



Неорганические вещества в медицине

Почему?



- Высокая вариативность химических свойств;
- Комплексы – синергизм действия центрального атома и лиганда;
- Комплексы - администрирование



Основные направления применения

- Радиодиагностика и радиотерапия;
- Контрастные агенты (X-rays, КТ, МРТ);
- Биовизуализация;
- Радио- и фотосенсибилизаторы;
- Импланты;
- Лекарственные препараты

Исторический экскурс



XX век – активное применение неорганических веществ,
эффект – опытным путем

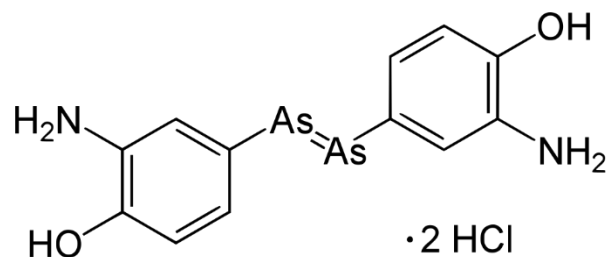
1900 – $K[Au(CN)_2]$ – туберкулез,
соединения Sb – лейшманиоз,
соединения Au – бактерицидное действие

Исторический экскурс



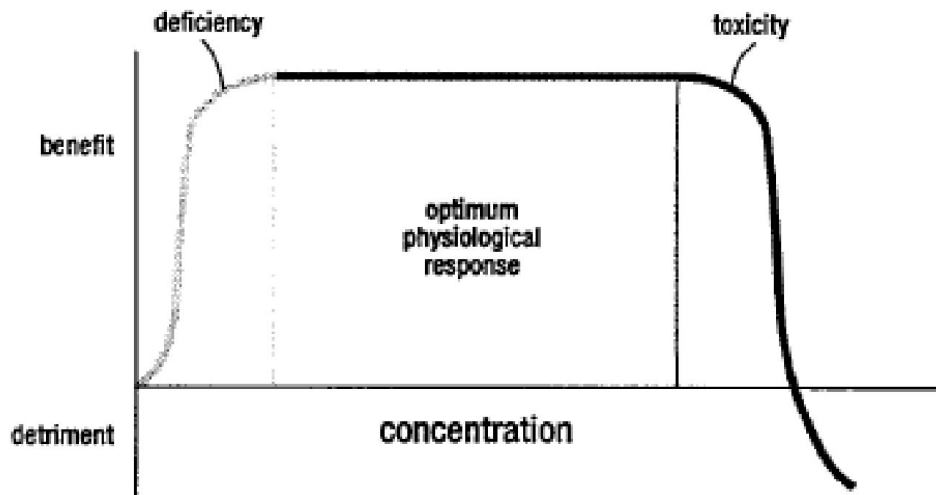
1910 – Пауль Эрлих – связь «структура – свойства»

Синтез арсфенамина (Сальварсан, Эрлих 606) –
борьба с сифилисом



Эрлих: формулировка основных принципов химиотерапии, открытие накопления свинца в ЦНС, принцип «магической пули». Нобелевская премия в 1908

диаграмма Бертрана





Неорганические вещества в медицине

I. Радиоактивные изотопы для целей диагностики и терапии

Ядерные превращения

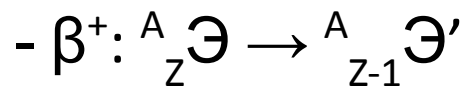
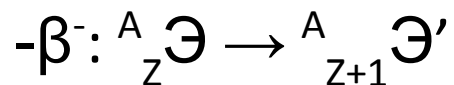
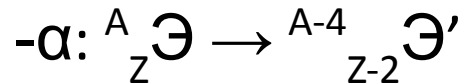


- Радиоактивный распад: α , β^- , β^+ ;
- Электронный захват (K-захват);
- Изомерный переход;
- Деление ядер;
- Ядерный синтез

Ядерные превращения



Радиоактивный распад:



Изомерный переход – переход ядра из метастабильного (возбужденного) состояния в основное



Радиоактивное излучение

- α
- β^-
- β^+
- γ – обычно сопровождает все типы ядерных превращений

Радиодиагностика



Основное требование – высокое проникновение
(большая длина пробега).

- α – до 20 мкм

- β^- – до 1 см

- β^+ – ≈ 0

- γ – большая длина пробега

Радиодиагностика



Основное требование – высокое проникновение
(большая длина пробега).

- α – до 20 мкм

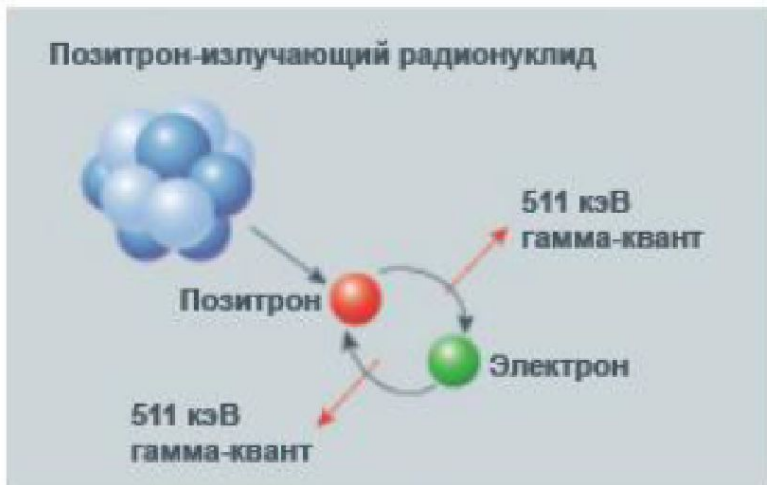
- β^- – до 1 см

- β^+ ≈ 0

- γ – большая длина пробега

Но: $e^- + e^+ \rightarrow 2\gamma$

Радиодиагностика - β^+ -излучатели



^{18}F , ^{11}C , ^{13}N , ^{15}O , ^{68}Ga , ^{82}Rb

^{38}K , ^{30}P , $^{62,64}\text{Cu}$, ^{63}Zn , $^{122,124}\text{I}$



Радиодиагностика - β^+ -излучатели

isotope	$t_{1/2}$ (h)	methods of production	decay mode	E_{β^+} (keV)
^{55}Co	17.5	cyclotron, $^{54}\text{Fe}(d,n)^{55}\text{Co}$	β^+ (77%) EC (23%)	1513, 1037
^{60}Cu	0.4	cyclotron, $^{60}\text{Ni}(p,n)^{60}\text{Cu}$	β^+ (93%) EC (7%)	3920, 3000 2000
^{61}Cu	3.3	cyclotron, $^{61}\text{Ni}(p,n)^{61}\text{Cu}$	β^+ (62%) EC (38%)	1220, 1150 940, 560
^{62}Cu	0.16	$^{62}\text{Zn}/^{62}\text{Cu}$ generator	β^+ (98%) EC (2%)	2910
^{64}Cu	12.7	cyclotron, $^{64}\text{Ni}(p,n)^{64}\text{Cu}$	β^+ (19%) EC (41%) β^- (40%)	656
^{66}Ga	9.5	cyclotron, $^{63}\text{Cu}(\alpha,ny)^{66}\text{Ga}$	β^+ (56%) EC (44%)	4150, 935
^{68}Ga	1.1	$^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ generator	β^+ (90%) EC (10%)	1880, 770
^{82}Rb	0.022	$^{82}\text{Sr}/^{82}\text{Rb}$ generator	β^+ (96%) EC (4%)	3150
^{86}Y	14.7	cyclotron, $^{86}\text{Sr}(p,n)^{86}\text{Y}$	β^+ (33%) EC (66%)	2335, 2019 1603, 1248 1043

