

УДК: 547.1:615.1: 615.33

СИНТЕЗ И ТЕХНОЛОГИЯ ПРОИЗВОДСТВА ЛИГАНДА ДЛЯ РАДИОФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ НА ОСНОВЕ ГАЛЛИЯ

Гребенников Максим Андреевич, Мельникова Ольга Александровна

Кафедра фармации

ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России
Екатеринбург, Россия

Аннотация

Введение. Ядерная медицина является одной из наиболее динамично развивающихся областей современной медицинской радиологии. Основу ядерной медицины составляют радиофармацевтические лекарственные препараты (РФЛП) - соединения, меченные радиоактивными изотопами, которые применяются для диагностики и терапии различных заболеваний. Среди множества радионуклидов, используемых для создания РФЛП, особый интерес представляют изотопы галлия, обладающие уникальными ядерно-физическими и биологическими свойствами. Лиганд, связывающий радиометалл, является критически важным элементом в разработке эффективных радиофармацевтических средств. **Цель исследования** – создание методики синтеза и технологии производства лиганда для радиофармацевтических препаратов на основе галлия. **Материал и методы.** Нами использован порошок 5-нитро-8-хинолинола, 1,2 - диаминоэтан, проведен качественный анализ полученного лиганда методом спектрофотометрии в ультрафиолетовом и инфракрасном спектрах, а также качественная реакция с раствором хлорида железа 3%. **Результаты.** По результатам ультрафиолетовой спектрофотометрии и качественной реакции выявлено различие в химической структуре полученного лиганда и 5-нитро-8-хинолинола, а также установлена химическая структура полученного лиганда по данным инфракрасной спектрофотометрии. **Выводы.** По результатам проведенного исследования была разработана эффективная и экономичная методика синтеза лиганда, основанного на 5-нитро-8-хинолинола. Полученный лиганд может использоваться в разработке радиофармацевтических лекарственных препаратов на основе галлия.

Ключевые слова: ядерная медицина, 5-нитро-8-хинолинола, 1,2 - диаминоэтан, лиганды.

SYNTHESIS AND PRODUCTION TECHNOLOGY OF GALLIUM-BASED LIGAND FOR RADIOPHARMACEUTICAL DRUGS

Grebennikov Maxim Andreevich, Melnikova Olga Aleksandrovna

Department of Pharmacy

Ural state medical university

Yekaterinburg, Russia

Abstract

Introduction. Nuclear medicine is one of the most dynamically developing areas of modern medical radiology. Nuclear medicine is based on radiopharmaceuticals (RFLPs) - compounds labeled with radioactive isotopes, which are used for diagnostics and therapy of various diseases. Among the many radionuclides used to create RFLPs, gallium isotopes are of particular interest because of their unique nuclear-physical and biological properties. Radiometal binding ligand is a critical element in the development of effective radiopharmaceuticals. **The aim of the study** is to create a methodology for the synthesis and production technology of ligand for gallium-based radiopharmaceuticals. **Material and methods.** We used 5-nitro-8-quinolinol powder, 1,2-diaminoethane, qualitative analysis of the obtained ligand by spectrophotometry in ultraviolet and infrared spectra, as well as qualitative reaction with ferric chloride solution of 3%. **Results.** The results of UV-visible spectrophotometry and qualitative reaction revealed the difference in the chemical structure of the obtained ligand and 5-nitro-8-quinolinol, and also the chemical structure of the obtained ligand was determined by infrared spectrophotometry. **Conclusions.** Based on the results of this study, an efficient and economical methodology for the synthesis of 5-nitro-8-quinolinol-based ligand was developed. The obtained ligand can be used in the development of gallium-based radiopharmaceutical drugs.

Keywords: nuclear medicine, 5-nitro-8-quinolinol, 1,2-diaminoethane, ligands.

