

От приглашенного редактора

Разработка радиофармпрепаратов для радионуклидной диагностики в онкологии

Чернов В.И.^{1,2}, Медведева А.А.^{1,2}, Синилкин И.Г.^{1,2},
Зельчан Р.В.^{1,2}, Брагина О.Д.²

¹ ФГБУ "Томский научно-исследовательский институт онкологии", Томск, Россия

² ФГАОУ ВО "Национальный исследовательский Томский политехнический университет", Томск, Россия

Development Radiopharmaceuticals for Nuclear Medicine in Oncology

Chernov V.I.^{1,2}, Medvedeva A.A.^{1,2}, Sinilkin I.G.^{1,2}, Zeltchan R.V.^{1,2}, Bragina O.D.²

¹ Tomsk Cancer Research Institute, Tomsk, Russia

² National Research Tomsk Polytechnic University, Tomsk, Russia

В представленном материале обобщен опыт научно-го коллектива Томского НИИ онкологии по разработке новых оригинальных радиофармпрепаратов для ядерной медицины. Рассмотрены основные тенденции и перспективы развития ядерной медицины, ближайшие трудности на пути развития и возможные решения. Описаны основные научные направления в разработке радиофармпрепаратов. Представлены результаты собственной деятельности по разработке препаратов. Продемонстрированы функциональная пригодность разрабатываемых препаратов, перспективы развития.

Ключевые слова: ядерная медицина, радиофарм-препараты, разработка, онкология.

The submission summarizes the experience of the scientific team of the Tomsk Cancer Research Institute to develop a new original radiopharmaceuticals for nuclear medicine. The basic tendencies and prospects of develop-

ment of nuclear medicine, the next challenges to the development and possible solutions. The basic scientific directions in the development of radiopharmaceuticals. The results of their own efforts to develop drugs. It demonstrated the functional suitability of developed products, development prospects.

Key words: nuclear medicine, radiopharmaceuticals, development, oncology.

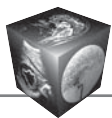
Преимущества, а в ряде случаев и незаменимость методов ядерной медицины в диагностике и лечении злокачественных новообразований обусловили ее устойчивое развитие и превращение в неотъемлемую часть клинической онкологии в развитых странах [1–5]. Мировое производство и потребление радиофармацевтических препара-

Для корреспонденции: Зельчан Роман Владимирович – 634050 Томск, Кооперативный пер., 5. Томский НИИ онкологии. Тел. (моб.) +7-913-829-51-61. E-mail: r.zelchan@yandex.ru

Чернов Владимир Иванович – доктор мед. наук, профессор, руководитель отделения радионуклидной диагностики Томского НИИ онкологии, Томск; **Медведева Анна Александровна** – канд. мед. наук, старший научный сотрудник отделения радионуклидной диагностики Томского НИИ онкологии, Томск; **Синилкин Иван Геннадьевич** – канд. мед. наук, старший научный сотрудник отделения радионуклидной диагностики Томского НИИ онкологии, Томск; **Зельчан Роман Владимирович** – канд. мед. наук, врач-радиолог отделения радионуклидной диагностики Томского НИИ онкологии, Томск; **Брагина Ольга Дмитриевна** – канд. мед. наук, младший научный сотрудник лаборатории №31 Национального исследовательского Томского политехнического университета, Томск.

Contact: Zeltchan Roman Vladimirovich – Kooperativny str., 5, Tomsk, 634050. Tomsk Cancer Research Institute. Phone (mob.) +7-913-829-51-61. E-mail: r.zelchan@yandex.ru

Chernov Vladimir Ivanovich – doct. of med. sci., professor, Head of radionuclide diagnostics of Tomsk Cancer Research Institute, Tomsk; **Medvedeva Anna Aleksandrovna** – cand. of med. sci., senior researcher at the department of nuclear medicine of Tomsk Cancer Research Institute, Tomsk; **Sinilkin Ivan Gennadevich** – cand. of med. sci., senior researcher at the department of nuclear medicine of Tomsk Cancer Research Institute, Tomsk; **Zelchan Roman Vladimirovich** – cand. of med. sci., department of nuclear medicine radiologist, Tomsk Cancer Research Institute, Tomsk; **Bragina Olga Dmitrievna** – cand. of med. sci., junior researcher at laboratory №31 of National Research Tomsk Polytechnic University, Tomsk.