Радиодиагностика - γ -излучатели



$E = 100 - 250$ кэВ; если меньше – сильно рассеиваются, больше – трудно сколлимировать (создать узкие параллельные пучки излучения) – низкое качество снимков

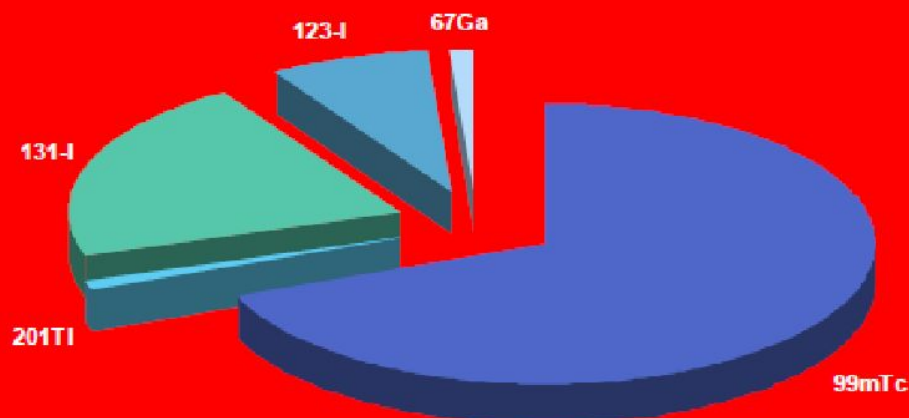
1959 – Брукхевен - создан генератор $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$

1964 – Чикаго – применение $^{99\text{m}}\text{Tc}$

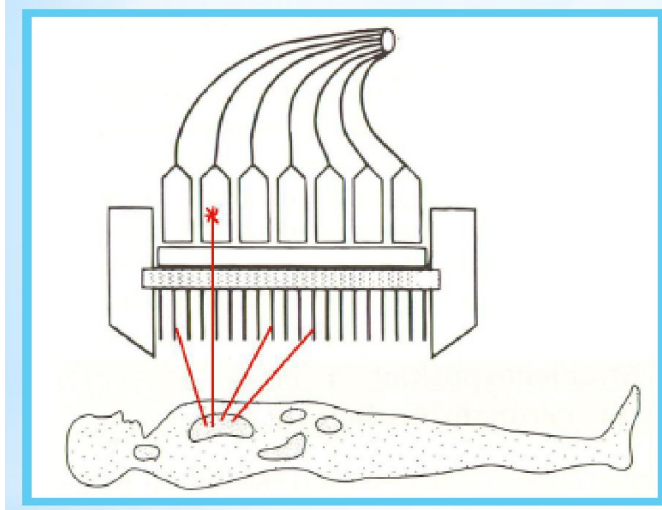
isotope	$t_{1/2}$ (h)	production methods	decay mode	E_γ (keV)	E_{β^-} (keV)
^{67}Cu	62.01	accelerator, $^{67}\text{Zn}(n,p)$	β^- (100%)	91, 93, 185	577, 484, 395
^{67}Ga	78.26	cyclotron	EC (100%)	91, 93, 185, 296 388	
^{90}Y	64.06	$^{90}\text{Sr}/^{90}\text{Y}$ generator	β^- (72%)		2288
^{111}In	67.9	cyclotron, $^{111}\text{Cd}(p,n)^{111}\text{In}$	EC (100%)	245, 172	
$^{99\text{m}}\text{Tc}$	6.0	$^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$ generator	IT (100%)	141	
^{201}Tl	72 h	cyclotron $^{203}\text{Tl}(p,3n)^{201}\text{Pb}(p,n)^{201}\text{Tl}$	EC (100%) Hg X-rays	135, 167	



Структура радиодиагностических исследований по используемым радионуклидам



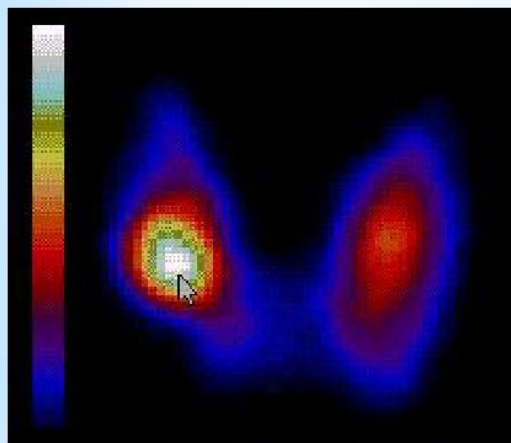
Радиодиагностика - γ -излучатели



- $T_{1/2}$ зависит от органа назначения: мозг и сердце достигаются быстро, периферические органы – медленно + логистика
- Доступность – оптимально – генераторы
- Стоимость
- Специфические лиганды



Сцинтиграфия щитовидной железы (^{99m}Tc -пертехнетат)



Правая доля. Распределение препарата неравномерное: в средней 1/3 по латеральному контуру определяется очаг гиперфиксации препарата с четким контуром, диаметром 1,5 см. Относительное накопление РФП в доле - 52,6%.

Левая доля. Распределение препарата равномерное. Относительное накопление РФП 47,4%.

Заключение: "горячий" узел правой доли щитовидной железы (аденома).

