

Р.В. Зельчан, И.Г. Синилкин, А.А. Медведева, О.Д. Брагина, В.И. Чернов

ИЗУЧЕНИЕ ФАРМАКОКИНЕТИКИ НОВОГО РАДИОФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО ПРЕПАРАТА НА ОСНОВЕ МЕЧЕННОЙ ТЕХНЕЦИЕМ-99М ПРОИЗВОДНОЙ ГЛЮКОЗЫ

Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр РАН, Томск. E-mail: r.zelchan@yandex.ru

Р.В. Зельчан – врач-радиолог, к.м.н.; И.Г. Синилкин – с.н.с., к.м.н.; А.А. Медведева – с.н.с., к.м.н.; О.Д. Брагина – м.н.с., врач-радиолог, к.м.н.; В.И. Чернов – зам. директора по научной работе, д.м.н., проф.

Реферат

Цель: Изучить особенности распределения и выведения нового радиофармацевтического препарата (РФП) на основе меченой ^{99m}Tc производной глюкозы для радионуклидной диагностики онкологических заболеваний в организме экспериментальных животных.

Материал и методы: Основным этапом исследования выполнен на 65 половозрелых конвенциональных аутбредных белых крысах и 9 кроликах породы Советская Шиншилла. Для изучения динамики изменения концентрации исследуемого РФП в плазме крови и распределения его в основных органах и тканях, а также для изучения особенностей метаболизма препарата и его выведения, исследуемый РФП вводили животным внутривенно, однократно с активностью 20 МБк. Многократное введение РФП выполняли с целью изучения кумулятивных свойств исследуемого препарата и выяснения возможностей прогнозирования процессов кумуляции по данным, полученным при однократном введении РФП. С этой целью внутривенное введение РФП осуществляли в одно и то же время 1 раз в сутки в течение 5 сут с активностью 20 МБк. Для подтверждения теории линейности фармакокинетики исследуемого РФП трем группам лабораторных животных исследуемый препарат вводили в трех уровнях активности: 10, 20 и 40 МБк. После эвтаназии в установленные сроки животным производили аутопсию и осуществляли изъятие необходимых органов и тканей. Препарированные и промытые органы помещали в пробирки для дальнейшей радиометрии с целью исследования концентраций исследуемого РФП в биопробах.

Результаты: Было установлено, что исследуемый РФП практически не накапливается в основных органах и тканях, аккумуляируясь в основном в почках и мочевом пузыре. Основным органом элиминации исследуемого препарата являются почки, а основным экскретом – моча. Период полувыведения препарата из крови составил 10 мин. Фармакокинетика препарата линейна и не зависит от вводимой активности, а сам препарат не обладает кумулятивными свойствами.

Заключение: Проведенное исследование фармакокинетики РФП ^{99m}Tc -1-Тио-D-глюкоза показало, что препарат обладает оптимальными для диагностического средства свойствами. Препарат стойко не накапливается в основных органах и тканях, что позволяет многократно использовать его, например, на этапах динамического наблюдения онкологических пациентов.

Ключевые слова: радиофармпрепарат, фармакокинетика, технеций-99т, меченая глюкоза

Поступила: 20.03.2019. Принята к публикации: 10.07.2019

Введение

По экспертным оценкам, потребность населения России в РФП удовлетворяется не более чем на 1–3 % [1, 2]. Как известно, наибольшее распространение в онкологии получили РФП на основе производных глюкозы [3, 4]. Существуют различные производные глюкозы, меченные радионуклидами ^{18}F , ^{11}C и другие. В настоящее время в России при позитронной эмиссионной томографии (ПЭТ) используется РФП 2-фтор-2-дезоксид-D-глюкоза (^{18}F -ФДГ), содержащий позитронно-излучающий радионуклид фтор-18, для диагностики опухолей, выявления метастазов и оценки эффективности противоопухолевой терапии. Несмотря на высокую диагностическую информативность ПЭТ с использованием ^{18}F -ФДГ, широкое применение этого метода ограничено из-за его высокой стоимости, а также из-за недостаточного количества ПЭТ-центров.

Несмотря на широкое распространение в мире ПЭТ-технологий, на территории России по-прежнему остается большое количество действующих лабораторий радионуклидной диагностики онкологического профиля, оснащенных гамма-камерами. На сегодняшний день в нашей стране существует более 200 ОФЭКТ-центров (однофотонная эмиссионная компьютерная томография). Наиболее часто используемым радионуклидом для ОФЭКТ является технеций-99м, поэтому представляется актуальной разработка инновационных РФП для молекулярной визуализации

на основе меченных технецием-99м производных глюкозы [5, 6]. Главным достоинством РФП на основе производных глюкозы, меченных технецием-99м, является то, что визуализация опухоли с их использованием может быть произведена с помощью гамма-камеры, что значительно снижает стоимость диагностической процедуры [7].

