

Молекулярно-биологические проблемы создания лекарственных средств и изучение механизма их действия

© Коллектив авторов, 2015

В. К. Тищенко, В. М. Петриев, В. Г. Скворцов

РАДИОФАРМПРЕПАРАТЫ НА ОСНОВЕ ПОЛИАМИНОФОСФОНОВЫХ КИСЛОТ, МЕЧЕННЫХ АЛЬФА-, БЕТА- И ГАММА-ИЗЛУЧАЮЩИМИ РАДИОНУКЛИДАМИ (ОБЗОР)

ФГБУ "Медицинский радиологический научный центр" Министерства здравоохранения Российской Федерации, Обнинск, Россия

В данной обзорной статье приведены результаты фармакокинетических характеристик остеотропных радиофармпрепаратов (РФП) на основе полиаминофосфоновых кислот, меченных различными радионуклидами. Наибольшее количество исследований, цитируемое в научной литературе, посвящено этилендиаминтетраметиленфосфоновой (ЭДТМФ), пропилендиаминтетраметиленфосфоновой (ПДТМФ), диэтилентриаминопентакис(метилфосфоновой) (ПФК), триэтилентетрамингексаметиленфосфоновой (ТТГМФ), 1,4,7,10-тетраазациклододекан-1,4,7,10-тетраметиленфосфоновой (ДОТМФ) и другим кислотам. РФП на их основе обладают высокой стабильностью *in vitro* и *in vivo*, характеризуются избирательным накоплением в костной ткани и выведением преимущественно через почки. В настоящей публикации также приведены сведения по широкому спектру радионуклидов, которыми помечены разные производные фосфоновых кислот. Среди них радионуклиды, используемые в радионуклидной диагностике (^{99m}Tc , ^{68}Ga) и в радионуклидной терапии (бета-излучатели: ^{153}Sm , ^{188}Re , ^{177}Lu , ^{170}Tm , ^{166}Ho и другие, и альфа-излучатели: ^{227}Th , ^{228}Ac , ^{212}Bi).

Ключевые слова: фармакокинетические характеристики; остеотропные радиофармпрепараты; радионуклиды; производные фосфоновых кислот; радионуклидная диагностика; радионуклидная терапия; альфа- и бета-излучатели.

Метастатическое поражение костей — одно из самых распространенных осложнений солидного рака таких локализаций, как молочная и предстательная железа, почки, легкие. У большинства таких больных костные метастазы приводят к развитию ряда осложнений: костных болей, патологических переломов, гиперкальциемии, что в целом ухудшает качества жизни пациентов. Своевременная диагностика и адекватное лечение больных с костными метастазами позволяют снизить интенсивность болевого синдрома, предотвратить развитие осложнений, улучшить качество жизни и, возможно, увеличить ее продолжительность. Поэтому одной из важнейших задач радиофармацевтики является разработка эффективных и безопасных препаратов для диагностики и терапии костных метастазов.

Фосфоновые кислоты и их соли — наиболее оптимальные соединения для доставки активности в костную ткань. Это класс лекарственных препаратов, созданных на основе неорганических пиррофосфатов и характеризующихся заменой атома кислорода в молекуле пиррофосфата (P-O-P) на атом углерода (P-C-P). В то время как пиррофосфат подвергается гидролизу фосфатазами, фосфонаты являются энзиморезистентными. Данные препараты обладают сродством к гидроксипатиту костного матрикса и избирательному накоплению в зонах с усиленной потребностью в минерализации, преимущественно в метастатических и воспалительно-деструктивных очагах. Механизм действия препаратов этой группы заключается в ингибировании остеокластов и подавлении резорбции костной ткани; иначе их можно охарактеризовать как ан-

тиостеолитические препараты. Фосфонаты уменьшают или предупреждают отрицательное влияние на кость практически всех известных стимуляторов резорбции, в том числе паратиреоидного гормона [1].

Большое влияние на свойства фосфоновых кислот оказывает их структура [2]. Азотсодержащие фосфонаты ингибируют фермент фареинзилдифосфатсинтазу, что блокирует синтез холестерина, других стероидов и изопреноидов и приводит к нарушению посттрансляционной модификации сигнальных белков, которые регулируют большинство процессов в остеокластах [1–5]. Все это приводит к прямому ингибированию активности остеокластов, их подвижности, к подавлению образования, дифференцировки и созревания остеокластов, а также к стимуляции их апоптоза [6–8].

Кроме того, фосфонаты могут непосредственно влиять на опухолевые клетки, стимулируя апоптоз, ингибируя ангиогенез, матриксные металлопротеазы, уменьшая адгезию опухолевых клеток и снижая уровень фактора роста сосудистого эндотелия [9–13].

Мультидентатные полиаминофосфоновые кислоты широко используются для создания стабильных комплексных соединений со многими радионуклидами, включая лантаноиды. Среди них этилендиаминтетраметиленфосфоновая кислота (ЭДТМФ), 1,4,7,10-тетраазациклододекан-1,4,7,10-тетраметиленфосфоновая кислота (ДОТМФ), пропилендиаминтетраметиленфосфоновая кислота (ПДТМФ), диэтилентриаминопентакис(метилфосфоновая кислота) (ПФК), триэтилентетрамингексаметиленфосфоновая кислота (ТТГМФ) и др. В настоящее время лишь препарат

^{153}Sm -ЭДТМФ (Lexidronam) прошел клинические испытания и утвержден для применения в клинике. В зависимости от назначения препарата в качестве радиоактивной метки используют такие радионуклиды как $^{99\text{m}}\text{Tc}$, ^{68}Ga , ^{153}Sm , ^{166}Ho , ^{188}Re , ^{177}Lu , ^{170}Tm , ^{90}Y , ^{227}Th , ^{228}Ac , ^{212}Bi и др.