Радиодиагностика – сердце и кровеносная система, мозг

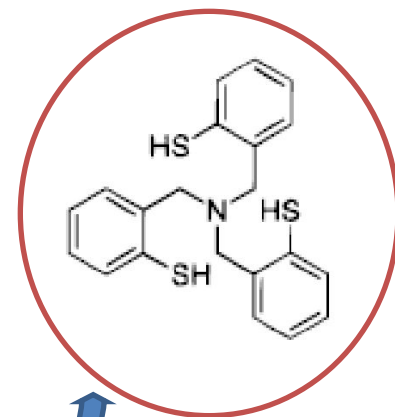
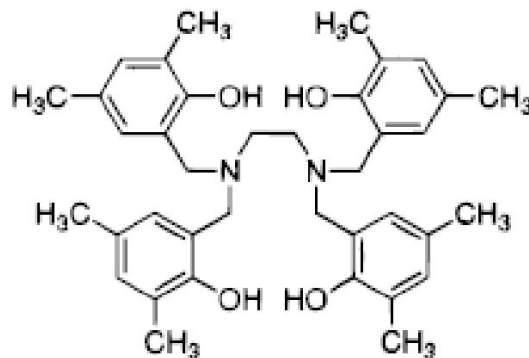
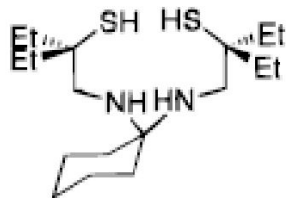
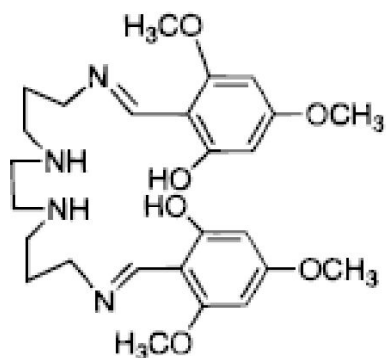


Кровеносные сосуды и сердце – ^{68}Ga (дешев – генератор;

$T_{1/2} = 1,1 \text{ ч}; \beta^+$)

Ввод – цитрат; в организме – трансферрин (сходство Fe^{3+} и Ga^{3+}) – накопление в легких

Нейтральные и катионные комплексы – сердце и мозг.



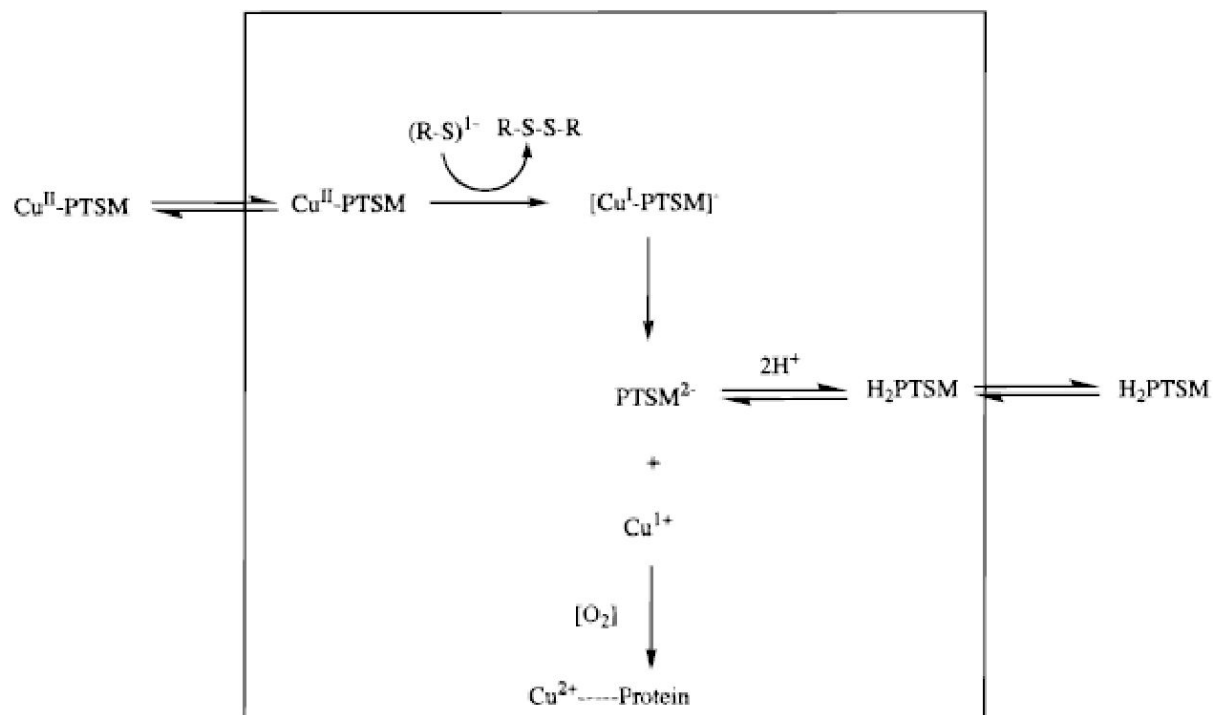
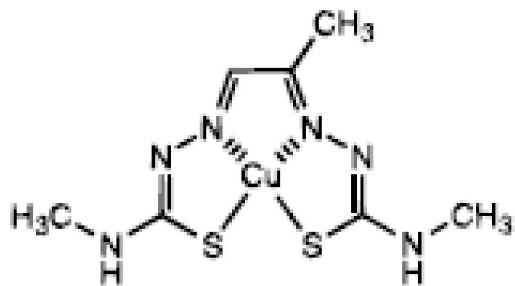
У крыс: соотношение сердце/кровь = 11
через 1 ч после инъекции, мозг/кровь = 3,8

Радиодиагностика – сердце и кровеносная система



Медь – тиосемикарбазоны;

оптимальный – пирувилальдегид бис(N⁴-тиосемикарбазон)

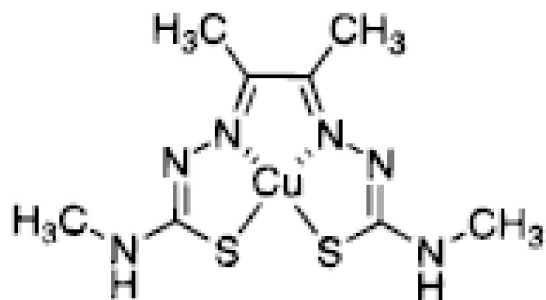


Транспорт в клетку

Радиодиагностика – гипоксия



Медь – тиосемикарбазоны;
оптимальный – ацетилальдегид бис(N⁴-метилтиосемикарбазон)



$$E^0(\text{ATSM}) = -297 \text{ мВ}$$

$$E^0(\text{PTSM}) = -208 \text{ мВ}$$

ATSM селективно
накапливается
в гипоксических тканях

Радиодиагностика опухолей



^{67}Ga цитрат/комплекс с трансферрином – более 50 лет

(один из первых)

Лимфомы, меланома, лейкемия, опухоли легких

Механизм транспорта в клетку-?

