

КОМПЛЕКСООБРАЗОВАНИЕ СКАНДИЯ С ОКСАБИС(ЭТИЛЕННИТРИЛО)- ТЕТРАМЕТИЛЕНФОСФОНОВОЙ КИСЛОТОЙ. ПЕРВИЧНАЯ ОЦЕНКА КОМПЛЕКСА [⁴⁴Sc]Sc–ОБЭФ В КАЧЕСТВЕ ОСТЕОТРОПНОГО РАДИОФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО ПРЕПАРАТА

© 2021 г. Ю. А. Митрофанов^a, А. А. Ларенков^{a,b,*}, Г. Е. Кодина^a

^a Государственный научный центр Российской Федерации «Федеральный медицинский биофизический центр имени А. И. Бурназяна» Федерального медико-биологического агентства России, Живописная ул. 46, Москва, 123182 Россия

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

*e-mail: anton.larenkov@gmail.com

Поступило в Редакцию 12 ноября 2020 г.

После доработки 12 ноября 2020 г.

Принято к печати 22 ноября 2020 г.

Методами потенциометрического титрования и спектроскопии ЯМР изучены закономерности комплексообразования скандия с оксabis(этиленнитрило)тетра(метиленфосфоновой кислотой) (ОБЭФ), активно применяемой в клинической практике для синтеза остеотропных радиофармацевтических препаратов. Константа устойчивости полностью депротонированного комплекса (20.25 ± 0.74 в 0.1 М. растворе NaClO_4 , 25°C) и диапазон pH эффективного связывания скандия с ОБЭФ (от 3 до 9) сравнимы с таковыми характеристиками аналогичных комплексов лантаноидов. Показана возможность эффективного синтеза комплекса [⁴⁴Sc]Sc–ОБЭФ без носителя с радиохимической чистотой не менее 98%. Проведена первичная оценка функциональной пригодности комплекса [⁴⁴Sc]Sc–ОБЭФ в качестве остеотропного радиофармацевтического препарата для ПЭТ-диагностики метаболических поражений скелета. Накопление [⁴⁴Sc]Sc–ОБЭФ в очаге метаболического поражения скелета в 3.0–3.5 раза больше, чем в интактной кости.

Ключевые слова: скандий-44, оксabis(этиленнитрило)тетра(метиленфосфоновая кислота), остеотропные радиофармпрепараты, полифосфоновые кислоты, Оксaбифор, комплексообразование

DOI: 10.31857/S0044460X21020086

Ремоделирование костной ткани – результат активности остеокластов и остеобластов, ответственных за резорбцию и формирование костной ткани соответственно. Равновесие между этими процессами регулируется системой местных и системных факторов. У пациентов с различными доброкачественными и злокачественными заболеваниями костей (остеопороз, болезнь Паджета, остеолит и ассоциированная с опухолью гиперкальциемия и др.) данное равновесие нарушено.

Остеопороз – заболевание, приводящее к слабости и хрупкости костей за счет уменьшения плотности костной ткани, – в настоящее время признается одной из основных проблем для миллионов людей во всем мире. Костная ткань часто подвергается метастатическому поражению практически при всех видах раковых заболеваний, причем в 65–75% случаев это метастазы опухолей молочной и предстательной желез [1–5]. Метастатические злокачественные поражения костей оказывают

Таблица 1. Принятые обозначения индексов констант (стехиометрическая матрица) и соответствующие равновесные реакции

Вид константы	Обозначение	m	l	n	p	r	Равновесие $mM + lL + n_p \cdot rH \leftrightarrow M_m L_l H_{n,p,r}$
β_{01n}	β_{011}	0	1	1	–	–	$L^{8-} + H^+ \rightleftharpoons LH^{7-}$
	β_{012}	0	1	2	–	–	$L^{8-} + 2H^+ \rightleftharpoons LH_2^{6-}$
	β_{013}	0	1	3	–	–	$L^{8-} + 3H^+ \rightleftharpoons LH_3^{5-}$
	β_{014}	0	1	4	–	–	$L^{8-} + 4H^+ \rightleftharpoons LH_4^{4-}$
	β_{015}	0	1	5	–	–	$L^{8-} + 5H^+ \rightleftharpoons LH_5^{3-}$
	β_{016}	0	1	6	–	–	$L^{8-} + 6H^+ \rightleftharpoons LH_6^{2-}$
	β_{017}	0	1	7	–	–	$L^{8-} + 7H^+ \rightleftharpoons LH_7^{-}$
	β_{018}	0	1	$8 = N$	–	–	$L^{8-} + 8H^+ \rightleftharpoons LH_8$
K_{a_i}	Ka_8						$LH_7^{-} \rightleftharpoons L^{8-} + H^+$
	Ka_7						$LH_2^{6-} \rightleftharpoons LH_7^{-} + H^+$
	Ka_6						$LH_3^{5-} \rightleftharpoons LH_2^{6-} + H^+$
	Ka_5						$LH_4^{4-} \rightleftharpoons LH_3^{5-} + H^+$
	Ka_4						$LH_5^{3-} \rightleftharpoons LH_4^{4-} + H^+$
	Ka_3						$LH_6^{2-} \rightleftharpoons LH_5^{3-} + H^+$
	Ka_2						$LH_7^{-} \rightleftharpoons LH_6^{2-} + H^+$
	Ka_1						$LH_8 \rightleftharpoons LH_7^{-} + H^+$
β_{m0r}	β_{101}	1	0	–	–	1	$M^{3+} + H_2O \rightleftharpoons MOH^{2+} + H^+$
	β_{102}	1	0	–	–	2	$M^{3+} + 2H_2O \rightleftharpoons M(OH)_2^+ + 2H^+$
	β_{103}	1	0	–	–	3	$M^{3+} + 3H_2O \rightleftharpoons M(OH)_3 + 3H^+$
	β_{104}	1	0	–	–	4	$M^{3+} + 4H_2O \rightleftharpoons M(OH)_4^- + 4H^+$
	β_{202}	2	0	–	–	2	$2M^{3+} + 2H_2O \rightleftharpoons M_2(OH)_2^+ + 2H^+$
β_{11p}	β_{305}	3	0	–	–	$5 = R$	$3M^{3+} + 5H_2O \rightleftharpoons M_3(OH)_5^+ + 5H^+$
	β_{110}	1	1	–	0	–	$M^{3+} + L^{8-} \rightleftharpoons ML^{5-}$
	β_{111}	1	1	–	1	–	$M^{3+} + L^{8-} + H^+ \rightleftharpoons MLH^{4-}$
	β_{112}	1	1	–	2	–	$M^{3+} + L^{8-} + 2H^+ \rightleftharpoons MLH_2^{3-}$
	β_{113}	1	1	–	3	–	$M^{3+} + L^{8-} + 3H^+ \rightleftharpoons MLH_3^{2-}$
	β_{114}	1	1	–	4	–	$M^{3+} + L^{8-} + 4H^+ \rightleftharpoons MLH_4^{-}$
	β_{115}	1	1	–	5	–	$M^{3+} + L^{8-} + 5H^+ \rightleftharpoons MLH$
	β_{116}	1	1	–	$6 = P$	–	$M^{3+} + L^{8-} + 6H^+ \rightleftharpoons MLH^+$

негативное влияние на качество жизни пациента, вызывая болевой синдром, повышая вероятность патологических переломов, гиперкальциемии и компрессии спинного мозга.

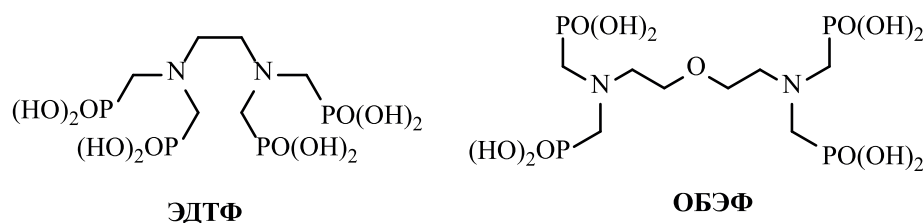
Для радионуклидной диагностики и терапии метастатических поражений скелета в 1970-е годы было предложено использование комплексов радионуклидов металлов с полифосфоновыми кислотами (полифосфонатами). Самая известная из них – этилендиаминтетра(метиленфосфоновая кислота) (ЭДТФ, схема 1). На основе комплекса ЭДТФ с самариумом-153 [6] препарат с коммерческим названием Quadramet (IBA, Бельгия) применяется для паллиативной терапии [7–11]. В ряде исследований сообщается о перспективности комплекса

лютеция-177 с ЭДТФ в качестве терапевтического радиофармацевтического препарата [12–15].

Полифосфоновые кислоты образуют прочные комплексы с поливалентными металлами. Логарифмическая константа устойчивости $\lg\beta_{110}^1$ комплекса Sm–ЭДТФ при 25°C в среде 0.1 М. раствора KCl составляет 22.4, в среде 0.15 М. раствора NaCl – 20.7 [16], для 1 М. раствора NaClO₄ приведено значение 18.1, а для комплекса индия эта величина составляет 22.9 [17]. Образование прочного комплекса необходимо для предотвращения обмена лигандами радионуклида с белками плазмы крови (альбумин, трансферрин и т. п.). В большей степени

¹ Обозначения констант, принятые в данной работе, приведены в табл. 1.

