



# 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

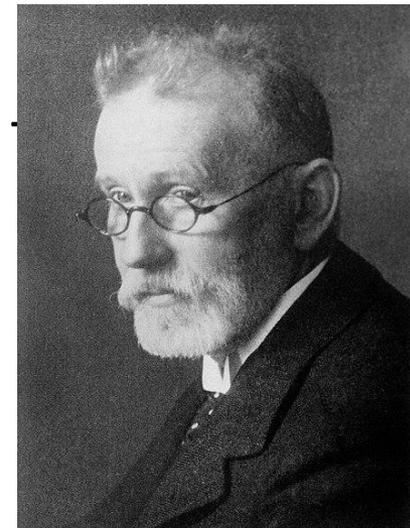
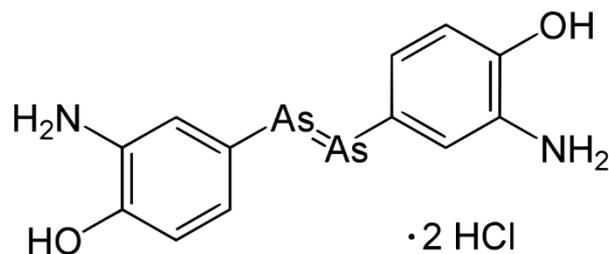
1900 –  $K[Au(CN)_2]$  – туберкулез,  
соединения Sb – лейшманиоз,  
соединения Au – бактерицидное действие

# Исторический экскурс



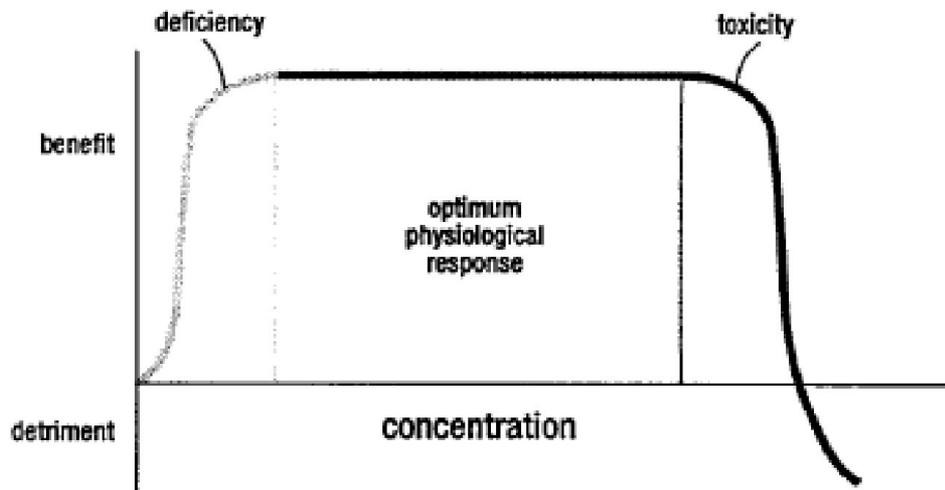
1910 – Пауль Эрлих – связь «структура – свойства»

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

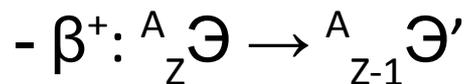
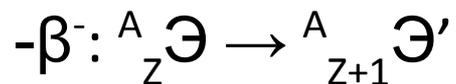
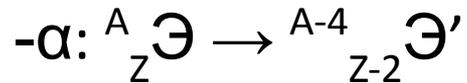


- Радиоактивный распад:  $\alpha$ ,  $\beta^-$ ,  $\beta^+$ ;
- Электронный захват (K-захват);
- Изомерный переход;
- Деление ядер;
- Ядерный синтез

# Ядерные превращения



Радиоактивный распад:



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



# Радиоактивное излучение

- $\alpha$
- $\beta^-$
- $\beta^+$
- $\gamma$  – обычно сопровождает все типы ядерных превращений

# Радиодиагностика



Основное требование – высокое проникновение  
(большая длина пробега).

- $\alpha$  – до 20 мкм

- $\beta^-$  – до 1 см

- $\beta^+$  –  $\approx 0$

- $\gamma$  – большая длина пробега

# Радиодиагностика



Основное требование – высокое проникновение  
(большая длина пробега).

- $\alpha$  – до 20 мкм

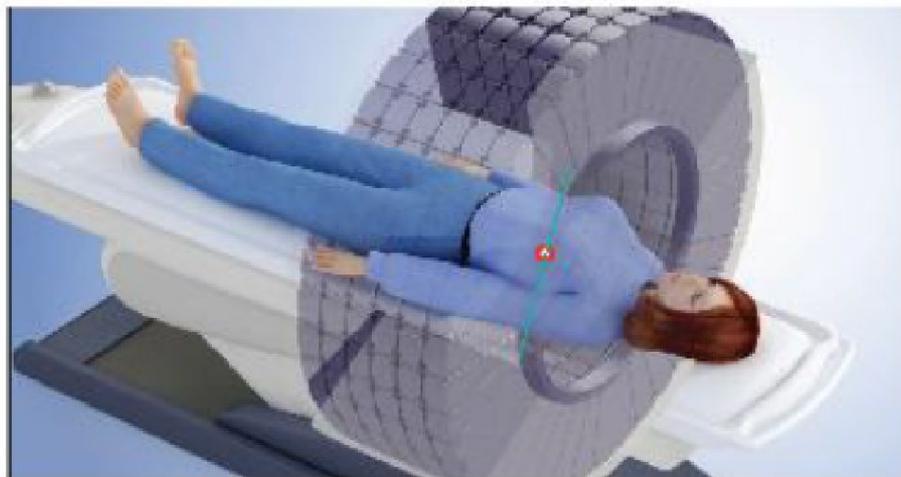
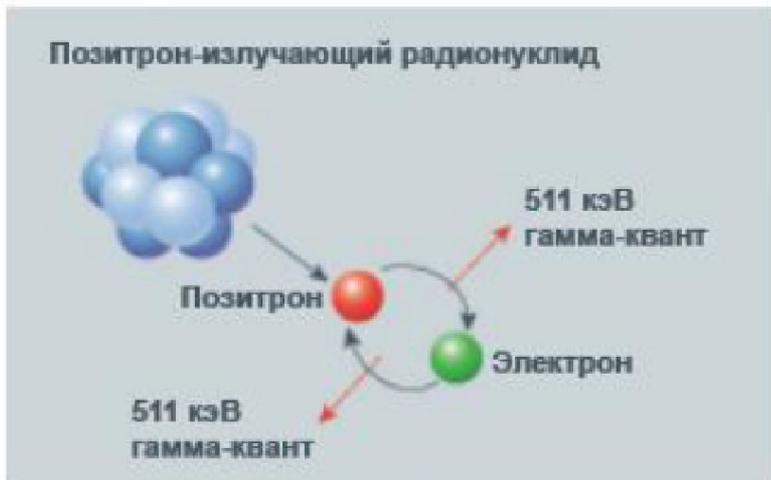
- $\beta^-$  – до 1 см