Технеций- $^{99\text{m}}\text{Tc}$ широко используется в радионуклидной диагностике благодаря своим уникальным ядерно-физическим и химическим характеристикам. $^{99\text{m}}\text{Tc}$ имеет оптимальный период полураспада (6 ч) и энергию гамма-квантов (140 кэВ). РФП на основе радионуклида $^{99\text{m}}\text{Tc}$ используются для проведения диагностических исследований в онкологии, кардиологии, эндокринологии и других областях медицины. С их помощью проводят более 80 % от общего количества всех радиодиагностических процедур. Для диагностики заболеваний костной ткани чаще всего используют метилendifосфовую и гидроксиметилendifосфовую кислоты, меченные $^{99\text{m}}\text{Tc}$ ($^{99\text{m}}\text{Tc}$ -МДФ и $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -ГМДФ). Накапливаясь в участках с повышенной остеобластической активностью, меченые фосфонаты связываются с гидроксипатитом, входящим в состав костной ткани, и позволяют визуализировать метастазы как “горячие очаги”. Однако необходимость проведения остеосцинтиграфии с максимальной специфичностью и чувствительностью обуславливает интенсивный поиск новых радиофармпрепаратов (РФП) на основе фосфоновых кислот.

Для диагностики опухолевых заболеваний костной ткани человека важнейшей характеристикой РФП является его стабильность и высокий уровень накопления в костях в ранние сроки после инъекции. В литературе приводятся данные о препарате на основе ЭДТМФ, меченной $^{99\text{m}}\text{Tc}$ [14, 15]. По данным [14] $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -ЭДТМФ обладает тропностью к костной ткани, однако, в значительной степени накапливается в почках: до 2 % от введенной дозы через 90 мин после внутривенного введения. В другом исследовании $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -ЭДТМФ был приготовлен с добавлением носителя стабильного рения [15]. Затем оценивалась возможность визуализации с помощью $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -ЭДТМФ и дикарбоксипропандифосфоната, меченного $^{99\text{m}}\text{Tc}$. Были проанализированы 20 злокачественных костных повреждений у 10 пациентов и рассчитаны соотношения поврежденная костная ткань/мягкие ткани и поврежденная костная ткань/здоровая кость через 3 ч после внутривенного введения препаратов. Результаты продемонстрировали, что соотношение поврежденная костная ткань/мягкие ткани было выше для дикарбоксипропандифосфоната, меченного $^{99\text{m}}\text{Tc}$ ($p < 0,05$), тогда как соотношение поврежденная костная ткань/здоровая кость для обоих препаратов не имели статистически значимых различий [15]. Таким образом, полученные данные свидетельствуют о возможности применения $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -ЭДТМФ для скинтиграфии костных метастазов.

Анализ распределения препарата после внутривенного введения $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -ДОТМФ у здоровых мышей BALB/c показал, что через 30 мин наибольшая концентрация препарата отмечалась в костной ткани ($4,74 \pm 0,36$) %/г, почках ($4,36 \pm 0,42$) %/г и крови

($1,31 \pm 0,40$) %/г [16]. В других органах концентрация препарата не превышала 0,58 %/г. Через 24 ч после введения $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -ДОТМФ содержание препарата в костной ткани и почках составило $3,03 \pm 0,26$ %/г и $0,67 \pm 0,14$ %/г соответственно. Максимальный уровень накопления препарата в костях отмечался через 1 ч после введения $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -ДОТМФ и был равен $9,06 \pm 0,75$ %/г. Выводится препарат преимущественно через почки. Установлено, что ЛД₅₀ равна 70 мг/кг. Эффективность его использования для визуализации костных опухолей сравнима с $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -МДФ и другими производными фосфоновых кислот [16].

Для диагностических целей был разработан РФП на основе *транс*-1,2-циклогексилдинитрилтетраметиленифосфоновой кислоты, меченный $^{99\text{m}}\text{Tc}$ [17]. Фармакокинетические исследования проводились на BALB/c мышах. ЛД₅₀ составила 110 мг/кг. Препарат быстро выводился из крови. Через 1 ч после введения концентрация РФП в костях составила $7,69 \pm 0,65$ %/г. Отношение концентрации препарата в метастатической костной ткани к концентрации препарата в мягких тканях составило $6,8 \pm 0,69$, а соотношение концентрации препарата в метастатической и здоровой костной ткани равнялось $5,67 \pm 0,82$, что позволяет говорить о возможности применения препарата для визуализации метастатических поражений костной ткани [17].

ПФК, меченный $^{99\text{m}}\text{Tc}$, накапливался в костной ткани и быстро элиминировался из крови и мягких тканей. Между уровнями радиоактивности $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -МДФ и $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -ПФК в костной ткани не выявлено существенных различий, при этом стабильность $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -ПФК выше, чем $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -МДФ [18]. Отличия в биологическом поведении авторы [18] объясняют различной степенью связывания комплексов с белками плазмы крови. Связывание $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -МДФ с белками плазмы крови прочнее, чем с $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -ПФК, поэтому $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -ПФК быстрее выводится с мочой и в меньших количествах аккумулируется в костях. С другой стороны, более быстрое выведение $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -ПФК из крови не приводит к значительному накоплению радиоактивности во внутренних органах и тканях [18].

Галлий-68 — перспективный радионуклид для создания РФП для диагностики метастатических поражений костной ткани методом позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) с использованием фосфонатов в качестве молекулы-носителя. Изотоп ^{68}Ga обладает оптимальными ядерно-физическими свойствами ($T_{1/2} = 68$ мин, $\beta^+ = 89$ %, $E_{\beta^+ \text{max}} = 1,9$ МэВ). Большим достоинством ^{68}Ga является возможность его получения из коммерчески доступного генератора $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ непосредственно в медицинском учреждении, в этом случае не требуется наличия изотопного производства в составе клиники [19, 20]. Изучение ^{68}Ga как радионуклида, пригодного для визуализации костной ткани, началось в 1970-х гг. [21]. ^{68}Ga -ЭДТМФ и ^{68}Ga -ПФК были получены без добавления носителя. У крыс 50 – 60 % от введенной активности накапливалось в костной ткани уже через 1 ч после внутривенной инъекции препаратов, а 25 – 30 % экскретировалось с мочой. У собак через 3 ч в костной ткани отмечалось лишь 35 % от введенной активности. При этом

^{68}Ga -ЭДТМФ обладал некоторым преимуществом, так как быстрее выводился из крови, чем ^{68}Ga -ПФК [21]. В работе [22] показано, что содержание ^{68}Ga -ЭДТМФ в скелете ниже, чем ^{18}F -ФДГ, что приводит к снижению качества ПЭТ-изображений. Добавление носителя в процессе получения ^{68}Ga -ЭДТМФ увеличивает степень связывания препарата с костной тканью [23].

