclear medicine: a Lancet Oncology Commission. Lancet Oncol. 2021 Apr; 22(4): e136-e172. DOI: 10.1016/s1470-2045(20)30751-8
- 2.Crișan G., Moldovean-Cioroianu N. S., Timaru D. G. et al. Radiopharmaceuticals for PET and SPECT imaging: a literature review over the last decade. Inter J Mol Sci. 2022 Apr 30; 23(9): 5023. DOI: 10.3390/ijms23095023
- 3.Lederer C. M., Shirley V.S., Browne E. et al. Table of Isotopes, 7th edition, John Wiley and Sons, New York. 1978
- 4.Burke B. P., Archibald S. J. Labeling with Gallium-68. Handbook of Radiopharmaceuticals: Methodology and Applications. 21 December 2020: 291-323.5. DOI: 10.1002/9781119500575.ch9
- 5.Lepareur N. Cold kit labeling: the future of ⁶⁸Ga radiopharmaceuticals? Frontiers Med (Lausanne). 2022 Feb; 9: 812050. DOI: 10.3389/fmed.2022.812050
- 6.Bartholoma M. D., Louie A. S., Valliant J. F. et al. Technetium and gallium derived radiopharmaceuticals: comparing and contrasting the chemistry of two important radiometals for

the molecular imaging era. *Chemical Rev.* 2010 May 12; 110(5): 2903-2920. DOI: 10.1021/cr1000755

7.Sathekge M., Lengana T., Modiselle M. et al. 68Ga-PSMA-HBED-CC PET imaging in breast carcinoma patients. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2017 Apr; 44(4): 689-694. DOI: 10.1007/s00259-016-3563-6

8.Rauscher I., Krönke M., König M. et al. Matched-pair comparison of 68Ga-PSMA-11 PET/CT and 18F-PSMA-1007 PET/CT: frequency of pitfalls and detection efficacy in biochemical recurrence after radical prostatectomy. *J Nucl Med.* 2020 Jan; 61(1): 51-57. DOI: 10.2967/jnumed.119.229187

9.Hofman M. S., Lawrentschuk N., Francis R. J. et al. Prostate-specific membrane antigen PET-CT in patients with high-risk prostate cancer before curative-intent surgery or radiotherapy (proPSMA): a prospective, randomised, multicentre study. *Lancet.* 2020; 395(10231): 1208-1216. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30314-7

10.Садуакасова А.Б., Дербугов Д.Н., Рыжкова Д.В. и др. Возможности 68Ga-PSMA ПЭТ/КТ в диагностике рака предстательной железы. *Вестник рентгенологии и радиологии.* 2016; 97(5): 289-295. [Saduakasova A.B., Derbugov D.N., Ry`zhkova D.V. i dr. Vozmozhnosti 68Ga-PSMA PE`T/KT v diagnostike raka predstatel`noj zhelezy`. *Vestnik rentgenologii i radiologii.* 2016; 97(5): 289-295 (In Russ.)]

11.Wang X., Jaraquemada-Peláez M. G., Cao Y. et al. H2hox: Dual-Channel Oxine-Derived Acyclic Chelating Ligand for 68Ga Radiopharmaceuticals. *Inorg Chem.* 2019 Feb 18; 58(4): 2275-2285. DOI: 10.1021/acs.inorgchem.8b01208

12.Тарасенко О. В., Щукина А. А., Зубенко А. Д. Разработка новых макроциклических хелаторов для ядерной медицины. Сборник тезисов Всероссийской конференции с международным участием «Идеи и наследие А.Е. Фаворского в органической химии». 03-06 июля 2023 г. СПб.; 2023: 145. [Tarasenko O. V., Shhukina A. A., Zubenko A. D. Razrabotka novy`x makrociklicheskix xelatorov dlya yadernoj mediciny`. *Sbornik tezisov Vserossiyskaya konferenciya s mezhdunarodny`m uchastiem «Idei i nasledie A.E. Favorskogo v organicheskoy khimii».* 03–06 iyulya 2023 goda. Sankt-Peterburg, 2023: 145. (In Russ.)]

