

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

© Коллектив авторов, 2017

В. М. Петриев^{1,2}, В. К. Тищенко¹, О. А. Сморицкая¹, В. Г. Скворцов¹

ФАРМАКОКИНЕТИКА N,N,N'-ЭТИЛЕНДИАМИНТЕТРА-КИС(МЕТИЛЕНФОСФОНОВОЙ КИСЛОТЫ), МЕЧЕННОЙ ГАЛЛИЕМ-68, В ОРГАНИЗМЕ ИНТАКТНЫХ КРЫС

¹ Медицинский радиологический научный центр им. А. Ф. Цыба — филиал ФГБУ "Национальный медицинский исследовательский радиологический центр" Министерства здравоохранения Российской Федерации (МРНЦ им. А. Ф. Цыба — филиал ФГБУ "НМИРЦ" Минздрава России), Россия, Обнинск, Калужская область; e-mail: petriev@mrrc.obninsk.ru

² Национальный исследовательский ядерный университет "МИФИ", Россия, Москва.

Изучение фармакокинетики нового остетропного радиофармпрепарата на основе N,N,N'-этилендиаминтетра(метиленфосфонової кислоты) (ЭДТМФ), меченной позитрон-излучающим радионуклидом ⁶⁸Ga, для ПЭТ диагностики костных метастазов показало, что ⁶⁸Ga-ЭДТМФ быстро накапливается в костной ткани: до (3,55 ± 0,20) %/г в кости бедра, (2,24 ± 0,13) %/г в кости позвоночника, (2,00 ± 0,21) %/г в кости ребра и (1,81 ± 0,10) %/г в кости черепа через 1 ч после внутривенного введения), а также быстро выводится из крови и характеризуется минимальным поступлением во внутренние органы и ткани. Выведение большей части активности происходит через мочевыделительную систему. Значительное содержание ⁶⁸Ga-ЭДТМФ отмечается также в коленных суставах. Установлено, что концентрация ⁶⁸Ga-ЭДТМФ в костной ткани значительно выше по сравнению со свободным ⁶⁸Ga ($p < 0,001 - 0,05$). Величины отношения удельного содержания активности в костной ткани к содержанию в органах и тканях (коэффициенты дифференциального накопления — КДН) во все сроки исследования больше 1. Например, максимальные соотношения кость бедра/кровь и кость бедра/мышца составляют (8,00 ± 1,31) и (43,1 ± 7,4). Таким образом, ⁶⁸Ga-ЭДТМФ можно рассматривать его в качестве потенциального РФП для диагностики повреждений костной ткани методом позитронной эмиссионной томографии.

Ключевые слова: N,N,N'-этилендиаминтетра-кис(метиленфосфонової кислота); галлий-68; фармакокинетика.

Метастатическое поражение костной ткани является распространенным осложнением рака молочной и предстательной желез, щитовидной железы, почек и др. Несвоевременная диагностика костных метастазов и, как следствие, несвоевременно начатое лечение могут привести к развитию серьезных осложнений и болевого синдрома, существенно ухудшающих качество жизни больных. Поэтому разработка новых радиофармпрепаратов (РФП) для диагностики костных метастазов является актуальным и перспективным направлением ядерной медицины.

Наиболее оптимальными соединениями для селективной доставки радионуклидов в костную ткань являются производные фосфоновоы кислот. Это связано с высоким сродством фосфонатов к кристаллам гидроксиапатита кости. Фосфонаты не подвергаются гидролизу фосфатазами и характеризуются избирательным накоплением в воспалительно-деструктивных и метастатических участках костной ткани вне зависимости от типа метастазов. Известно, что химический состав фосфоновоы кислот оказывает существенное влияние

на их поведение в организме [1]. Так, азотсодержащие фосфонаты ингибируют фермент фанезилдифосфатсинтазу, что приводит к снижению активности остеокластов, подавляет их образование, дифференцировку и созревание, а также стимулирует апоптоз остеокластов [1 – 5]. Среди азотсодержащих фосфоновоы кислот этилендиаминтетраметиленфосфонової кислота (ЭДТМФ) представляет наибольший интерес. На ее основе создан препарат ¹⁵³Sm-ЭДТМФ (Lexidronam), прошедший клинические исследования и успешно применяющийся в клинике для лечения костных метастазов [6, 7].