Схема 1.



это касается «легких» элементов (Sc, Ga, In), которые по сравнению с лантаноидами проявляют высокое сродство к металл-связывающим белкам плазмы крови [18–20]. Поиск новых лигандов привел к синтезу аналога ЭДТФ – оксabis(этиленнитрило)-тетра(метиленфосфоновой кислоты) (ОБЭФ, коммерческое название Оксaбифор).

Константы комплексообразования, полученные при ионной силе $I = 1$ М. раствора NaClO_4 , свидетельствуют о более эффективном связывании оксabis(этиленнитрило)тетра(метиленфосфоновой кислоты) с Ga, In и Sm ($\lg \beta_{110} = 22.5, 25.8$ и 19.9 соответственно) по сравнению с ЭДТФ ($\lg \beta_{110} = 21.3, 22.9$ и 18.1 соответственно) [17]. При исследовании комплексообразования индия с ОБЭФ найдено, что увеличение конформационной гибкости лиганда (по сравнению с ЭДТФ) приводит

к уменьшению количества форм комплекса, одновременно существующих в растворе и к возрастанию устойчивости комплекса [21]. Оксabis(этиленнитрило)тетра(метиленфосфоновая кислота) используется в качестве исходного соединения в производстве лиофилизата для приготовления радиофармацевтического препарата Технефор, $^{99\text{m}}\text{Tc}$, применяемого в диагностике поражений скелета, а также в составе радиофармацевтического препарата Самарий-Оксaбифор, ^{153}Sm [22–23] для радионуклидной терапии костных метастазов и ревматоидных артритов. Оба препарата успешно применяются в отечественной ядерной медицине уже более 30 лет [24–29].

С развитием ПЭТ-технологий и методик производства позитрон-излучающих радионуклидов, таких как ^{68}Ga и ^{44}Sc , возросла актуальность ис-

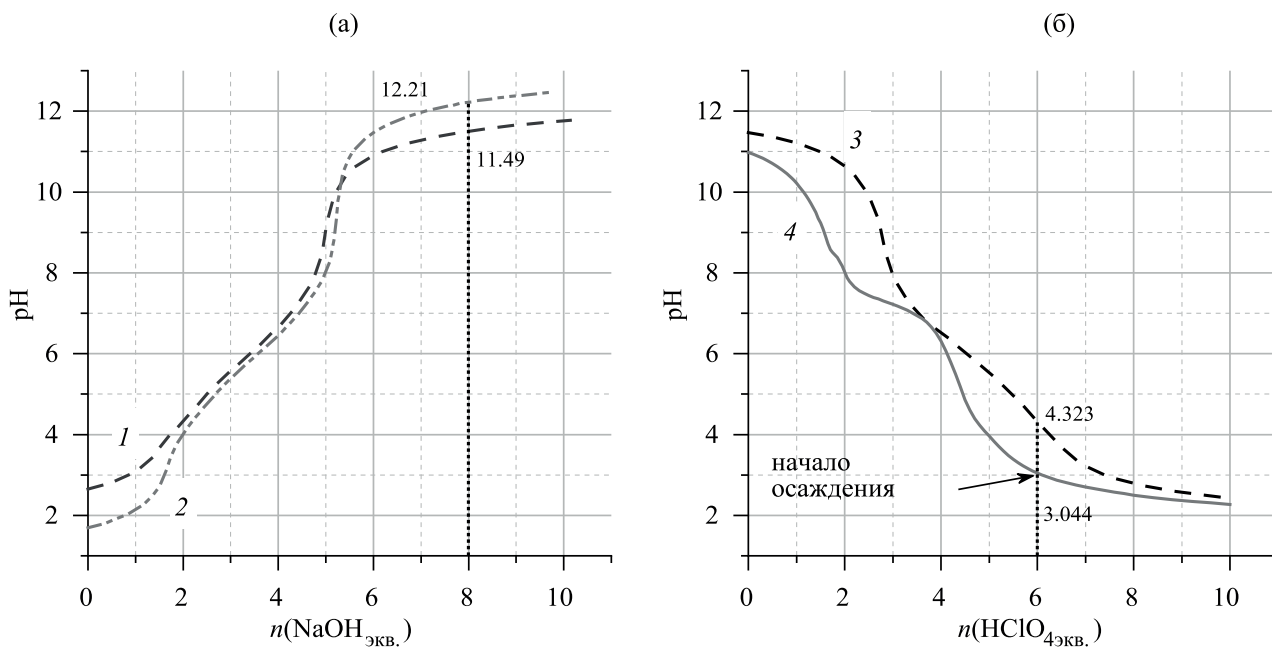


Рис. 1. Экспериментальные зависимости pH от количества эквивалентов NaOH (а) и HClO_4 (б). Прямое титрование оксabis(этиленнитрило)тетра(метиленфосфоновой кислоты) (ОБЭФ), $c_L = 1.4$ (1) и 14.0 ммоль/л (2); обратное титрование ОБЭФ (3) и комплекса Sc–ОБЭФ (4), $c_L = c_{\text{Sc}} = 1.0$ ммоль/л.

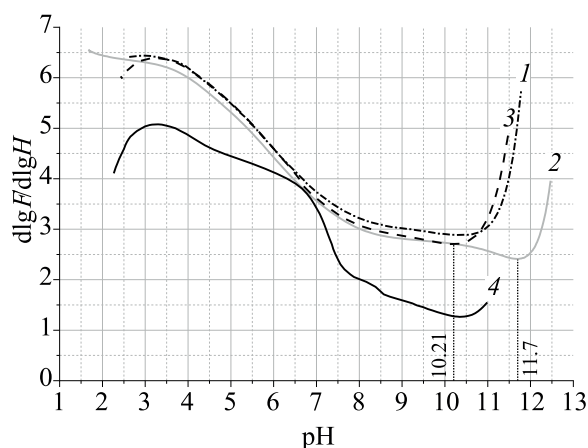


Рис. 2. Экспериментальные кривые функции протонирования ОБЭФ и комплекса Sc–ОБЭФ. 1 – прямое титрование лиганда (c_L 1.4 ммоль/л); 2 – прямое титрование лиганда (c_L 14.0 ммоль/л); 3 – обратное титрование лиганда (c_L 1.0 ммоль/л); 4 – обратное титрование комплекса Sc–ОБЭФ ($c_{Sc} = c_L = 1.0$ ммоль/л).

следований комплексов с этими элементами [30]. Радионуклид скандий-44 находится в зоне повышенного интереса среди специалистов, занятых разработкой радиофармацевтических препаратов: удобные для ПЭТ-исследований ядерно-физические характеристики скандия-44 ($T_{1/2}$ 3.97 ч; $\langle E_{\beta+} \rangle$ 632 кэВ (94%); E_γ 1157 кэВ [31]), возможность эффективной наработки как на циклотроне [32–34], так и получения из радионуклидного генератора [35, 36] на основе пары $^{44}\text{Ti}/^{44}\text{Sc}$ (а также наличие терапевтического радионуклида ^{47}Sc) усиливают интерес к созданию радиофармацевтических препаратов ^{44}Sc [33, 37, 38].

Нами исследовано комплексообразование скандия с оксabis(этиленнитрило)тетра(метиленфосфоновой кислотой) и проведена первичная оценка функциональной пригодности комплекса $[^{44}\text{Sc}]\text{Sc}$ –ОБЭФ как остеотропного радиофармацевтического препарата для ПЭТ-диагностики.

Диссоциация лиганда. Достоверность полученных констант устойчивости в значительной мере зависит от выбора констант диссоциации (протонирования) лиганда. Сведения о константах протонирования оксabis(этиленнитрило)тетра(метиленфосфоновой кислоты) мало доступны [39, 40]. За много лет метод ее синтеза, а также предприятие-производитель изменились. С целью уточнения констант протонирования нами вновь выполнено потенциометрическое титрование растворов оксabis(этиленнитрило)тетра(метиленфосфоновой кислоты).

Для обработки результатов титрования растворов оксabis(этиленнитрило)тетра(метиленфосфоновой кислоты) (c 1.0–14.0 ммоль/л) 0.1 М. растворами NaOH и HClO_4 (рис. 1) использованы графический метод [39] и программа ChemEqui для моделирования равновесий в растворах [41, 42]. Была проведена серия прямых и обратных титрований. Последние были необходимы, так как в области низких значений pH в смеси ОБЭФ с хлоридом скандия выпадал осадок, медленно растворяющийся при повышении pH даже до 9. При обратном титровании осадок образуется при pH 3.0–3.3.