ВВЕДЕНИЕ

В последние десятилетия радиофармацевтические лекарственные препараты на основе галлия приобрели значительное внимание в сфере медицины, особенно в диагностике и терапии онкологических заболеваний. Неотъемлемыми компонентами РФЛП являются носители радионуклидов - лиганды, которые отвечают за доставку препарата к органу или

ткани-мишени и его удержание в очаге поражения. Существует различное множество как циклических так и ациклических лигандов входящих в состав радиофармацевтических лекарственных препаратов, каждый из которых обладает своими особенностями и областями применения. Получение лигандов обычно включает последовательность сложных стадий, в том числе селективную защиту карбоксилатных групп, алкилирование, удаление защитных групп и активацию бокового плеча для некоторых биоконъюгации. Создание методики синтеза и производства лиганда всего в одну или две стадии, не создавая для этого особых условий, значительно упростит процесс и снизит затраты на производство радиофармацевтических препаратов [1].

Создание новых производственных технологий, ориентированных на простоту и доступность синтеза, открывает перспективы для дальнейшего исследования и применения радиофармацевтических препаратов на основе галлия. Продолжение работы в этом направлении может привести к разработке уникальных лигандов, способствующих более точной и безопасной доставке радиоактивных изотопов к клеткам-мишеням, что, в свою очередь, откроет новые горизонты в терапии и диагностике онкологических заболеваний [2].

Цель исследования – разработка методики синтеза лиганда и доказательство его структуры для применения в радиофармацевтических препаратах на основе галлия.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Для проведения синтеза лиганда использовался порошок 5-нитро-8-хинолинола (серия 72 по ФС 42-1854-94), 1,2 – диаминоэтан (серия 107-15-3), аналитические весы САРТОГОСМ СЕ224-С (Россия), мерный цилиндр объемом 10 мл, круглодонная колба на 50 мл, магнитная мешалка КА С-MAG HS 7 (Германия), чашки Петри, капсуляторка. Для подтверждения получения лиганда, производили снятие ультрафиолетового спектра на спектрофотометре ОКБ СПЕКТР СФ-2000 (Россия), для снятия инфракрасного спектра использовался спектрометр Bruker MATRIX-I (США).

Для проведения качественной реакции по методике Государственной фармакопеи Российской Федерации XV издания - ФС.2.1.0527 «Нитроксолин» на 5-нитро-8-хинолинол полученного лиганда, использовался железа(III) хлорида раствор 3 % [3].

РЕЗУЛЬТАТЫ

Полученный лиганд имел следующую химическую формулу (рис.1):

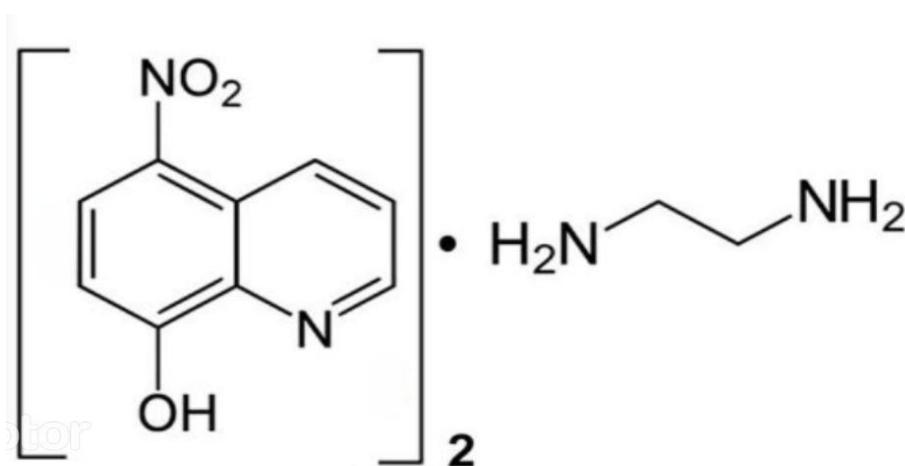


Рис.1. Химическая структура синтезированного лиганда

Для синтеза лиганда – комплексного соединения 5-нитро-8-хинолинола и 1,2 – диаминоэтана на аналитических весах САРТОГОСМ СЕ224-С (Россия) была взята точная навеска 0,3 г порошка 5-нитро-8-хинолинола (серия 72 по ФС 42-1854-94) с помощью мерного цилиндра отмерили 7,5 мл 1,2 – диаминоэтана (серия 107-15-3), в соотношении 1,2 – диаминоэтана - 5-нитро-8-хинолинол 1:2,5. После чего поместили их в термически стойкую круглодонную колбу на 50 мл. К колбе с содержимым подсоединили обратный холодильник