Базовым методом ранней диагностики локализации и стадии течения метастатического процесса в костях является остеосцинтиграфия с использованием фосфонатов, меченных ^{99m}Tc. Однако данный метод обладает достаточно низкой специфичностью. Позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) с ²⁻¹⁸F-фтор-2-дезоксид-Д-глюкозой (¹⁸F-ФДГ) представляет собой один из наиболее востребованных и быстро развивающихся методов диагностики не только первичных опухолей

различной природы и локализации, но и отдаленных метастазов, в том числе и костных. Однако ^{18}F -ФДГ является дорогостоящим препаратом, так как для получения ^{18}F необходимо специальное дорогостоящее оборудование (циклотрон). Кроме того, специфичность ПЭТ с использованием ^{18}F -ФДГ при оценке костных метастазов невысокая [8]. Галлий-68 является позитрон-излучающим радионуклидом с оптимальными ядерно-физическими свойствами ($T_{1/2} = 68$ мин, $\beta^+ = 89\%$, $E^+_{\beta_{\max}} = 1,9$ МэВ) для ПЭТ диагностики. Большим достоинством ^{68}Ga является возможность его получения из коммерчески доступного генератора $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ непосредственно в медицинском учреждении [9]. Поэтому разработка РФП на основе ^{68}Ga с использованием остеотропных соединений является перспективным направлением ядерной медицины.

Изучение радионуклида ^{68}Ga для визуализации костной ткани началось в 1970 г. [10]. Для этой цели синтезированы меченные ^{67}Ga и ^{68}Ga ЭДТМФ и диэтилентриаминпентаметилефосфоновая кислота (ДТПФК). Результаты экспериментальных исследований показали, что 50 – 60 % от введенного количества ^{67}Ga -ЭДТМФ накапливается в скелете крыс через 1 ч после внутривенного введения препарата. Содержание ^{67}Ga -ЭДТМФ и ^{67}Ga -ДТПФК в организме крыс было приблизительно одинаковым. У собак через 3 ч после инъекции ^{68}Ga -ЭДТМФ в костной ткани отмечалось лишь 35 % от введенной активности. Кроме того, выведение ^{68}Ga -ЭДТМФ из крови происходило немного быстрее, чем ^{68}Ga -ДТПФК. Также была продемонстрирована возможность визуализации костной ткани с использованием данных соединений. Оптимальное время для получения изображений — через 2,5 – 3 ч после внутривенного введения препаратов. Показано, что ^{68}Ga -ЭДТМФ необратимо связывается с минеральной частью костной ткани, а связывание с органической частью кости крайне мало [10, 11]. *In vivo* ^{68}Ga -ЭДТМФ накапливается преимущественно в костной ткани, а экскретируется с мочой. При этом уровень накопления ^{68}Ga -ЭДТМФ в скелете ниже, чем ^{18}F -ФДГ, что ухудшает качество ПЭТ-изображений [11]. Кроме того, добавление носителя в процессе синтеза ^{68}Ga -ЭДТМФ увеличивает степень связывания ^{68}Ga -ЭДТМФ с гидроксипатитом костной ткани *in vitro* [12].

Таким образом, из данных литературы видно, что применение ^{68}Ga -ЭДТМФ для диагностики метастатических повреждений костной ткани может стать альтернативой для уже использующихся для этой цели РФП. Данная работа посвящена проведению исследований фармакокинетических характеристик ^{68}Ga -ЭДТМФ в организме интактных крыс.

Экспериментальная часть

Изучение распределения ^{68}Ga -ЭДТМФ проводили на беспородных белых крысах-самках массой (180 ± 40) г. Всего было использовано 32 животных. Животных разделили на 2 группы (по 16 крыс в каж-

дой). В первую группу входили животные, на которых исследовали фармакокинетику ^{68}Ga -ЭДТМФ. На второй (контрольной) группе животных исследовали фармакокинетику свободного ^{68}Ga в виде раствора хлорида галлия $^{68}\text{GaCl}_3$.

Инъекционный раствор ^{68}Ga -ЭДТМФ содержал 5 мг/мл ЭДТМФ, pH раствор — 6,00, объемная активность раствора препарата составляла 3,7 МБк/мл (100 мкКи/мл). Раствор ^{68}Ga имел pH 6,00, объемная активность составляла 3,7 МБк/мл (100 мкКи/мл).

Каждому животному первой группы внутривенно (в хвостовую вену) вводили ^{68}Ga -ЭДТМФ по 0,37 МБк (10 мкКи) в 0,1 мл раствора, что составляло 0,023 – 0,036 мг на 1 кг массы тела животного. Аналогично животным второй (контрольной) группы вводили раствор ^{68}Ga по 0,37 МБк (10 мкКи) в 0,1 мл. Концентрация хлорида галлия составляла $3,76 \times 10^{-10}$ г/мл.