-  $\beta^+$  –  $\approx 0$

- $\gamma$  – большая длина пробега

Но:  $e^- + e^+ \rightarrow 2\gamma$

# Радиодиагностика - $\beta^+$ -излучатели



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

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



# Радиодиагностика - $\beta^+$ -излучатели

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

# Радиодиагностика - $\gamma$ -излучатели



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

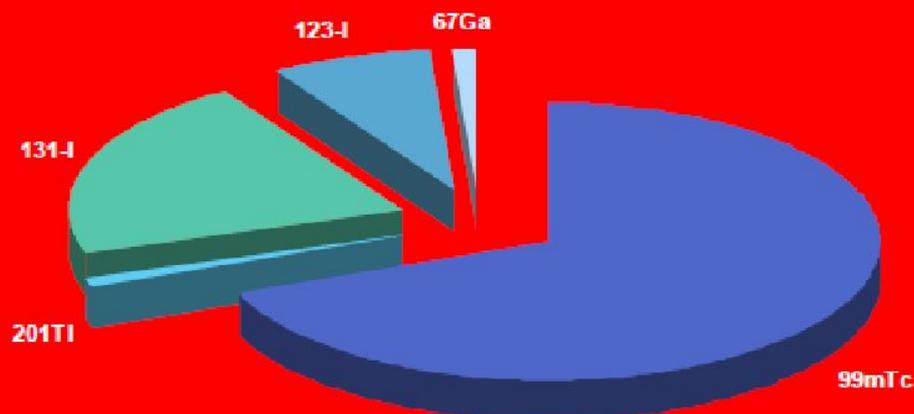
1959 – Брукхевен - создан генератор  $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$

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

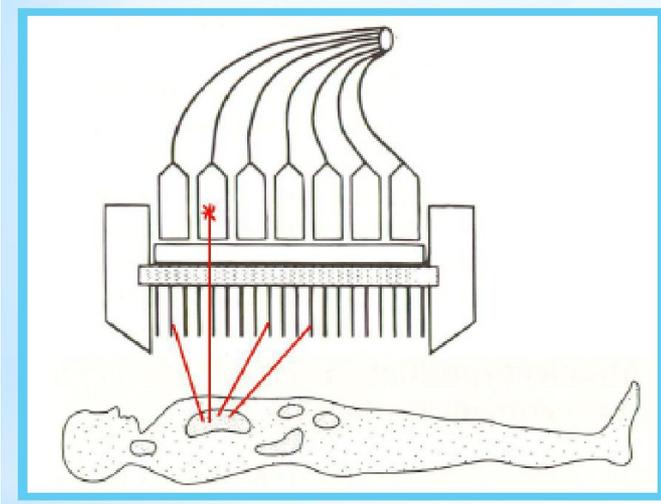
isotope	$t_{1/2}$ (h)	production methods	decay mode	$E_\gamma$ (keV)	$E_{\beta^-}$ (keV)
$^{67}\text{Cu}$	62.01	accelerator, $^{67}\text{Zn}(n,p)$	$\beta^-$ (100%)	91, 93, 185	577, 484, 395
$^{67}\text{Ga}$	78.26	cyclotron	EC (100%)	91, 93, 185, 296 388	
$^{90}\text{Y}$	64.06	$^{90}\text{Sr}/^{90}\text{Y}$ generator	$\beta^-$ (72%)		2288
$^{111}\text{In}$	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	
$^{201}\text{Tl}$	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



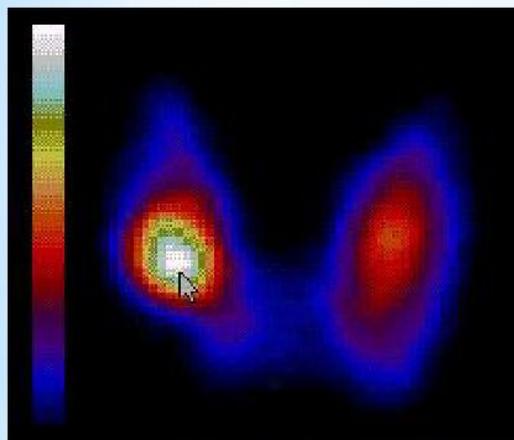
# Радиодиагностика - $\gamma$ -излучатели



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



## Сцинтиграфия щитовидной железы ( $^{99m}\text{Tc}$ -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

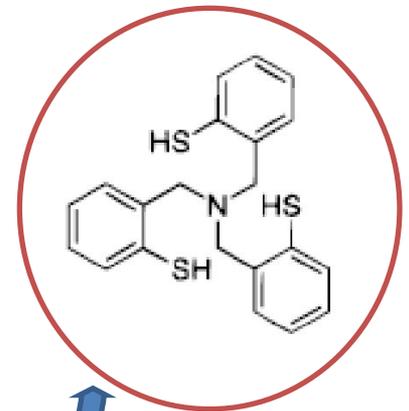
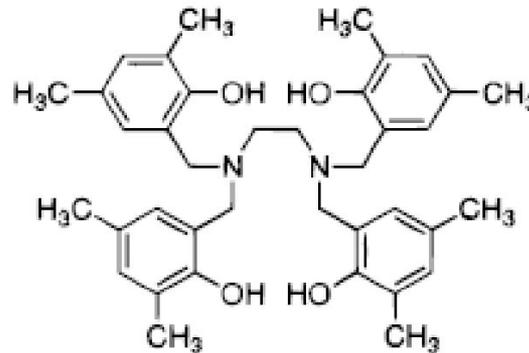
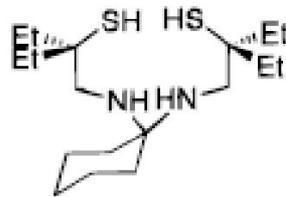
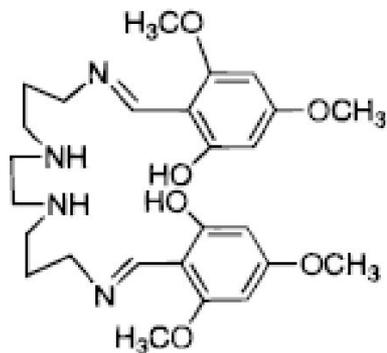