Одним из таких препаратов можно считать туморотропный РФП на основе производной глюкозы, меченой технецием-99м (^{99m}Tc -1-Тио-D-глюкоза). Указанный препарат был разработан научными коллективами Томского политехнического университета и Томского НИИ онкологии в рамках ФЦП «Фарма-2020» [8]. В настоящее время завершены доклинические испытания функциональной пригодности и безопасности применения указанного препарата на базе Томского НИИ онкологии.

Целью настоящего исследования явилось изучение особенностей распределения и выведения РФП на основе меченой ^{99m}Tc производной глюкозы (^{99m}Tc -1-Тио-D-глюкоза) для радионуклидной диагностики онкологических заболеваний в организме экспериментальных животных.

Материал и методы

Для достижения поставленной цели были сформулированы следующие задачи:

1. Определить основные органы и ткани лабораторных животных, в которых наиболее интенсивно

накапливается, и/или в которых наиболее длительно удерживается исследуемый препарат ^{99m}Tc -1-Тио-D-глюкоза после его внутривенного введения.

2. Установить основные пути элиминации препарата ^{99m}Tc -1-Тио-D-глюкоза из организма экспериментальных животных после внутривенного введения.

3. Установить временные интервалы очищения плазмы крови и организма в целом от исследуемого РФП после его внутривенного введения.

3. Определить (измерить) концентрацию препарата ^{99m}Tc -1-Тио-D-глюкоза в основных органах и тканях экспериментальных животных, а также оценить содержание исследуемого РФП в основных экскретах после его внутривенного введения.

Исследования проведены в соответствии с Планом доклинических исследований (Государственный контракт № 14.N08.11.0033 от 19.05.2015, этап № 2) и «Руководства по проведению доклинических исследований лекарственных средств» [Мионов А.Н., 2012].

Согласно методическим рекомендациям по проведению доклинических исследований под редакцией А.Н. Мионова, обязательным является изучение распределения исследуемого препарата у экспериментальных животных после введения тем способом, который предлагается для клинического применения. Вводимое количество препарата зависит от вида экспериментальных животных. Однако вводимый объем при внутривенной инъекции не должен превышать 0,5 мл для мышей, 2,0 мл для крыс и 10 мл для кроликов и собак. Согласно этим рекомендациям, вывод животных из эксперимента осуществляется декапитацией под наркозом для мышей и крыс, а для кроликов – воздушной эмболией. Содержание животных и уход за ними производится на основании законодательных и нормативных документов, регламентирующих работу с лабораторными животными.

В качестве экспериментальных животных были использованы половозрелые белые конвенциональные аутбредные крысы, а также кролики. Содержание и уход за животными осуществлялось в соответствии с правилами, принятыми Европейской конвенцией по защите позвоночных животных (Страсбург, 1986).

Для выполнения основного этапа исследования фармакокинетики РФП ^{99m}Tc -1-Тио-D-глюкоза в исследование было включено 65 половозрелых конвенциональных аутбредных белых крыс-самцов (масса тела 250 ± 30 г, возраст 10–12 нед), и 9 кроликов породы Советская Шиншилла (масса тела 2800–3100 г, возраст 12–18 мес). Кроме того, для проведения предварительных экспериментальных исследований было использовано 10 белых крыс самцов линии Вистар (масса тела 250 ± 30 г, возраст 10–12 нед).

РФП ^{99m}Tc -1-Тио-D-глюкоза вводился экспериментальным животным внутривенно. В случае с крысами препарат вводили в хвостовые вены, у кроликов для доставки препарата были выбраны краевые вены ушей. Все инвазивные манипуляции с лабораторными животными выполнялись после их предварительной наркотизации.

Для изучения динамики изменения концентрации исследуемого РФП ^{99m}Tc -1-Тио-D-глюкоза в плазме крови (фармакокинетический профиль) и распределения его в основных органах и тканях, а также для изучения особенностей метаболизма препарата и его выведения, исследуемый РФП вводили животным внутривенно, однократно с активностью 20 МБк. В этой серии экспериментов использовались крысы и кролики.

Многократное введение РФП ^{99m}Tc -1-Тио-D-глюкоза выполняли с целью изучения кумулятивных свойств исследуемого препарата и выяснения возможностей прогнозирования процессов кумуляции по данным, полученным при однократном введении РФП. С этой целью внутривенное введение РФП осуществляли в одно и то же время 1 раз/сут в течение 5 сут, с активностью 20 МБк. Исследование выполнялось на крысах.