Через 5 мин, 1, 3, 5 ч по 4 животных в каждый срок забивали под наркозом декапитацией, выделяли пробы органов и тканей, помещали их в пластиковые пробирки, взвешивали на электронных весах “Sartorius” (Германия) и проводили радиометрию с помощью автоматического гамма-счетчика “Wizard” версии 2480 фирмы PerkinElmer/Wallac (Финляндия).

По данным радиометрии рассчитывали содержание меченых препаратов в 1 г массы ткани в процентах от введенного количества.

Результаты радиометрии обрабатывали методом оценки стандартной ошибки средней величины ($M \pm m$):

$$M = \frac{\sum M_i}{n},$$

где M — средняя величина; n — количество проб.

$$m = \sqrt{\frac{\sum (M_i - M)^2}{n(n-1)}},$$

где m — стандартная; M_i — одна из 4 величин.

Кроме того, были рассчитаны уровни накопления ^{68}Ga -ЭДТМФ в костной ткани, исходя из того, что масса скелета крысы составляет 10 % от массы тела, а также коэффициенты дифференциального накопления (КДН) как частное от деления величин концентрации активности в костной ткани и мягких тканях.

Результаты и их обсуждение

Анализ величин накопления ^{68}Ga -ЭДТМФ и свободного ^{68}Ga в целом скелете свидетельствует о высоком уровне тропности их к костной ткани (табл. 1). Наиболее высокий уровень накопления активности в скелете во все сроки наблюдения отмечается после внутривенного введения ^{68}Ga -ЭДТМФ. Величины накопления свободного ^{68}Ga в скелете в 1,6 – 3,1 раза меньше, чем ^{68}Ga -ЭДТМФ и статистически достоверно различаются ($p < 0,001 - 0,05$) во все сроки исследования (1 – 5 ч). Отличительной особенностью распределения

^{68}Ga -ЭДТМФ в скелете характеризуется максимальным накоплением его через 1 ч после инъекции препарата и снижением этого показателя в последующие сроки, в то время как величины накопления $^{68}\text{GaCl}_3$ в скелете постепенно растут с 11,3 % через 5 мин до 22,7 % через 5 ч после инъекции препарата (табл. 1).

Высокий уровень накопления активности в скелете характерен при внутривенном введении многих меченных радионуклидами производных фосфоновых кислот [10, 13, 14]. В работе [10] накопление ^{67}Ga -ЭДТМФ в скелете крыс колеблется от 39,5 до 59,2 % от введенного количества. При этом максимальный уровень активности, также как и в случае ^{68}Ga -ЭДТМФ, наблюдается тоже через 1 ч после инъекции препарата. Значительно меньше накапливается ^{68}Ga -ЭДТМФ в скелете собак (не более 35 % через 3 ч после инъекции препарата), причину этого авторы связывают с видовыми особенностями животного [10].

Анализ фармакокинетики ^{68}Ga -ЭДТМФ и свободного ^{68}Ga в разных видах костей показал, что закономерности распределения активности в костной ткани аналогичны таковой в целом скелете. Так же как и в скелете, максимальные величины накопления ^{68}Ga -ЭДТМФ отмечаются через 1 ч после инъекции препарата (табл. 2). Наиболее высокое накопление активности отмечается в коленном суставе и кости бедра, причем эта закономерность сохраняется как для ^{68}Ga -ЭДТМФ, так и для ^{68}Ga . Концентрация ^{68}Ga -ЭДТМФ в коленном суставе в 2 – 3 раза выше, чем свободного ^{68}Ga .

Наиболее высокое накопление ^{68}Ga -ЭДТМФ отмечается в коленном суставе по сравнению с другими видами костей. Накопление свободного ^{68}Ga в коленном суставе ниже и статистически значимые различия ($p < 0,001 - 0,05$) наблюдаются в первые 3 ч после введения препарата (табл. 2). Более высокое накопление ^{68}Ga -ЭДТМФ в коленном суставе, по сравнению с другими видами костей, вероятно, с хорошей васкуляризацией сустава. Такая тенденция характерна и для других РФП на основе фосфонатов [14].

Из всех исследуемых видов костей на втором месте по уровню накопления ^{68}Ga -ЭДТМФ до $(3,55 \pm 0,20)$ %/г находится кость бедра (табл. 2). В кости позвоночника, ребра и черепа наибольшая величина активности препарата составляет $(2,24 \pm 0,13)$ %/г, $(2,00 \pm 0,21)$ %/г и $(1,81 \pm 0,10)$ %/г соответственно. Содержание свободного ^{68}Ga в костях на протяжении

всего периода исследования существенно ниже, чем ^{68}Ga -ЭДТМФ ($p < 0,001 - 0,05$).