Кровеносные сосуды и сердце –  $^{68}\text{Ga}$  (дешев – генератор;

$T_{1/2} = 1,1 \text{ ч}; \beta^+$ )

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

Нейтральные и катионные комплексы – сердце и мозг.



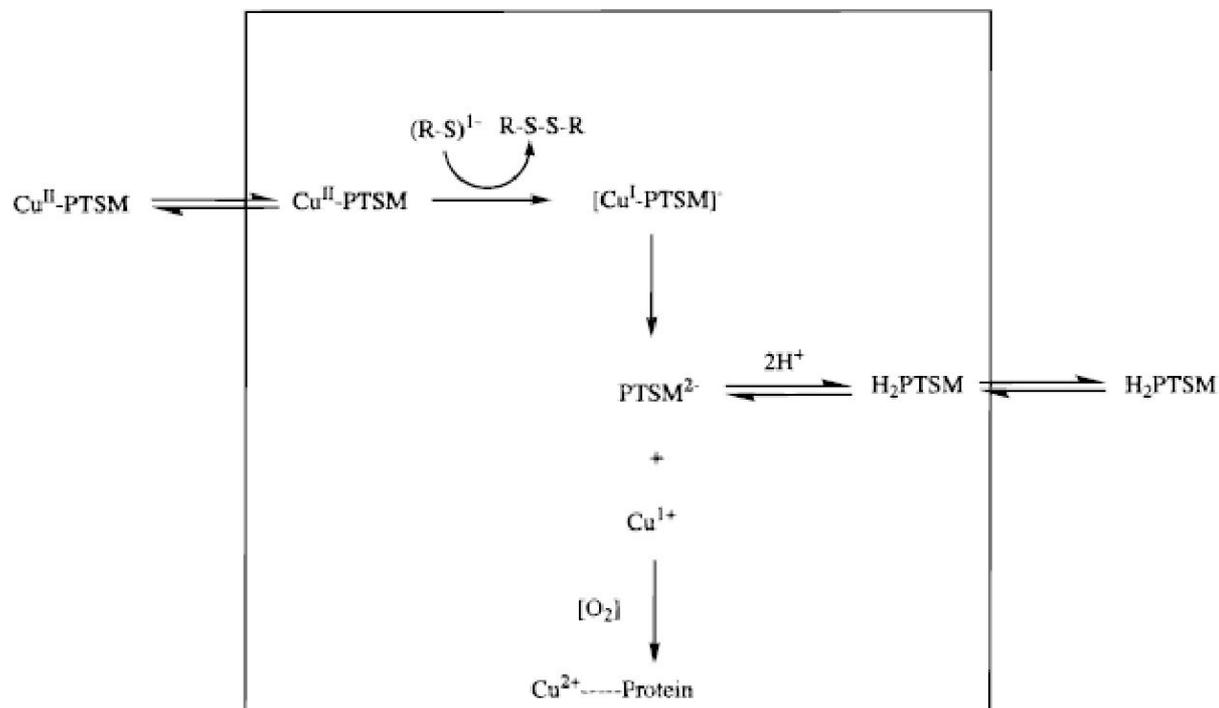
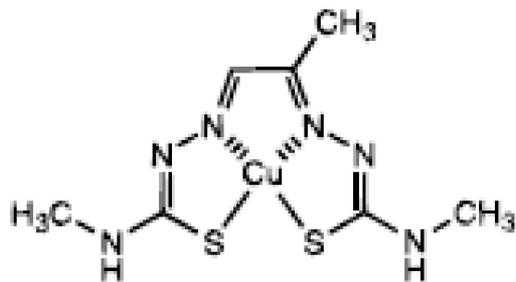
У крыс: соотношение сердце/кровь = 11  
через 1 ч после инъекции, мозг/кровь = 3,8

# Радиодиагностика – сердце и кровеносная система



Медь – тиосемикарбазоны;

оптимальный – пирувилальдегид бис(N<sup>4</sup>-тиосемикарбазон)

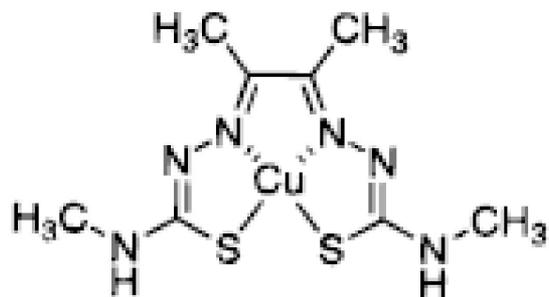


Транспорт в клетку

# Радиодиагностика – гипоксия



Медь – тиосемикарбазоны;  
оптимальный – ацетилальдегид бис(N<sup>4</sup>-метилтиосемикарбазон)



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

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

ATSM селективно  
накапливается  
в гипоксических тканях

# Радиодиагностика опухолей



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

(один из первых)

Лимфомы, меланома, лейкемия, опухоли легких

Механизм транспорта в клетку-?