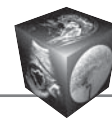
тов (РФП) растет ежегодно на 10%. К 2017 г. ожидается рост мирового рынка РФП до 8 млрд долларов в год, при этом на нужды ядерной медицины расходуется более 80% годового производства радионуклидов во всем мире. Успешное применение методов ядерной медицины в практике Томского НИИ онкологии доказало их эффективность и целесообразность использования в онкологической практике. Например, проведенные исследования продемонстрировали положительный вклад применения онкотропных РФП в оценке эффективности лечения больных раком гортани и гортаноглотки [6]. Кроме того, результаты исследований показали эффективность комбинации радионуклидных методов и традиционных рентгенологических методик в диагностике опухолей головы и шеи [7, 8]. Также большое количество работ, выполненных в нашем учреждении, доказало необходимость использования маммосцинтиграфии как в первичной диагностике, так и на этапах комбинированного лечения у больных раком молочной железы [9, 10]. Исходя из вышесказанного следует, что сегодня представляется весьма актуальной разработка новых, оригинальных РФП для онкологической практики.

На сегодняшний день в Томском НИИ онкологии при тесном сотрудничестве с Томским политехническим университетом накоплен огромный опыт по разработке и проведению доклинических испытаний инновационных РФП. В современной онкологической практике все больший интерес вызывает выявление сторожевых лимфатических узлов (СЛУ) – первых узлов, стоящих на пути метастазирования злокачественных новообразований [11]. Поэтому в настоящее время идет непрерывный поиск более специфичных РФП для молекулярной визуализации СЛУ. В нашем учреждении для этих целей был разработан, а также проведены его доклинические исследования, оригинальный РФП на основе гамма оксида алюминия “Нанокolloид- Al_2O_3 ”. Используемые для выявления СЛУ за рубежом нанокolloидные препараты изготавливаются на основе соединений, образующих устойчивые гидрозоли. Большая часть из них представляет собой неорганические комплексы $^{99\text{m}}\text{Tc}$ с сульфидами рения и сурьмы и их производство представляет собой достаточно сложный технологический процесс. Вместе с тем предварительные исследования показали, что устойчивые коллоидные соединения могут быть получены более простым способом – путем проведения адсорбции восстановленного $^{99\text{m}}\text{Tc}$ на гамма-оксиде алюминия. При этом величина адсорбции радионуклида на поверхности оксида превышает 93%. Основными предпосылками для использования

гамма-оксида в качестве “носителя” метки $^{99\text{m}}\text{Tc}$ явились его более низкая токсичность, чем у сульфидов, в сочетании с хорошими адсорбционными свойствами, доступностью и низкой стоимостью. Проведенные доклинические испытания “Нанокolloид- Al_2O_3 ” продемонстрировали его эффективность, безопасность и оптимальность фармакокинетических параметров для интраоперационного выявления СЛУ. Исследование фармакокинетики препарата “Нанокolloид- Al_2O_3 ” показало, что через 24 ч после введения в лимфатическом узле аккумулируется около 12% от введенной дозы РФП, что позволяет достоверно производить детекцию СЛУ. В настоящее время в Томском НИИ онкологии начаты исследования по использованию “Нанокolloид- Al_2O_3 ” в клинической практике.

Учитывая широкую доступность скintiграфического оборудования в нашей стране (более 200 радиодиагностических подразделений, оснащенных гамма-камерами), весьма перспективной для практической онкологии является разработка туморотропных РФП на основе $^{99\text{m}}\text{Tc}$. Одним из таких РФП является “ $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -1-тио-D-глюкоза” для радионуклидной диагностики онкологических заболеваний, разработка которого сегодня проводится в Томском НИИ онкологии совместно с Томским политехническим университетом. Главным достоинством РФП на основе производных глюкозы, меченных технецием- $^{99\text{m}}$ является то, что визуализация опухоли с их использованием может быть произведена с помощью гамма-камеры, а это значительно снижает стоимость диагностической процедуры. РФП представляет собой комплекс производного глюкозы в виде 1-тио-D-глюкозы и $^{99\text{m}}\text{Tc}$, в котором 1-тио-D-глюкоза выполняет функцию транспорта радиоизотопной метки ($^{99\text{m}}\text{Tc}$). РФП в виде раствора для инфузий вводится внутривенно и распределяется в кровяном русле, накапливаясь в опухолевых клетках и в тканях с гиперинтенсивным метаболизмом. На сегодняшний день разработан лабораторный регламент получения РФП, проведен комплекс исследований по разработке методик анализа качества РФП и их валидации, осуществлен синтез и анализ образцов РФП в соответствии с разработанной методикой. Проведен скрининг качества образцов РФП по характеру его распределения в организме лабораторных животных. Исследованные партии “ $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -1-тио-D-глюкоза” характеризуются высокой онкотропностью, что позволяет отчетливо визуализировать злокачественную опухоль с высоким индексом накопления РФП у экспериментальных животных.