Для подтверждения теории линейности фармакокинетики исследуемого РФП (независимость фармакокинетических параметров от величины вводимой активности), трем группам лабораторных животных исследуемый препарат вводили в трех уровнях активности – 10, 20 и 40 МБк. Согласно рекомендациям, изложенным в «Руководстве по проведению доклинических исследований лекарственных средств» под ред. Мионова А.Н., необходимо изучать изменение фармакокинетических параметров лекарственного средства только в плазме крови. Поэтому для подтверждения линейности фармакокинетики в качестве основной биопробы использовалась кровь лабораторных животных. Исследование выполнялось на крысах. Распределение экспериментальных животных по группам в зависимости от режима введения и дозы РФП ^{99m}Tc -1-Тио-D-глюкоза представлено в табл. 1.

С целью построения предварительного фармакокинетического профиля препарата ^{99m}Tc -1-Тио-D-глюкоза и определения временных точек для забора необходимых биологических проб была выполнена серия экспериментов на 10 белых крысах. На основании данных, полученных в предварительных экспериментах, была построена кривая концентрация РФП – время и определены контрольные точки для забора биопроб, с учетом особенностей распределения изучаемого препарата. Для отбора проб были определены 9 временных точек. После внутривенного введения исследуемого препарата животных (крыс) забивали группами по 5 особей на каждый временной интервал: 30 секунд; 1; 3; 10; 30 мин; 1; 3; 10 и 24 ч. Опираясь на результаты предварительных экспериментов и рекомендации А.Н. Мионова по типу забираемой ткани и органов (рекомендуется исследовать органы животных с разной степенью кровоснабжения) для изучения концентрации РФП были выбраны следующие органы и ткани: кровь, головной мозг, сердце, легкие, печень, селезенка, тонкая кишка, толстая кишка, почки, мышечная ткань.

Было установлено, что исследуемый РФП выводится из организма экспериментальных животных путем

Таблица 1

Распределение экспериментальных животных по группам в зависимости от режима введения и активности РФП ^{99m}Tc-1-Тио-D-глюкоза

	Крысы		Кролики
Однократное введение 20 МБк РФП для изучения фармакокинетического профиля в крови, а также с целью изучения распределения и накопления препарата в основных органах и тканях животных, а также для изучения метаболизма и механизмов элиминации	Многократное введение 20 МБк РФП в режиме дозирования 1 раз/сут 5 сут для изучения кумулятивных свойств исследуемого препарата	Однократное введение трех уровней активности РФП (10, 20 и 40 МБк) для подтверждения линейности фармакокинетики исследуемого препарата	Однократное введение 20 МБк РФП, для подтверждения независимости фармакокинетических параметров РФП от вида экспериментальных животных
45	5	15	9

клубочковой фильтрации (почками), поэтому в качестве основного экскрета была выбрана моча. Для сбора экскрета после внутривенного введения РФП животных содержали в отдельных, специальных (метаболических) клетках. При проведении исследований по изучению содержания РФП в органах и тканях после его внутривенного введения на кроликах, на каждую контрольную точку забивали по одному животному. Забор биопроб производили по аналогии с крысами.

После эвтаназии в установленные сроки животным производили аутопсию и осуществляли изъятие необходимых органов и тканей. Извлеченные органы по отдельности промывали под проточной водой для нивелирования наличия низких концентраций РФП в органе из-за присутствия в нем крови. После этого органы взвешивали с точностью до второго знака. После забора в пробирки с кровью добавляли гепарин (5 мл, 25000 МЕ) по общепринятым стандартам для предотвращения свертывания крови. Препарированные и промытые органы помещали в пробирки для дальнейшей радиометрии с целью исследования концентраций исследуемого РФП в биопробах.

Для подтверждения теории линейности фармакокинетики РФП в серии экспериментов с тремя уровнями дозы забор крови у крыс с целью радиометрии осуществляли через хвостовую вену после предварительной наркотизации без эвтаназии. В пробирки с полученной кровью также добавляли гепарин для предотвращения активации процессов свертывания свежей крови.

Поскольку готовый препарат ^{99m}Tc-1-Тио-D-глюкоза является чистым гамма-излучателем с энергией излучения 140 кэВ, для изучения микроконцентраций РФП в органах и тканях экспериментальных животных использовался радионуклидный метод. Так как значение радиохимической чистоты готового РФП ^{99m}Tc-1-Тио-D-глюкоза составляет не менее 95 %, то следует понимать, что излучаемая активность РФП прямо пропорциональна количеству препарата. Таким образом, радиохимические и физические свойства исследуемого препарата позволили определить его содержание в биопробах путем прямой радиометрии с использованием радиометра-дозкалибратора РИС-1А (НПО «Амплитуда», Россия).