Графическое интегрирование. Суть графического метода состоит в нахождении параметров η и b уравнения (1), где $\lg \beta_{01n}$ – логарифм условной константы протонирования, n – степень протонирования лиганда, N – число диссоциирующих протонов. Для этого необходимо построение и последующее интегрирование функции протонирования (функции Бьеррума) [43, 44], которую можно вывести из материального баланса ионов водорода (2).

$$\lg \beta_{01n} = \sum_{i=N}^{N-n+1} \tilde{p}K_{ai} = nb(N-n)\lg \eta, \quad (1)$$

$$\bar{n} = \frac{d \lg F}{d \lg h} = \frac{\sum_0^N n \beta_{01n} h^n}{\sum_0^N \beta_{01n} h^n} = N - \left(\frac{v_{H^+} + v_{\text{ш}} - v_{\text{OH}^-}}{v_L} \right). \quad (2)$$

Здесь v_L – количество титруемой кислоты (лиганда), v_H – наблюдаемое (измеренное) количество ионов водорода в растворе, v_{OH^-} – наблюдаемое количество гидроксид-анионов в растворе, $v_{\text{ш}}$ – количество добавленной щелочи.

При титровании из щелочной области в кислую выражение (2), согласно материальному балансу, принимает вид (3).

$$\bar{n} = N + \left(\frac{v_K - v_{H^+} - v_{\text{ш}} + v_{\text{OH}^-}}{v_L} \right). \quad (3)$$

Здесь $v_{\text{ш}} = \text{const} = N \cdot v_L$, для нахождения количества v_{OH^-} в расчетах pK_w было принято равным 13.79.

Полученные зависимости $\bar{n} = f(\text{pH})$ представлены на рис. 2. В конце титрования ($\text{pH} > 10$) функции протонирования имеют минимум, соот-

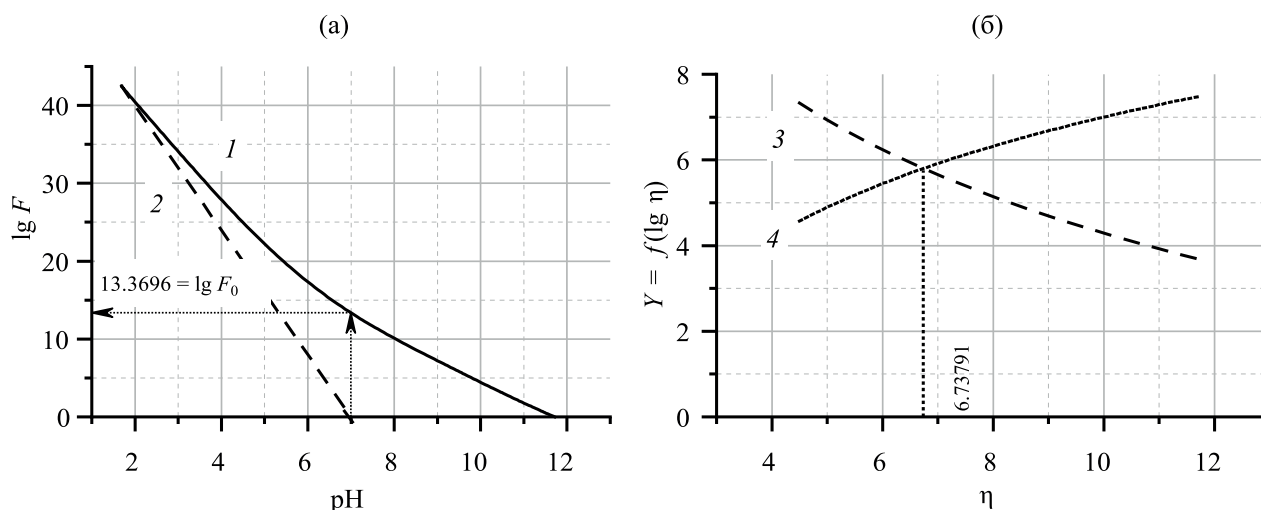


Рис. 3. Нахождение параметров b и η уравнения (1) через интегральную кривую $\lg F = f(\text{pH})$ (а) и дополнительную функцию $Y = f(\lg \eta)$ (б). 1 – зависимость $\lg F$ от pH , полученная для титрования ОБЭФ (14.0 ммоль/л); 2 – прямая $\lg F_{\text{lin}}$; 3 и 4 – функции от параметра η (см. текст).

ветствующий теоретической точке эквивалентности. Например, при $n(\text{NaOH})/n(\text{L}) = 8$ для прямого титрования оксabis(этиленнитрило)тетра(метилефосфоновой кислоты) ($c = 14.0$ ммоль/л) $\text{pH} = 12.21$ (рис. 1, 2), а минимум $\bar{n}$ наблюдается при $\text{pH} 11.7$ (рис. 2, 2). Так как разность $-(v_{\text{ш}} - v_{\text{ОН}})/v_{\text{L}}$ показывает количество эквивалентов прореагировавших гидроксид-ионов, то возрастание функции протонирования объясняется тем, что вблизи точки эквивалентности прекращается расход гидроксид-анионов, и при дальнейшем добавлении щелочи последнее слагаемое в уравнении (2) вносит существенный вклад в общую величину.

Интегрирование проводили до минимального значения функции протонирования, которое указывает на достижение точки эквивалентности. На рис. 3 показана интегральная кривая титрования раствора ОБЭФ ($c 14.0$ ммоль/л).

По «методу двух параметров» получаем выражение (4).

$$F = \sum_0^N 10^{n \lg F_{\text{lin}} \eta^{n(N-n)}}. \quad (4)$$

На кривой $\lg F$ – pH необходимо найти $\lg F_0$ ($\lg F_{\text{lin}} = 0$) из значения pH ($\lg F = 0$), при котором прямая с наклоном $-N$ будет проходить через интегральное значение $\lg F_{\text{max}}$ ($\lg F_{\text{lin}} = -8 \cdot \text{pH} + d$, рис. 3, 2). Найденное значение pH численно равно параметру b , необходимому для уравнения (1). Из значения $\lg F_0$ (при $\lg F_{\text{lin}} = 0$) по уравнению (4) графиче-

чески находим параметр η – абсциссу пересечения двух зависимостей, полученных при разложении суммы (4) (рис. 3, 3 и 4).

Таким образом, из проведенных экспериментов была вычислена серия пар параметров, с помощью которых найдены $\lg \beta_{01n}$, а затем $\text{p}K_{a_i}$ (например, при титровании раствора ОБЭФ с концентрацией 1.0 ммоль/л $b = 6.74025$, а $\eta = 4.45189$).

Для проверки правильности полученного набора констант диссоциации использовали фактор S^2 (5).

$$S^2 = \frac{\sum_i \left(\frac{v_{\text{ш},i} - v_{\text{ш},i}^{\text{расч}}}{v_{\text{ш},i}} \right)^2}{M - N}. \quad (5)$$

Здесь $v_{\text{ш},i} - v_{\text{ш},i}^{\text{расч}}$ – разность между экспериментальным и расчетным количеством щелочи, затраченным к i -му шагу титрования. Расчетное количество щелочи можно найти из уравнений (2) и (3), подставляя $10^{-\text{pH}}$ в качестве активности ионов водорода h . Полученные таким образом константы и значения S^2 представлены в табл. 2. Для сравнения также приведены значения, полученные ранее.

Полученные константы протонирования оксabis(этиленнитрило)тетра(метилефосфоновой кислоты) подтверждают известные результаты, полученные в среде 1 М. NaClO_4 , несмотря на разницу в величине ионной силы раствора. Из данных, представленных в табл. 2, видно, что новые

Таблица 2. Константы диссоциации ОБЭФ, рассчитанные методом графического интегрирования (для растворов в 0.1 М. NaClO₄), в сравнении с данными, опубликованными ранее [39, 40] (для растворов в 1.0 М. NaClO₄)

c_L , ммоль/л	pK_{a8}	pK_{a7}	pK_{a6}	pK_{a5}	pK_{a4}	pK_{a3}	pK_{a2}	pK_{a1}	S^2
1.0	11.46	10.17	8.87	7.57	6.28	4.98	3.68	2.39	18.34
1.4	11.59	10.26	8.92	7.59	6.26	4.92	3.59	2.26	5.18
14.0	12.38	10.81	9.23	7.65	6.07	4.49	2.91	1.33	270.4
$\langle pK_{a_i} \rangle$	11.81	10.41	9.02	7.63	6.23	4.84	3.45	2.05	
[39]	11.31	10.02	8.74	7.45	6.14	4.87	3.58	2.30	0.025
[40]	10.7	10.1	7.5	6.4	5.7	4.7	3.7	1.5	0.03

Таблица 3. Константы диссоциации ОБЭФ, рассчитанные методом компьютерного моделирования в программе ChemEqui

$pK_{a_i} = \lg \beta_{01(N-i+1)} - \lg \beta_{01(N-i)}$	c_L , ммоль/л			$\langle p\tilde{K}_{a_i} \rangle \pm SD$
	1.00	1.4	14.0	
pK_{a8}	4.03	2.47	4.01	3.99 ± 0.75
pK_{a7}	17.82	19.03	19.81	18.32 ± 2.64
pK_{a6}	10.26	10.37	9.08	10.01 ± 0.47
pK_{a5}	7.03	7.14	6.62	7.00 ± 0.34
pK_{a4}	6.08	6.00	5.92	5.98 ± 0.13
pK_{a3}	5.14	4.91	4.69	4.94 ± 0.15
pK_{a2}	3.24	3.36	2.39	3.09 ± 0.94
pK_{a1}	-20.23	-9.87	-9.78	-8.72 ± 4.19
S^2	9.41	1.44	253.85	

значения критерия S^2 значительно превосходят величину, представленную ранее [39]. Это может быть связано с большим вкладом относительной ошибки расчетного количества щелочи на начальном этапе титрования. При отбрасывании первых точек при расчете критерия S^2 его значение уменьшается на 2–4 порядка.