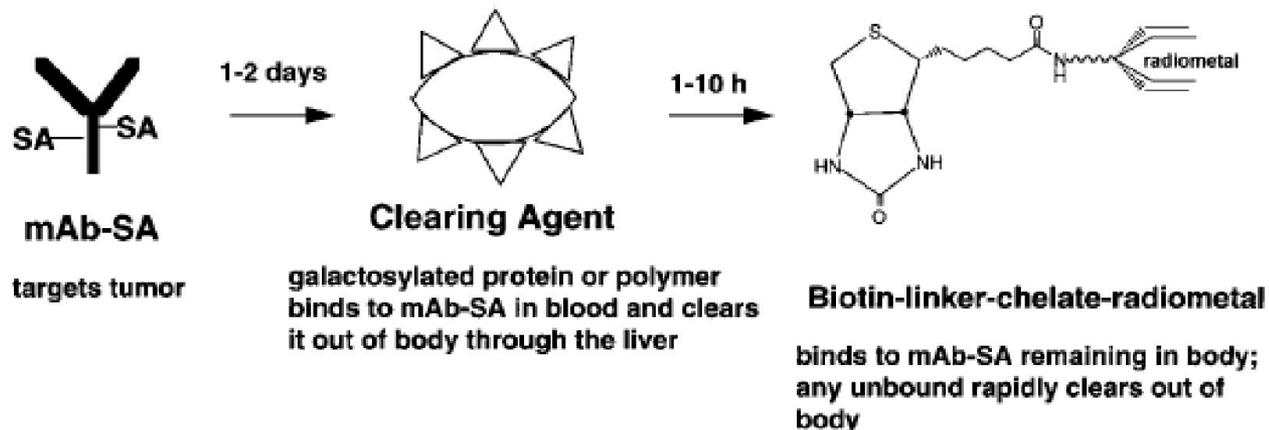
Как пассивный, так и вследствие связывания рецепторами трансферрина на поверхности клетки



# Радиодиагностика опухолей



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



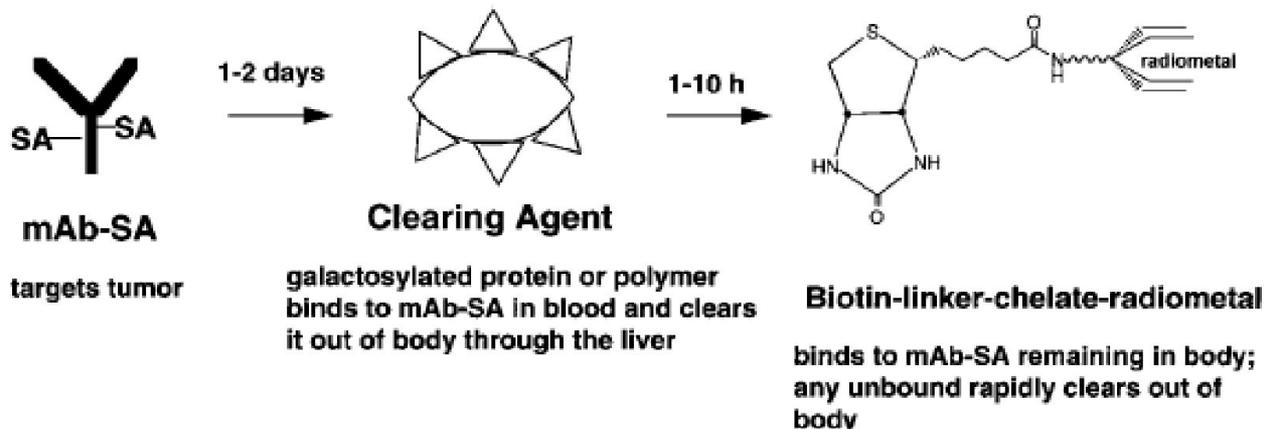
Pre-targeting:

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:

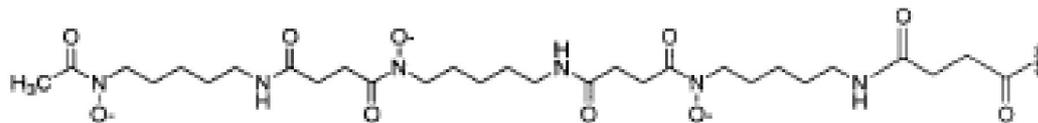
-Аналоги соматостатина. У него очень маленькое время жизни в свободном виде – надо повесить.

Окреотид! И его производные

Конъюгаты с бифункциональными

Хелаторами, такими как

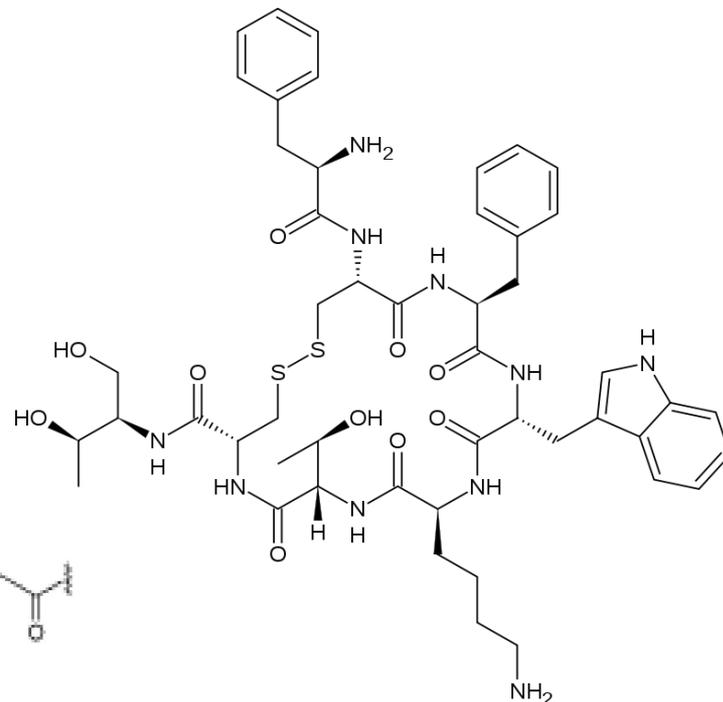
десферриоксамин



Desferrioxamine - B (DFO)-peptide

peptide = (OC)

radiometals include Ga-67/68



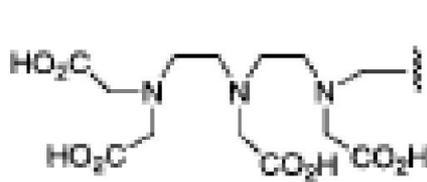
# Радиодиагностика опухолей



Специфические лиганды:

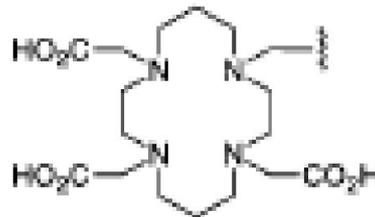
Окреотид – дисферриоксамин – M: M = Ga (сходство с Fe)

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**

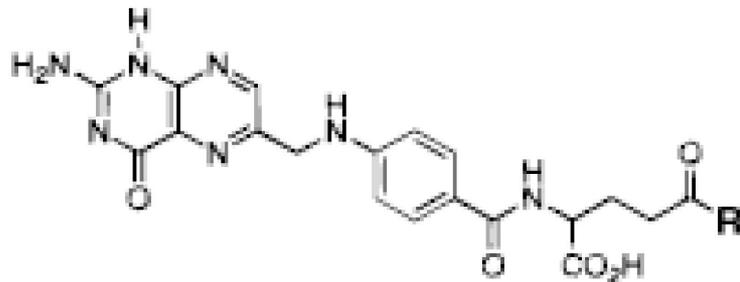
peptide = Y3-OC, LAN, RC-160  
radiometals include In-111, Ga-67,  
Y-85/90, Cu-64

# Радиодиагностика опухолей



Специфические лиганды:

Лиганды, взаимодействующие с рецепторами фолиевой кислоты

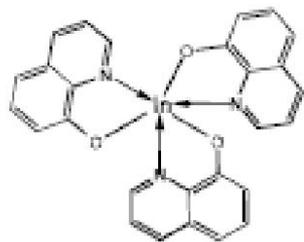


R = DTPA, DFO

# Радиодиагностика участков воспалений

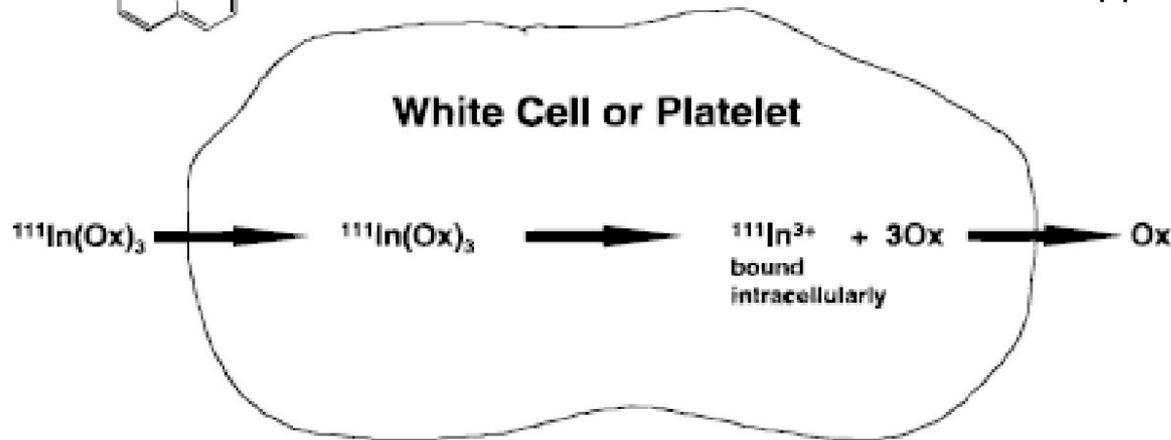


Галлий – цитрат/трансферрин. 24 – 72 ч после инъекции



Structure of In-oxine

Также диагностика тромбов





# Технеций-99m

$^{99m}\text{Tc}$  – более 85% случаев!

Идеален для целей диагностики!

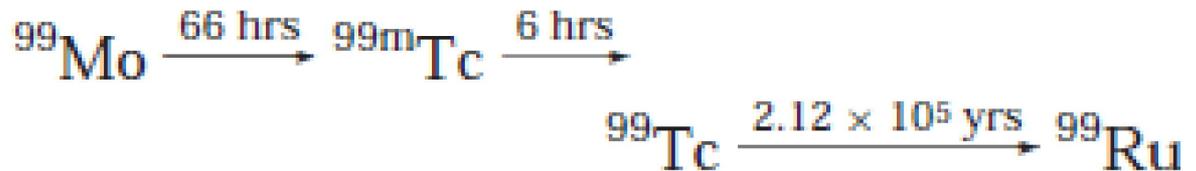
Только  $\gamma$ -излучение; на 89% - 140 кэВ.

$T_{1/2} = 6$  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  $\text{Al}_2\text{O}_3$ .



# Технеций-99m

Рецепторспецифические лиганды.

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

Лиганды:

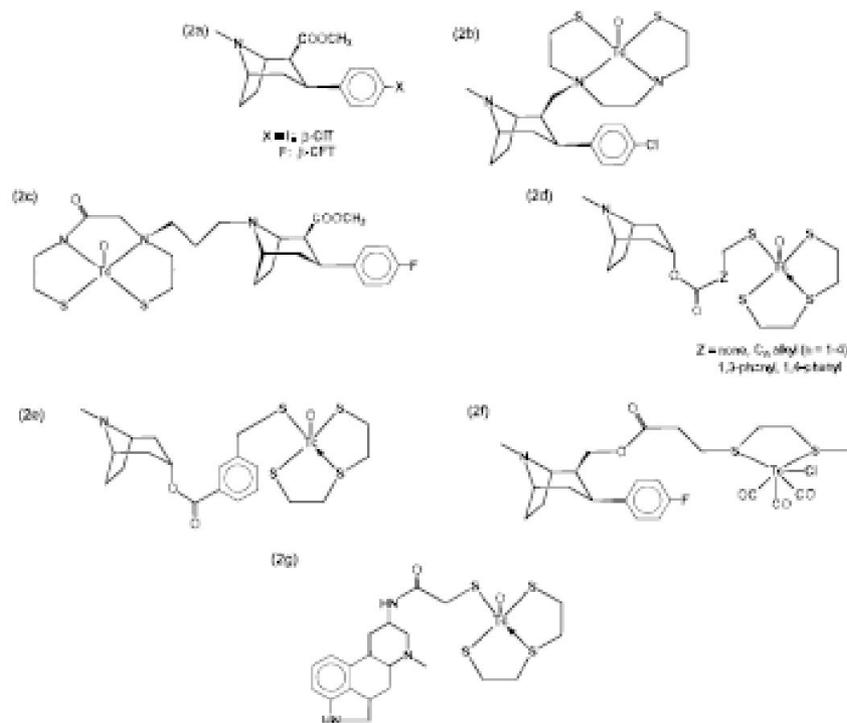
- нейтральные, чтобы преодолеть гематоэнцефалический барьер
- Не слишком большие  $M_w < 600$
- Умеренная липофильность  $\lg P = 1,5 - 3$  ( $P = s(\text{октанол})/s(\text{вода})$ )

