

(19)



**Евразийское  
патентное  
ведомство**

(11) **040690**(13) **B1**(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

(45) Дата публикации и выдачи патента  
**2022.07.18**

(21) Номер заявки  
**201892668**

(22) Дата подачи заявки  
**2017.06.21**

(51) Int. Cl. **C07F 13/00** (2006.01)  
**A61K 35/04** (2006.01)  
**A61K 51/04** (2006.01)  
**A61K 103/10** (2006.01)

(54) **<sup>99m</sup>Tc-EDDA/HYNIC-iPSMA В КАЧЕСТВЕ РАДИОФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО  
ПРЕПАРАТА ДЛЯ ОБНАРУЖЕНИЯ СВЕРХЭКСПРЕССИИ  
ПРОСТАТСПЕЦИФИЧЕСКОГО МЕМБРАННОГО АНТИГЕНА**

(31) **MX/a/2016/008466**

(32) **2016.06.24**

(33) **MX**

(43) **2019.10.31**

(86) **PCT/MX2017/000068**

(87) **WO 2017/222362 2017.12.28**

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:

**ИНСТИТУТО НАЦИОНАЛЬ ДЭ  
ИНВЕСТИГАСЬОНЕС НУКЛЕАРЕС  
(MX)**

(72) Изобретатель:

**Ферро Флорес Гуйллермина, Окампо  
Гарстиа Бланка Эли, Санос Куэвас  
Клара Летиция, Луна Гутьерраз  
Мириа Алехандра, Азорин Вега  
Эрика Патрисиа, Хименез Мансилла  
Нэллели Патрисиа (MX)**

(74) Представитель:

**Угрюмов В.М. (RU)**

(56) **WO-A2-2009002529**

**MX-A-2010003830**

HILLIER S.M. et al., <sup>99m</sup>Tc-labeled small-molecule inhibitors of prostate-specific membrane antigen for molecular imaging of prostate cancer. *Journal of Nuclear Medicine*, 08/2013, Vol. 54, № 8, pages 1369-1371

(57) Изобретение относится к новому радиофармацевтическому препарату, который ингибирует простатспецифический мембранный антиген (iPSMA), содержащий гидразиноникотинамид (HYNIC) в качестве химической группы, крайне важной для повышения липофильности молекулы для связывания с гидрофобными сайтами PSMA, в сочетании с обычным применением HYNIC в качестве хелатирующего агента для радиоактивного металла <sup>99m</sup>Tc в случае, когда для заполнения координационной сферы этого радиоактивного металла используется этилендиаминдиуксусная кислота (EDDA). Новый радиофармацевтический препарат <sup>99m</sup>Tc-EDDA/HYNIC-iPSMA обнаруживает с высокой аффинностью in vivo белок PSMA, сверхэкспрессируемый в раковых клетках предстательной железы при использовании метода молекулярной диагностики СПЕКТ в медицинской радиологии. Цель данного изобретения заключается в обеспечении нового специфического радиофармацевтического препарата (радиофармацевтического препарата для молекулярных мишеней) для метода СПЕКТ с высокой чувствительностью для обнаружения опухолей со сверхэкспрессией PSMA.

**B1****040690****040690****B1**

### Область техники, к которой относится изобретение

Настоящее изобретение относится к новому радиофармацевтическому препарату, который представляет собой ингибитор простатспецифического мембранного антигена (iPSMA), содержащий гидразиноникотинамид (HYNIC) в качестве химической группы, крайне важной для повышения липофильности молекулы для связывания с гидрофобными сайтами PSMA, в сочетании с обычным применением HYNIC в качестве хелатирующего агента для радиоактивного металла  $^{99m}\text{Tc}$  в случае, когда для заполнения координационной сферы этого радиоактивного металла используется этилендиаминдиуксусная кислота (EDDA). В медицинской радиологии методами молекулярной визуализации СPECT (ОФЭКТ, одnofотонной эмиссионной компьютерной томографии) новый радиофармацевтический препарат  $^{99m}\text{Tc}$ -EDDA/HYNIC-iPSMA обнаруживает с высокой аффинностью *in vivo* белок PSMA, сверхэкспрессируемый в раковых клетках предстательной железы.