Компьютерное моделирование. На первом этапе оценки констант диссоциации с помощью программы ChemEqui подбираются значения $\lg \beta_{01n_j}$ ($n = \overline{1, N}$; $j = \overline{1, k \cdot m}$) для получения минимальной разности между экспериментальными и расчетными величинами pH (при pH-метрии). Для k титрований возможно нахождение $k \cdot m$ наборов констант и столько же значений R -факторов Гамильтона (6).

$$R_j = \sqrt{\frac{\sum_i^M (pH_i - pH_i^{\text{расч}})^2}{\sum_i^M (pH_i)^2}}. \quad (6)$$

Здесь $j = \overline{1, k \cdot m}$, m – количество использованных алгоритмов (градиентный, симплекс, Монте-Карло, генетический) или количество успешных расче-

тов, в которых была использована одна и та же модель равновесий, но входные данные изменялись различными способами для ускорения расчетов (например, изменялись последовательность расчета констант или количество одновременно рассчитываемых констант).

Средние значения констант находим по формуле (7).

$$\langle \lg \beta_{01n} \rangle = \frac{\sum_j^{k \cdot m} \lg \beta_{01n_j} R_j}{\sum_j^{k \cdot m} \frac{1}{R_j}}. \quad (7)$$

Ошибку определения констант диссоциации находим как стандартное отклонение по выборке из $k \cdot m$ значений i -й константы. Так были получены 15 наборов констант по трем проведенным экспериментам, из которых вычислены средние значения и стандартные отклонения, а также критерий S^2 для каждого опыта (табл. 3).

Из представленных данных видно, что константы, полученные методом графического интегрирования и компьютерного моделирования, сходятся

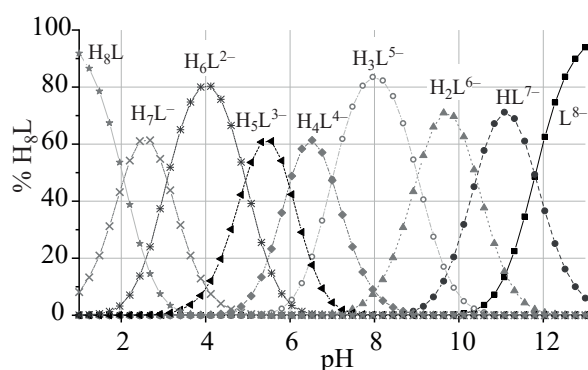


Рис. 4. Диаграмма распределения химических форм ОБЭФ, построенная с использованием смешанного набора констант диссоциации (25°C, c_L 1.4 ммоль/л, ионная сила 0.1 М. раствора NaClO_4).

только при pK_{a2} – pK_{a5} , а крайние значения кажутся сомнительными. Следует подчеркнуть, что крайние значения $\lg \beta_{01nj}$ ($n = \overline{1, N}$; $j = \overline{1, k \cdot m}$) (при $n = 1, 2$ и 8) недостоверны вследствие относительно низких концентраций образующихся депротонированных и полностью протонированной формы ОБЭФ. При подборе значений констант диссоциации по методу наименьших квадратов критерий S^2 уменьшается с возрастанием pK_{a6} и pK_{a7} и с уменьшением pK_{a8} , однако, с химической точки зрения, это не имеет смысла ввиду нарушения второго правила Полинга. При использовании «химически верных» первой и трех последних констант диссоциации, найденных графическим методом, а остальных – с помощью компьютерного моделирования, можно получить диаграмму распределения (рис. 4) с последовательностью депротонирования, которую можно интерпретировать следующим образом: малое количество LN_7^- по сравнению со смежными формами объясняется, вероятно, легкостью отрыва первых двух (наиболее удаленных друг от друга) протонов от молекулы оксацис(этиленнитрило)-тетра(метилфосфоновой кислоты) с последующим полным депротонированием фосфоновых групп и атомов азота [21].

Изучение комплексообразования скандия с ОБЭФ. Программы для моделирования равновесий реакций комплексообразования чувствительны к начальным приближениям констант, и при большом отклонении начальных приближений констант от «истинных» расчет не удается. Для поиска начального приближения можно

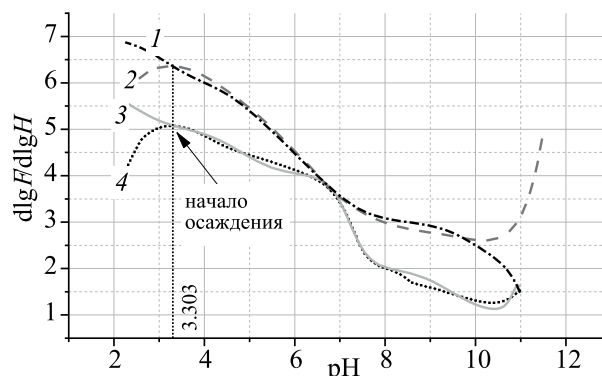


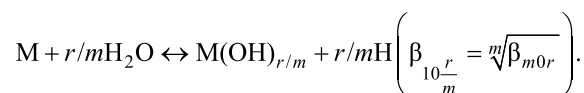
Рис. 5. Функции протонирования ОБЭФ: теоретическая (1) и экспериментальная (2) в отсутствие скандия; теоретическая (3) и экспериментальная (4) в присутствии 1.0 ммоль/л ScCl_3 .

воспользоваться методом наименьших квадратов относительно функции протонирования и ее теоретического аналога для данного набора экспериментальных точек. Для нахождения теоретической кривой функции протонирования, которая зависит от значений pH, констант устойчивости депротонированного комплекса β_{110} и комплексов с различной степенью протонирования β_{11p} ($p = \overline{1, P}$), протонирования лиганда β_{01n} ($n = \overline{1, N}$) и гидролиза металла β_{m0r} ($m = \overline{1, M}$, $r = \overline{1, R_m}$) обозначим следующим образом:

$$B_n = \sum_n n \beta_{01n} h^n; B'_n = \sum_n \beta_{01n} h^n \text{ для } nH + L \leftrightarrow H_nL, \quad (8, 8.1)$$

$$B_p = \sum_p p \beta_{11p} h^p; B'_p = \sum_p \beta_{11p} h^p \text{ для } pH + ML \leftrightarrow MLH_p. \quad (9, 9.1)$$

Гидролиз $mM + rH_2O \leftrightarrow M_m(OH)_r + rH$ с константой β_{m0r} представим в виде



Тогда:

$$B_r = \sum_m \sum_r \frac{r_m}{m} \sqrt[m]{\frac{\beta_{m0r}}{h^r}}; B'_r = \sum_m \sum_r \sqrt[m]{\frac{\beta_{m0r}}{h^r}}. \quad (10, 10.1)$$

Константы гидролиза скандия β_{m0r} взяты из работы [45]. Пусть h , OH , L и M – равновесные концентрации ионов водорода, гидроксид-ионов,

Таблица 4. Константы комплексообразования и протонирования комплекса Sc–ОБЭФ для различных наборов констант протонирования ОБЭФ (при ионной силе 0.1 М. раствора NaClO₄)

$\lg\beta_{11p}$	$pK_{a_i}^{\text{граф}}$	$pK_{a_i}^{\text{комп}}$	$pK_{a_i}^{\text{смеш}}$
$\lg\beta_{110}$	19.41 ± 0.75	20.25 ± 0.74	20.00 ± 0.41
$\lg\beta_{111}$	32.42 ± 0.15	32.40 ± 0.04	32.37 ± 0.11
$\lg\beta_{112}$	41.99 ± 0.01	41.93 ± 0.07	41.93 ± 0.07
$\lg\beta_{113}$	47.92 ± 0.14	48.03 ± 0.21	47.94 ± 0.08
$\lg\beta_{114}$	56.45 ± 0.11	56.41 ± 0.17	56.39 ± 0.17
$\lg\beta_{115}$	61.40 ± 0.36	61.40 ± 0.44	61.34 ± 0.42
$\lg\beta_{116}$	63.95 ± 0.70	63.99 ± 0.76	63.90 ± 0.76
$\sum_j \frac{1}{R_j}$	37.86	66.10	37.88

депротонированного лиганда и металла; c_H, c_{OH}, c_L – полные концентрации ионов водорода, гидроксид-ионов и лиганда. Тогда, выражая равновесную концентрацию металла через концентрацию связанных гидроксид-ионов в системе уравнений материального баланса, получаем (11).

$$\frac{c_H - h}{c_L} = \bar{n}^{\text{теор}} = \frac{B_n + \frac{c_{OH} - OH}{B_r} B_p}{1 + B'_n + \frac{c_{OH} - OH}{B_r} (\beta_{110} + B'_p)}. \quad (11)$$

Экспериментальная зависимость $\bar{n}^{\text{эксп}}$ строится по уравнению (3). На рис. 5 приведены зависимости функции протонирования оксацис(этиленнитрило)тетра(метиленфосфоновой кислоты) как в отсутствие, так и в присутствии 1.0 ммоль/л хлорида скандия.