# Технеций-99m



Целевые нейрорецепторы:

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



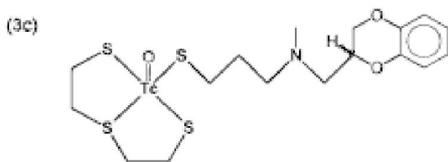
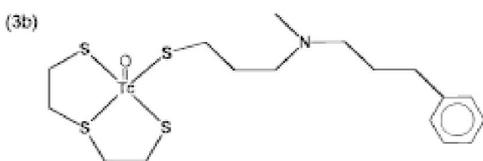
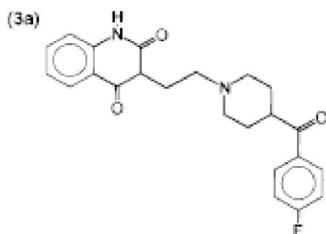
Комплексы технеция, селективно связывающиеся с переносчиками допамина

# Технеций-99m



Целевые нейрорецепторы:

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



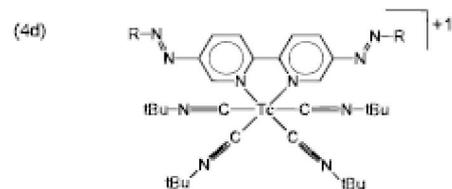
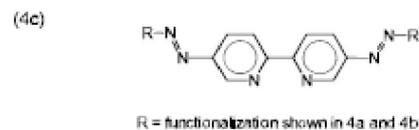
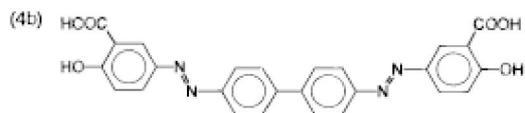
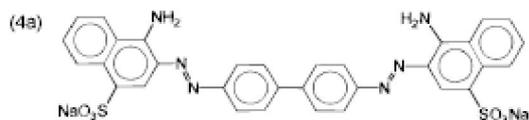
Комплексы технеция, селективно связывающиеся с рецепторами серотонина

# Технеций-99m



Целевые нейрорецепторы:

- Болезнь Альцгеймера – амилоидные бляшки. Причина или следствие?

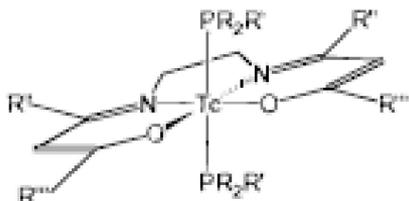


Комплексы технеция с аналогами Конго красного и Хризамин С

# Технеций-99m



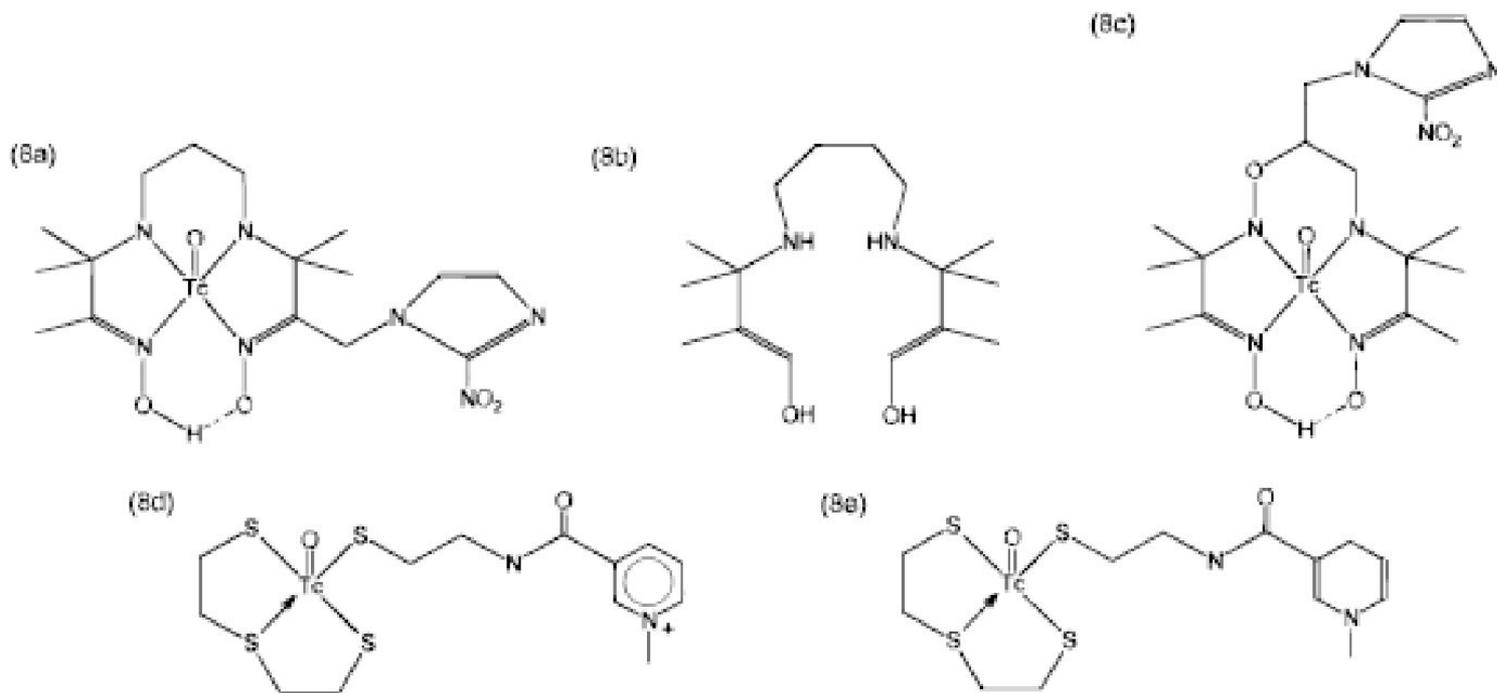
Лекарственная резистентность – избыточный синтез Р-гликопротеина, трансмембранного насоса, удаляющего из клетки цитотоксичные вещества