### Сведения о предшествующем уровне техники

Рак предстательной железы (простаты) (PCa) является вторым по распространённости в мире раковым заболеванием у мужчин [Jemal A. et al. Cancer statistics, 2010. CA Cancer J. Clin. 2010, 60: 277-300]. У пациентов с локализованным PCa пятилетняя выживаемость при наличии рака приближается к 100%; однако у пациентов с метастазами пятилетняя выживаемость составляет 31% [Wei Q. et al. Global analysis of differentially expressed genes in androgen-independent prostate cancer. Prostate Cancer Prostatic Dis. 2007, 10: 167-174]. Почти все пациенты с метастазами сначала хорошо реагируют на антиандрогенную терапию. Однако основной причиной смерти пациентов с PCa является прогрессирование заболевания до андрогеннезависимого состояния.

Фермент глутамат карбоксипептидаза II, также известный как простатспецифический мембранный антиген (PSMA), экспрессируется в эпителиальных клетках предстательной железы и сверхэкспрессируется в высокой степени в 95% случаев рака простаты на поздней стадии. Уровни экспрессии PSMA напрямую коррелируют с андрогенной независимостью, метастазированием и прогрессированием PCa [Santoni M. et al. Targeting prostate-specific membrane antigen for personalized therapies in prostate cancer: morphologic and molecular backgrounds and future promises. J. Biol. Regul. Homeost. Agents. 2014, 28: 555-563]. Поэтому PSMA является подходящей молекулярной мишенью для обнаружения метастатического рака простаты посредством визуализации и лучевой терапии с использованием специфических радиофармацевтических препаратов.

Ген PSMA включает 19 экзонов, которые содержат ~60 т.п.н. геномной ДНК. Этот ген кодирует трансмембранный белок типа II с коротким цитоплазматическим фрагментом (19 аминокислот), гидрофобным трансмембранным доменом (24 аминокислоты) и большим внеклеточным доменом (707 аминокислот). PSMA содержит Zn в активном центре фермента, поэтому в качестве эффективного ингибитора его активности была предложена последовательность Glu-NH-CO-NH-Lys ( $\beta$ -нафтиламин) = Glu-Мочевина-Lys(NaI) [Benesová, M. et al. Preclinical evaluation of a tailor-made DOTA-conjugated PSMA inhibitor with optimized linker moiety for imaging and endoradiotherapy of prostate cancer. J. Nucl. Med., 58, 2015: 914-920]. В конкретной химической реакции происходит электростатическое взаимодействие 3 карбоксильных групп фрагмента Glu-мочевина-Lys с пептидными боковыми цепями в активном центре PSMA, атом кислорода мочевины образует координационную связь с атомом цинка, а ароматическая структура в NaI в результате взаимодействия связывается с гидрофобным активным сайтом фермента. При проведении недавних клинических исследований применение двух различных производных iPSMA, меченных с помощью Lu-177, показало значительное снижение уровней простатспецифического антигена (PSA) у 70-80% больных PCa при отсутствии серьёзных побочных эффектов, заметно повысив выживаемость пациентов [Ahmadzadehfar H. et al. Early side-effects and first results of radioligand therapy with  $^{177}\text{Lu}$ -DKFZ-617 PSMA of castrate-resistant metastatic prostate cancer: a two-centre study. EJNMMI Res. 2015, 5:36 doi: 10.1186/s13550-015-0114-2; Kratochwil C. et al. [ $^{177}\text{Lu}$ ]Lutetium-labelled PSMA ligand-induced remission in a patient with metastatic prostate cancer. Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging, 42, 2015: 987-988; Baum, Richard P., et al. Lutetium-177 PSMA radioligand therapy of metastatic castration-resistant prostate cancer: safety and efficacy. J. Nucl. Med., 2016: DOI: doi: 10.2967/jnumed.115.168443; Kratochwil, C. et al. PSMA-targeted radionuclide therapy of metastatic castration-resistant prostate cancer with Lu-177 labeled PSMA-617. J. Nucl. Med., 2016: doi:10.2967/jnumed.115.171397; Rahbar, K. et al. Response and tolerability of a single dose of  $^{177}\text{Lu}$ -PSMA-617 in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer: a multicenter retrospective analysis. J. Nucl. Med., 2016: doi: 10.2967/jnumed.116.173757]. Белок PSMA является мультифункциональным, поскольку он может действовать как интернализуемый рецептор, как фермент в процессе абсорбции питательных веществ или как пептидаза, которая принимает участие в сигнальной трансдукции в эпителиальных клетках и в процессе миграции клеток [Rajasekaran A. et al. Is prostate-specific membrane antigen a multifunctional protein? American Journal of Physiology - Cell Physiology, 2005, 288:C975-C981]. По этой причине радиофармацевтические ингибиторы PSMA можно также применять в случае новообразований другого типа, отличных от PCa, например, среди прочего, при метастатическом раке молочной железы, при остеосаркомах, глиомах и при дифференцированном раке щитовидной железы [la Fougère, et al. In vivo visualization of prostate-specific membrane antigen in glioblastoma. Eur. J. Nucl. Med. and Mol. Imaging, 2015, 42: 170-171; Verburg F.A., et al. First evidence of PSMA expression in differentiated thyroid can-