Согласно правилам работы с радиометром-дозкалибратором, для измерения объемной активности в каждой биологической пробе готовые биопробы органов и тканей помещались в пластиковые пробирки объемом 10 мл.

Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием прикладного программного пакета IBM SPSS Statistics 20.0. Проводился описательный и сравнительный анализ. Проверку на нормальность распределения количественных признаков определяли с помощью W-теста Шапиро–Уилки. Описательный анализ включал определение среднего арифметического значения (X), ошибки среднего значения (m), а также расчет квартилей (Me, Q1–Q3) для не-нормально и не-симметрично распределенных параметров. Сравнительный анализ основывался на определении достоверности разницы показателей по t-критерию Стьюдента для нормально распределенных и по Z – критерию Манна–Уитни для не-нормально распределенных параметров, для сравнения зависимых данных использовался критерий Уилкоксона.

Результаты и обсуждение

Для построения предварительной фармакокинетической кривой (концентрация РФП в крови – время) и определения временных точек для забора биологических проб на первом этапе была выполнена серия пилотных исследований. В эксперимент были включены 10 белых крыс самцов линии Вистар, которым после предварительной наркотизации вводили внутривенно РФП ^{99m}Tc-1-Тио-D-глюкоза в хвостовую вену с активностью 20 МБк. Препарат вводился непосредственно под детектором гамма-камеры. По окончании введения «на конце иглы» производили динамическую запись серии скинтиграмм, 120 кадров по 15 с на кадр, в течение 30 мин в матрицу 256 × 256 пикселей. Исследование выполнялось на двухдетекторной гамма-камере E.CAM 180 фирмы Siemens (Германия). Животные размещались между детекторами гамма-камеры таким образом, чтобы в поле зрения детектора животное попадало целиком. Полученные данные подвергались постпроцессинговой обработке с помощью фирменного пакета специализированных программ E.Soft (Siemens, Германия).

Результаты пилотных исследований продемонстрировали, что в первые секунды после внутривенного введения препарат ^{99m}Tc-1-Тио-D-глюкоза достаточно быстро распределяется в плазме крови и начинает покидать кровяное русло с первой минуты после введения. При этом период полувыведения исследуемого препарата из плазмы крови составил 10 мин. Выводится исследуемый РФП почками, соответственно после перераспределения из плазмы крови

он интенсивно накапливается в почках и мочевом пузыре. В остальных органах и тканях степень аккумуляции препарата ^{99m}Tc -1-Тио-D-глюкоза оставалась на уровне фоновых значений. Следует отметить, что через 10 мин после внутривенного введения препарата ^{99m}Tc -1-Тио-D-глюкоза наступало непродолжительное динамическое равновесие между его концентрацией в плазме крови и моче.

По результатам проведенных исследований было установлено, что исследуемый РФП ^{99m}Tc -1-Тио-D-глюкоза практически не накапливается в основных органах и тканях, аккумулируясь в основном в почках и мочевом пузыре. Основным органом элиминации исследуемого препарата являются почки, а основным экскретом – моча.

Опираясь на полученные данные (форма фармакокинетической кривой, период полувыведения препарата, пути элиминации препарата), были определены временные точки для забора биологических проб у лабораторных животных для изучения фармакокинетических параметров РФП: 30 с; 1; 3; 10; 30 мин, 1; 3; 10 и 24 ч.

Учитывая данные пилотных исследований по распределению, выведению изучаемого радиофармацевтического препарата и определению контрольных временных точек для забора материала у животных, был выполнен основной этап экспериментальных исследований по определению концентрации препарата ^{99m}Tc -1-Тио-D-глюкоза в основных органах и тканях лабораторных животных после его внутривенного введения крысам с активностью 20 МБк. Также определялась концентрация препарата в основном экскрете, с которым происходит элиминация исследуемого препарата. Средние значения концентрации РФП в основных органах и тканях крыс после внутривенного введения представлены в табл. 2.

Полученные результаты свидетельствуют о том, что в первые секунды после внутривенного введения изучаемый препарат достаточно быстро распределяется в плазме крови. Уже с первой минуты после введения РФП начинает покидать кровеносное русло, концентрация препарата в плазме крови начинает снижаться. При этом исследуемый препарат активно под-

вергается клубочковой фильтрации и с первой минуты обнаруживается в паренхиме почек и моче. Препарат не проникает через неповрежденный гематоэнцефалический барьер, о чем свидетельствует незначительная концентрация исследуемого препарата в головном мозге экспериментальных животных, в большей степени обусловленная наличием следов крови в оболочках мозга. Период полувыведения РФП из плазмы крови ($T_{1/2}$) составил 10 мин. При этом при внутривенном введении РФП с активностью 20 МБк, через 1 мин и 10 мин его концентрация в плазме крови составила $16,56 \pm 0,26$ и $8,34 \pm 0,16$ МБк соответственно.