# 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

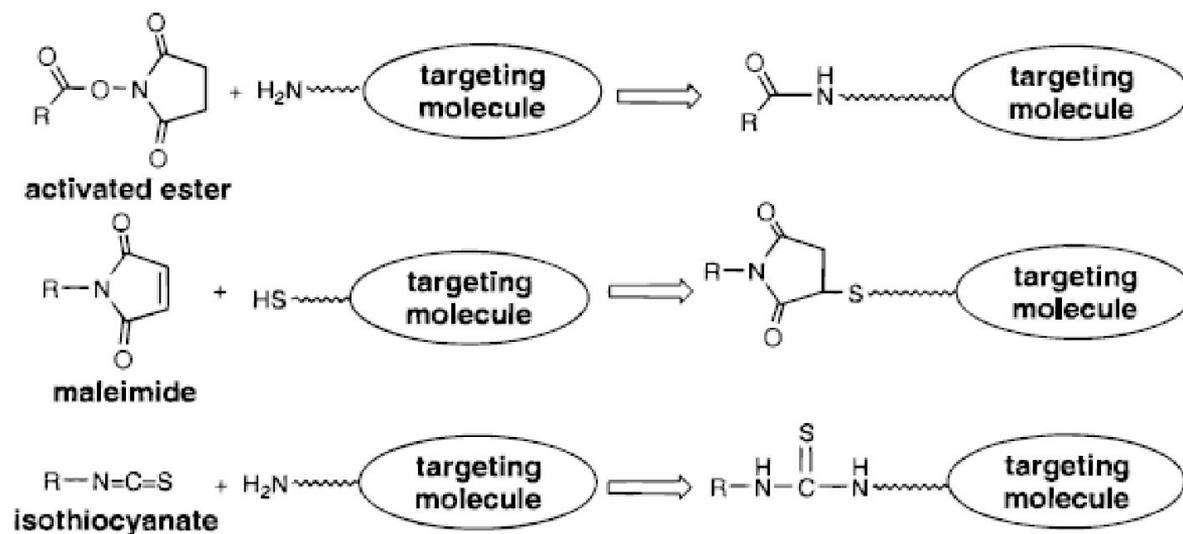
# Технеций-99m



Сейчас – комплексы Tc с малыми пептидами

Использование бифункциональных хелатирующих агентов

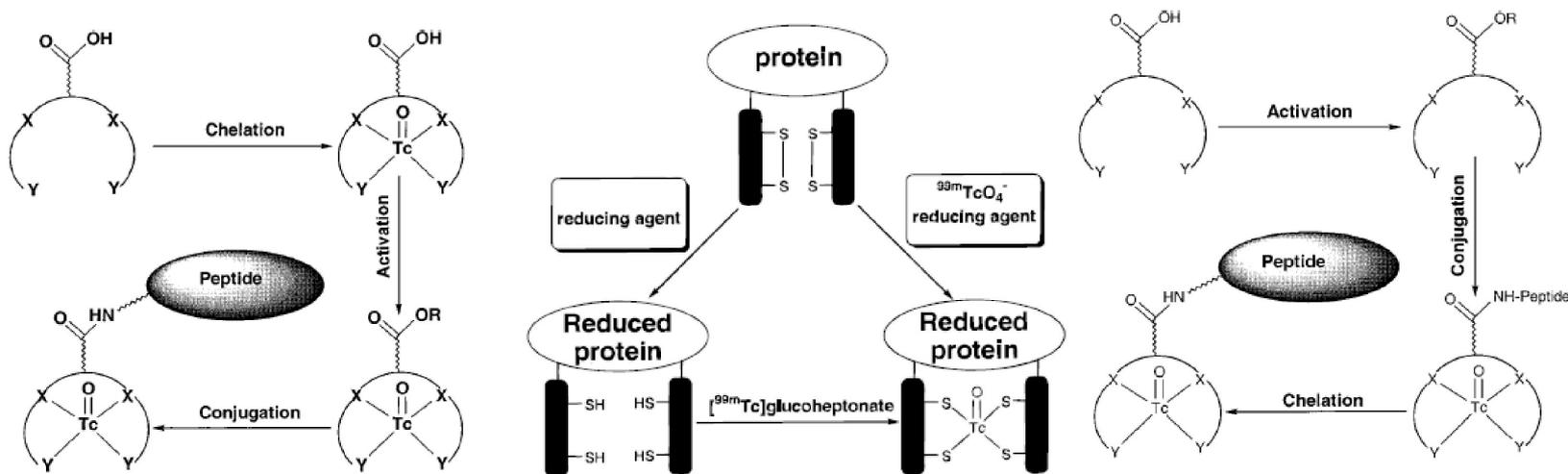
Пептиды – для биоконъюгации используются терминальные функциональные группы ( $-\text{NH}_2$ ,  $-\text{C}_6\text{H}_4\text{OH}$ ,  $-\text{SH}$ ,  $-\text{COOH}$ ).