cer using [68Ga] PSMA-HBED-CC PET/CT. *Eur. J. Nucl. Med. and Mol. imaging*, 2015, 42: 1622-1623; Zeng C. et al. Prostate-specific membrane antigen: a new potential prognostic marker of osteosarcoma. *Medical Oncology*, 2012, 29: 2234-2239; Sathekge M. et al. <sup>68</sup>Ga-PSMA imaging of metastatic breast cancer. (2015). *Eur. J. Nucl. Med. and Mol. imaging*, 2015, 42:1482-1483].

Однако перед любой лучевой терапией следует оценить захват радиофармацевтических препаратов опухолями или их метастазами методами ЯМР-визуализации, чтобы убедиться, действительно ли терапия пригодна или не пригодна для пациента, а также, чтобы определить активность, которую необходимо применить, чтобы обеспечить дозу излучения, подходящую для абляции опухоли, т.е. на практике осуществить персонализированную медицину. Поэтому необходимо применить PSMA-ингибирующие диагностические радиофармацевтические препараты с целью молекулярной визуализации методом позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ, ПЭТ) или однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (СPECT, ОФЭКТ). Из этих двух методов ПЭТ даёт более высокое пространственное разрешение и имеет более высокую чувствительность, поэтому большинство коммерческих PSMA-ингибирующих диагностических радиофармацевтических препаратов разработано на основе <sup>68</sup>Ga, который является радионуклидом для ПЭТ [Eder M. et al. Novel preclinical and radiopharmaceutical aspects of [68Ga]Ga-PSMA-HBED-CC: a new PET tracer for imaging of prostate cancer. *Pharmaceuticals*, 2014, 7: 779-796; Eder M. et al. <sup>68</sup>Ga-complex lipophilicity and the targeting property of a urea-based PSMA inhibitor for PET imaging. *Bioconjugate Chem.*, 2012, 23: 688-697; Weineisen et al. <sup>68</sup>Ga- and <sup>177</sup>Lu-labeled PSMA I&T: optimization of a PSMA-targeted theranostic concept and first proof-of-concept human studies". *J. Nucl. Med.*, 2015, 56: 1169-1176; Afshar-Oromieh, A. et al. Comparison of PET/CT and PET/MRI hybrid systems using a <sup>68</sup>Ga-labelled PSMA ligand for the diagnosis of recurrent prostate cancer: initial experience. *Eur. J. Nucl. Med. and Molecular Imaging* 41.5 (2014): 887-897].