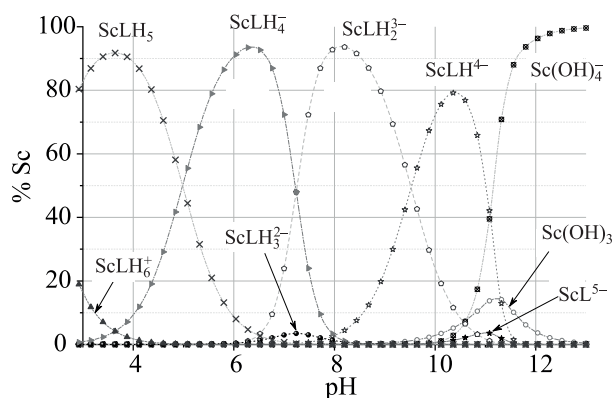


Рис. 6. Диаграмма распределения Sc–ОБЭФ в зависимости от pH ($c_{Sc} = c_L = 1.0$ ммоль/л, ионная сила 0.1 М. раствора NaClO₄, 25°C).

Для построения теоретических кривых и вычисления констант устойчивости комплексов с различной степенью протонирования использованы три набора полных констант протонирования лиганда (табл. 4), а именно: полученных методом графического интегрирования $\lg\beta_{01n}^{\text{граф}}$, компьютерного моделирования $\lg\beta_{01n}^{\text{комп}}$ и смешанный набор $\lg\beta_{01n}^{\text{смеш}}$, в котором первые три и последняя найдены графическим методом, а средние константы – с помощью ChemEqui.

Функции протонирования при pH ниже 3.0–3.3 недостоверны из-за выпадения осадка. По этой же причине критерии достоверности были рассчитаны для значений функций Бьеррума, начиная с pH, соответствующего выпадению осадка.

Найденные значения пересекаются в пределах стандартных отклонений, однако для набора констант, полученных через $\lg\beta_{01n}^{\text{комп}}$, характерна наибольшая сумма обратных R-факторов, что свидетельствует о наибольшей сходимости модели с экспериментальными данными. Разность $\lg\beta_{113} - \lg\beta_{112}$ существенно ниже $\lg\beta_{114} - \lg\beta_{113}$ (6.10 и 8.38 соответственно), что свидетельствует о недостоверности третьей константы, несмотря на низкую разность между экспериментальными и теоретическими значениями. При подборе этих констант с целью сохранения второго правила Полинга критерии S^2 и R возрастают в десятки раз, а теоретическая кривая $\bar{n}$ приобретает прямолинейный характер и пересекает экспериментальную в точке перегиба (pH ~7.25).

По константам $\lg\beta_{11p}$ ($\lg\beta_{01n}^{\text{комп}}$) построена диаграмма распределения химических форм скандия в зависимости от pH раствора (рис. 6). При pH 10 скандий подвергается гидролизу и при pH 11.5 более 80% процентов скандия находится в форме $\text{Sc}(\text{OH})_4^-$. Форма ScLH_3^{2-} образуется в незначительном количестве, что соответствует быстрому присоединению двух протонов к ScLH_2^- с понижением pH и скачку функции Бьеррума (рис. 5, pH 6.5–8.0).

Полученные константы комплексообразования согласуются с известными для комплексов с полиаминокислотами. Среди комплексов трехвалентных элементов наибольшие величины $\lg\beta_{110}$ наблюдаются для комплексов индия [46–49], а величины $\lg\beta_{110}$ комплексов скандия

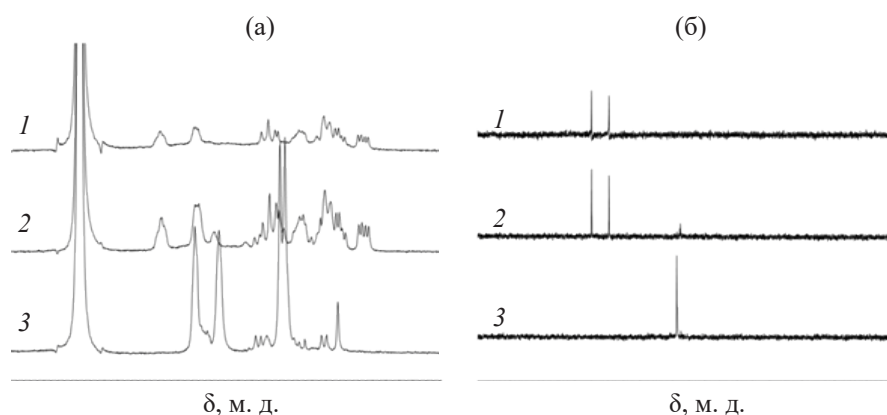


Рис. 7. Спектры ЯМР ^1H (а) и ^{31}P (б) образцов при pH 9: 1 – $c_{\text{Sc}}:c_{\text{L}} = 1:1$; 2 – $c_{\text{Sc}}:c_{\text{L}} = 1:2$; 3 – спектры лиганда, $c_{\text{L}} 10$ ммоль/л.

занимают промежуточное положение между соответствующими значениями для комплексов индия и лантаноидов. Для комплексов индия и самария с оксабис(этиленнитрило)тетра(метиленфосфоновой кислотой) $\lg\beta_{\text{ML}}$ составляет 25.8 и 19.9 соответственно [17], а для карбоксилатного аналога – оксабис(этиленнитрило)тетрауксусной кислоты $\lg\beta_{\text{InL}} = 25.5$, $\lg\beta_{\text{SmL}} = 18.1$ [48]. Значение $\lg\beta_{110}$ для Sc–ОБЭФ (20.25 ± 0.74) попадает в интервал, ожидаемый для данного комплекса.

Исследование координации ионов Sc^{3+} с оксабис(этиленнитрило)тетра(метиленфосфоновой кислотой) методом ЯМР. Спектры ЯМР ^1H ОБЭФ при pH 3, 5, 7 и 9 использованы в качестве спектров сравнения при изучении координации с ионами Sc^{3+} . При различных значениях pH наблюдаются незначительные изменения в шкале химического сдвига, вызванные, вероятно, смещением равновесия между формами ОБЭФ с различной степенью протонирования.

Для приготовления раствора оксабис(этиленнитрило)тетра(метиленфосфоновой кислоты) с концентрацией 10 ммоль/л навеску лиганда растворяли в D_2O , а для приготовления растворов Sc–ОБЭФ использовали ScCl_3 и ОБЭФ в мольном соотношении 1:1 или 1:2 с постоянной концентрацией по лиганду ($c 10$ ммоль/л). Уровень pH растворов регулировали добавлением NaOD. Использование комплексов с различным стехиометрическим соотношением Sc и ОБЭФ обусловлено тем, что при их подготовке в соотношении 1:1 наблюдали опалесценцию, которая усиливалась при понижении pH. В связи с этим концентрация скан-

дия была уменьшена в 2 раза, чтобы по возможности нивелировать этот эффект. Однако и в этих условиях наблюдалась опалесценция растворов. Так как в исходных растворах ScCl_3 и ОБЭФ такой эффект не наблюдался, можно предположить, что в осадок в данном случае выпадает комплекс Sc–ОБЭФ.

При pH 9 в спектрах ЯМР ^1H комплекса (рис. 7а) наблюдается увеличение количества сигналов, что свидетельствует о потере молекулой симметрии, и две ее ранее симметричные части становятся магнитно-неэквивалентными (соотношение $c_{\text{Sc}}:c_{\text{L}}$ не влияет на строение комплекса). В спектрах ЯМР ^{31}P (рис. 7б) появляются два сигнала равной интенсивности, смещенные в слабое поле по сравнению со спектром оксабис(этиленнитрило)тетра(метиленфосфоновой кислоты) на 13.15 и 10.47 м. д., что соответствует переносу электронной плотности с атомов фосфора на координированный ион скандия. В спектре образца с соотношением $c_{\text{Sc}}:c_{\text{L}} = 1:2$ виден небольшой по интенсивности сигнал, соответствующий свободному лиганду.

При pH < 7 образуется осадок, и при уменьшении pH усиливается опалесценция растворов из-за образования коллоида. При уменьшении концентрации лиганда опалесценция исчезает, однако для исследования образцов методом ЯМР минимально необходимая концентрация 10 ммоль/л. Поэтому спектры ЯМР надосадочных растворов при pH 7, 5, 3 не отличаются от спектров ОБЭФ.