Линейку туморотропных РФП, разрабатываемых в Томском НИИ онкологии, продолжает техне-



цевый препарат на основе противоопухолевого антибиотика доксорубинина – “Доксорубинин, ^{99m}Tc ”. Доксорубинин многие десятилетия является одним из самых популярных химиотерапевтических препаратов при лечении злокачественных новообразований. Создание нового технециевого РФП на основе противоопухолевого антибиотика позволит не только улучшить качество диагностики злокачественных новообразований, но и прогнозировать эффективность использования доксорубинина у каждого конкретного пациента. РФП представляет собой раствор для внутривенного введения, содержащий доксорубинин, меченный радиоактивным изотопом технецием- ^{99m}Tc . В настоящее время разработаны методики синтеза РФП, проведена валидация методик контроля его качества и выполнена серия экспериментов по оценке функциональной пригодности нового РФП на лабораторных животных. Полученные результаты свидетельствуют о выраженных туморотропных свойствах нового РФП. В настоящее время в Томском НИИ онкологии продолжают доклинические исследования оригинальных туморотропных РФП “ ^{99m}Tc -1-тио-D-глюкоза” и “Доксорубинин, ^{99m}Tc ” в рамках программы “Развитие фармацевтической и медицинской промышленности Российской Федерации на период до 2020 года и дальнейшую перспективу”.

В ближайшие годы мировую ядерную медицину ожидает острый дефицит в препаратах на основе изотопа ^{99m}Tc , с помощью которого ежедневно выполняется 70 000 исследований. Это обусловлено изношенностью реакторной базы, производящей материнский ^{99}Mo по урановой технологии, где образуется огромное количество радиоактивных отходов. Дефицит ^{99m}Tc может привести к острейшему кризису в ядерной медицине в связи с планируемым закрытием в 2016 г. реактора Chalk River (Канада), на котором в настоящее время производится более 40% мирового объема ^{99}Mo . Это закрытие и отмена государственных субсидий по экспертным оценкам приведут к семикратному росту стоимости молибдена-99. А полный переход в 2020 г. на низкообогащенное урановое топливо увеличит его стоимость еще на 40%. Таким образом, цена ^{99m}Tc поднимется в 15 раз [2].

Одним из вариантов выхода из молибденового кризиса является создание полностью автоматизированного модуля ^{99m}Tc , работающего по безотходной технологии. Модули ^{99m}Tc предназначены для эксплуатации в условиях медицинских лабораторий, не требуют дополнительной биологической защиты, количество примесей снизится в 10 раз по сравнению с сорбционными генераторами, а следовательно, повысится качество радио-

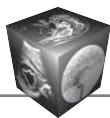
активной метки. Кроме того, расчетная себестоимость изотопов, полученных из автоматизированного модуля, будет в 2–3 раза ниже по сравнению с генераторным нуклидом. Разработка указанного модуля ведется в Томском политехническом университете совместно с Томским НИИ онкологии.

Заключение

Научные коллективы Томского НИИ онкологии и Томского политехнического университета накапливают и успешно используют опыт разработки инновационных РФП, которые востребованы в онкологической практике и отвечают современным условиям рынка.