Однако на национальном и на международном уровне исследования методом СPECT составляют более 70% от общего количества исследований в области медицинской радиологии вследствие их более низкой стоимости и большей доступности оборудования и радионуклидов, так как нет необходимости иметь циклотрон в больницах или поблизости от них. Радионуклидом, чаще всего применяемым для получения изображений методом визуализации СPECT, является <sup>99m</sup>Tc, но публикация, посвященная полному клиническому исследованию с использованием ингибиторов PSMA, меченных <sup>99m</sup>Tc, отсутствует, и их изучение не пошло далее преclinical исследований [Kularatne A., et al. Design, synthesis, and preclinical evaluation of prostate-specific membrane antigen targeted <sup>99m</sup>Tc-radioimaging agents. *Mol. Pharmaceutics*, 2009, 6: 790-800; Lu, G. et al. Synthesis and SAR of <sup>99m</sup>Tc/Re-labeled small molecule prostate specific membrane antigen inhibitors with novel polar chelates. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 2013, 23: 1557-1563; Hillier S.M. et al. <sup>99m</sup>Tc-labeled small-molecule inhibitors of prostate-specific membrane antigen for molecular imaging of prostate cancer. *J. Nucl. Med.*, 2013, 54: 1369-1376]. Было опубликовано только диагностическое изображение с использованием <sup>99m</sup>Tc, включённое как часть радиотерапевтического исследования с применением <sup>177</sup>Lu у пациентов [Kratochwil, C. et al. PSMA-targeted radionuclide therapy of metastatic castration-resistant prostate cancer with Lu-177 labeled PSMA-617. *J. Nucl. Med.*, 2016: doi: 10.2967/jnumed.115.171397].

Для достижения высокой чувствительности, равной чувствительности ПЭТ радионуклидов, необходимо разработать молекулы, более конкурентные с точки зрения аффинности и пригодности для мечения радионуклидом <sup>99m</sup>Tc, чтобы обнаруживать опухолевые поражения, которые сверхэкспрессируют PSMA, методами СPECT и с высокой чувствительностью.

#### **Сведения, подтверждающие возможность осуществления изобретения**

Для целей патентования представлен новый радиофармацевтический препарат, который представляет собой ингибитор простатспецифического мембранного антигена (iPSMA), который содержит гидразиноникотинамид (HYNIC) в качестве химической группы, крайне важной для повышения липофильности молекулы для связывания с гидрофобными сайтами PSMA, в сочетании с обычным применением HYNIC в качестве хелатирующего агента для радиоактивного металла <sup>99m</sup>Tc в случае, когда для заполнения координационной сферы этого радиоактивного металла используется этилендиаминдиуксусная кислота (EDDA). Новый радиофармацевтический препарат <sup>99m</sup>Tc-EDDA/HYNIC/iPSMA обнаруживает с высокой аффинностью связывания *in vivo* белок PSMA, сверхэкспрессируемый к раковым клеткам предстательной железы, с помощью метода молекулярной диагностики СPECT в медицинской радиологии. На фиг. 1 схематически показана структура патентуемого радиофармацевтического препарата (<sup>99m</sup>Tc-EDDA/HYNIC-iPSMA).

На основании химического изучения различных производных, которые являются ингибиторами PSMA, которое продемонстрировало чёткую зависимость характеристик связывания или аффинности связывания от липофильности радиофармацевтического препарата [Kularatne A. et al. Design, synthesis, and preclinical evaluation of prostate-specific membrane antigen targeted <sup>99m</sup>Tc-radioimaging agents. *Mol. Pharmaceutics*, 2009, 6: 790-800], было сконструировано и синтезировано производное HYNIC-iPSMA, в котором липофильные характеристики молекулы увеличиваются благодаря наличию ароматического гетероцикла гидразиноникотинамида, которое в свою очередь пригодно для хелатирования <sup>99m</sup>Tc. В таблице ниже приведены различные ингибиторы PSMA, сравнительные результаты изучения радиофарма-

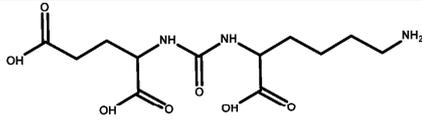
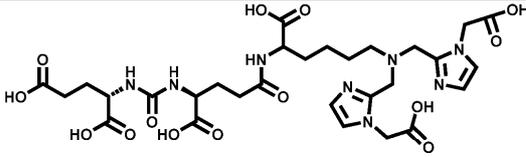
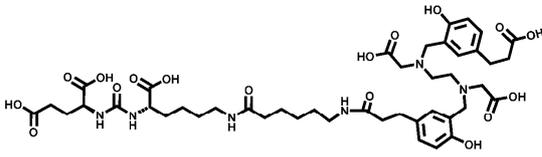
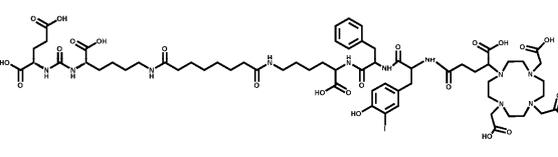
цветического препарата, который патентуется, и теоретического расчёта величин коэффициента распределения с использованием алгоритмов модели количественного соотношения структура-свойство (QSPR) для предсказания на основе фрагмента (CLogP), где большие величины показывают, что соединение является более липофильным.