Следует отметить, что через 24 ч после внутривенного введения РФП в плазме крови экспериментальных животных он не обнаруживается, то есть за 24 ч происходит полное выведение исследуемого препарата из плазмы крови.

Проведенные исследования продемонстрировали, что основным путем элиминации исследуемого препарата является клубочковая фильтрация, а основным экскретом – соответственно моча.

Проведенные экспериментальные исследования показали, что в основном исследуемый препарат ^{99m}Tc -1-Тио-D-глюкоза выводится из организма почками с мочой посредством клубочковой фильтрации в неизменном виде. Основным экскретом является моча, в которой через 24 ч определяется небольшое содержание введенного препарата с учетом естественного распада ^{99m}Tc – период полураспада составляет 6,42 ч. Таким образом, в суточной моче (контрольная точка 24 ч) обнаруживается около $2,596 \pm 0,036$ % / г от введенного количества препарата.

В соответствии с «Руководством по проведению доклинических исследований лекарственных средств» под ред. А. Н. Миронова для подтверждения гипотезы линейности фармакокинетики лекарственного средства необходимо исследовать его фармакокинетические параметры в плазме крови при однократном введении с использованием трех уровней доз исследуемого препарата. Значения активности препарата для данного этапа исследований должны подбираться таким образом, чтобы в их диапазоне реализовался желаемый эффект исследуемого препарата без признаков

Таблица 2

Средние значения содержания РФП в органах и тканях крыс %/1 г после его однократного введения с активностью 20 МБк ($M \pm m$)

Органы	30 с	1 мин	3 мин	10 мин	30 мин	1 ч	3 ч	10 ч	24 ч
Кровь	13,856±0,236	12,34±0,517	9,378±0,294	6,514±0,367	1,876±0,039	0,240±0,014	0,0032±0,004	0,000	0,000
Головной мозг	0,0000	0,000	0,010±0,014	0,012±0,011	0,008±0,011	0,000	0,0000	0,000	0,000
Сердце	0,0800±0,036	0,088±0,045	0,098±0,034	0,084±0,035	0,116±0,024	0,040±	0,0000	0,000	0,000
Легкие	0,0260±0,013	0,042±0,022	0,036±0,023	0,062±0,018	0,038±0,016	0,028±0,011	0,0000	0,000	0,000
Печень	0,0016±0,002	0,007±0,003	0,092±0,008	0,066±0,005	0,028±0,004	0,007±0,007	0,0000	0,000	0,000
Селезенка	0,0120±0,016	0,018±0,016	0,196±0,047	0,135±0,034	0,066±0,013	0,000	0,0000	0,000	0,000
Тонкая кишка	0,0000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,0000	0,000	0,000
Толстая кишка	0,0000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,0000	0,000	0,000
Почки	0,388±0,018	1,894±0,069	4,540±0,378	4,340±0,247	3,364±0,021	0,408±0,029	0,0040±0,009	0,000	0,000
Моча	0,0000	3,082 ± 0,193	6,146±0,322	18,338±1,019	28,500±0,757	39,004±1,595	30,990±3,761	21,996±0,304	2,596±0,036
Мышца	0,0000	0,000	0,104±0,015	0,096±0,017	0,064±0,017	0,008±0,010	0,0000	0,000	0,000

побочного действия у животных определенного вида. С этой целью были определены кратные активности РФП для внутривенного введения – 10, 20 и 40 МБк. Данный этап исследований выполнялся на крысах. Полученные при исследовании данные подтвердили линейность фармакокинетики РФП. Иначе говоря, было установлено, что с увеличением активности пропорционально увеличивается и концентрация исследуемого препарата в плазме крови экспериментальных животных (табл. 3).

Согласно «Руководству по проведению доклинических исследований лекарственных средств» под ред. А.Н. Миронова, в ходе изучения фармакокинетических параметров лекарственного средства обязательным является оценка кумулятивных свойств изучаемого лекарственного средства. Кумулятивные свойства препарата – способность стойко накапливаться в органах и тканях. Они изучаются с целью прогнозирования этих процессов по данным, полученным при однократном введении препарата. Для данного вида исследований используется один уровень дозы (желательно близкий к величине ЭД50, установленной при фармакологических или химиотерапевтических исследованиях), если фармакокинетика линейна (Миронов А.Н., 2012). Так как результаты настоящего исследования подтвердили линейность фармакокинетики РФП, то для изучения кумулятивных свойств исследуемого препарата на крысах использовалась единственная активность 20 МБк.