Как пассивный, так и вследствие связывания рецепторами трансферрина на поверхности клетки

Радиодиагностика опухолей

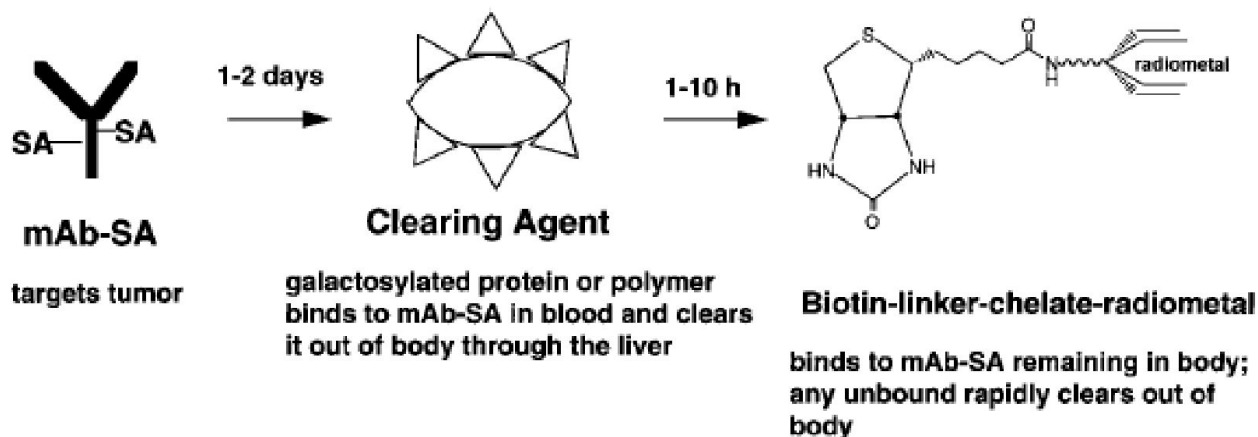


С начала 1970-х – моноклональные антитела

Сначала – с ^{131}I , сейчас – радионуклиды металлов

Проблема – большая M , медленный вывод из организма,
медленное связывание

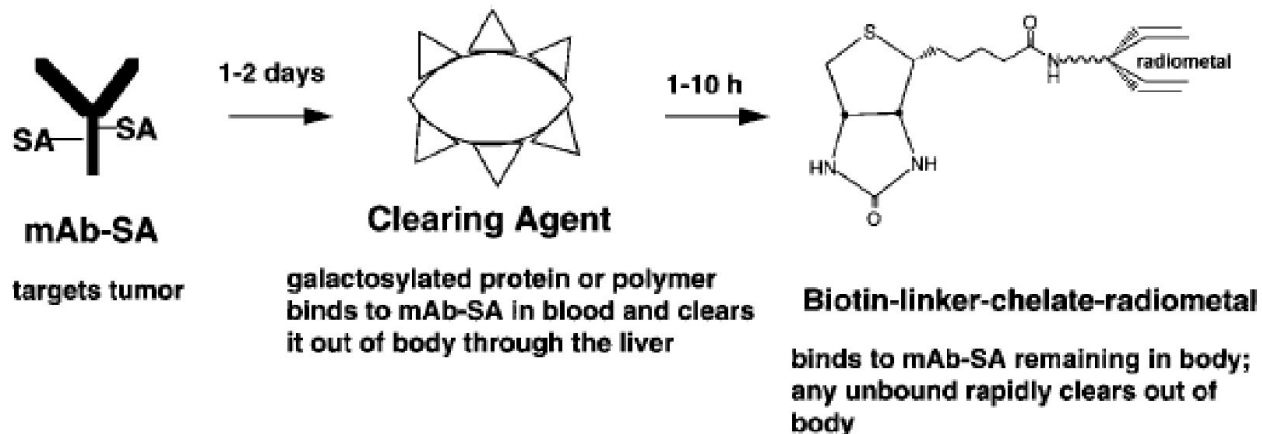
Pre-targeting:



Радиодиагностика опухолей



Pre-targeting:



1) Введение антител, селективно связывающихся с рецепторами;

2) Удаление избытка антител из кровотока;

3) Ввод комплекса радионуклида, селективно связывающегося с mAb

Радиодиагностика опухолей



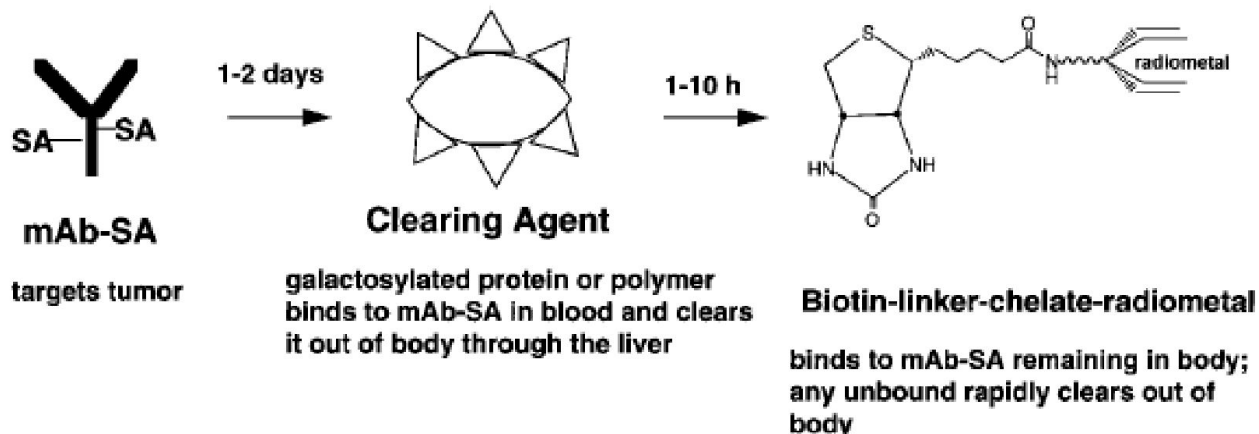
Pre-targeting:

Чаще всего:

-биотин/авидин

-Биспецифические антитела (связываются и с рецепторами, и с комплексом металла).

Лиганд: маленький, гидрофильный, легко диффундирующий, легко выводится через почки, минимальное связывание со здоровыми тканями



Радиодиагностика опухолей



Специфические лиганды:

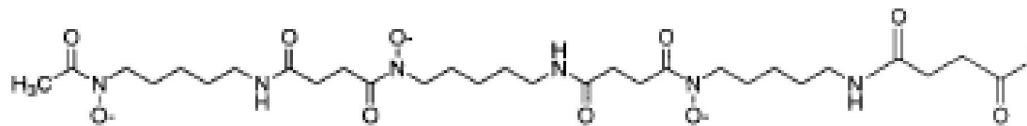
-Аналоги соматостатина. У него очень маленькое время жизни в свободном виде – надо повесить.