Среди терапевтических остеотропных препаратов на основе ЭДТМФ наиболее широко применяется ^{153}Sm -ЭДТМФ (Lexidronam). Изотоп ^{153}Sm относится к β -излучателям ($E_{\beta} = 233$ кэВ) с периодом полураспада 1,9 дней. ^{153}Sm излучает также γ -кванты ($E_{\gamma} = 103$ кэВ (29 %)), что позволяет проводить сцинтиграфию и визуализировать накопление радионуклида в скелете. Короткий период полураспада позволяет использовать высокие активности, что обеспечивает более раннее наступление клинического эффекта. Кроме того, ^{153}Sm -ЭДТМФ можно применять амбулаторно в специальных радиологических отделениях.

Примерно 2/3 от введенной внутривенно дозы ^{153}Sm -ЭДТМФ накапливается в скелете, особенно в метастатических участках. Так, уровень концентрации препарата в поврежденной костной ткани в 4 – 17 раз выше, чем в здоровой [24]. Кроме того, препарат активно выводится из интактной ткани через мочевыводящие пути, причем максимальная экскреция препарата отмечается в первые 4 – 8 ч после его введения. Для препарата характерна быстрая элиминация из крови: через 5 ч в крови остается менее 1 % от введенного количества [25]. В экспериментах [26] установлено, что распределение препарата в костной ткани происходит неравномерно. Наибольшее количество ^{153}Sm -ЭДТМФ отмечается в проксимальном и дистальном метафизах большеберцовой кости голени (1,99 – 2,56 % от введенной дозы на 1 г через 21 ч после введения препарата). В проксимальном и дистальном эпифизах эти значения составляют 0,33 – 0,62 % [26].

^{153}Sm -ЭДТМФ широко используется в клинической практике для паллиативного лечения костных метастазов. Наиболее выраженным терапевтическим действием препарат обладает при раке предстательной железы и раке молочной железы [27 – 30]. Менее выражена его эффективность при раке легкого, где не удается достичь полного подавления болевого синдрома и отмечается быстрое прогрессирование внекостных поражений [31].

Есть данные о возможности использования ^{153}Sm -ЭДТМФ для паллиативного лечения первичных злокачественных новообразований костной ткани, в частности, остеосаркомы [32 – 34]. При этом доза вводимого препарата значительно выше, чем при терапии костных метастазов. Максимальная переносимая доза составляет 44,8 МБк/кг (1,21 МКи/кг) [34]. В работе [33] оценивали эффективность лечения пациентов с остеосаркомой с помощью ^{153}Sm -ЭДТМФ с активностью от 1,0 до 30 МКи/кг с последующим введением прогениторных клеток периферической крови или костного мозга. Временная гипокальциемия отмечалась при введении ^{153}Sm -ЭДТМФ в дозе 30 МКи/кг. У всех пациентов наблюдалась дозозависимая цитопения (лейкопения, тромбоцитопения и анемия 2 – 4 степе-

ни). Других серьезных побочных эффектов не выявлено. При этом все пациенты снизили количество принимаемых опиоидных анальгетиков или полностью отказались от них [33]. Выживаемость и время до прогрессирования болезни составили по данным [35] 31 – 1175 дней (средняя — 189 дней), а время до прогрессирования заболевания — 18 – 436 дней (в среднем — 61 день).

Следует отметить, что после внутривенного введения ^{153}Sm -ЭДТМФ наблюдается быстрый ответ на введенную активность, что выгодно отличает его от ^{32}P и ^{89}Sr . В среднем эффект от проведенной терапии наступает через 2 – 7 дней после его введения и длится в среднем от 4 до 12 нед [36, 37]. Здесь же следует отметить, что для достижения наилучшего эффекта радионуклидную терапию необходимо начинать как можно раньше, так как на далеко зашедших стадиях генерализации опухолевого процесса несколько видоизменяется структурный механизм формирования болевого синдрома, и радионуклидная терапия становится менее эффективной [38].

Основным побочным эффектом радионуклидной терапии с ^{153}Sm -ЭДТМФ является умеренное поражение костного мозга (миелотоксичность) в виде снижения количества лейкоцитов и тромбоцитов, которое носит преходящий характер. Максимальное снижение уровня тромбоцитов и лейкоцитов отмечается через 3 – 4 нед, а восстановление до исходного уровня происходит в большинстве случаев самостоятельно в течение 6 – 8 нед [39]. Следует отметить, что миелотоксичность ^{153}Sm -ЭДТМФ — наименьшая из всех доступных на сегодняшний день РФП, используемых для лечения костных метастазов. Кроме того, препараты на основе ^{153}Sm стоят дешевле по сравнению с ^{89}Sr -хлоридом или бисфосфонатами [40]. Поэтому сегодня ^{153}Sm -ЭДТМФ — препарат выбора, используемый в случае истощенного резерва красного костного мозга в результате предшествующей химиотерапии или лучевой терапии, при которой зона облучения захватывала обширные участки костного мозга.

Положительные характеристики самария-153 делают возможным его использование не только для меченых ЭДТМФ, но и других фосфоновых кислот. Так, высокий уровень активности до $(4,52 \pm 0,49)$ %/г отмечен в большой берцовой кости через 30 мин после внутривенного введения ^{153}Sm -ДОТМФ крысам. Радиоактивность в других органах и тканях была очень мала [41]. ПДТМФ, меченный ^{153}Sm , накапливался преимущественно в скелете (до 2 %/г) и сохранялся на том же уровне в течение 48 ч. Во внутренних органах, за исключением печени, уровень радиоактивности был крайне невелик [42].

Альтернативой самарию-153 может служить рений-188. ^{188}Re имеет хорошие ядерно-физические характеристики как для создания терапевтической поглощенной дозы β -частицами ($E_{\beta\text{max}} = 2,12$ МэВ) в костных метастазах с минимальным повреждающим эффектом здоровых органов и тканей, так и для получения сцинтиграфического изображения ($E_{\gamma} = 0,155$ МэВ) органов и тканей с помощью гамма-камеры.