Для более детального сравнительного анализа фармакокинетики ^{68}Ga -ЭДТМФ и свободного ^{68}Ga были рассчитаны коэффициенты дифференциального накопления (КДН — отношение удельного содержания активности в кости бедра к удельному содержанию в органах и тканях). Полученные результаты представлены в табл. 3. Для всех органов и тканей во все сроки исследования эти величины больше единицы, т.е. уровень накопления ^{68}Ga -ЭДТМФ в костной ткани выше, чем в других органах и тканях, что обеспечивает возможность визуализации костей скелета методом ПЭТ. Максимальные величины КДН отмечаются уже через 1 ч после внутривенного введения препарата и сохраняются на высоком уровне в течение всего эксперимента. При этом численные значения КДН для ^{68}Ga -ЭДТМФ значительно выше, чем для ^{68}Ga , причем статистически значимые различия ($p < 0,001 - 0,05$) не отмечаются лишь в некоторые сроки эксперимента. Например, максимальные соотношения кость бедра/кровь и кость бедра/мышца составляют 8,00 и 43,1 (табл. 3). Похожие результаты приведены в работе [10]: величины соотношений кость/кровь и кость/мышца для ^{68}Ga -ЭДТМФ в организме собак не превышают 13,1 и 33,9 соответственно.

^{68}Ga -ЭДТМФ достаточно быстро выводится из кровотока, а активность свободного ^{68}Ga сохраняется на высоком уровне в течение более продолжительного времени. Все это обеспечивает содержание ^{68}Ga -ЭДТМФ в крови в 2 – 5 раз ниже, чем свободного ^{68}Ga . Причем статистически значимые различия ($p < 0,001 - 0,05$) отмечаются на протяжении всего срока наблюдений.

Совсем невысокие концентрации препарата и несвязанного ^{68}Ga обнаруживаются в мышце, статистически значимые различия в этом случае не отмечаются (табл. 2). В дальнейшем содержание ^{68}Ga -ЭДТМФ уже через 1 ч после внутривенного введения существенно снижается. Содержание свободного ^{68}Ga , напротив, сохраняется на постоянном уровне на протяжении всего исследования.

Достаточно высокая активность (до $(2,21 \pm 0,52)$ %/г) наблюдается в почках уже через 5 мин после введения ^{68}Ga -ЭДТМФ. Однако через 1 ч активность в почках снижается на 75 % и сохраняется на невысоком уровне в течение 5 ч. Статистически значи-

Таблица 1
Накопление ^{68}Ga -ЭДТМФ и свободного ^{68}Ga в целом скелете интактных крыс после внутривенного введения препаратов (в % от введенного количества)

№ п/п	Наименование органа, ткани	Препарат	Время после введения препарата			
			5 мин	1 ч	3 ч	5 ч
1	Скелет целый	^{68}Ga -ЭДТМФ	$27,2 \pm 3,70$	$54,0 \pm 3,15$	$31,4 \pm 2,93$	$34,3 \pm 1,34$
		^{68}Ga	$11,3 \pm 1,22$	$17,4 \pm 1,31$	$20,0 \pm 1,47$	$22,7 \pm 4,86$
			$p < 0,01$	$p < 0,001$	$p < 0,02$	$p < 0,05$

Фармакокинетика ^{68}Ga -ЭДТМФ и свободного ^{68}Ga в организме интактных крыс после внутривенного введения препаратов (в % от введенного количества на 1 г массы органа или ткани)