В спектрах ЯМР комплексов индия [21] с оксабис(этиленнитрило)тетра(метиленфосфоновой

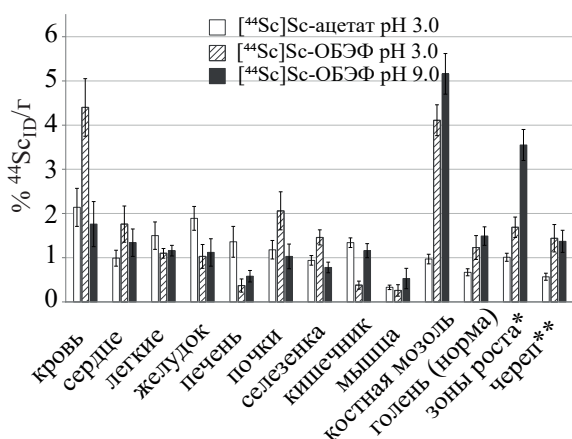


Рис. 8. Результаты биораспределения препаратов скандия-44 через 2 ч после внутривенного ВВЕДЕНИЯ (*эпифизы бедренной кости, **черепная коробка без нижней челюсти).

кислотой), как и в комплексах скандия, атомы фосфора магнитно-неэквивалентны, в то время как в комплексе самария [50] фосфоновые группы вносят одинаковый вклад в комплексообразование. Можно предположить, что в растворе комплекса Sc–ОБЭФ существует смесь нескольких форм комплекса, различающихся степенью протонирования и характером взаимодействия металла с атомами азота и кислорода. Низкое (по сравнению с комплексом In–ОБЭФ) значение $\lg\beta_{110}$ может свидетельствовать о существенном влиянии электронной структуры ионов при их близких ионных радиусах (0.75 и 0.80 Å у Sc^{3+} и In^{3+} соответственно).

Связывание ^{44}Sc с оксabis(этиленнитрило)тетра(метиленфосфоновой кислотой). Одной из основных характеристик любого радиофармпрепарата является радиохимическая чистота, которая определяется как процентное отношение активности радионуклида в форме комплекса к активности радионуклида в препарате. Если дополнительная очистка реакционной смеси не проводится, радиохимическая чистота равна величине радиохимического выхода реакции комплексообразования. Для оценки радиохимической чистоты препаратов со скандием-44 использовали метод тонкослойной хроматографии. В ходе подбора хроматографической системы для анализа смесей ^{44}Sc с ОБЭФ было обнаружено, что в системе А наблюдаемая хроматографическая картина зависит от pH об-

разца. При $\text{pH} < 9$ хроматограммы ^{44}Sc –ацетат не отличаются от хроматограмм смеси ^{44}Sc с ОБЭФ (R_f несвязанного скандия и комплекса ^{44}Sc –ОБЭФ равны 0.9–1.0). При pH 9 наблюдается разделение химических форм ^{44}Sc , а именно: несвязанный скандий-44 движется с фронтом растворителя, а комплекс остается на старте хроматограммы.

Эффективное разделение несвязанного ^{44}Sc и комплекса ^{44}Sc –ОБЭФ в образцах с pH 3–9 также наблюдается в системе Б (R_f 0.9–0.1 и 0 для комплекса ^{44}Sc –ОБЭФ и несвязанного скандия-44 соответственно). Причем вид хроматограмм в системе Б не изменяется в исследованном диапазоне pH. Система Б применяется для анализа радиохимической чистоты препарата самария – ^{153}Sm Оксабифора [22] и с несколько иным соотношением растворителей (H_2O –EtOH–Py, 4:2:1) используется для анализа радиохимической чистоты препаратов самария-153 с ЭДТФ [12, 51–55].

Таким образом, ^{44}Sc связывается с оксabis(этиленнитрило)тетра(метиленфосфоновой кислотой) как при pH 3, так и pH 9, однако хроматографическое поведение продуктов реакции различается. Как было отмечено выше, при pH 9 растворы являются истинными, в то время как при pH 3 наблюдается выпадение осадка. Такое различие в поведении продуктов взаимодействия ^{44}Sc с оксabis(этиленнитрило)тетра(метиленфосфоновой кислотой) может привести к различному биораспределению, поэтому для дальнейших исследований были выбраны именно эти образцы.

Биораспределение. Исследование потенциальной пригодности комплекса ^{44}Sc –ОБЭФ в качестве основы для остеотропного радиофармацевтического препарата предполагает изучение биораспределения препарата в организмах лабораторных животных. В качестве модели патологии был выбран закрытый перелом в стадии активного формирования костной мозоли. Для исследования биораспределения ^{44}Sc –ОБЭФ были приготовлены образцы с pH 3 и 9 (радиохимическая чистота > 95%). В качестве образца сравнения использовали исходный раствор ^{44}Sc в ацетате аммония (^{44}Sc –ацетат) с pH 3, который вводили животным контрольной группы.

Таблица 5. Коэффициенты дифференциального накопления комплексов $[^{44}\text{Sc}]\text{Sc}$ –ОБЭФ

Орган	$[^{44}\text{Sc}]\text{Sc}$ –ОБЭФ, pH 3	$[^{44}\text{Sc}]\text{Sc}$ –ОБЭФ, pH 9
Перелом/интактная кость	3.3	3.5
Перелом/кровь	0.9	2.9

На рис. 8 представлены результаты биораспределения $[^{44}\text{Sc}]\text{Sc}$ –ОБЭФ, полученные методом прямой радиометрии, через 120 мин после введения. Накопление обоих образцов в очаге патологии в 3.3–3.5 раза выше, чем в интактной кости: 5.16 ± 0.26 %/г (очаг) против 1.49 ± 0.22 %/г (норма) и 4.11 ± 0.18 %/г (очаг) против 1.23 ± 0.28 %/г (норма) для $[^{44}\text{Sc}]\text{Sc}$ –ОБЭФ при pH 9 и pH 3 соответственно. Накопление несвязанного с ОБЭФ скандия-44 в очаге костной мозоли гораздо ниже (0.97 ± 0.16 %/г) и сопоставимо с накоплением в интактной кости (0.67 ± 0.18 %/г). Значительное отличие профилей биораспределения несвязанного скандия-44 и образцов $[^{44}\text{Sc}]\text{Sc}$ –ОБЭФ позволяет говорить об определенной стабильности последних *in vivo*.

При сопоставимом уровне накопления в очаге костной патологии, образцы $[^{44}\text{Sc}]\text{Sc}$ –ОБЭФ с pH 3 и 9 показали существенное различие уровней накопления в крови. Через 120 мин после введения накопление в крови $[^{44}\text{Sc}]\text{Sc}$ –ОБЭФ (pH 3) составило 4.40 ± 0.65 %/г, тогда как для $[^{44}\text{Sc}]\text{Sc}$ –ОБЭФ (pH 9) – 1.76 ± 0.51 %/г. Коэффициент дифференциального накопления очаг/кровь для $[^{44}\text{Sc}]\text{Sc}$ –ОБЭФ (pH 9) составил ~2.9 (что можно считать удовлетворительным значением), а для $[^{44}\text{Sc}]\text{Sc}$ –ОБЭФ (pH 3) – лишь ~0.9. Поскольку накопление в крови несвязанного скандия-44 в ~2 раза ниже (2.14 ± 0.65 %/г), с учетом различного поведения образцов Sc–ОБЭФ при различных pH, видимо, из-за изменения заряда молекулы, растворимости и липофильности комплексы $[^{44}\text{Sc}]\text{Sc}$ –ОБЭФ при pH 3 проявляют более высокое связывание с белками плазмы крови. Для достоверного объяснения данного различия между образцами $[^{44}\text{Sc}]\text{Sc}$ –ОБЭФ с pH 3 и 9 необходимы более детальные исследования. Величины коэффициентов дифференциального накопления (табл. 5) позволяют говорить о возможности эффективной визуализации очагов поражений скелета методом ПЭТ при использовании комплекса $[^{44}\text{Sc}]\text{Sc}$ –ОБЭФ с pH 9.

Важно отметить, что полученные в данной работе результаты позволяют сделать первичную оценку пригодности комплекса $[^{44}\text{Sc}]\text{Sc}$ –ОБЭФ в качестве остеотропного радиофармпрепарата для ПЭТ-диагностики.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Использованные в работе реактивы относятся к классу фармацевтических и особо чистых (Sigma-Aldrich, Panreac). Титан-44 в форме $^{44}\text{TiCl}_4$ в 4 М. растворе HCl приобретен у ЗАО «Циклотрон» (Обнинск, Россия), оксabis(этиленнитрило)тетра(метилфосфоновая кислота) (ОБЭФ) – у ООО «Диамед». Твердофазный экстрагент TEVA был любезно предоставлен доктором С. Хаппелем (TrisKem International).

Растворы ^{44}Sc получали с помощью лабораторной модели генератора $^{44}\text{Ti}/^{44}\text{Sc}$. Генератор (1.5 МБк ^{44}Ti) изготовлен по концепции [56] с одним усовершенствованием: для удержания ^{44}Ti вместо анионообменной смолы Dowex 1×8 использован твердофазный экстрагент TEVA, также проявляющий анионообменные свойства. ^{44}Sc из генератора элюировали 0.1 М. раствором щавелевой кислоты в 0.2 М. соляной кислоте (количество элюента 1 мл). Выход скандия-44 85–90%. Прорыв титана-44 в элюат не превышал 1.0×10^{-5} % (определяли с помощью гамма-спектрометра с полупроводниковым гамма-детектором из сверхчистого германия GR3818 (Canberra Ind., США). Для удаления щавелевой кислоты элюат упаривали досуха, затем добавляли 1 мл 30%-ного раствора перекиси водорода и снова упаривали досуха [57]. ^{44}Sc растворяли в 250 мкл 1.0 М. соляной кислоты, затем добавляли 800 мкл 0.5 М. раствора ацетата аммония. Полученный раствор ^{44}Sc (pH 3.0–3.5) использовали для дальнейших исследований.