При изучении фармакокинетических свойств ^{188}Re -ПФК в организме интактных крыс и крыс с экспериментальной моделью костной мозоли установлено, что препарат обладает повышенной тропностью к костной ткани, причем максимальный уровень накопления активности отмечается в костной мозоли (до 1,00 %/г) [43]. У интактных крыс активность ^{188}Re -ПФК в костной ткани достигает 2,12 %/г. Во внутренних органах и тканях, за исключением почек, содержание препарата невелико. Кроме того, у крыс с костной мозолью происходит компенсаторное снижение концентрации ^{188}Re -ПФК во всех внутренних органах [43].

В исследовании [44] проанализировали возможность синтеза и фармакокинетические свойства ^{188}Re -ЭДТМФ. Радиохимический выход более 95 % был получен при оптимальных условиях приготовления препарата: 0,1 ммоль/мл ЭДТМФ, 0,5 мг/мл SnCl_2 и pH 1,0. Нагревание реакционной смеси (кипячение или микроволновое нагревание в течение 15 мин или 15 с соответственно), а также добавление перрената аммония увеличивало радиохимическую стабильность препарата (> 90 % через 3 ч и > 80 % через 48 ч). Фармакокинетические исследования проводились на здоровых крысах Wistar. Показано, что препарат обладает тропностью к костной ткани: максимальная концентрация его отмечена в кости бедра и позвоночника (по 1,2 % на 1 г органа через 4 ч после инъекции препарата). При этом не выявлено существенных различий в уровнях накопления препарата как в скелете, так и в других органах между ^{188}Re -ЭДТМФ и ^{188}Re -ГЭДФ. Максимальная радиоактивность ^{188}Re -ЭДТМФ в почках составила всего 0,6 %/г, а в легких, сердце, мышце, желудке, печени и крови — не превышала 0,2 %/г. Соотношения активностей позвоночник/мышца и позвоночник/кровь достигали 315 и 171 соответственно через 48 ч после введения препарата [44].

В работе [45] разработали препарат на основе ТТГМФ, меченный ^{188}Re . Радиохимическая чистота данного комплекса составила 95 %. Фармакокинетические характеристики ^{188}Re -ТТГМФ оценивались в организме интактных крыс. В костной ткани уровень накопления ^{188}Re -ТТГМФ составлял от 59,80 % от введенной дозы на весь орган через 4 и 24 ч после внутривенного введения, до 75,14 % — через 48 ч. Однако эти величины в скелете ниже, чем для ^{188}Re -ГЭДФ. В остальных органах и тканях концентрация исследуемого препарата невелика [45].

Одним из многообещающих радионуклидов является лютеций-177. ^{177}Lu излучает относительно мягкое β -излучение ($E_{\beta\text{max}} = 497$ кэВ) и γ -излучение ($E_{\gamma} = 113$ кэВ (6,4 %), 208 кэВ (11 %)). Период полураспада его равен 6,73 сут. Ядерно-физические характеристики ^{177}Lu позволяют достигать хорошего терапевтического паллиативного эффекта в сочетании с относительно низкой миелотоксичностью. Это особенно важно при повторных введениях препарата и позволяет рассматривать его как альтернативу широко используемому ^{153}Sm для мечения ЭДТМФ.

Комплекс ^{177}Lu -ЭДТМФ сохраняет свою стабильность при комнатной температуре по крайней мере в течение 14 дней [46]. В зависимости от используемой методики получения комплекса ^{177}Lu -ЭДТМФ радиохимическая чистота его *in vitro* сохраняется на уровне 99% в течение 10 – 30 сут [14, 47]. В экспериментах *in vitro* максимальное связывание ^{177}Lu -ЭДТМФ с клетками остеосаркомы (MG63) составило $19 \pm 0,122$ %. В дальнейшем это приводило к апоптотической гибели опухолевых клеток. Так, при активности препарата, равной 37 МБк, гибнет приблизительно 12 % клеток остеосаркомы [48].

В доклинических исследованиях (на мышах, крысах, кроликах и собаках) ^{177}Lu -ЭДТМФ селективно накапливался в костной ткани и быстро выводился из крови и других внутренних органов [46, 47, 49 – 51]. Максимальное поступление ^{177}Lu -ЭДТМФ в костную ткань (до 41 % от введенной дозы) отмечено через 1 – 3 ч после введения препарата [47, 49]. Наибольшая концентрация ^{177}Lu -ЭДТМФ отмечается в областях активного ремоделирования костной ткани [49]. У собак максимальная введенная доза (37 МБк/кг) приводила к умеренному обратимому снижению количества тромбоцитов [49]. Кроме того, по данным [52] концентрация ^{177}Lu -ЭДТМФ в костной ткани крыс выше, чем ^{153}Sm -ЭДТМФ [(70,2 \pm 2,4) % против (59,1 \pm 2,6) % через 24 ч после внутривенного введения] [52].

Были проведены первые клинические исследования эффективности ^{177}Lu -ЭДТМФ у пациентов с метастазирующим раком предстательной железы и молочной железы [53]. У первой группы пациентов введенная активность составила 1295 МБк (35 мКи), у второй группы — 2590 МБк (70 мКи). Полное обезболивание через 6 нед после лечения составило 55 и 80 % у первой и второй групп пациентов соответственно. Клинически значимых токсических эффектов не наблюдалось. Кроме того, не выявлено существенных различий в эффективности и безопасности лечения между 2 группами пациентов [53].

Схожими фармакокинетическими характеристиками с ^{177}Lu -ЭДТМФ обладают другие полиаминофосфонаты, ДТПМФ и ТТГМФ, меченные ^{177}Lu [45, 46]. Максимальная концентрация ^{177}Lu -ДТПМФ была отмечена в костной ткани голени через 3 ч после введения (6 – 6,5 %/1 г ткани), в то время как концентрация препаратов в других органах и тканях была минимальна [46]. Экскреция данных препаратов осуществлялась через почки.