№ п/п	Наименование органа, ткани	Препарат	Время после введения препарата			
			5 мин	1 ч	3 ч	5 ч
1	Кровь	^{68}Ga -ЭДТМФ ^{68}Ga	1,02 ± 0,24	0,49 ± 0,09	0,52 ± 0,05	0,38 ± 0,04
			3,64 ± 0,28 <i>p</i> < 0,001	2,43 ± 0,23 <i>p</i> < 0,001	1,06 ± 0,17 <i>p</i> < 0,05	0,78 ± 0,09 <i>p</i> < 0,01
2	Легкие	^{68}Ga -ЭДТМФ ^{68}Ga	0,54 ± 0,09	0,19 ± 0,05	0,23 ± 0,01	0,22 ± 0,04
			1,21 ± 0,07 <i>p</i> < 0,002	1,14 ± 0,12 <i>p</i> < 0,001	1,03 ± 0,02 <i>p</i> < 0,001	0,74 ± 0,05 <i>p</i> < 0,001
3	Печень	^{68}Ga -ЭДТМФ ^{68}Ga	0,19 ± 0,04	0,08 ± 0,01	0,25 ± 0,03	0,28 ± 0,05
			0,81 ± 0,05 <i>p</i> < 0,001	0,95 ± 0,10 <i>p</i> < 0,001	2,90 ± 0,26 <i>p</i> < 0,001	2,34 ± 0,34 <i>p</i> < 0,001
4	Почки	^{68}Ga -ЭДТМФ ^{68}Ga	2,21 ± 0,52	0,55 ± 0,09	0,55 ± 0,10	0,47 ± 0,06
			0,73 ± 0,06 <i>p</i> < 0,05	0,75 ± 0,08 <i>p</i> > 0,1	0,73 ± 0,07 <i>p</i> > 0,1	0,92 ± 0,16 <i>p</i> < 0,05
5	Сердце	^{68}Ga -ЭДТМФ ^{68}Ga	0,35 ± 0,08	0,14 ± 0,04	0,17 ± 0,02	0,14 ± 0,02
			1,04 ± 0,08 <i>p</i> < 0,001	0,72 ± 0,08 <i>p</i> < 0,001	0,32 ± 0,04 <i>p</i> < 0,02	0,29 ± 0,04 <i>p</i> < 0,02
6	Селезенка	^{68}Ga -ЭДТМФ ^{68}Ga	0,15 ± 0,04	0,05 ± 0,01	0,18 ± 0,02	0,25 ± 0,05
			0,53 ± 0,06 <i>p</i> < 0,002	0,59 ± 0,13 <i>p</i> < 0,01	0,62 ± 0,06 <i>p</i> < 0,001	0,59 ± 0,05 <i>p</i> < 0,01
7	Мозг головной	^{68}Ga -ЭДТМФ ^{68}Ga	0,12 ± 0,01	0,080 ± 0,010	0,060 ± 0,010	0,070 ± 0,001
			0,12 ± 0,010 <i>p</i> < 0,001	0,070 ± 0,020 <i>p</i> > 0,05	0,050 ± 0,010 <i>p</i> > 0,05	0,11 ± 0,030 <i>p</i> > 0,05
8	Желудок без содержимого	^{68}Ga -ЭДТМФ ^{68}Ga	0,32 ± 0,07	0,14 ± 0,03	0,14 ± 0,02	0,15 ± 0,04
			0,37 ± 0,03 <i>p</i> > 0,5	0,40 ± 0,06 <i>p</i> < 0,01	0,36 ± 0,05 <i>p</i> < 0,01	0,37 ± 0,06 <i>p</i> < 0,05
9	Кишечник без содержимого	^{68}Ga -ЭДТМФ ^{68}Ga	0,20 ± 0,05	0,07 ± 0,02	0,08 ± 0,02	0,07 ± 0,02
			0,28 ± 0,02 <i>p</i> > 0,1	0,19 ± 0,06 <i>p</i> > 0,1	0,07 ± 0,02 <i>p</i> > 0,5	0,40 ± 0,13 <i>p</i> < 0,05
10	Мышца бедра	^{68}Ga -ЭДТМФ ^{68}Ga	0,20 ± 0,04	0,09 ± 0,01	0,07 ± 0,01	0,09 ± 0,02
			0,22 ± 0,03 <i>p</i> > 0,5	0,23 ± 0,06 <i>p</i> > 0,05	0,15 ± 0,04 <i>p</i> > 0,1	0,22 ± 0,06 <i>p</i> > 0,05
11	Сустав коленный	^{68}Ga -ЭДТМФ ^{68}Ga	2,25 ± 0,49	4,61 ± 0,26	2,78 ± 0,22	2,71 ± 0,16
			0,76 ± 0,03 <i>p</i> < 0,05	1,49 ± 0,19 <i>p</i> < 0,001	1,41 ± 0,07 <i>p</i> < 0,002	1,81 ± 0,38 <i>p</i> > 0,05
12	Кость бедра	^{68}Ga -ЭДТМФ ^{68}Ga	1,97 ± 0,40	3,55 ± 0,20	2,06 ± 0,19	2,08 ± 0,09
			0,66 ± 0,04 <i>p</i> < 0,02	1,15 ± 0,13 <i>p</i> < 0,001	1,19 ± 0,08 <i>p</i> < 0,01	1,21 ± 0,26 <i>p</i> < 0,02
13	Кость черепа	^{68}Ga -ЭДТМФ ^{68}Ga	1,06 ± 0,23	1,81 ± 0,10	1,36 ± 0,14	1,02 ± 0,10
			0,40 ± 0,03 <i>p</i> < 0,05	0,69 ± 0,12 <i>p</i> < 0,001	0,66 ± 0,07 <i>p</i> < 0,01	0,59 ± 0,03 <i>p</i> < 0,01
14	Кость ребра	^{68}Ga -ЭДТМФ ^{68}Ga	1,06 ± 0,22	2,00 ± 0,21	1,11 ± 0,13	0,99 ± 0,04
			0,57 ± 0,06 <i>p</i> > 0,05	0,58 ± 0,12 <i>p</i> < 0,002	0,76 ± 0,08 <i>p</i> > 0,05	0,62 ± 0,16 <i>p</i> > 0,05
15	Кость позвоночника с мозгом	^{68}Ga -ЭДТМФ ^{68}Ga	1,39 ± 0,29	2,24 ± 0,13	1,43 ± 0,12	1,11 ± 0,15
			0,65 ± 0,03 <i>p</i> < 0,05	0,85 ± 0,10 <i>p</i> < 0,001	0,82 ± 0,07 <i>p</i> < 0,01	0,91 ± 0,23 <i>p</i> > 0,25