и установили на магнитную мешалку ИКА С-MAG HS 7 (Германия) при температуре 80°C со скоростью 1500 rpm на 2 часа. Полученный раствор разлили по чашкам Петри и оставили сохнуть на сутки до получения порошка. С помощью капсуляторки полученный порошок собрали и поместили в предварительно тарированный стакан и взвесили на аналитических весах.

Для доказательства структуры вещества проводили спектрофотометрическое определение в ультрафиолетовом спектре, для этого:

1. На аналитических весах отвесим 0,00218 г 5-нитро-8-хинолинола, помещаем в колбу на 25 мл, после чего в эту же колбу добавляем 5 мл 1,2 – диаминоэтана, доводим до метки дистиллированной водой, перемешиваем. Полученный раствор переносим в колбу на 50 мл, доводим до метки дистиллированной водой. Переносим 5 мл данного раствора в кювету, раствор сравнения – дистиллированная вода, снимаем спектр при длине волны в диапазоне от 100 до 600 нм.

2. На аналитических весах отвесим 0,00218 г полученной соли 5-нитро-8-хинолинола и помещаем в колбу на 25 мл, после чего в эту же колбу добавляем 5 мл диметилформаида, доводим до метки дистиллированной водой, перемешиваем. Полученный раствор переносим в колбу на 50 мл, доводим до метки дистиллированной водой. Переносим 5 мл данного раствора в кювету, раствор сравнения – дистиллированная вода, снимаем спектр при длине волны в диапазоне от 100 до 600 нм.

По результатам проведенной ультрафиолетовой спектрофотометрии, можно сделать вывод о том, что химическая структура полученного лиганда и 5-нитро-8-хинолинола различна. Для стандартного образца 5-нитро-8-хинолинола наблюдался пик оптической плотности при 450 нм, а для синтезированного лиганда такого пика не наблюдалась, что говорит о том, что образовалась сильная внутримолекулярная водородная связь.

В ходе проведенной качественной реакции на 5-нитро-8-хинолинола полученного лиганда, темно-зеленого окрашивания не появилась, что свидетельствует о образовании соли между компонентами.

В качестве арбитражного метода нами была проведена инфракрасная спектрофотометрия по стандартной фармакопейной методике ГФ РФ XV издания - ОФС.1.2.1.1.0002 «Спектрометрия в средней инфракрасной области», с помощью которой была определена химическая структура полученного лиганда. Внутримолекулярная связь наблюдалась в области 3301, 2700 волнового числа, что также свидетельствует о том, что между 5-нитро-8-хинолинолом и 1,2 – диаминоэтаном образовалась внутримолекулярная связь.

ОБСУЖДЕНИЕ

Между 5-нитро-8-хинолинолом и 1,2 – диаминоэтаном образуется внутримолекулярная водородная связь, что свидетельствует о их комплексообразовании. Это взаимодействие играет ключевую роль в определении свойств образовавшегося лиганда, поскольку водородная связь способствует эффективному связыванию галлия, повышая стабильность и селективность комплексного соединения.