В качестве паллиативного средства для терапии костных метастазов была предложена ДОТМФ, меченная ^{117}Lu . Стабильность данного комплекса крайне высокая: до 40 дней при комнатной температуре [54]. ^{177}Lu -ДОТМФ также избирательно накапливается в костной ткани (4,23 %/1 г в бедренной кости и 5,23 %/1 г в голени). При этом ^{177}Lu -ДОТМФ значительно быстрее элиминируется из крови и в меньшей степени накапливается в печени и почках по сравнению с ^{177}Lu -ЭДТМФ, хотя концентрация ^{177}Lu -ДОТМФ в костной ткани ниже, чем ^{177}Lu -ЭДТМФ [50]. Сравнительный анализ токсических эффектов ^{177}Lu -ДОТМФ и ^{153}Sm -ЭДТМФ пока-

зал, что оба препарата не оказывают серьезного токсического действия ни на работу костного мозга, ни на функции почек [55].

В работе [56] синтезировали и проанализировали фармакокинетические свойства ^{177}Lu -ПДТМФ в организме беспородных крыс. ^{177}Lu -ПДТМФ был получен с радиохимической чистотой более 99 % и удельной активностью 278 ГБк/моль. Комплекс обладал высокой стабильностью при комнатной температуре. Препарат обладал повышенным сродством к костной ткани, а уровни накопления и поглощенные дозы во внутренних органах и тканях были незначительны [56].

Тулий-170 обладает ядерно-физическими и химическими свойствами ($T_{1/2} = 128,4$ дней, $E_{\beta\text{max}} = 968$ кэВ, $E_{\gamma} = 84$ кэВ (3,26 %)), позволяющими использовать его для создания терапевтических РФП, в том числе и остеотропных. Были проведены фармакокинетические исследования ЭДТМФ, меченного ^{177}Lu [57]. Через 3 ч после введения ^{177}Lu -ЭДТМФ его концентрация в костной ткани составила 51,65 % от введенной дозы на весь орган. Через 3 дня содержание препарата в костях увеличивалось до 54,56 %. Достаточно высокий уровень концентрации препарата в скелете сохранился в течение 60 дней после введения. Поступление ^{177}Lu -ЭДТМФ в другие органы и ткани весьма незначительно, соответственно соотношения скелет/кровь и скелет/мышца через 3 ч после введения препарата равны 344,33 и 18,32. Поглощенная доза в костной ткани составила 4,3 Гр/МБк, в красном костном мозге — всего 0,5 мкГр/МБк [57]. Были разработаны остеотропные препараты на основе ДОТМФ и ПФК, меченные ^{177}Lu -, с радиохимическим выходом более 98 %. Препараты обладали тропностью к костной ткани и в незначительных количествах накапливались во внутренних органах и тканях [58].

Еще одним радионуклидом, способным заменить ^{153}Sm , является гольмий-166. Энергия β -излучения ^{166}Ho выше, чем у ^{153}Sm ($E_{\beta\text{max}} = 1,84$ МэВ), а период полураспада меньше по сравнению с ^{153}Sm ($T_{1/2} = 26,8$ ч), что позволяет вводить достаточно высокие активности. Максимальный пробег в мягких тканях равен 8,7 мм, в костной ткани — 3,8 мм. Наличие гамма-излучения (80,6 кэВ (6,6 %) и 1,38 МэВ (0,9 %)) делает возможным проведение оценки распределения активности *in vivo* с помощью гамма-камеры. Все вышперечисленные особенности ^{166}Ho свидетельствуют о перспективности создания остеотропных РФП, меченных ^{166}Ho . ДОТМФ образует кинетически инертный комплекс с ^{166}Ho . Для его получения молярное соотношение лиганд — металл не превышает 1,5:1 [59], тогда как для синтеза ^{166}Ho -ЭДТМФ молярное соотношение лиганд — металл будет составлять 267:1 [60].

Экспериментальные и клинические исследования показали, что значительная часть после внутривенного введения ^{166}Ho -ДОТМФ накапливается в скелете и быстро выводится из крови через мочевыделительную систему [61 – 63]. В настоящее время широко обсуждается возможность проведения миелоаблятивной радиотерапии с использованием ^{166}Ho -ДОТМФ при множественной миеломе и других злокачественных заболеваниях крови. При анализе распределения

^{166}Ho -ДОТМФ у пациентов с множественной миеломой установлено, что более 50 % от введенной дозы экскретируется с мочой в течение 2 – 3 ч после инъекции препарата, а в течение 24 ч выводится 75 – 85 % от введенного количества [61]. Менее 10 % от введенной активности остается в крови через 1 ч и менее 2 % через 5 ч после инъекции ^{166}Ho -ДОТМФ. Поглощенная доза в костном мозге составила от 7,9 до 41,4 Гр [61].

В другом клиническом исследовании ^{166}Ho -ДОТМФ пациентам с множественной миеломой дважды вводилось по 1,1 ГБк (30 мКи) ^{166}Ho -ДОТМФ с интервалом в 1 нед [63]. Результаты показали, что содержание препарата в скелете составило от 19 до 39 % от введенного количества. Максимальные поглощенные дозы отмечались на поверхностях костей и костном мозге ($0,920 \pm 0,165$ мГр/МБк и $0,517 \pm 0,082$ мГр/МБк соответственно). Несколько ниже поглощенные дозы в стенке мочевого пузыря ($0,291 \pm 0,015$ мГр/МБк) и почках ($0,045 \pm 0,012$ мГр/МБк), что объясняется выведением препарата через мочевыделительную систему, причем большая часть активности (83 %) экскретируется в первые 12 ч [63].

Радиохимическая чистота ^{166}Ho -ЭДТМФ составила более 99 %. Фармакокинетические исследования ^{166}Ho -ЭДТМФ, проведенные на беспородных крысах, продемонстрировали, что наибольшая концентрация препарата отмечается в костной ткани (до 70 % от введенной активности). При этом максимальная концентрация препарата (до 4 % от введенной дозы на 1 г ткани) наблюдалась уже через 2 ч после внутривенного введения ^{166}Ho -ЭДТМФ и сохранялась на высоком уровне в течение 7 дней. Контрольной группе крыс внутривенно вводили раствор $^{166}\text{HoCl}_3$. У таких животных наибольшая концентрация препарата отмечается в печени, почках, костной ткани и селезенке. Кроме того, была показана возможность визуализации распределения радиоактивного препарата методом однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (ОФЭКТ) [64]. В другом исследовании, проводимом на мышах, уровень накопления препарата в скелете составил $22,32 \pm 1,86$ % и $20,12 \pm 1,94$ % через 2 ч и 10 дней после внутривенного введения ^{166}Ho -ЭДТМФ соответственно [65, 66].