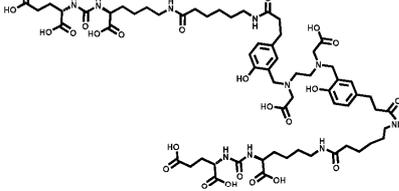
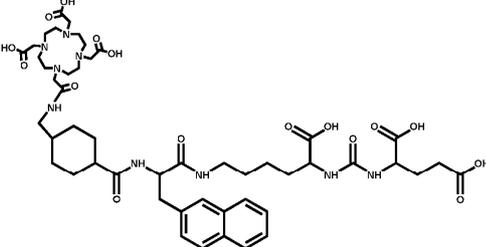
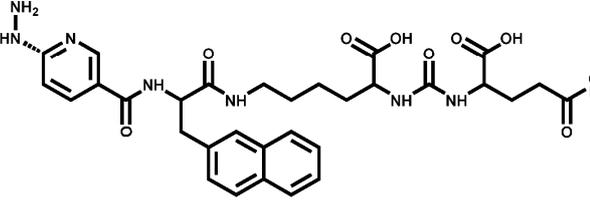
Более того, в структуре радиофармацевтического препарата, который патентуется, HYNIC функционирует в качестве спейсера между сайтом биологического распознавания и радиоактивным металлом, в то время как в других радиофармацевтических препаратах HYNIC используется исключительно как бифункциональный агент для мечения технецием  $^{99m}\text{Tc}$  [Decristoforo C. et al.  $^{99m}\text{Tc}$ -EDDA/HYNIC-TOC: a new  $^{99m}\text{Tc}$ -labelled radiopharmaceutical for imaging somatostatin receptor-positive tumours; first clinical results and intra-patient comparison with  $^{111}\text{In}$ -labelled octreotide derivatives, 2000, J. Nucl. Med. 27; 1318-25; Ferro-Flores G. et al. Preparation and Evaluation of  $^{99m}\text{Tc}$  EDDA/HYNIC-[Lys<sup>3</sup>]-Bombesin for imaging of GRP Receptor-Positive Tumours. Nucl. Med. Comm., 2006, 27:371-376; González-Vázquez A. et al. Dosimetry and Biokinetics of  $^{99m}\text{Tc}$ -EDDA/HYNIC-Tyr<sup>3</sup> - Octreotide Prepared from Lyophilized Kits. Appl. Rad. Isot., 2006, 64: 792-79; Ortiz-Arzate Z. et al. Kit preparation and biokinetics in women of  $^{99m}\text{Tc}$ -EDDA/HYNIC-E-[c(RGDfK)]<sub>2</sub> for breast cancer imaging, Nucl. Med. Commun, 2014, 35:423-32; Medina-Garcia V. et al. A Freeze-Dried Kit Formulation for the Preparation of Lys<sup>27</sup>( $^{99m}\text{Tc}$ -EDDA/HYNIC)-Exendin(9-39)/ $^{99m}\text{Tc}$ -EDDA/HYNIC-Tyr<sup>3</sup>-Octreotide to Detect Benign and Malignant Insulinomas. Nucl. Med. Biol., 2015, 42: 911-916].

### Способ получения радиофармацевтического препарата согласно данному изобретению

Для синтеза молекулы сначала использовали ди-трет-бутиловый эфир глутаминовой кислоты, который взаимодействовал с карбонилдиимидазолом (CDI) в присутствии триэтиламина (TEA) с образованием производного ацилимидазола, которое активировалось метилтрифлатом (MeOTf) для реакции с (S)-трет-бутил-2-амино-6-(бензилоксикарбониламино)гексаноатом (Cbz-Lys-Ot-Bu) с последующим снятием защиты Cbz путём гидрогенолиза, при этом получали производное Glu-мочевина-Lys, которое реагировало в твёрдой фазе (смола MBHA) с аминокислотой Fmoc-β-нафтилаланином (HBTU/HOBt) и затем с 6-Вос-гидразинопиримидин-3-карбоновой кислотой (Вос-HYNIC) в присутствии диизопропилэтиленамина (DiPEA) и диметилформамида (DMF). В конце снимали с соединения защиту с помощью TFA, очищали его методом HPLC (ВЭЖХ) и подвергали лиофилизации. Конечный продукт представлял собой Glu-NH-CO-NH-Lys(β-нафтилаланин)-HYNIC (HYNIC-iPSMA), масс-спектр которого показан на фиг. 2.