13.Litecka M., Pracharova J., Kasparkova J. et al. Low-dimensional compounds containing bioactive ligands. Part XV: Antiproliferative activity of tris (5-nitro-8-quinolinolato) gallium (III) complex with noticeable selectivity against the cancerous cells. *Polyhedron.* June 2020; 187(1): 114672. DOI: 10.1016/j.poly.2020.114672

References

1. Hricak H., Abdel-Wahab M., Atun R. et al. Medical imaging and nuclear medicine: a Lancet Oncology Commission. *Lancet Oncol.* 2021 Apr; 22(4): e136-e172. DOI: 10.1016/s1470-2045(20)30751-8
2. Crişan G., Moldovean-Cioroianu N. S., Timaru D. G. et al. Radiopharmaceuticals for PET and SPECT imaging: a literature review over the last decade. *Inter J Mol Sci.* 2022 Apr 30; 23(9): 5023. DOI: 10.3390/ijms23095023
3. Lederer C. M., Shirley V.S., Browne E. et al. Table of Isotopes, 7th edition, John Wiley and Sons, New York. 1978
4. Burke B. P., Archibald S. J. Labeling with Gallium-68. *Handbook of Radiopharmaceuticals: Methodology and Applications.* 21 December 2020: 291-323.5. DOI: 10.1002/9781119500575.ch9
5. Lepareur N. Cold kit labeling: the future of ⁶⁸Ga radiopharmaceuticals? *Frontiers Med (Lausanne).* 2022 Feb; 9: 812050. DOI: 10.3389/fmed.2022.812050
6. Bartholoma M. D., Louie A. S., Valliant J. F. et al. Technetium and gallium derived radiopharmaceuticals: comparing and contrasting the chemistry of two important radiometals for the molecular imaging era. *Chemical Rev.* 2010 May 12; 110(5): 2903-2920. DOI: 10.1021/cr1000755
7. Sathekge M., Lengana T., Modiselle M. et al. ⁶⁸Ga-PSMA-HBED-CC PET imaging in breast carcinoma patients. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2017 Apr; 44(4): 689-694. DOI: 10.1007/s00259-016-3563-6
8. Rauscher I., Krönke M., König M. et al. Matched-pair comparison of ⁶⁸Ga-PSMA-11 PET/CT and ¹⁸F-PSMA-1007 PET/CT: frequency of pitfalls and detection efficacy in biochemical recurrence after radical prostatectomy. *J Nucl Med.* 2020 Jan; 61(1): 51-57. DOI: 10.2967/jnumed.119.229187
9. Hofman M. S., Lawrentschuk N., Francis R. J. et al. Prostate-specific membrane antigen PET-CT in patients with high-risk prostate cancer before curative-intent surgery or radiotherapy (proPSMA): a prospective, randomised, multicentre study. *Lancet.* 2020; 395(10231): 1208-1216. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30314-7
10. Saduakasova A.B., Derbugov D.N., Ryzhkova D.V. and others. Vozmozhnosti ⁶⁸Ga-PSMA PET/CT v diagnostike raka predstatel'noy zhelezy. *Vestnik rentgenologii i radiologii*

[68Ga-PSMA PET Capabilities/CT in the diagnosis of prostate cancer]. Vestnik rentgenologii i radiologii [Bulletin of Radiology and Radiology]. 2016; 97(5): 289-295 (In Russian)

11. Wang X., Jaraquemada-Peláez M. G., Cao Y. et al. H2hox: Dual-Channel Oxine-Derived Acyclic Chelating Ligand for 68Ga Radiopharmaceuticals. Inorg Chem. 2019 Feb 18; 58(4): 2275-2285. DOI: 10.1021/acs.inorgchem.8b01208

12. Tarasenko O. V., Shchukina A. A., Zubenko A.D. Razrabotka novykh makrotsiklicheskich khelatorov dlya yadernoy meditsiny. [Development of new macrocyclic chelators for nuclear medicine]. Sbornik tezisov Vserossiyskoy konferentsii s mezhdunarodnym uchastiyem «Idei i nasledie A.Ye. Favorskogo v organicheskoy khimii [Collection of abstracts of the All-Russian conference with international participation "Ideas and legacy of A.E. Favorsky in organic chemistry"]. 2023; 145 (In Russian)

13. Litecka M., Pracharova J., Kasparkova J. et al. Low-dimensional compounds containing bioactive ligands. Part XV: Antiproliferative activity of tris (5-nitro-8-quinolinolato) gallium (III) complex with noticeable selectivity against the cancerous cells. Polyhedron. June 2020; 187(1): 114672. DOI: 10.1016/j.poly.2020.114672

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Acknowledgments. The study did not have sponsorship.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.