Определение радиохимической чистоты. Для исследования связывания ^{44}Sc с ОБЭФ и его хроматографического поведения к раствору скандия-44 добавляли раствор ОБЭФ ($c = 50$ ммоль/л), необходимый уровень pH достигали, добавляя растворы NaOH и HCl (конечная концентрация

ОБЭФ 5 ммоль/л). Полученные образцы инкубировали 15 мин, перемешивая при 25°C. Контрольные образцы ($[^{44}\text{Sc}]\text{Sc}$ -ацетат) готовили по той же методике, но без добавления ОБЭФ. Распределение химических форм скандия-44 в полученных образцах анализировали методом ТСХ с последующими автордиографическим исследованием и радиометрическим детектированием. Для анализа были выбраны системы А и В. В системе А неподвижная фаза – полоски стекловолкна, импрегнированного силикагелем ITLC-SG (Aligent Technologies, Inc., США), элюент – 0.1 М. буферный раствор натрия цитрата (рН 4.0); в системе В неподвижная фаза – хроматографическая бумага Ватман №2, элюент – смесь H_2O – EtOH – Py , 4:1:2. Автордиографическое исследование проводили на приборе Cyclone Plus Storage Phosphor System (PerkinElmer, США), результаты обрабатывали с помощью программного обеспечения OptiQuant. Радиометрическое детектирование хроматографических полосок проводили на сканере для тонкослойной радиохроматографии miniGita Star (Raytest Isotopenmeßgerate GmbH, Германия).

Потенциометрическое титрование. Для оценки констант диссоциации оксabis(этиленнитрило)-тетра(метиленфосфоновой кислоты) из навесок ОБЭФ готовили растворы с концентрациями 1.4–14 ммоль/л в 0.1 М. растворе NaClO_4 , которые затем титровали раствором 0.1 М. NaOH .

Для оценки констант устойчивости комплекса со скандием проведено обратное титрование раствора оксabis(этиленнитрило)тетра(метиленфосфоновой кислоты) и смеси растворов ОБЭФ и скандия хлорида в диапазоне рН 11.5–2.3 0.1 М. раствором HClO_4 . Для этого из навески ОБЭФ готовили 50 мМ. раствор натриевой соли (ОБЭФ– NaOH , 1:8), 1 мл полученного раствора помещали в 48 мл 0.1 М. раствора NaClO_4 , затем к этому раствору добавляли 1 мл 50 мМ. раствора ScCl_3 .

Титрование проводили в термостатируемой ячейке при 25°C в инертной атмосфере. Измерения рН проводили на приборе Sartorius PP-20-P11-рНметр/кондуктометр профессиональный, который перед каждой серией измерений калибровали по четырем стандартным буферным растворам (калия тетраоксалат, 50 ммоль/кг, рН 1.68; калия гидрофталат, 50 ммоль/кг, рН 4.01; на-

трия гидрофосфат, 27.5 ммоль/кг, калия дигидрофосфат, 20 ммоль/кг, рН 7.00; натрия тетраборат, 10 ммоль/кг, рН 9.18).

Спектры ЯМР на ядрах ^1H и ^{31}P зарегистрированы на спектрометре Bruker Avance 300 (300.13 МГц). Химические сдвиги в спектрах ЯМР ^1H определяли относительно остаточного сигнала растворителя D_2O , а в спектрах ЯМР ^{31}P по внешнему стандарту (85%-ная H_3PO_4 водный раствор).

Биораспределение. Исследование распределения меченых соединений *in vivo* выполнено на лабораторных мышах линии BALB/c. Животные получены из питомника КролИнфо. Эксперименты проводили с соблюдением норм и правил обращения с позвоночными животными, предназначенными для научных исследований [58].

Для создания очагов патологии животных наркотизировали путем внутривентрального введения раствора хлоралгидрата в физиологическом растворе из расчета 400 мг на 1 кг массы тела. После наркотизации без разреза мягких тканей производили внешнее воздействие на голень мыши (перпендикулярно оси кости до перелома). Формирование костной мозоли происходило без внешней фиксации. В течение последующих 10 дней формировалась костная мозоль, которая служила моделью метаболического поражения костной ткани.

Препараты $[^{44}\text{Sc}]\text{Sc}$ –ОБЭФ и $[^{44}\text{Sc}]\text{Sc}$ –ацетат вводили животным через хвостовую вену в объеме 0.1 мл (~150 кБк на животное, 3 животных на препарат). Через 120 мин после введения препарата животных умерщвляли методом частичной декапитации (под наркозом), после чего отбирали пробы крови, а также извлекали органы и ткани для исследования. Отобранные органы и ткани промывали физиологическим раствором, взвешивали и проводили прямую радиометрию с использованием автоматического γ -счетчика Wizard 2480 (PerkinElmer, США). Накопление активности выражали в процентах от активности введенной дозы (A_{ID}), отнесенных к массе органа/ткани (% $A_{\text{ID}}/\text{г}$).

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена при частичной финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (проект № 19-03-00262).

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Zheng Y., Zhou H., Dunstan C.R., Sutherland R.L., Seibel M.J. // J. Bone Oncol. 2013. Vol. 2. N 1. P. 47. doi 10.1016/J.JBO.2012.11.002
2. Wood S., Salawu A., Kroening H., D'Oronzo S., Brown J. In: Encyclopedia of Endocrine Diseases. Elsevier, 2019. Vol. 4. P. 310. doi 10.1016/B978-0-12-801238-3.64945-0
3. Gdowski A.S., Ranjan A., Vishwanatha J.K. // J. Exp. Clin. Cancer Res. 2017. Vol. 36. N 1. P. 1. doi 10.1186/s13046-017-0578-1
4. Macedo F., Ladeira K., Pinho F., Saraiva N., Bonito N., Pinto L., Gonçalves F. // Oncol. Rev. 2017. Vol. 11. N 1. P. 321. doi 10.4081/oncol.2017.321
5. Hensel J., Thalmann G.N. // Urology. 2016. Vol. 92. P. 6. doi 10.1016/j.urol.2015.12.039
6. Rheinsteinst P.H., Akbari B. // Am. Fam. Physician. 1998. Vol. 57. N 11. P. 2865.
7. Kim E.E. // J. Nucl. Med. 2008. Vol. 49. N 6. P. 1028. doi 10.2967/jnumed.108.050393
8. Кодина Г.Е., Кулаков В.Н., Шейно И.Н. // Радиационная медицина. 2014. Т. 10. № 4. С. 849.
9. Mishiroy K., Hanaoka H., Yamaguchi A., Ogawa K. // Coord. Chem. Rev. 2019. Vol. 383. P. 104. doi 10.1016/j.ccr.2018.12.005
10. Amoroso A.J., Fallis I.A., Pope S.J.A. // Coord. Chem. Rev. 2017. Vol. 340. P. 198. doi 10.1016/j.ccr.2017.01.010
11. Lange R., ter Heine R., Knapp R. (FF), de Klerk J.M.H., Bloemendal H.J., Hendrikse N.H. // Bone. 2016. Vol. 91. P. 159. doi 10.1016/j.bone.2016.08.002
12. Sohaib M., Ahmad M., Jehangir M., Perveen A. // Cancer Biother. Radiopharm. 2011. Vol. 26. N 2. P. 159. doi 10.1089/cbr.2010.0846
13. Chakraborty S., Das T., Unni P.R., Sarma H.D., Samuel G., Banerjee S., Venkatesh M., Ramamoorthy N., Pillai M.R.A. // Nucl. Med. Commun. 2002. Vol. 23. N 1. P. 67. doi 10.1097/00006231-200201000-00011
14. Chakraborty S., Balogh L., Das T., Polyák A., Andócs G., Máthé D., Király R., Thuróczy J., Chaudhari P., Jánoki G., Jánoki G., Banerjee S., Pillai M.R.A. // Curr. Radiopharm. 2015. Vol. 9. N 1. P. 64. doi 10.2174/1874471008666150312164255
15. Sepini L., Jansen D., Jarvis N., Zeevaart J.R. // Polyhedron. 2016. Vol. 106. P. 101. doi 10.1016/j.poly.2015.12.044
16. Kálmán F.K., Király R., Brücher E. // Eur. J. Inorg. Chem. 2008. Vol. 2008. N 30. P. 4719. doi 10.1002/ejic.200800582
17. Кодина Г.Е., Малышева А.О., Клементьева О.Е. // Изв. АН. Сер. хим. 2016. № 2. С. 350; Kodina G.E., Malysheva A.O., Klement'eva O.E. // Russ. Chem. Bull. 2016. Vol. 65. N 2. P. 350. doi 10.1007/s11172-016-1308-0
18. Harris W.R., Yang B., Abdollahi S., Hamada Y. // J. Inorg. Biochem. 1999. Vol. 76. N 3–4. P. 231. doi 10.1016/S0162-0134(99)00150-6
19. Harris W.R., Chen Y., Wein K. // Inorg. Chem. 1994. Vol. 33. N 22. P. 4991. doi 10.1021/ic00100a024
20. Li H., Sadler P.J., Sun H. // Eur. J. Biochem. 1996. Vol. 242. N 2. P. 387. doi 10.1111/j.1432-1033.1996.0387г.х
21. Коневская Н.Д., Климова Т.П., Лазукова Л.Б., Бабушкина Т.А., Кодина Г.Е., Медведева Е.И., Рудомин М.В., Чурилина Н.В. // Коорд. хим. 1985. Т. 11. № 11. С. 1509.
22. Кодина Г.Е., Громова Н.П., Тророва И.Н., Инкин А.А., Дроздовский Б.Я., Крылов В.В. Пат. 2162714 (2006). РФ
23. Каталог радиофармацевтических препаратов. <http://karpovipsc.ru/index.php/katalogrpf> 16.04.2020
24. Солодянникова О.И., Даниленко В.В., Сукач Г.Г., Саган Д.Л., Трацевский В.В. // Укр. радіол. ж. 2014. Т. 22. № 3. С. 109.
25. Цыб А.Ф., Крылов В.В., Дроздовский Б.Я., Карякин О.Б., Бирюков В.А., Медведев В.Н., Смирнова И.А., Воробьева С.Л. // Сиб. онкол. ж. 2006. Т. 3. № 19. С. 8.
26. Крылов В.В., Дроздовский Б.Я., Смирнова И.А. // Медицинские науки. Клиническая медицина. 2007. Т. 2. С. 13.
27. Цыб А.Ф., Дроздовский Б.Я., Крылов В.В., Пекишина Т.В. // Научно-практическая ревматология. 2000. № 2. С. 79.
28. Распулова Н.В., Арыбжанов Д.Т., Любшин В.И., Каррэр Р., Бартл А., Шимон В., Крылов В.В., Ходжибеков М.Х. // Креативная хирургия и онкология. 2014. № 1–2. С. 32. doi 10.24060/2076-3093-2014-0-1-2-32-38
29. Елишев В.Г., Синельников М.М. // Акад. ж. западной Сибири. 2016. Т. 12. № 4. С. 46.
30. Coenen H.H., Ermert J. // Nucl. Med. Biol. 2020. doi 10.1016/j.nucmedbio.2020.07.003.
31. LnHB. Nuclear data. <http://www.lnhb.fr/nuclear-data/nuclear-data-table/> 23.10.2020.
32. Carzaniga T.S., Braccini S. // Appl. Radiat. Isot. 2019. Vol. 143. P. 18. doi 10.1016/j.apradiso.2018.10.015
33. Huclier-Markai S., Alliot C., Kerdjoudj R., Mougin-Degraef M., Chouin N., Haddad F. // Cancer Biother. Radiopharm. 2018. Vol. 33. N 8. P. 316. doi 10.1089/cbr.2018.2485