Ингибиторы простатспецифического мембранного антигена с захватом опухолью, показанным в процессе клинических исследований

Химическая структура высокоактивных ингибиторов PSMA	CLogP	Использованный радионуклид
	-3.492	Сайт биологического распознавания (PSMA): Glu-NH-CO-NH-Lys (Сайта, доступного для введения радионуклида, нет)
	-3.652	$^{99m}\text{Tc}$ (Диагностический метод SPECT) $^{188}\text{Re}$ (радиотерапия) Торговое название: MIP-1427
	-3.457	$^{68}\text{Ga}$ (Диагностическая PET) Торговое название: PSMA-11 (HBED-CC)
	-4.554	$^{68}\text{Ga}$ (диагностическая PET) $^{177}\text{Lu}$ (радиотерапия) Торговое название: DOTAGA-(1-y)fk(Sub-KuE) или PSMA I&T

	-5.084	<sup>68</sup> Ga (диагностическая) PET) Торговое название: PSMA-10
	-5.926	<sup>68</sup> Ga (диагностическая) PET) <sup>177</sup> Lu (радиотерапия) Торговое название: PSMA-617 или PSMA-DKFZ-617
	1.745	<sup>99m</sup> Tc (диагностический) SPECT) Присвоенное название: HYNIC-iPSMA Структура является предметом настоящей заявки

Обращённо-фазовая ВЭЖХ лиофилизованного твёрдого вещества белого цвета показала наличие химической чистоты соединения, степень чистоты составляла 98,25%.

Рецептуру HYNIC-iPSMA (37,5 мкг) составили в виде лиофилизованной лекарственной формы, содержащей 10 мг EDDA, 20 мг трицина, 20 мкг двуххлористого олова и 50 мг маннита. Этот состав при восстановлении с помощью 1 мл 0,2М фосфатного буферного раствора с pH 7 и 1 мл раствора пертехнетата натрия (<sup>99m</sup>TcO<sub>4</sub>Na), полученный *in situ* из генератора <sup>99</sup>Mo/<sup>99m</sup>Tc, приводит к получению патентуемого соединения <sup>99m</sup>Tc-EDDA/HYNIC-iPSMA (фиг. 1) со степенью радиохимической чистоты более 98%, определённой методом обращённо-фазовой ВЭЖХ, который обеспечил соответствующую радиохроматограмму (фиг. 3).

Радиофармацевтический препарат остаётся стабильным при степени радиохимической чистоты более 95% в течение 24 ч после мечения. *In-vitro* определение стабильности в сыворотке крови человека показало наличие связывания с сывороточными белками со степенью равной 8,3±2.1% и высокую радиохимическую стабильность (>90%). Аффинность связывания HYNIC-iPSMA, определённая путём изучения компетентности раковых клеток, позитивных в отношении белка PSMA (LNCaP), показала, что величина IC<sub>50</sub> составляла 2,9±0,7 нМ.