Окреотид! И его производные

Конъюгаты с бифункциональными

Хелаторами, такими как

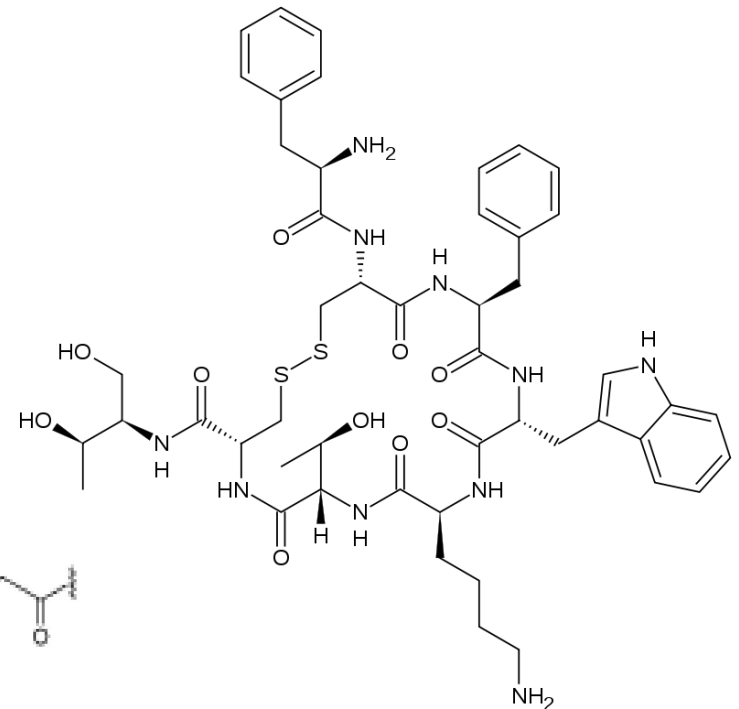
десферриоксамин



Desferrioxamine - B (DFO)-peptide

peptide = (OC)

radiometals include Ga-67/68



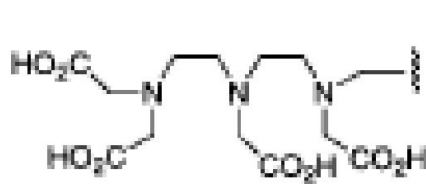
Радиодиагностика опухолей



Специфические лиганды:

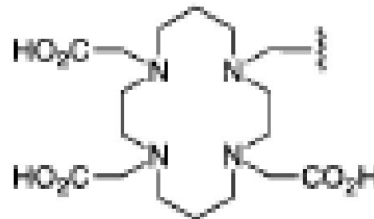
Окреотид – дисферриоксамин – M: M = Ga (сходство с Fe)

Cu, In – азотсодержащие макроциклы



DTPA-peptide

peptide = OC, Y3-TATE, RC-160
radiometals include In-111



TETA-peptide

peptide = OC, Y3-TATE
radiometals include Cu-64



DOTA-peptide

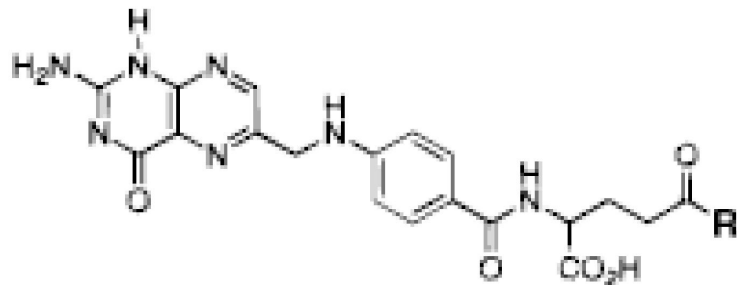
peptide = Y3-OC, LAN, RC-160
radiometals include In-111, Ga-67,
Y-85/90, Cu-64

Радиодиагностика опухолей



Специфические лиганды:

Лиганды, взаимодействующие с рецепторами фолиевой кислоты

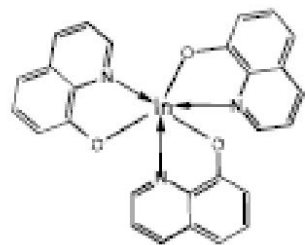


R = DTPA, DFO

Радиодиагностика участков воспалений

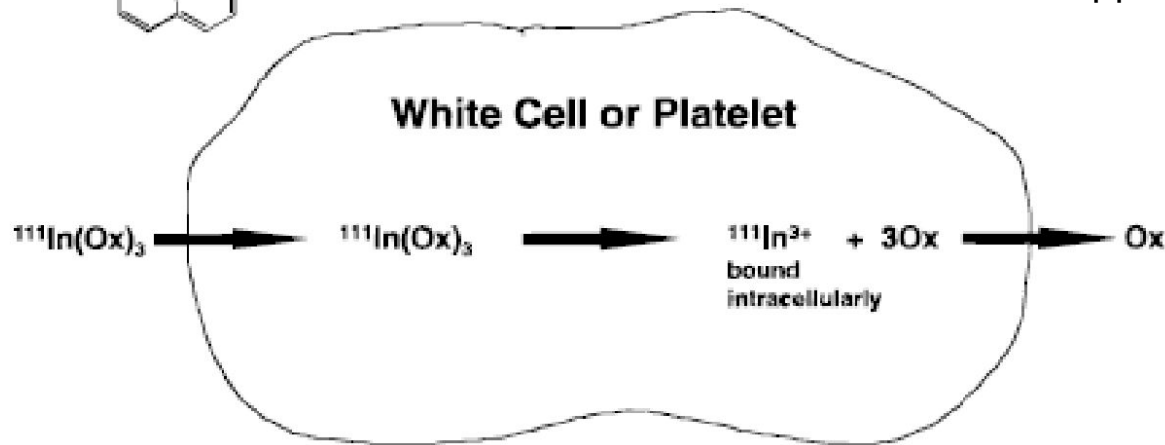


Галлий – цитрат/трансферрин. 24 – 72 ч после инъекции



Structure of In-oxine

Также диагностика тромбов





Технеций-99m

^{99m}Tc – более 85% случаев!

Идеален для целей диагностики!

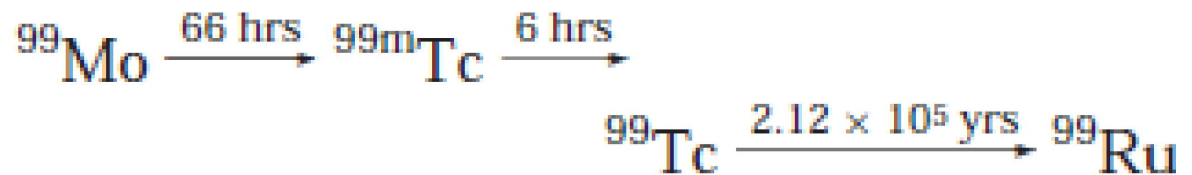
Только γ -излучение; на 89% - 140 кэВ.

$T_{1/2} = 6$ ч – достаточно, чтобы синтезировать, проверить на чистоту, ввести пациенту и получить информацию. И недостаточно, чтобы нанести серьезный вред больному.

Генератор:

Обновление 1 раз

в неделю



$^{99m}\text{TcO}_4^-$ - легко элюируется солевым раствором, а $^{99}\text{MoO}_4^{2-}$ остается сорбированным к Al_2O_3 .