мые отличия концентраций активности после инъекции ^{68}Ga -ЭДТМФ и ^{68}Ga (*p* < 0,05) отмечаются лишь в некоторые сроки эксперимента (табл. 2). Повышенная активность в почках, особенно в ранние сроки, связана с выведением меченых фосфоновых кислот через мочевыводящие пути. Динамика накопления ^{68}Ga -ЭДТМФ в почках и ее выведение из этого органа

в целом соответствует таковым для многих меченых фосфоновых кислот [14 – 16, 17, 18].

Сравнительные данные распределения ^{68}Ga -ЭДТМФ и свободного ^{68}Ga в мягких органах и тканях свидетельствуют о том, что ^{68}Ga -ЭДТМФ накапливается гораздо в меньших количествах, чем ^{68}Ga . В легких концентрация несвязанного ^{68}Ga в 2,2 – 6 раз

Отношение удельного содержания ^{68}Ga -ЭДТМФ и свободного ^{68}Ga в кости бедра к удельному содержанию в органах и тканях

№ п/п	Наименование органа, ткани	Препарат	Время после введения препарата			
			5 мин	1 ч	3 ч	5 ч
1	Кость бедра/кровь	^{68}Ga -ЭДТМФ ^{68}Ga	2,08 ± 0,51	8,00 ± 1,31	4,02 ± 0,50	5,60 ± 0,38
			0,18 ± 0,01 $p < 0,01$	0,48 ± 0,05 $p < 0,002$	1,16 ± 0,10 $p < 0,002$	2,00 ± 0,68 $p < 0,01$
2	Кость бедра/легкие	^{68}Ga -ЭДТМФ ^{68}Ga	3,74 ± 0,81	24,4 ± 6,43	9,00 ± 0,82	10,4 ± 1,50
			0,54 ± 0,04 $p < 0,01$	1,05 ± 0,17 $p < 0,02$	1,10 ± 0,07 $p < 0,001$	1,60 ± 0,20 $p < 0,002$
3	Кость бедра/печень	^{68}Ga -ЭДТМФ ^{68}Ga	10,6 ± 2,40	38,9 ± 10,2	8,48 ± 1,22	8,20 ± 1,43
			0,82 ± 0,07 $p < 0,01$	1,20 ± 0,20 $p < 0,02$	0,42 ± 0,04 $p < 0,001$	0,50 ± 0,12 $p < 0,002$
4	Кость бедра/почки	^{68}Ga -ЭДТМФ ^{68}Ga	0,92 ± 0,13	6,97 ± 1,11	4,12 ± 0,77	4,62 ± 0,55
			0,90 ± 0,06 $p > 0,5$	1,55 ± 0,10 $p < 0,01$	1,65 ± 0,07 $p < 0,02$	1,29 ± 0,07 $p < 0,001$
5	Кость бедра/сердце	^{68}Ga -ЭДТМФ ^{68}Ga	6,04 ± 1,46	34,4 ± 10,4	12,8 ± 2,02	15,9 ± 2,60
			0,64 ± 0,05 $p < 0,02$	1,60 ± 0,20 $p < 0,02$	3,70 ± 0,39 $p < 0,01$	4,10 ± 0,50 $p < 0,01$
6	Кость бедра/головной мозг	^{68}Ga -ЭДТМФ ^{68}Ga	121,7 ± 35,3	247,7 ± 90,1	128,9 ± 54,5	111,5 ± 27,9
			5,72 ± 0,82 $p < 0,02$	13,7 ± 1,21 $p < 0,05$	22,4 ± 4,19 $p < 0,05$	18,8 ± 4,60 $p < 0,001$
7	Кость бедра/селезенка	^{68}Ga -ЭДТМФ ^{68}Ga	14,1 ± 3,30	82,0 ± 10,2	12,1 ± 2,05	9,20 ± 1,67
			1,30 ± 0,20 $p < 0,01$	2,20 ± 0,40 $p < 0,001$	1,90 ± 0,11 $p < 0,01$	2,10 ± 0,47 $p < 0,01$
8	Кость бедра/желудок без содержания	^{68}Ga -ЭДТМФ ^{68}Ga	6,31 ± 1,12	28,6 ± 5,60	15,0 ± 2,20	17,1 ± 4,40
			1,75 ± 0,06 $p < 0,01$	2,93 ± 0,35 $p < 0,01$	3,48 ± 0,39 $p < 0,002$	3,30 ± 0,50 $p < 0,05$
9	Кость бедра/кишечник без содержания	^{68}Ga -ЭДТМФ ^{68}Ga	10,5 ± 1,6	64,9 ± 13,9	23,0 ± 2,60	34,3 ± 8,4
			2,40 ± 0,2 $p < 0,01$	5,9 ± 0,80 $p < 0,01$	20,0 ± 4,17 $p > 0,5$	3,40 ± 0,5 $p < 0,02$
10	Кость бедра/мышца	^{68}Ga -ЭДТМФ ^{68}Ga	10,2 ± 2,6	43,1 ± 7,4	31,1 ± 7,0	27,0 ± 5,4
			3,30 ± 0,6 $p < 0,05$	5,60 ± 0,9 $p < 0,01$	9,70 ± 2,3 $p < 0,05$	5,90 ± 0,5 $p < 0,01$