Несмотря на очевидные преимущества полученного лиганда (комплексное соединение 5-нитро-8-хинолинола и 1,2 - диаминоэтан), его использование для изготовления РФЛП сопряжено с рядом трудностей. В первую очередь, это обеспечение стерильности синтеза лиганда для РФЛП на основе галлия. Введение радиофармпрепаратов осуществляется парентерально, поэтому они должны соответствовать всем требованиям к инъекционным лекарственным формам. Для производства стерильных РФЛП необходимо использование асептических методов синтеза в условиях «чистых помещений», что существенно удорожает их получение [4]. Другой важной задачей является высокая радиохимическая чистота препаратов. Примеси нерадиоактивного ^{68}Zn и других металлов (Fe, Cu, Al), содержащиеся в элюате ^{68}Ga , могут конкурировать с ним за связывание с лигандом, что приводит к снижению

радиохимического выхода и удельной активности РФЛП. Для решения этой проблемы применяются различные методы дополнительной очистки элюата (твердофазная экстракция, анионообменная хроматография и др.), а также разрабатываются новые генераторные системы с улучшенным профилем элюирования. Остается также актуальна разработка экспрессных методов оценки качества РФЛП на основе галлия поскольку их анализ должен проводиться в ограниченный промежуток времени, определяемый коротким периодом полураспада радионуклида [5].

ВЫВОДЫ

1. Разработана новая методика синтеза лиганда, осуществляемая всего за одну стадию, что позволяет значительно упростить производственный процесс и сократить затраты. Это делает радиофармацевтические препараты более доступными для практического применения, открывая новые возможности в медицине.

2. Полученный лиганд, представляющий собой комплексное соединение 5-нитро-8-хинолинола и 1,2 - диаминоэтана, обладает потенциалом для использования в синтезе радиофармацевтических лекарственных препаратов на основе галлия, что расширяет арсенал доступных терапевтических средств.

3. Полученные результаты подчеркивают важность дальнейших исследований в области синтеза и применения новых лигандов на основе галлия, что может привести к разработке уникальных препаратов для диагностики и терапии онкологических заболеваний.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

- 1 ОФС.1.11.0001 Радиофармацевтические лекарственные препараты // Государственная фармакопея. XV изд.
2. Лунев, А. С. Актуальность разработки новых радиофармпрепаратов для ПЭТ-визуализации на основе галлия-68 / А. С. Лунев, А. А. Лисицына, К. А. Лунева // Актуальные проблемы ветеринарной медицины, зоотехнии и биотехнологии: Сборник научных трудов Международной учебно-методической и научно-практической конференции, посвященной 100-летию со дня основания ФГБОУ ВО МГАВМиБ - МВА имени К.И. Скрябина, Москва, 20–22 ноября 2019 года / Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московская государственная академия ветеринарной медицины и биотехнологии - МВА имени К.И. Скрябина». – Москва: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московская государственная академия ветеринарной медицины и биотехнологии - МВА имени К.И. Скрябина», 2019. – С. 346-348.
3. ФС.2.1.0527 5-нитро-8-хинолинол // Государственная фармакопея. XV изд.
4. Differential diagnosis of diabetic neuroosteoarthropathy and osteomyelitis using medical imaging techniques / Dvoryanchikov Y. V. [et al]. // Endocrine Surgery. – 2024. – Т. 18. – №. 2. – С. 30-38.
5. Comparison of macrocyclic and acyclic chelators for gallium-68 radiolabelling / Tsionou M. I. [et al]. // RSC advances. – 2017. – Т. 7. – №. 78. – С. 49586-49599.

Сведения об авторах

М. А. Гребенников* – студент

О. А. Мельникова – доктор фармацевтических наук, профессор

Information about the authors

M.A. Grebennikov* – Student

O.A. Melnikova – Doctor of Sciences (Pharmacy), Professor

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

maksimilyan.popov.99@mail.ru

УДК: 575.162

РОЛЬ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНА АЛЬФА-АДДУКТИНА В ФОРМИРОВАНИИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

Гусельников Олег Дмитриевич, Гренадерова Мария Александровна

Кафедра фармакологии и клинической фармакологии

ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет»

Министерства здравоохранения РФ

Аннотация

Введение. Сердечно-сосудистые заболевания являются самыми частыми причинами смерти в настоящее время. Предрасположенность к некоторым из них может передаваться по наследству через определенные гены. Научное сообщество в настоящее время изучает роль полиморфизма гена альфа-аддуктина в предрасположенности к сердечно-сосудистой недостаточности. **Цель исследования** – на основе литературных данных выявить наличие,