# Технеций-99m



Введение радиометки:





# Технеций-99m

Применение комплексов с пептидами:

- Метки на тромбах;

Тромбы – повышение  
уровня тромбоцитов

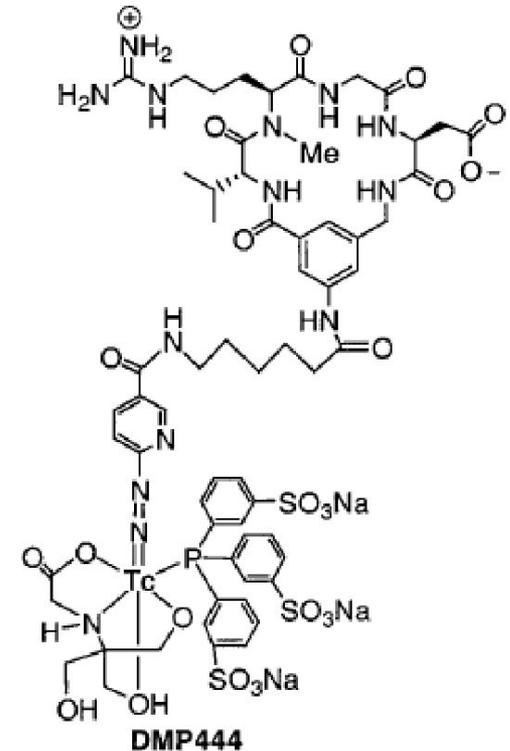
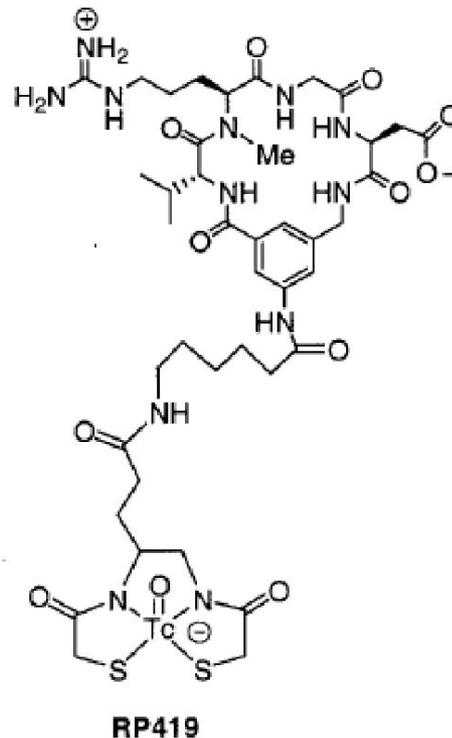
Активные тромбоциты

Вырабатывают рецептор

На RGD последовательность

(аргинин – глицин –

Аспарагиновая кислота)



# Технеций-99m



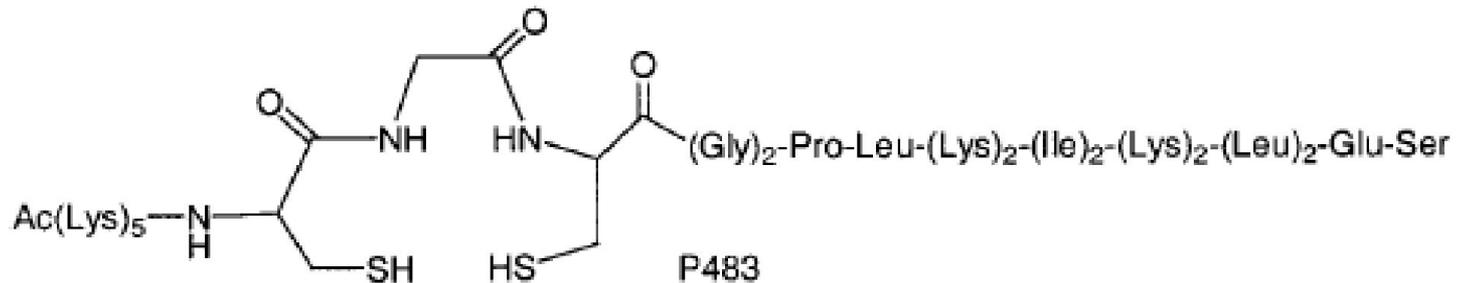
Применение комплексов с пептидами:

- Метки в местах проникновения

Инфекции/воспаления

Белые кровяные тельца! Особенно полиморфноклеточные лейкоциты

Комплекс с P483



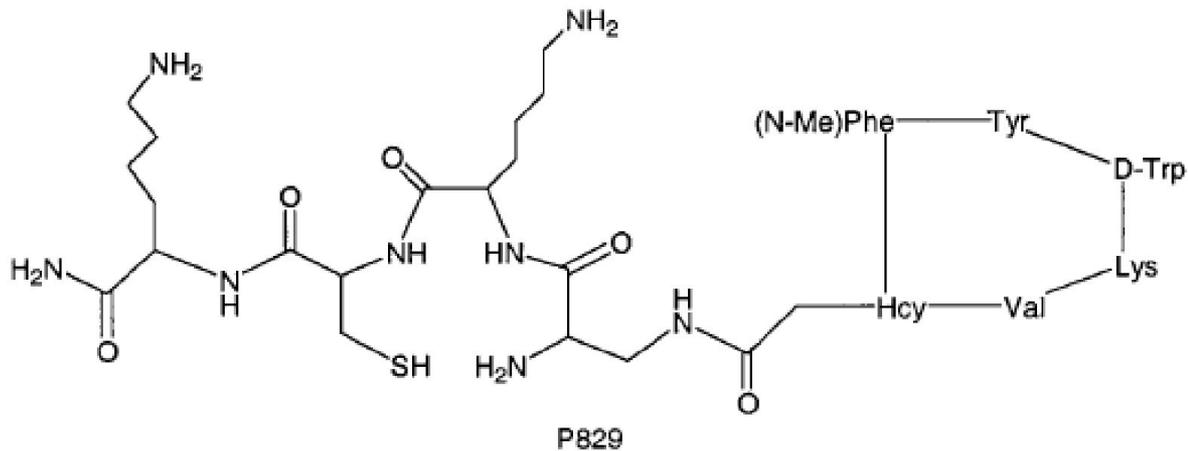
# Технеций-99m



Применение комплексов с пептидами:

- Метки на опухолях

Рецепторы соматостатина, особенно нейроэндокринные опухоли



Новое – метки ангиогенеза



---

**СПАСИБО ЗА  
ВНИМАНИЕ**

**ДО СЛЕДУЮЩЕЙ  
ВСТРЕЧИ**