Это соединение не проявляло токсичности или вредного воздействия, когда его вводили в дозе 40 мг/кг лабораторным мышам линии BALB-C. Определение биораспределения <sup>99m</sup>Tc-EDDA/HYNIC-iPSMA у бестимусных мышей с индуцированными LNCaP опухолями показало захват опухолями 8,7±1,3% активности, введённой на 1 г ткани (% ID/г) в основном с удалением почечным путём. Тесты по биокинетике и дозиметрии, проведённые у здоровых добровольцев, показали наличие быстрого клиренса из крови с большим захватом и удалением почечным путём, меньшим захватом печенью и большим захватом в параситовидной железе, слюнной и слёзной железе со средней эффективной дозой 4±2 м<sup>3</sup> в на 740 МБк введённой активности. На фиг. 4 показаны результаты сканирования методом SPECT радиофармацевтического препарата <sup>99m</sup>Tc-EDDA/HYNIC-iPSMA у здорового добровольца. На фиг. 5 показаны результаты сканирования методом SPECT радиофармацевтического препарата <sup>99m</sup>Tc-EDDA/HYNIC-iPSMA у пациента с раком предстательной железы, подтверждающие способность радиофармацевтического препарата обнаруживать *in vivo* PSMA, сверхэкспрессированный в клетках рака предстательной железы. Наконец, на фиг. 6 показаны результаты сканирования методами PET и SPECT этого же пациента с метастатическим раком предстательной железы на поздней стадии, которому вводили и <sup>68</sup>Ga-PSMA-617 (PET), и <sup>99m</sup>Tc-EDDA/HYNIC-iPSMA (SPECT), которые свидетельствуют, что оба радиофармацевтических препарата обнаруживают опухоли и метастазы рака предстательной железы с высокой чувствительностью, ассоциированной с распознаванием сверхэкспрессии PSMA. Это подтверждает и является основным доказательством того, что благодаря высокой аффинности, обусловленной липофильностью введённой молекулы HYNIC, <sup>99m</sup>Tc-EDDA/HYNIC-iPSMA способен обеспечить высокую чувствитель-

ность, равную чувствительности PET радионуклидов при детекции очагов опухолевого поражения, которые сверхэкспрессируют PSMA.

В заключение можно указать, что получен препарат  $^{99m}\text{Tc}$ -EDDA/HYNIC-iPSMA со следующими характеристиками:

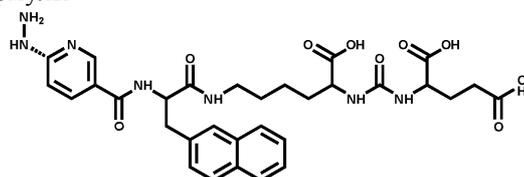
со степенью радиохимической чистоты более 95%,

со способностью радиофармацевтического препарата обнаруживать, *in vivo* и специфически, опухоли, которые сверхэкспрессируют простатспецифический мембранный антиген, методом однофотонной эмиссионной томографии (СПЕКТ) в медицинской радиологии.

В дополнение к молекулярному распознаванию последовательности Glu-NH-CO-NH- патентуемого радиофармацевтического препарата, основанного на  $^{99m}\text{Tc}$ , он обладает способностью в значительной степени связываться и обнаруживать с высокой чувствительностью опухоли и метастазы в случае наличия рака предстательной железы благодаря повышенной липофильности, обеспеченной наличием молекулы гидразиноникотинамида (HYNIC), которая позволяет эффективно взаимодействовать при сочетании с гидрофобным активным сайтом фермента PSMA для детекции с применением метода СПЕКТ.

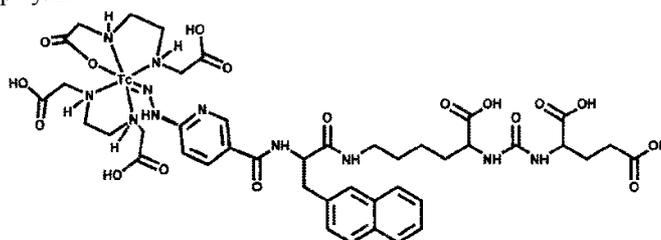
#### ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

##### 1. Соединение формулы

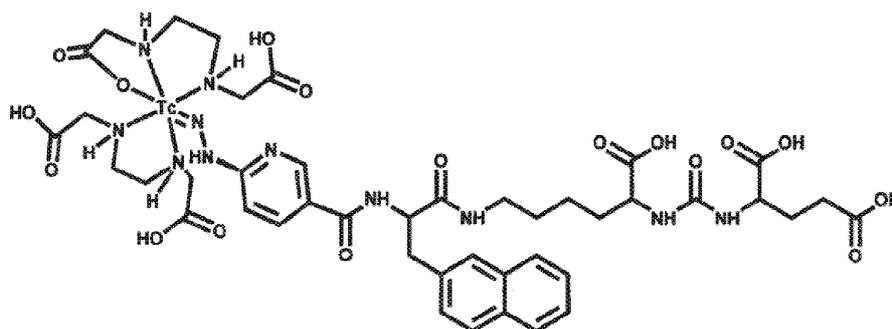


(HYNIC-iPSMA).