34. Sitarz M., Szkliniarz K., Jastrzębski J., Choiński J., Guertin A., Haddad F., Jakubowski A., Kapinos K., Kisieliński M., Majkowska A., Nigron E., Rostampour M., Stolarz A., Trzecińska A., Walczak R., Wojtkowska J., Zipper W., Bilewicz A. // *Appl. Radiat. Isot.* 2018. Vol. 142. P. 104. doi 10.1016/j.apradiso.2018.09.025
35. Filosofov D. V., Loktionova N.S., Rösch F. // *Radiochim. Acta.* 2010. Vol. 98. N 3. P. 149. doi 10.1524/ract.2010.1701
36. Radchenko V., Meyer C.A.L., Engle J.W., Naranjo C.M., Unc G.A., Mastren T., Brugh M., Birnbaum E.R., John K.D., Nortier F.M., Fassbender M.E. // *J. Chromatogr. A.* 2016. Vol. 1477. P. 39. doi 10.1016/j.chroma.2016.11.047
37. Kostelnik T.I., Orvig C.: review-article // *Chem. Rev. Am. Chem. Soc.* 2019. Vol. 119. N 2. P. 902. doi 10.1021/acs.chemrev.8b00294
38. Mikolajczak R., van der Meulen N.P., Lapi S.E. // *J. Label. Compd. Radiopharm.* 2019. Vol. 62. N 10. P. 615. doi 10.1002/jlcr.3770
39. Левин В.И., Яковлев В.Г., Кодина Г.Е., Медведева Е.И., Смолин М.Д. // *ЖНХ.* 1981. Т. 26. № 5. С. 1180.
40. Тихонова Л.И. // *ЖНХ.* 1969. Т. 14. № 9. С. 2368.
41. Solov'ev V.P. The CHEMEQUI program for computations of equilibrium constants and related quantities from experimental results of UV-Vis, IR and NMR spectroscopy, calorimetry, potentiometry and conductometry. <http://vpsolovev.ru/programs/chemequi/> 20.07.2020.
42. Solov'ev V.P., Tsivadze A.Y. // *Prot. Met. Phys. Chem. Surfaces.* 2015. Vol. 51. N 1. P. 1. doi 10.1134/S2070205115010153
43. Бек М. Химия равновесий реакций комплексообразования. М.: Мир, 1973. 360 с.
44. Россотти Ф., Россотти Х. Определение констант устойчивости и других констант равновесия в растворах. М.: Мир, 1965. 564 с.
45. Ekberg C., Brown P.L. *Hydrolysis of Metal Ions.* Weinheim: Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, 2016.
46. Smith R.M., Martell A.E. // *Sci. Total Environ.* 1987. Vol. 64. N 1–2. P. 125. doi 10.1016/0048-9697(87)90127-6
47. Harris W.R., Martell A.E. // *Inorg. Chem.* 1976. Vol. 15. N 3. P. 713. doi 10.1021/ic50157a044
48. Tuck D.G. // *Pure Appl. Chem.* 1983. Vol. 55. N 9. P. 1477. doi 10.1351/pac198355091477
49. Anderegg G. *Critical Survey of Stability Constants of EDTA Complexes.* Oxford: Pergamon Press, 1977. P. 1. doi 10.1016/B978-0-08-022009-3.50004-0
50. Цебрикова Г.С., Баулин В.Е., Калашникова И.П., Рагулин В.В., Завельский В.О., Кодина Г.Е., Цивадзе А.Ю. // *ЖОХ.* 2016. Т. 86. Вып. 3. С. 499; Tsebrikova G.S., Baulin V.E., Kalashnikova I.P., Ragulin V.V., Zavel'skii V.O., Kodina G.E., Tsivadze A.Yu. // *Russ. J. Gen. Chem.* 2016. Vol. 86. N 3. P. 639. doi 10.1134/S107036321603021X
51. 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
52. 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
53. 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
54. 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
55. Majali M.A., Mathakar A.R., Shimpi H.H. // *J. Radioanal. Nucl. Chem.* 1999. Vol. 240. N 3. P. 845. doi 10.1007/BF02349861
56. Greene M.W., Hillman M. // *Int. J. Appl. Radiat. Isot.* 1967. Vol. 18. N 7. P. 540. doi 10.1016/0020-708X(67)90121-4
57. Walter R.I. // *J. Inorg. Nucl. Chem.* 1958. Vol. 6. N 1. P. 58. doi 10.1016/0022-1902(58)80100-1
58. Palisaitis D., Love M., Zimmerman R., Radhakrishnan S., Welsh R., Saw J., Renner S., Kells C., Schampaert E. // *Can. J. Cardiol.* 2011. Vol. 27. N 6. P. 865. doi 10.1016/j.cjca.2011.06.009

Complexation of Scandium with Oxabis(ethylenitrilo)tetramethylenephosphonic Acid and Applicability of Its ^{44}Sc -Labelled Analogue as Bone-Seeking Agent

Yu. A. Mitrofanov^a, A. A. Larenkov^{a,b,*}, and G. E. Kodina^a

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

^b Lomonosov Moscow State University, Moscow, 119991 Russia

*e-mail: anton.larenkov@gmail.com

Received November 12, 2020; revised November 12, 2020; accepted November 22, 2020

The regularities of complexation of scandium with oxabis(ethylenitrilo)tetramethylenephosphonic acid (OBEP), which is actively used today in clinical practice for the synthesis of bone-seeking radiopharmaceuticals, were studied using potentiometric titration and NMR spectroscopy. The stability constant of the complex ($\lg \beta_{110} = 20.25 \pm 0.74$, 0.1 M NaClO_4 , 25°C) and the pH range of effective binding of scandium to OBEP (from 3 to 9) are comparable to those of similar lanthanide complexes. The possibility of effective synthesis of ^{44}Sc –OBEP complexes without an isotopic carrier with radiochemical purity of at least 98% is shown. Preliminary evaluation of the applicability of ^{44}Sc –OBEP complex as a bone-seeking radiopharmaceutical for PET-visualization of metabolic skeletal lesions was performed. The accumulation of ^{44}Sc –OBEP in the bone lesion is 3.0–3.5 times higher than that of intact bone.

Keywords: scandium-44, PET, ^{44}Sc –OBEP, bone-seeking radiopharmaceuticals, polyphosphonic acids, Oxabifore, complexation