^{166}Ho -ЭДТМФ может использоваться не только как паллиативное средство для лечения костных метастазов, но, так же как ^{166}Ho -ДОТМФ, применяться для миелоаблятивной терапии при множественной миеломе. Внутривенное введение ^{166}Ho -ЭДТМФ (1,3 МБк/мг) мышам приводило к существенной супрессии активности костного мозга. Поглощенная доза в костном мозге составила 18 – 23 Гр [65]. Полученные результаты предполагают возможность применения ^{166}Ho -ЭДТМФ для лечения рака крови у людей.

В работе [67] разработали новый РФП на основе ПДТМФ, меченный ^{166}Ho . Препарат был приготовлен с высокой радиохимической чистотой (> 99 %). Препарат также обладал высокой стабильностью в плазме крови человека *in vitro* (> 90 % в течение 72 ч). При внутривенном введении ^{166}Ho -ПДТМФ интактным крысам значительная часть препарата накапливалась в

костной ткани и сохранялась на высоком уровне в течение всего эксперимента, тогда как содержание $^{166}\text{HoCl}_3$ было существенно меньше и не превышало 1 %/г. Кроме того, препарат быстро выводился из крови и практически не накапливался во внутренних органах [67].

Перспективным направлением в терапии заболеваний костной ткани является создание новых РФП на основе полифосфоновых кислот и радионуклидов, испускающих α -частицы, которые обладают короткой длиной пробега ($< 0,1$ мм) и высокой линейной передачей энергии (ЛПЭ), благодаря чему токсическое действие на опухолевые клетки будет высоким, а повреждение окружающих тканей минимальным. Высокая радиотоксичность α -излучения, не зависящая от дозы, связана с образованием невосстановимых двухнитевых разрывов нитей молекулы ДНК [68 – 70]. Кроме того, α -излучение, в отличие от β -излучения, эффективно воздействует на клетки, находящиеся в условиях гипоксии. Это особенно важно, так как большое количество больных с костными метастазами обладают резистентностью к цитотоксическим препаратам и другим методам лечения.

Среди α -излучателей для мечения фосфонатов чаще всего используются торий-227 (^{227}Th), актиний-228 (^{228}Ac), висмут-212 (^{212}Bi). Для терапии костных метастазов предложено использовать ЭДТМФ, меченный торием-227. ^{227}Th является α -излучателем с периодом полураспада 18,7 дней [71]. При распаде ^{227}Th образуется изотоп ^{223}Ra , обладающий остеотропными свойствами [72]. Соотношения активностей в костной ткани бедра и мягких тканях, за исключением почек, достигают значений 100 и более уже через 30 мин после введения ^{227}Th -ЭДТМФ. Высокий уровень концентрации препарата в костной ткани сохраняется в течение длительного времени (14 дней) [71].

Экспериментальные исследования 3 РФП, ^{227}Th -ПФК, ^{227}Th -ДОТМФ и ^{228}Ac -ДОТМФ, проводимые на BALB/c мышах, продемонстрировали, что данные соединения обладают повышенным сродством к костной ткани по сравнению с несвязанным ^{227}Th [73]. Относительно высокий уровень препарата наблюдался в почках через 4 ч после его инъекции. Соотношения бедро/почка составили 14,2, 7,6 и 6,0 для ^{227}Th -ПФК, ^{228}Ac -ДОТМФ и ^{227}Th -ДОТМФ соответственно. Содержание ^{228}Ac -ДОТМФ в печени выше, чем ^{227}Th -ПФК и ^{227}Th -ДОТМФ, что свидетельствует о меньшей стабильности данного комплекса [73].

Высокий уровень накопления в костной ткани и быстрое выведение из крови и внутренних органов характерны также для ^{212}Bi -ДОТМФ [74]. Уже через 15 мин после внутривенного введения препарата соотношение бедро/кровь составило 13, а через 2 ч увеличилось до 490. В результате проведенных исследований установлено, что значительных различий в фармакокинетических свойствах между ^{212}Bi -ДОТМФ и ^{153}Sm -ЭДТМФ нет. Благодаря своим свойствам ^{212}Bi -ДОТМФ может применяться для терапии костных метастазов и остеосаркомы.

Из всего вышеизложенного можно сделать вывод, что радионуклидная диагностика и терапия обладают

огромным потенциалом для своего дальнейшего развития, что связано с возможностью разработки принципиально новых РФП и технологий их клинического применения. Внутривенное введение остеотропных РФП приводит к их накоплению в костной ткани, особенно в метастатических и воспалительно-деструктивных очагах. Все это позволяет визуализировать костные метастазы, а также снизить интенсивность костных болей. При этом используемый РФП должен обеспечить минимальное облучение здоровых органов и тканей. РФП на основе полиаминофосфоновых кислот — наиболее перспективные соединения для селективной доставки активности в костную ткань. Их использование позволяет синтезировать соединения с высокой радиохимической чистотой и стабильностью. Фармакокинетические исследования свидетельствуют о перспективности дальнейшего изучения и возможности применения этих РФП для диагностики и терапии костных метастазов.