##### 2. Соединение формулы

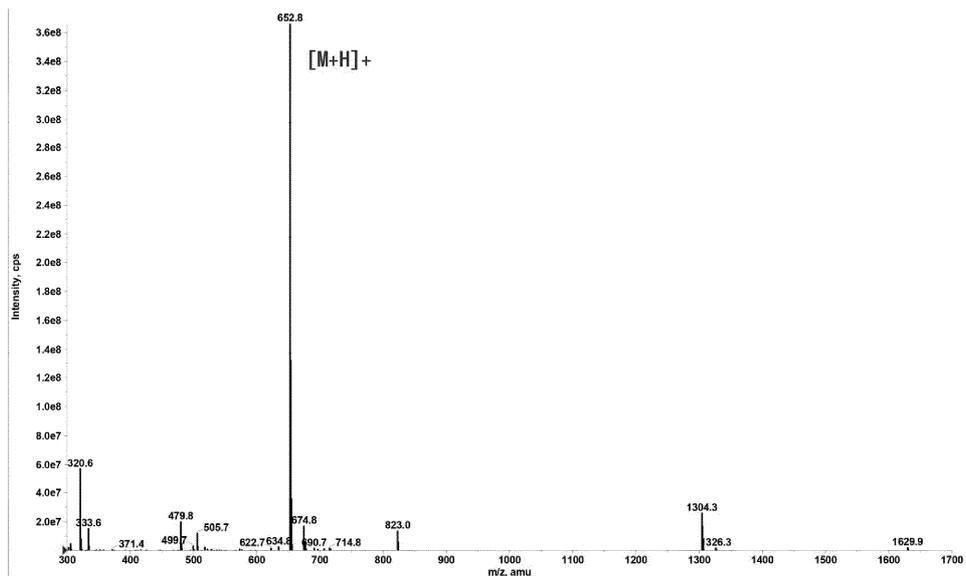


3. Состав для получения соединения по п.2, содержащий 10 мг этилендиаминдиуксусной кислоты (EDDA), 20 мг трицина, 20 мкг двухлористого олова, 50 мг маннита и 37,5 мкг соединения HYNIC-iPSMA по п.1.

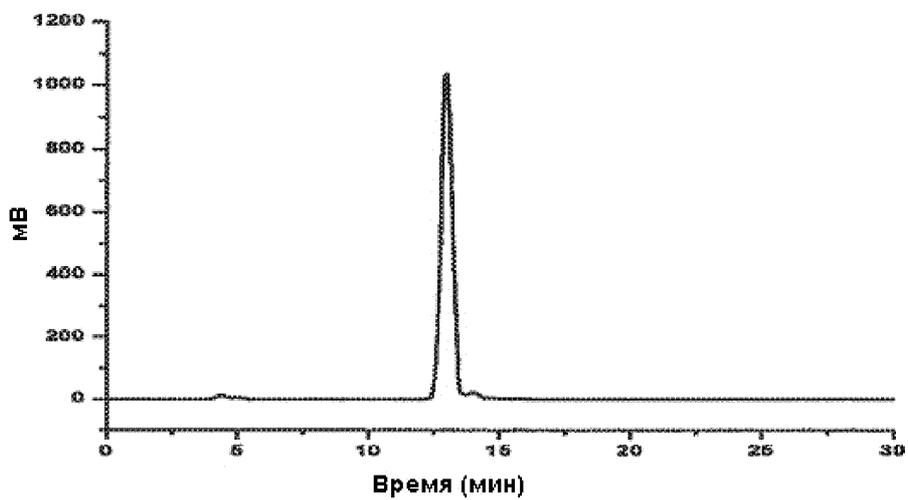


Фиг. 1

040690

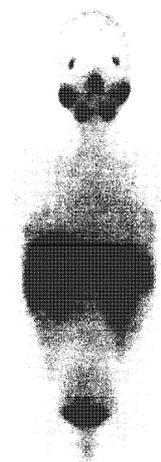


Фиг. 2



Фиг. 3

SPECT <sup>99m</sup>Tc-EDDA/HYNIC-iPSMA



Нормальное распределение  
(здоровый доброволец)

Фиг. 4



Фиг. 5



Фиг. 6