Список литературы

1. Национальное руководство по радионуклидной диагностике; Под ред. Лишманов Ю.Б., Чернов В.И. В 2-х томах. Т. 2. Томск: STT, 2010. 417 с.
2. Van Noorden R. Radioisotopes: The medical testing crisis. *Nature*. 2013; 504 (7479): 202–204.
3. Vercher-Conejero J.L., Pelegrí-Martínez L., López-Aznar D. et al. Positron Emission Tomography in Breast Cancer. *Diagnostics (Basel)*. 2015; 5 (1): 61–83.
4. Kroselj M., Socan A., Zaletel K. et al. A novel, self-shielded modular radiosynthesis system for fully automated preparation of PET and therapeutic radiopharmaceuticals. *Nucl. Med. Commun.* 2016; 37 (2): 207–214.
5. Merrill J.R., Krajewski K., Yuan H. et al. Synthesis and comparative evaluation of novel ^{64}Cu -labeled high affinity cell-specific peptides for positron emission tomography imaging of tumor vasculature. *Biomaterials*. 2016; 84: 241–249.
6. Чернов В.И., Зельчан Р.В., Тицкая А.А. и др. Применение гамма-сцинтиграфии с ^{99m}Tc -технетрилом в комплексной диагностике и оценке эффективности неoadъювантной химиотерапии злокачественных опухолей гортани и гортаноглотки. *Медицинская радиология и радиационная безопасность*. 2011; 56 (2): 38–43.
7. Суркова П.В., Фролова И.Г., Чойнзонов Е.Л. и др. Возможности спиральной компьютерной томографии в оценке эффективности предоперационной химиотерапии у больных раком гортани и гортаноглотки. *Сибирский онкологический журнал*. 2011; 2: 39–44.
8. Чойнзонов Е.Л., Чижевская С.Ю., Мусабаева Л.И. и др. Результаты комбинированного лечения больных раком гортани и гортаноглотки. *Сибирский онкологический журнал*. 2012; 1: 5–9.
9. Тицкая А.А., Чернов В.И., Слонимская Е.М. и др. Сравнение результатов маммосцинтиграфии с ^{99m}Tc -технетрилом в планарном и томографическом режимах. *Медицинская радиология и радиационная безопасность*. 2008; 53 (5): 51–60.
10. Тицкая А.А., Чернов В.И., Слонимская Е.М. и др. Маммосцинтиграфия с ^{99m}Tc -МИБИ в диагностике рака молочной железы. *Сибирский медицинский журнал*. 2010; 25 (4–1): 92–95.
11. Чернов В.И., Афанасьев С.Г., Синилкин И.Г. и др. Радионуклидные методы исследования в выявлении “сторожевых” лимфатических узлов. *Сибирский онкологический журнал*. 2008; 4: 5–10.



References

1. National guidelines on nuclear medicine. Eds Lishmanov Ju.B., Chernov V.I. In 2 vol. Vol. 2. Tomsk: STT, 2010. 417 p. (In Russian)
2. Van Noorden R. Radioisotopes: The medical testing crisis. *Nature*. 2013; 504 (7479): 202–204.
3. Vercher-Conejero J.L., Pelegrí-Martínez L., Lopez-Aznar D. et al. Positron Emission Tomography in Breast Cancer. *Diagnostics (Basel)*. 2015; 5 (1): 61–83.
4. Kroselj M., Socan A., Zaletel K. et al. A novel, self-shielded modular radiosynthesis system for fully automated preparation of PET and therapeutic radiopharmaceuticals. *Nucl. Med. Commun.* 2016; 37 (2): 207–214.
5. Merrill J.R., Krajewski K., Yuan H. et al. Synthesis and comparative evaluation of novel ^{64}Cu -labeled high affinity cell-specific peptides for positron emission tomography imaging of tumor vasculature. *Biomaterials*. 2016; 84: 241–249.
6. Chernov V.I., Zelchan R.V., Titskaya A.A. et al. The use of gamma scintigraphy with $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIBI in complex diagnostics and evaluation of neoadjuvant chemotherapy of malignant tumors of the larynx and hypopharynx. *Meditinskaya radiologiya i radiatsionnyja bezopasnost*. 2011; 56 (2): 38–43. (In Russian)
7. Surkova P.V., Frolova I.G., Choinzonov E.L. et al. Features of spiral computed tomography in the evaluation of the effectiveness of preoperative chemotherapy in patients with cancer of the larynx and hypopharynx. *Sibirskiy onkologicheskij zhurnal*. 2011; 2: 39–44. (In Russian)
8. Choinzonov E.L., Chizhevskaya S.Y., Musabaeva L.I. et al. The results of the combined treatment of patients with cancer of the larynx and hypopharynx. *Sibirskiy onkologicheskij zhurnal*. 2012; 1: 5–9. (In Russian)
9. Titskaya A.A., Chernov V.I., Slonimskaya E.M. et al. Comparison of the results with mammoscintigraphy $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIBI in planar and tomographic modes. *Meditinskaya radiologiya i radiatsionnyja bezopasnost*. 2008; 53 (5): 51–60. (In Russian)
10. Titskaya A.A., Chernov V.I., Slonimskaya E.M. et al. Mammoscintigraphy with $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIBI in the diagnosis of breast cancer. *Sibirskiy meditsinskiy zhurnal*. 2010; 25 (4–1): 92–95. (In Russian)
11. Chernov V.I., Afanasiev S.G., Sinilkin I.G. et al. Radionuclide methods of investigation to identify sentinel lymph nodes. *Sibirskiy onkologicheskij zhurnal*. 2008; 4: 5–10. (In Russian)