ЛИТЕРАТУРА

1. M. J. Rogers, *Cur. Pharm. Des.*, **9**(32), 2643 – 2658 (2003).
2. F. H. Ebetino, A. M. Hogan, S. Sun, et al., *Bone*, **49**(1), 20 – 33 (2011).
3. A. J. Roelofs, K. Thompson, S. Gordon, et al., *Clin. Cancer Res.*, **12**(20 Pt 2), 6222s – 6230s (2006).
4. A. J. Ridley, H. F. Paterson, C. L. Johnston, et al., *Cell*, **70**, 401 – 410 (1992).
5. D. Zhang, N. Udagawa, I. Nakamura, et al., *J. Cell Sci.*, **108**, 2285 – 2292 (1995).
6. F. P. Coxon, K. Thompson, A. J. Roelofs, et al., *Bone*, **42**, 848 – 860 (2008).
7. C. R. Dunstan, D. Felsenberg, M. J. Seibel, *Nat. Clin. Pract. Oncol.*, **4**, 42 – 55 (2007).
8. H. B. Kwak, J. Y. Kim, K. J. Kim, et al., *Biol. Pharm. Bul.*, **32**(7), 1193 – 1198 (2009).
9. J. R. Green, *Cancer*, **97**(3), 840 – 847 (2003).
10. P. Clezardin, *Cancer Treat. Rev.*, **31**(Suppl 31 – 38), 134s – 6230s (2005).
11. R. E. Coleman, *Cancer*, **80**(8Suppl), 1588 – 1594 (1997).
12. D. E. Hughes, K. R. Wright, H. L. Uy, et al., *J. Bone Miner. Res.*, **10**(10), 1478 – 1487 (1995).
13. D. Santini, B. Vincenzi, G. Avvisati, et al., *Clin. Cancer Res.*, **8**, 1080 – 1084 (2002).
14. P. Garnuszek, D. Pawlak, I. Licińska, et al., *Appl. Radiat. Isot.*, **58**(4), 481 – 488 (2003).
15. B. J. Fueger, M. Mitterhauser, W. Wadsak, et al., *Nucl. Med. Commun.*, **25**(4), 361 – 365 (2004).
16. A. Datta, P. Panwar, K. Chuttani, et al., *Cancer Biother. Radiopharm.*, **24**(1), 123 – 128 (2009).
17. P. Panwar, K. Chuttani, P. Mishra, et al., *Nucl. Med. Commun.*, **27**(8), 619 – 626 (2006).
18. M. Láznicek, A. Láznicková, F. Budský, *Nucl. Med. Commun.*, **17**(12), 1016 – 1020 (1996).
19. M. S. Green, M. J. Welch, *Int. J. Rad. Appl. Instrum. B*, **16**, 435 – 448 (1989).
20. H. R. Maecke, J. P. André, *Ernst Schering Res. Found Workshop*, **62**, 215 – 242 (2007).
21. M. K. Dewanjee, D. J. Hnatowich, R. Beh, *J. Nucl. Med.*, **17**(11), 1003 – 1007 (1976).
22. M. Mitterhauser, S. Toegel, W. Wadsak, et al., *Nucl. Med. Biol.*, **34**(4), 391 – 397 (2007).
23. S. Toegel, W. Wadsak, L. K. Mien, et al., *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, **68**(2), 406 – 412 (2008).
24. R. A. Holmes, *Semin. Nucl. Med.*, **22**(1), 41 – 45 (1992).
25. J. F. Eary, C. Collins, M. Stabin, et al., *J. Nucl. Med.*, **34**(7), 1031 – 1036 (1993).