Результаты изучения содержания РФП в органах и тканях лабораторных животных после его многократного введения (режим дозирования 1 раз/сут в течение 5 дней) показали, что распределение и накопление исследуемого препарата соответствует распределению при его однократном введении. При многократном введении в течение 5 сут исследуемый РФП также не проникает через неповрежденный гематоэнцефалический барьер и стойко не накапливается в основных органах и тканях (табл. 4).

Через 24 ч после последнего внутривенного введения исследуемого препарата определяются его следовые концентрации только в основном экскрете – моче. При сравнении результатов изучения концентрации исследуемого препарата через 24 ч после многократного введения и через 24 ч после однократного введения с активностью 20 МБк достоверной статистически значимой разницы выявить не удалось (табл. 5). Это, в свою очередь, свидетельствует о том, что РФП стойко не накапливается в основных органах и тканях лабораторных животных и не обладает кумулятивными свойствами.

Исследование фармакокинетических параметров РФП для радионуклидной диагностики злокачественных новообразований при однократном введении на кроликах производился с целью изучения стабильности фармакокинетических параметров исследуемого препарата, то есть независимости процессов распределения и элиминации от вида лабораторных животных. Необходимость проведения данного раз-

Таблица 3

Содержание РФП в плазме крови крыс в МБк после внутривенного введения при трех различных уровнях активности

Временной интервал	Активность РФП ^{99m} Tc-1-Тио-D-глюкоза		
	10 МБк	20 МБк	40 МБк
30 с	9,402 ± 0,09	18,80 ± 0,19	37,78 ± 0,70
1 мин	8,28 ± 0,13	16,56 ± 0,26	33,12 ± 0,54
3 мин	6,25 ± 0,04	12,51 ± 0,08	24,83 ± 0,42
10 мин	4,17 ± 0,08	8,34 ± 0,16	16,65 ± 0,34
30 мин	1,27 ± 0,03	2,54 ± 0,07	5,06 ± 0,21
1 ч	0,16 ± 0,005	0,32 ± 0,01	0,61 ± 0,03
3 ч	0,002 ± 0,004	0,004 ± 0,005	0,01 ± 0,01
10 ч	0,00	0,00	0,00
24 ч	0,00	0,00	0,00

Таблица 4

Содержание РФП ^{99m}Tc-1-Тио-D-глюкоза в органах и тканях крыс после многократного введения активности 20 МБк, %

Локализация	Среднее содержание	Минимальное содержание	Максимальное содержание	Погрешность среднего
Кровь	0,000	0,000	0,000	0,000
Головной мозг	0,000	0,000	0,000	0,000
Сердце	0,000	0,000	0,000	0,000
Легкие	0,000	0,000	0,000	0,000
Печень	0,000	0,000	0,000	0,000
Селезенка	0,000	0,000	0,000	0,000
Тонкая кишка	0,000	0,000	0,000	0,000
Толстая кишка	0,000	0,000	0,000	0,000
Почки	0,000	0,000	0,000	0,000
Моча	2,596	2,540	2,630	0,036
Мышца	0,000	0,000	0,000	0,000

Таблица 5

Сравнение концентраций РФП в органах и тканях крыс через 24 ч после однократного введения 20 МБк и через 24 ч после последнего введения при многократном введении активности 20 МБк в режиме 1 раз/сут 5 сут, %

Локализация	Через 24 ч после однократного введения	Через 24 ч после многократного введения
Кровь	0,000	0,000
Головной мозг	0,000	0,000
Сердце	0,000	0,000
Легкие	0,000	0,000
Печень	0,000	0,000
Селезенка	0,000	0,000
Тонкая кишка	0,000	0,000
Толстая кишка	0,000	0,000
Почки	0,000	0,000
Моча	2,496 ± 0,036	2,596 ± 0,036
Мышца	0,000	0,000