Технеций-99m

Рецепторспецифические лиганды.

Нейрорецепторы – диагностика болезни Альцгеймера, болезни Паркинсона, шизофрении, эпилепсии.

Лиганды:

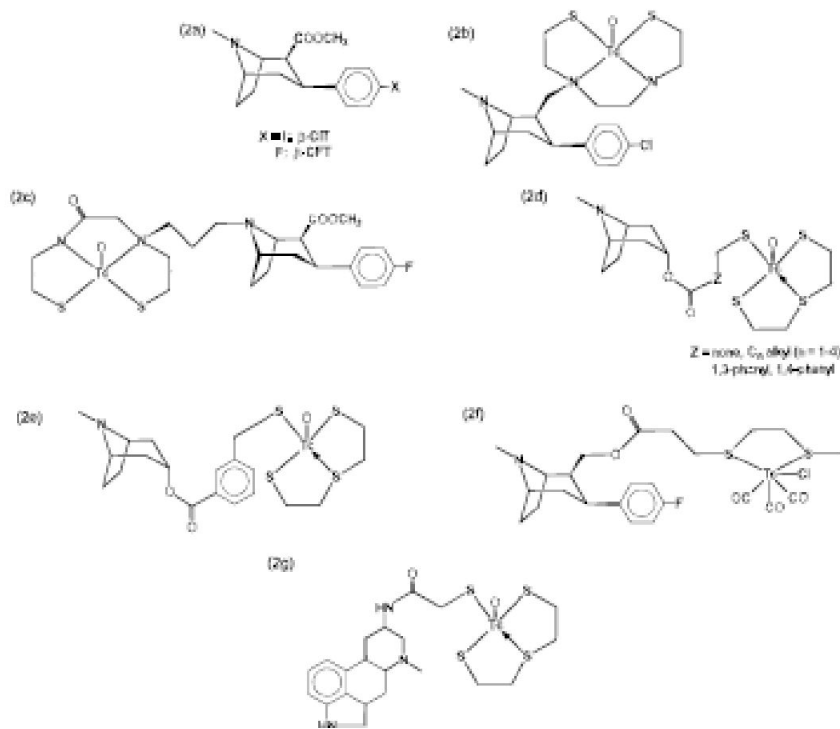
- нейтральные, чтобы преодолеть гематоэнцефалический барьер
- Не слишком большие $M_w < 600$
- Умеренная липофильность $\lg P = 1,5 - 3$ ($P = s(\text{октанол})/s(\text{вода})$)

Технеций-99m



Целевые нейрорецепторы:

- допамин-переносчики (вовлечен в болезнь Паркинсона, шизофрению)



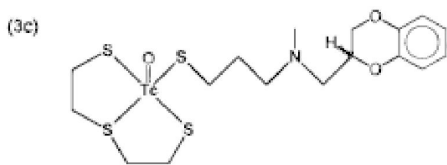
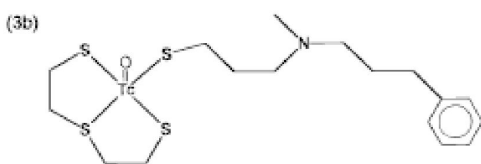
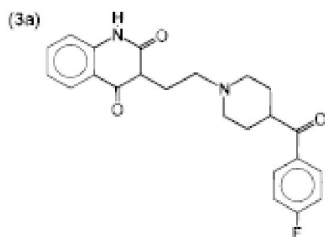
Комплексы технеция, селективно связывающиеся с переносчиками допамина

Технеций-99m



Целевые нейрорецепторы:

- Рецепторы серотонина (болезнь Альцгеймера, шизофрения, биполярное расстройство)



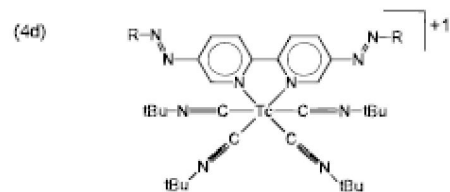
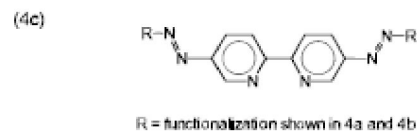
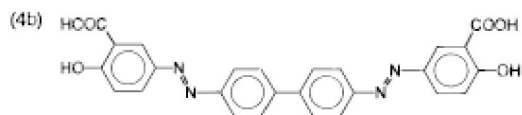
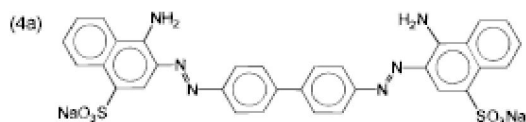
Комплексы технеция, селективно связывающиеся с рецепторами серотонина

Технеций-99m



Целевые нейрорецепторы:

- Болезнь Альцгеймера – амилоидные бляшки. Причина или следствие?