выше, чем ^{68}Ga -ЭДТМФ, а в печени — в 4,3 – 11,9 раз ($p < 0,001$ – 0,002). В сердце, селезенке, желудке и кишечнике величина концентрации активности также невелика после инъекции ^{68}Ga -ЭДТМФ, максимальные величины составляют (0,35 ± 0,08) %/г в сердце и (0,25 ± 0,05) %/г в селезенке. Следовые количества активности (не более 0,022 %/г) отмечаются в головном мозге (табл. 2), что свидетельствует о том, что ^{68}Ga -ЭДТМФ не проходит через гематоэнцефалический барьер.

Таким образом, в настоящем исследовании показано, что ^{68}Ga -ЭДТМФ селективно накапливается в костной ткани. Препарат быстро выводится из крови через мочевыделительную систему и практически не удерживается во внутренних органах и тканях. Это не приводит к значительным лучевым нагрузкам на здоровые органы и ткани и, кроме того, обеспечивает высокие численные значения КДН, что свидетельствует о возможности визуализации скелета методом ПЭТ. При этом концентрация ^{68}Ga -ЭДТМФ в костной ткани выше, а во внутренних органах — ниже, чем ^{68}Ga , используемого в качестве контрольного препарата, что характеризует высокую стабильность РФП ^{68}Ga -ЭДТМФ *in vivo*. Полученные результаты свиде-

тельствуют о перспективности применения ^{68}Ga -ЭДТМФ для диагностики опухолевых поражений скелета.

ЛИТЕРАТУРА

1. F. H. Ebetino, A. M. Hogan, S. Sun, et al., *Bone*, **49**(1), 20 – 33 (2011).
2. A. A. Reszka, G. A. Rodan, *Curr. Rheumatol. Rep.*, **5**(1), 65 – 74 (2003).
3. A. A. Reszka, G. A. Rodan, *Mini Rev. Med. Chem.*, **4**(7), 711 – 719 (2004).
4. H. B. Kwak, J. Y. Kim, K. J. Kim, et al., *Biol. Pharm. Bul.*, **32**(7), 1193 – 1198 (2009).
5. R. G. Russell, *Bone*, **49**(1), 2 – 19 (2011).
6. J. Yuan, C. Liu, X. Liu, et al., *Clin. Nucl. Med.*, **38**(2), 88 – 92 (2013).
7. J. Yuan, C. Liu, X. Liu, et al., *Cancer Biother. Radiopharmaceut.*, **23**(2), 202 – 213 (2008).
8. E. Even-Sapir, U. Metser, E. Mishani, et al., *J. Nucl. Med.*, **47**(2), 287 – 297 (2006).
9. H. R. Maecke, J. P. André, *Ernst Schering Res. Found Workshop*, **62**, 215 – 242 (2007).
10. M. K. Dewanjee, D. J. Hnatowich, R. Beh, *J. Nucl. Med.*, **17**(11), 1003 – 1007 (1976).
11. Mitterhauser M., S. Toegel, W. Wadsak, et al., *Nucl. Med. Biol.*, **34**(4), 391 – 397 (2007).