Таблица 6

**Содержание РФП в органах и тканях кроликов в ед. МБк
после однократного введения активности 20 МБк**

Органы	30 с	1 мин	3 мин	10 мин	30 мин	1 ч	3 ч	10 ч	24 ч
Кровь	18,75	16,67	12,54	8,55	2,57	0,44	0,01	0,00	0,00
Головной мозг	0,00	0,00	0,01	0,01	0,01	0,00	0,00	0,00	0,00
Сердце	0,02	0,03	0,02	0,02	0,02	0,01	0,00	0,00	0,00
Легкие	0,02	0,02	0,03	0,01	0,02	0,01	0,00	0,00	0,00
Печень	0,01	0,01	0,21	0,14	0,06	0,10	0,00	0,00	0,00
Селезенка	0,00	0,01	0,06	0,05	0,02	0,00	0,00	0,00	0,00
Почки	0,22	1,03	2,20	2,53	1,85	0,25	0,02	0,00	0,00
Толстая кишка	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Тонкая кишка	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Моча	0,00	1,50	2,20	7,55	9,72	14,25	12,47	9,35	1,34

дела исследований и порядок их выполнения регламентирован «Руководством по проведению доклинических исследований лекарственных средств» под ред. А.Н. Миронова.

Результаты настоящего исследования продемонстрировали отсутствие значимых различий фармакокинетических параметров РФП, а также разницы концентраций в основных органах и тканях крыс и кроликов при его внутривенном введении обоим видам лабораторных животных с активностью 20 МБк. Период полувыведения ($T_{1/2}$) исследуемого препарата из плазмы крови кроликов также составил 10 мин.

После того как препарат покидает кровеносное русло, он не накапливается в основных органах и тканях и полностью выводится из организма с мочой путем клубочковой фильтрации через 24 ч после внутривенного введения.

Присутствие незначительного количества препарата в исследуемых органах также обусловлено наличием крови в них. Пути элиминации препарата у кроликов идентичны крысам, поэтому основной экскрет – моча. Препарат после его внутривенного введения не проникает через интактный гематоэнцефалический барьер и стойко не накапливается в основных органах и тканях экспериментальных животных (кроликах).

Таким образом, результаты данного раздела исследования фармакокинетики радиофармацевтического препарата на основе меченой технецием-99m производной глюкозы ^{99m}Tc -1-Тео-D-глюкоза для радионуклидной диагностики злокачественных новообразований подтверждают стабильность и независимость фармакокинетических параметров исследуемого препарата от видовой принадлежности экспериментальных животных. Содержание РФП в органах и тканях

кроликов после его внутривенного введения с активностью 20 МБк представлено в табл. 6.

Выводы

1. Результаты исследования фармакокинетики радиофармацевтического препарата на основе меченой технецием-99m производной глюкозы ^{99m}Tc -1-Тео-D-глюкоза для радионуклидной диагностики злокачественных новообразований на половозрелых белых конвенциональных аутбредных крысах и серых кроликах породы Шиншилла демонстрируют, что после внутривенного введения препарат достаточно быстро распределяется в плазме крови и не накапливается в основных органах и тканях. Период полувыведения РФП из плазмы крови составил 10 мин.

2. Элиминация исследуемого РФП осуществляется почками путем клубочковой фильтрации с мочой. Через 24 ч после введения РФП практически полностью выводится из организма. Исследуемый препарат не обладает кумулятивными свойствами, стойко не накапливается в интактных органах и тканях и не проникает через ненарушенный гематоэнцефалический барьер.

3. Фармакокинетика РФП ^{99m}Tc -1-Тео-D-глюкоза для радионуклидной диагностики злокачественных новообразований не зависит от вводимой активности и видовой принадлежности биологического объекта исследования.

Для цитирования: Зельчан Р.В., Синилкин И.Г., Медведева А.А., Брагина О.Д., Чернов В.И. Изучение фармакокинетики нового радиофармацевтического препарата на основе меченой технецием-99m производной глюкозы // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2019. Т. 64. № 5. С. 35–41. DOI: 10.12737/1024-6177-2019-64-5-35-41

Study of Pharmacokinetics of a New Radiopharmaceutical on the Basis of Technetium-99m Labeled Glucose**R.V. Zelchan, I.G. Sinilkin, A.A. Medvedeva, O.D. Bragina, V.I. Chernov**

Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Tomsk, Russia. E-mail: r.zelchan@yandex.ru

R.V. Zelchan – Radiologist, PhD Med.; I.G. Sinilkin – Senior Researcher, PhD Med.; A.A. Medvedeva – Senior Researcher, PhD Med.; O.D. Bragina – Junior Researcher, Radiologist, PhD Med.; V.I. Chernov – Head of Dep., Dr. Sci. Med.