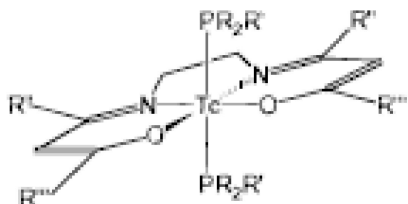


Комплексы технеция с аналогами Конго красного и Хризамин С

Технеций-99m



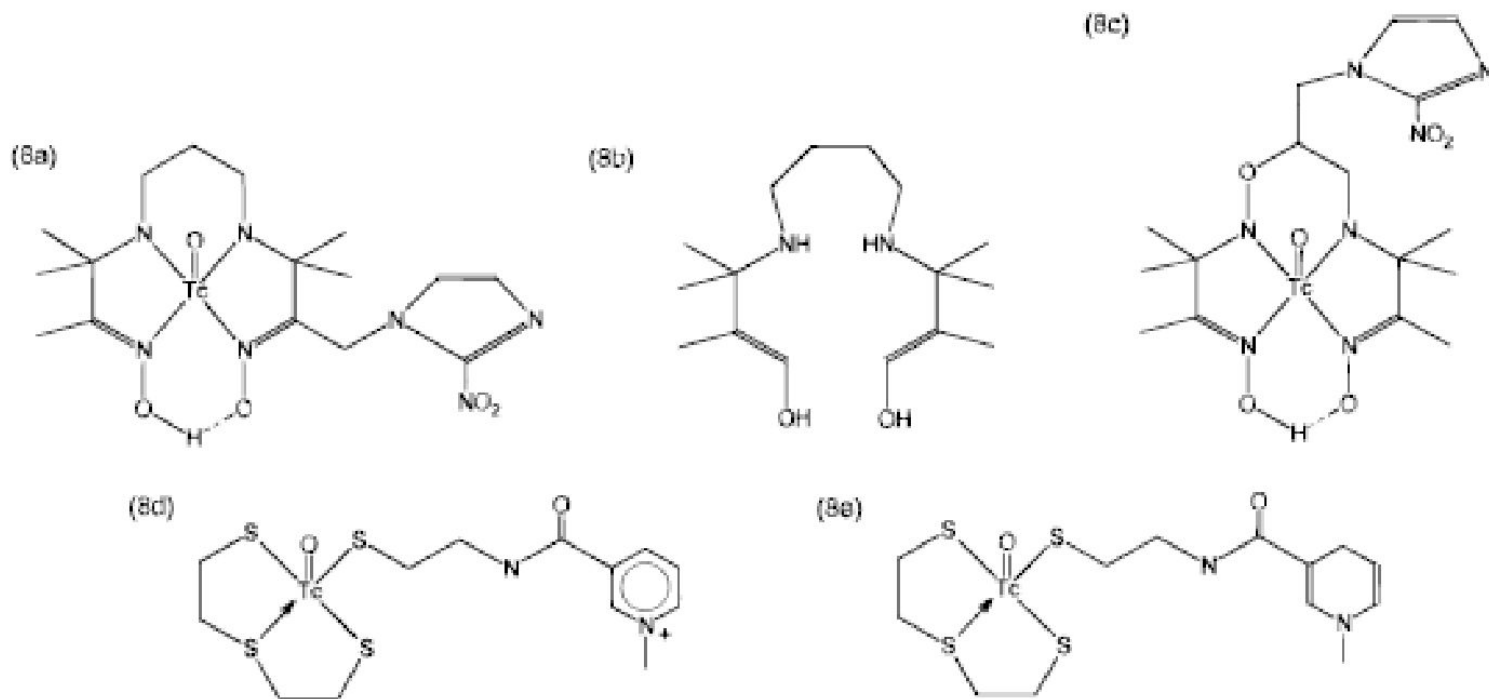
Лекарственная резистентность – избыточный синтез Р-гликопротеина,
трансмембранного насоса, удаляющего из клетки цитотоксичные вещества



Технеций-99m



Гипоксия – следствие инфаркта + участки опухолей – радиотерапия мало эффективна, снижение эффективности химиотерапии и даже хирургии





Технеций-99m

$Tc(+1) - d^6$, низкоспиновый – кинетически инертен

Гран- $Tc(CO)_3^+$ - высокая стабильность в крови, легкий вывод через почки и печень

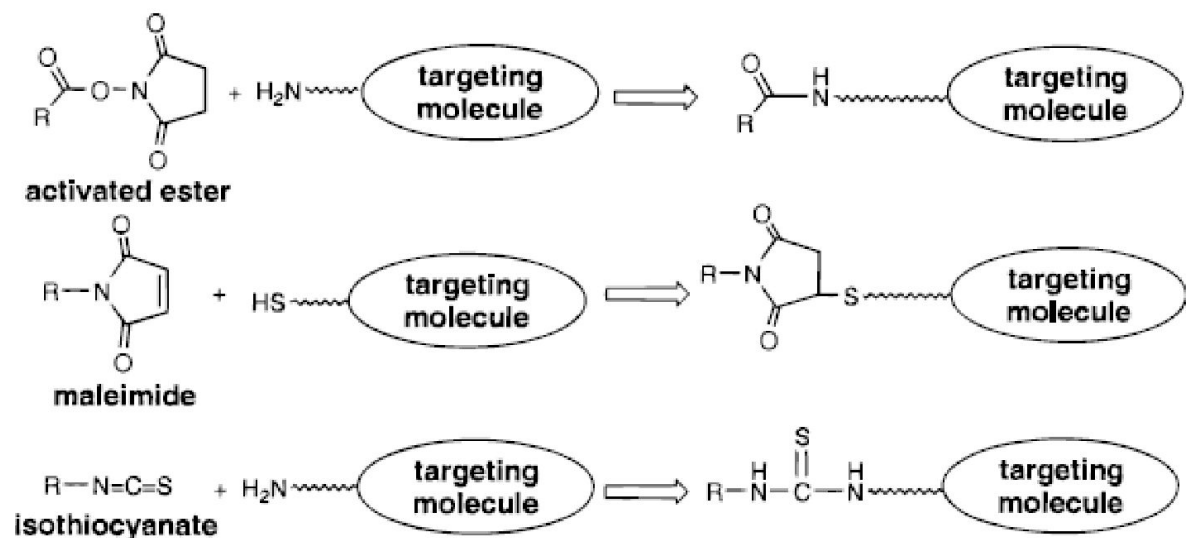
Технеций-99m



Сейчас – комплексы Tc с малыми пептидами

Использование бифункциональных хелатирующих агентов

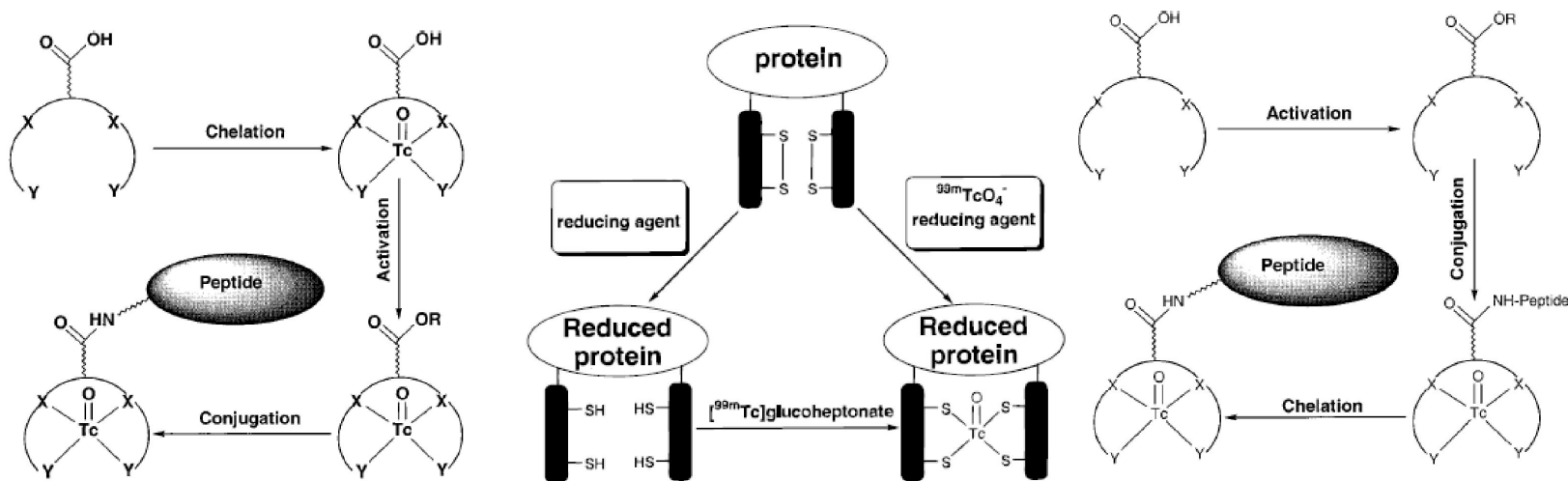
Пептиды – для биоконъюгации используются терминальные функциональные группы ($-\text{NH}_2$, $-\text{C}_6\text{H}_4\text{OH}$, $-\text{SH}$, $-\text{COOH}$).