12. S. Toegel, W. Wadsak, L. K. Mien, et al., *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, **68**(2), 406 – 412 (2008).
13. B. T. Hsieh, J. F. Hsieh, S. C. Tsai, et al., *Nucl. Med. Biol.*, **26**(8), 973 – 976 (1999).
14. V. M. Petriev, V. K. Tishchenko, O. V. Siruk, et al., *Pharmaceutical Chemistry Journal*, **48**(6), 357 – 362 (2014); В. М. Петриев, В. К. Тищенко, О. В. Сирук и др., *Хим.-фарм. журн.*, **48**(6), 3 – 8 (2014).
15. V. K. Shiryayeva, V. M. Petriev, A. A. Bryukhanova, et al., *Pharm. Chem. J.*, **46**(7), 443 – 448 (2012); В. К. Ширяева, В. М. Петриев, А. А. Брюханова и др., *Хим.-фарм. журн.*, **46**(7), 39 – 44 (2012).
16. V. K. Shiryayeva, V. M. Petriev, O. A. Smoryzanova, V. G. Skvortsov, *Pharm. Chem. J.*, **47**(5), 251 – 256 (2013); В. К. Ширяев, В. М. Петриев, О. А. Сморязанова, В. Г. Скворцов, *Хим.-фарм. журн.*, **47**(5), 19 – 25 (2013).
17. W. Y. Lin, C. P. Lin, S. J. Yeh, et al., *Eur. J. Nucl. Med.*, **24**(6), 590 – 595 (1997).
18. V. Lungu, D. Niculae, P. Bouziotis, et al., *J. Radioanal. Nucl. Chem.*, **273**(3), 663 – 667 (2007).

Поступила 24.03.15

PHARMACOKINETICS OF N,N,N',N'-ETHYLENEDIAMINE-TETRAKIS(METHYLENEDIPHOSPHONIC) ACID LABELED WITH GALLIUM-68 IN INTACT RAT ORGANISM

V. M. Petriev^{1,2}, V. K. Tishchenko¹, O. A. Smoryzanova¹, and V. G. Skvortsov¹

¹ A. Tsyb Medical Radiological Research Centre - branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation (A. Tsyb MRRC) Obninsk, Kaluga region, Russia

² National Research Nuclear University MEPhI (Moscow Engineering Physics Institute), Moscow, Russia

We have studied the pharmacokinetics of a new bone-seeking radiopreparation based on N,N,N',N'-ethylenediamine-tetrakis(methylenephosphonic acid) (EDTMP) labeled with positron-emitting ⁶⁸Ga radionuclide, intended for radionuclide imaging of bone metastases. It is found that ⁶⁸Ga-EDTMP exhibits rapid bone tissue accumulation (3.55 ± 0.20 %/g in femur, 2.24 ± 0.13 %/g in spine, 2.00 ± 0.21 %/g in rib, and 1.81 ± 0.10 %/g in skull at 1 h upon i.v. injection) with fast clearance from blood and minimum uptake in any of vital organs and tissues. Most of activity is excreted via the urinary system. Significant accumulation of ⁶⁸Ga-EDTMP has been also noticed in the knee joints. It was established that the concentration of ⁶⁸Ga-EDTMP in bone tissues was considerably higher in comparison to that of ⁶⁸Ga ($p < 0.001 - 0.05$). The calculated ratios of specific activity uptake in bone tissue to that in normal organs and tissues after intravenous injection of ⁶⁸Ga-EDTMP (differential accumulation factor) exceeded unity throughout experiment. For example, the maximum femur/blood and femur/muscle ratios were 8.00 ± 1.31 and 43.1 ± 7.4, respectively. Thus, the properties of ⁶⁸Ga-EDTMP allow it to be considered as a potential radiopharmaceutical for skeletal tissue damage imaging by positron emission tomography.

Keywords: N,N,N',N'-ethylenediamine-tetrakis(methylenephosphonic) acid; gallium-68; pharmacokinetics.