Abstract**Purpose:** To study the features of the distribution and removal of a new radiopharmaceutical (RPH) on the basis of a labeled ^{99m}Tc glucose derivative for radionuclide diagnostics of oncological diseases in the body of experimental animals.**Material and methods:** The main stage of the study was performed on 65 mature conventional outbred white rats and 9 rabbits of the Soviet Chinchilla breed. To study the dynamics of changes in the concentration of the studied RPH in the blood plasma and its distribution in the main organs and tissues, as well as to study the metabolic features of the drug and its excretion, the RPH studied was administered intravenously, once in activity of 20 MBq. Multiple introduction of the RPH was performed in order to study the cumulative properties of the study drug, and to elucidate the possibilities of predicting the cumulation processes from the data obtained with a single administration of RPH. For this purpose, intravenous RPH was administered at the same time 1 time / day for 5 days, at a dose of 20 MBq. To confirm the theory of linearity of the pharmacokinetics of the RPH studied, three groups of laboratory animals received the drug in three activity levels – 10, 20 and 40 MBq were used. After euthanasia, the animals were autopsied and removed the necessary organs and tissues. The prepared and washed organs were placed in tubes for further radiometry in order to study the concentrations of the RPH in the bioassay.**Results:** It has been established that the RPH being studied practically does not accumulate in the main organs and tissues, accumulating mainly in the kidneys and bladder. The main organs of elimination of the test drug are the kidneys, and the main excreta are urine. The half-life of the drug from the blood was 10 minutes. Pharmacokinetics of the drug is linear and does not depend on the administered activity, and the drug itself does not possess cumulative properties.**Conclusion:** A study of the pharmacokinetics of the RPH ^{99m}Tc -1-Thio-D-glucose showed that the preparation possesses optimal properties for the diagnostic agent. The drug stably does not accumulate in the main organs and tissues, which allows it to be reused, for example at the stages of dynamic observation of cancer patients.**Key words:** radiopharmaceutical, pharmacokinetics, technetium-99m, labeled glucose

Article received: 20.03.2019. Accepted for publication: 10.07.2019

REFERENCES

- Chernov V, Sinilkin I, Choyzonov E, Zelchan R, Medvedeva A, Bragina O. Comparative evaluation of ^{99m}Tc - Al_2O_3 and ^{99m}Tc -fitat nanocolloids for sentinel lymph nodes, visualization in patients with cancer of larynx and hypopharynx. *Europ J Nucl Med Mol Imaging*. 2015;42:704.
- Chernov VI, Sinilkin IG, Zelchan RV, Medvedeva AA, Bragina OD, Varlamova NV et al. Experimental study of ^{99m}Tc -aluminum oxide use for sentinel lymph nodes detection. *AIP Conf Proc*. 2016;1760.020012.
- Chernov VI, Medvedeva AA, Sinilkin IG, Zelchan RV, Bragina OD, Skuridin. Experience in the development of innovative radiopharmaceuticals in Tomsk Research Institute of Oncology. *Siberian Oncol J*. 2015;2:45-7. (in Russian).
- Zelchan R, Medvedeva A, Sinilkin I, Chernov V, Bragina O, Dergilev A. Experimental study of radiopharmaceuticals based on technetium-99m labeled derivative of glucose for tumor diagnosis. *IOP Conf Series: Materials Sci Eng*. 2016;135(1):012054.
- Welling MM, Alberto R. Performance of a ^{99m}Tc -labelled 1-thio-beta-D-glucose 2,3,4,6-tetra-acetate analogue in the detection of infections and tumors in mice: a comparison with ^{18}F FDG. *Nuc. Med Commun*. 2010;31(3):239-48.
- Stasyuk ES, Skuridin VS, Ilina EA, Varlamova NV, Zelchan RV, Nesterov EA, et al. Development of new radiopharmaceutical based on 5-thio-d-glucose labeled technetium-99m. *IOP Conf Series: Materials Sci Eng*. 2016;135(1):012044.
- Doroshenko A, Chernov V, Medvedeva A, Sinilkin I, Dergilev A, Zelchan R, et al. The first experience of using ^{99m}Tc - Al_2O_3 for the detection of sentinel lymph nodes in breast cancer. *IOP Conf Series: Materials Sci Eng*. 2016;135(1):012011.
- Federal Target Program "Development of the pharmaceutical and medical industry of the Russian Federation for the period until 2020 and beyond". Preclinical studies of radiopharmaceutical on the basis of labeled ^{99m}Tc glucose derivative for radionuclide diagnostics of oncological diseases. State contract No. 14.N08.11.0033 of 19.05.2015. (in Russian).

For citation: Zelchan RV, Sinilkin IG, Medvedeva AA, Bragina OD, Chernov VI. Study of Pharmacokinetics of a New Radiopharmaceutical on the Basis of Technetium-99m Labeled Glucose. *Medical Radiology and Radiation Safety*. 2019;64(5):35-41. (in Russian).

DOI: 10.12737/1024-6177-2019-64-5-41