26. S. C. Essman, M. R. Lewis, W. H. Miller, *J. Nucl. Med.*, **46**(12), 2076 – 2082 (2005).
27. J. Longo, S. Lutz, C. Johnstone, *Cancer Manag. Res.*, **5**, 235 – 242 (2013).
28. G. D'angelo, R. Sciuto, M. Salvatori, et al., *Q. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*, **56**(6), 538 – 543 (2012).
29. O. Sartor, R. H. Reid, P. J. Hoskin, et al., *Urology*, **63**(5), 940 – 945 (2004).
30. J. Dolezal, *Onkologie*, **32**, 35 – 39 (2009).
31. E. C. Etchebehere, C. A. Pereira Neto, et al., *Sao. Paulo. Med. J.*, **122**(5), 208 – 212 (2008).
32. O. S. Bruland, A. Skretting, O. P. Solheim, et al., *Acta Oncol.*, **35**(3), 381 – 384 (1996).
33. P. M. Anderson, G. A. Wiseman, A. Dispenzieri, et al., *J. Clin. Oncol.*, **20**(1), 189 – 196 (2002).
34. D. M. Loeb, E. Garrett-Mayer, R. F. Hobbs, et al., *Cancer*, **115**(11), 2514 – 2522 (2009).
35. M. Berger, G. Grignani, A. Giostra, et al., *Ann. Oncol.*, **23**(7), 1899 – 1905 (2012).
36. C. Collins, J. F. Eary, G. Donaldson, et al., *J. Nucl. Med.*, **34**, 1839 – 1844 (1993).
37. N. Pandit-Taskar, M. Batraki, C. R. Divgi, *J. Nucl. Med.*, **45**(8), 1358 – 1365 (2004).
38. H. Sinzinger, K. Weiss, J. Hiltunen, *Anticancer Res.*, **29**(5), 3393 – 3395 (2009).
39. I. Resche, J. F. Chatal, A. Pecking, et al., *Eur. J. Cancer*, **33**(10), 1583 – 1591 (1997).
40. J. Fettich, A. Padhy, N. Nair, et al., *World J. Nucl. Med.*, **2**(3), 226 – 231 (2003).
41. S. Chakraborty, T. Das, S. Banerjee, et al., *Nucl. Med. Commun.*, **25**(12), 1169 – 1176 (2004).
42. M. A. Majali, A. R. Mathakar, H. H. Shimpi, et al., *Appl. Radiat. Isot.*, **53**(6), 987 – 991 (2000).
43. В. К. Ширяева, В. М. Петриев, О. А. Сморязанова и др., *Хим.-фарм. журн.*, **47**(5), 19 – 25 (2013).
44. S. J. Oh, K. S. Won, D. H. Moon, et al., *Nucl. Med. Commun.*, **23**(1), 75 – 81 (2002).
45. V. Lungu, D. Niculae, P. Bouziotis, et al., *J. Radioanal. Nucl. Chem.*, **273**(3), 663 – 667 (2007).
46. S. Chakraborty, T. Das, P. R. Unni, et al., *Nucl. Med. Commun.*, **23**(1), 67 – 74 (2002).
47. S. Chakraborty, T. Das, S. Banerjee, et al., *Cancer Biother. Radiopharm.*, **23**(2), 202 – 213 (2008).
48. C. Kumar, A. Korde, K. V. Kumari, et al., *Cur. Radiopharm.*, **6**(3), 146 – 151 (2013).
49. D. Máthé, L. Balogh, A. Polyák, et al., *Nucl. Med. Biol.*, **37**(2), 215 – 226 (2001).
50. S. Chakraborty, T. Das, H. D. Sarma, et al., *Appl. Radiat. Isot.*, **66**(9), 1196 – 1205 (2008).
51. A. Ando, I. Ando, N. Tonami, et al., *Nucl. Med. Commun.*, **19**(6), 587 – 591 (1998).
52. M. ohaib, M. Ahmad, M. Jehangir, et al., *Cancer Biother. Radiopharm.*, **26**(2), 159 – 164 (2011).
53. J. Yuan, C. Liu, X. Liu, et al., *Clin. Nucl. Med.*, **38**(2), 88 – 92 (2013).
54. T. Das, S. Chakraborty, P. R. Unni, et al., *Appl. Radiat. Isot.*, **57**(2), 177 – 184 (2002).
55. J. N. Bryan, D. Bommarito, D. Y. Kim, et al., *J. Nucl. Med. Technol.*, **37**(1), 45 – 52 (2009).
56. H. Yousefnia, A. R. Jalilian, S. Zolghadri, et al., *Nucl. Med. Commun.*, **35**(1), 99 – 107 (2014).
57. T. Das, S. Chakraborty, H. D. Sarma, et al., *Nucl. Med. Biol.*, **36**(5), 561 – 568 (2009).
58. K. Vats, T. Das, H. D. Sarma, et al., *Cancer Biother. Radiopharm.*, **28**(10), 737 – 745 (2013).
59. N. J. Parks, T. G. Kawakami, M. J. Avila, et al., *Blood*, **82**(1), 318 – 325 (1993).
60. W. A. Volkert, J. Simon, A. R. Ketrang, et al., *Drugs of the Future*, **14**, 799 – 811 (1989).
61. J. E. Bayouth, D. J. Macey, L. P. Kasi, et al., *J. Nucl. Med.*, **36**(5), 730 – 737 (1995).
62. J. G. Rajendran, J. F. Eary, W. Bensinger, et al., *J. Nucl. Med.*, **43**(10), 1383 – 1390 (2002).
63. H. B. Breitz, R. E. Wendt, M. S. Stabin, et al., *J. Nucl. Med.*, **47**(3), 534 – 542 (2006).
64. A. Bahrami-Samani, R. Bagheri, A. R. Jalilian, et al., *Sci. Pharm.*, **78**, 423 – 433 (2010).
65. M. Pedraza-López, G. Ferro-Flores, C. Arteaga de Murphy, et al., *Nucl. Med. Biol.*, **31**(8), 1079 – 1085 (2004).
66. M. Pedraza-López, G. Ferro-Flores, C. de Murphy, et al., *Nucl. Med. Commun.*, **25**(6), 615 – 621 (2004).
67. S. Zolghadri, A. R. Jalilian, Z. Naseri, et al., *Iran J. Basic Med. Sci.*, **16**(5), 719 – 725 (2013).
68. E. A. Blakely, A. Kronenberg, *Radiat. Res.*, **150**(5 Suppl), S126 – S145 (1998).
69. R. W. Howell, S. M. Goddu, V. R. Narra, et al., *Radiat. Res.*, **147**(3), 342 – 348 (1997).
70. M. T. Azure, R. D. Archer, K. S. sastry, et al., *Radiat. Res.*, **140**(2), 276 – 283 (1994).
71. K. Washiyama, R. Amano, J. Sasaki, et al., *Nucl. Med. Biol.*, **31**(7), 901 – 908 (2004).
72. S. Nilsson, R. H. Larsen, S. D. Fossa, et al., *Clin. Cancer Res.*, **11**(12), 4451 – 4459 (2005).
73. G. Henriksen, O. S. Bruland, R. H. Larsen. *Anticancer Res.*, **24**(1), 101 – 105 (2004).
74. S. P. Hassfjell, O. S. Bruland, P. Hoff, *Nucl. Med. Biol.*, **24**(3), 231 – 237 (1997).

Поступила 11.03.14

RADIOPHARMACEUTICALS BASED ON POLY(AMINOPHOSPHONIC) ACIDS LABELED WITH ALPHA-, BETA- AND GAMMA-EMITTING RADIONUCLIDES (A REVIEW)

V. K. Tishchenko, V. M. Petriev, and V. G. Skvortsov

Medical Radiological Research Centre (MRRC), Ministry of Public Health of the Russian Federation, Obninsk, Kaluga oblast, 249036 Russia

This review article summarizes the pharmacokinetic properties of bone-seeking radiopharmaceuticals based on poly(aminophosphonic) acids labeled with various radionuclides. The maximum number of investigations cited in scientific literature are devoted to ethylene diamine tetra(methylenephosphonic) acid (EDTMP), propylene diamine tetra(methylenephosphonic) acid (PDTMP), diethylene triaminopenta(methylenephosphonic) acid (PPA), triethylene tetraminohexa(methylenephosphonic) acid (TTHMP), 1,4,7,10-tetraazacyclododecane-1,4,7,10-tetra(methylenephosphonic) acid (DOTMP), and some other phosphonic acids. Radiopharmaceuticals based on poly(aminophosphonic) acids exhibit high stability both *in vitro* and *in vivo*, exhibit selective accumulation in bone tissue, and demonstrate major elimination through renal pathway. In addition, data are presented on a broad range of radionuclides used as labels in poly(aminophosphonic) acids for radionuclide imaging (^{99m}Tc and ^{68}Ga) and for therapy, including beta-emitting radionuclides (^{153}Sm , ^{188}Re , ^{177}Lu , ^{170}Tm , ^{166}Ho , etc.) and alpha-emitting radionuclides (^{227}Th , ^{228}Ac , ^{212}Bi).

Keywords: pharmacokinetic properties; bone-seeking radiopharmaceuticals; radionuclides; phosphonic acid derivatives; radionuclide imaging; radionuclide therapy; alpha-emitting radionuclides; beta-emitting radionuclides.