Технеций-99m



Введение радиометки:





Технеций-99m

Применение комплексов с пептидами:

- Метки на тромбах;

Тромбы – повышение
уровня тромбоцитов

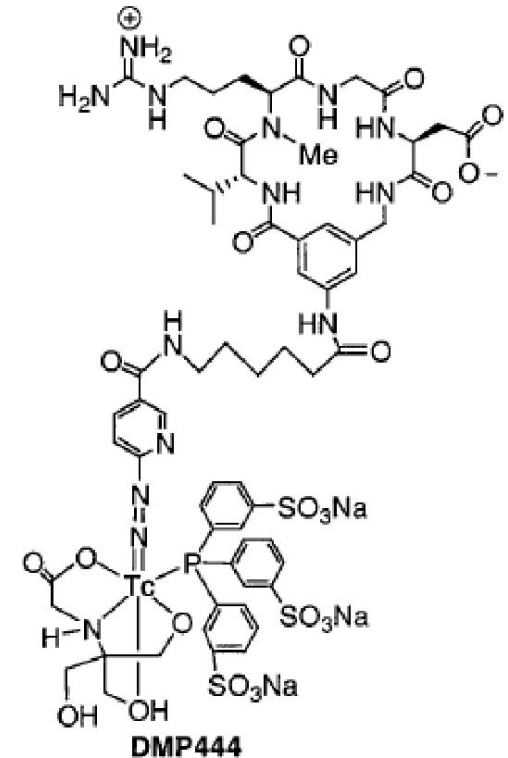
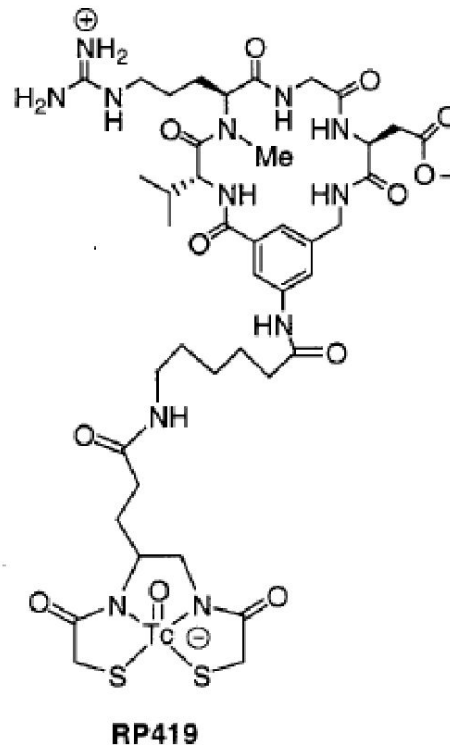
Активные тромбоциты

Вырабатывают рецептор

На RGD последовательность

(аргинин – глицин –

Аспарагиновая кислота)



Технеций-99m



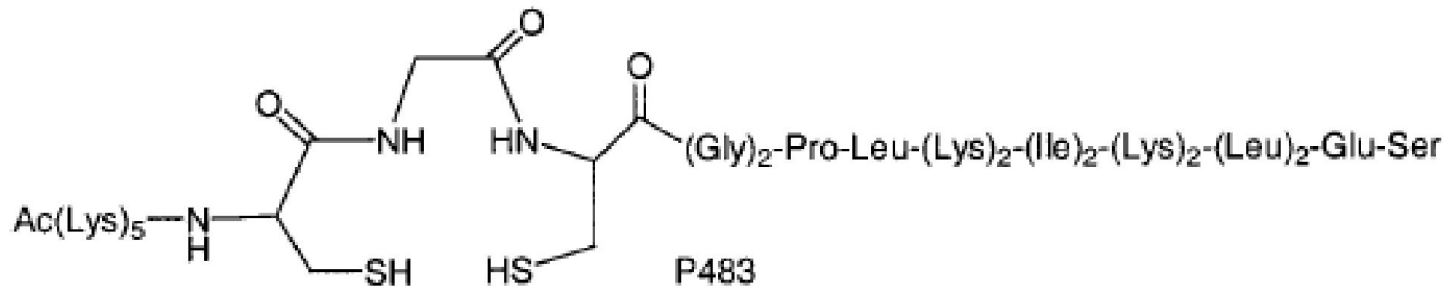
Применение комплексов с пептидами:

- Метки в местах проникновения

Инфекции/воспаления

Белые кровяные тельца! Особенно полиморфноклеточные лейкоциты

Комплекс с P483



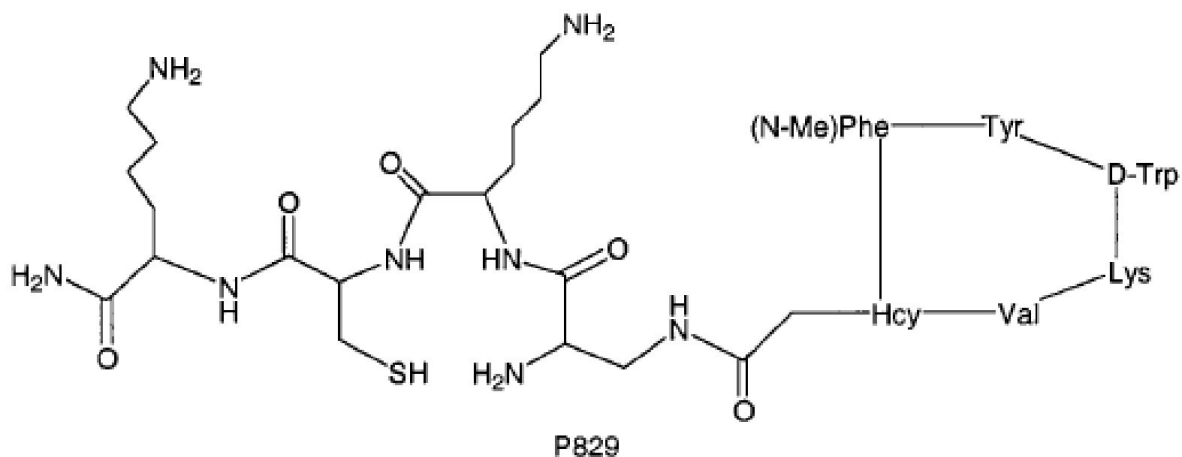
Технеций-99m



Применение комплексов с пептидами:

- Метки на опухолях

Рецепторы соматостатина, особенно нейроэндокринные опухоли



Новое – метки ангиогенеза



**СПАСИБО ЗА
ВНИМАНИЕ**

**ДО СЛЕДУЮЩЕЙ
ВСТРЕЧИ**