Сведения об авторах

Мельникова Ольга Александровна - доктор фармацевтических наук, профессор, кафедры фармации, ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 620014, Россия, Екатеринбург, ул. Репина, 3, заведующий лабораторией готовых лекарственных форм НОиИЦ ХФТ УрФУ, ФГБОУ ВО «Уральский федеральный университет», имени первого Президента России Б. Н. Ельцина» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации; Российская Федерация, 620062, г. Екатеринбург, ул. Мира, д.19, генеральный директор НИИ Фармации и химии, РОО «Научно-исследовательский институт Фармации и химии». г.Екатеринбург, ул. Электриков 27. e-mail: newfarmacia@mail.ru ORCID 0000-0002-1317-3109, SPIN-код: 1792-5901

Петров Александр Юрьевич - доктор фармацевтических наук, профессор, ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 620014, Россия, Екатеринбург, ул. Репина, 3, e-mail: uniitmp@yandex.ru SPIN: 6297-2619 ORCID: 0000-0002-6199-9319

Ельцов Олег Станиславович - кандидат химических наук, заведующий лабораторией структурных исследований и физико-химических методов анализа НОиИЦ ХФТ УрФУ, ФГБОУ ВО «Уральский федеральный университет», имени первого Президента России Б. Н. Ельцина» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации. Российская Федерация, 620062, г. Екатеринбург, ул. Мира, д.19, E-mail: oleg-eltsov@yandex.ru, o.s.eltsov@urfu.ru; ORCID: 0000-0002-4681-2616; Web of Science ResearcherID: JCE-3735-2023

Мельников Михаил Юрьевич - кандидат химических наук, доцент кафедры общей химии, ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 620014, Россия, Екатеринбург, ул. Репина, 3, E-mail: sasha-ber73@mail.ru; ORCID 0000-0002-7415-3689; AuthorID: 55428

Гаврилов Андрей Станиславович - доктор фармацевтических наук, профессор, ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 620014, Россия, Екатеринбург, ул. Репина, 3, E-mail: gavrilov.usma@mail.ru; ORCID: 0000-0002-2737-3072; SPIN-код: 6467-4041

Кинев Михаил Юрьевич - кандидат фармацевтических наук, доцент кафедры фармации ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 620014, Россия, Екатеринбург, ул. Репина, 3 E-mail: 79630315545@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-0241-558X; SPIN-код: 9441-8481

About the authors

Melnikova Olga Aleksandrovna - Doctor of Pharmaceutical Sciences, Professor, Department of Pharmacy, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Ural State Medical University" Ministry of Health of the Russian Federation, 620014, Russia, Yekaterinburg, Repina st., 3, Head of the Laboratory of Finished Dosage Forms of the Scientific Research Center for Pharmaceutical Technology and Technology of Ural Federal University, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Ural Federal University" named after the first President of Russia B.N. Yeltsin" Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation; Russian Federation, 620062, Yekaterinburg, Mira st., 19, Director General of the Research Institute of Pharmacy and Chemistry, ROO "Research Institute of Pharmacy and Chemistry". Yekaterinburg, Elektrikov st., 27-27. E-mail: newfarmacia@mail.ru ORCID 0000-0002-1317-3109, SPIN code: 1792-5901

Petrov Alexander Yuryevich - Doctor of Pharmaceutical Sciences, Professor, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Ural State Medical University" Ministry of Health of the Russian Federation, 620014, Russia, Yekaterinburg, st. Repina, 3, e-mail: uniitmp@yandex.ru SPIN: 6297-2619 ORCID: 0000-0002-6199-9319

Oleg Stanislavovich Yeltsov - PhD in Chemistry, Head of the Laboratory of Structural Studies and Physicochemical Analysis Methods, Scientific and Research Center for Chemical Physics and Technology, Ural Federal University, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Ural Federal University" named after the first President of Russia B.N. Yeltsin, Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation. 19 Mira Street, Yekaterinburg, 620062, Russian Federation, e-mail: oleg-eltsov@yandex.ru, o.s.eltsov@urfu.ru; ORCID: 0000-0002-4681-2616; Web of Science ResearcherID: JCE-3735-2023

Melnikov Mikhail Yuryevich - Candidate of Chemical Sciences, Associate Professor, Department of General Chemistry, Ural Federal University named after the first President of Russia B.N. Yeltsin, Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation; Russian Federation, 620062, Yekaterinburg, Mira St., 19, E-mail: sasha-ber73@mail.ru; ORCID 0000-0002-7415-3689; AuthorID: 55428

Gavrilov Andrey Stanislavovich - Doctor of Pharmaceutical Sciences, Professor, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Ural State Medical University", Ministry of Health of the Russian Federation, 620014, Russia, Yekaterinburg, Mira St., 19 Repina, 3 Email: gavrilov.usma@mail.ru; ORCID: 0000-0002-2737-3072; SPIN: 6467-4041

Mikhail Yuryevich Kinev - PhD in Pharmaceutical Sciences, Associate Professor, Department of Pharmacy, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Ural State Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation, 3 Repina Street, Yekaterinburg, 620014, Russia. E-mail: 79630315545@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-0241-558X; SPIN: 9441-8481

Статья получена: 02.12.2026 г.
Принята к публикации: 25.09.2026 г.