

ТЕНДЕНЦИИ ПРИ КЛИНИЧНИТЕ ПРОУЧВАНИЯ НА РАДИОФАРМАЦЕВТИЦИ

Радина Младенова¹, Асена Сербезова²

¹ Монрол България, София, ул. Банско шосе 128

² Медицински университет – София, София 1527, ул. „Бяло море” № 8,
e-mails: radina.mladenova@abv.bg, assena.stoimenova@foz.mu-sofia.bg

Резюме: Ядрената медицина е специализирана медицинска област, която се базира на приложението на радиофармацевтици за диагностични или терапевтични цели. През последните петдесет години ядрената медицина напредна по такъв начин, че сега е основен инструмент в клиничната практика. В днешно време тази технология дава възможност за по-добро откриване, наблюдение и описване на заболявания, както и за подобряване на лечението им. Радиофармацевтиците са ключов компонент на ядрената медицина и са от решаващо значение в борбата с рака и няколко други медицински състояния. Последните постижения в областта показват, че разработките на нови радиофармацевтици са с фокус върху тераностичните препарати.

Ключови думи: Радиофармацевтици, нуклеарна медицина, лекарствени продукти, онкологични заболявания

TRENDS IN CLINICAL TRIALS OF RADIOPHARMACEUTICALS

Radina Mladenova¹, Asena Serbezova²

¹ Monrol Bulgaria, Sofia, 128 Bansko Shose Street

² Medical University - Sofia, Sofia 1527, 8 Byalo More Street
e-mails: radina.mladenova@abv.bg, assena.stoimenova@foz.mu-sofia.bg

Abstract: Nuclear medicine is a specialized field of medicine based on the application of radiopharmaceuticals for diagnostic or therapeutic purposes. Over the past fifty years, nuclear medicine has advanced in such a way that it is now a major tool in clinical practice. Nowadays, this technology makes it possible to better detect, monitor and describe diseases, as well as to improve their treatment. Radiopharmaceuticals are key component of nuclear medicine and crucial treatment for oncological and other diseases. Recent achievements in the field indicate that the development of radiopharmaceuticals are focused on theranostics.

Keywords: Radiopharmaceuticals, nuclear medicine, medicinal products, oncological diseases

1. Въведение:

Последните две десетилетия донесоха коренна промяна в начина, по който се лекуват много видове рак. Новооткритите радиофармацевтични лекарства разшириха гамата от молекулярни радиотерапии, които сега се прилагат в широк спектър от заболявания.

Чрез своята изключителна чувствителност и специфичност, и в комбинация със сложни високоефективни цифрови хибридни изображения (СПЕКТ/СТ, ПЕТ/СТ и ПЕТ/MRI), радиофармацевтичните лекарства започнаха да играят основна роля в ранната диагностика на много онкологични заболявания [1].

Радиофармацевтичните лекарствени продукти представляват радиоактивно белязани молекули за *in vivo* приложение, като обикновено се състоят от две компоненти: радиоактивен елемент (радионуклид, носител на йонизиращо лъчение), свързан с нерадиоактивен елемент, биологично активна молекула, лекарство или клетка (червени и бели кръвни клетки) белязана с радионуклид, която действа като носител или лиганд, отговорен за придвижването на радионуклида към определен орган [2]. Радиофармацевтиците притежават някои специфични особености, които ги различават от останалите лекарствени продукти и са от съществено значение за тяхната употреба и регулация.

2. Цел, задачи и методи на проучването:

Проучването цели да направи конкретен анализ на броя проведени клинични изпитвания на най-разпространените радиофармацевтични лекарства за конкретен период (01.01.2010 г. - 01.12.2022г.) Като източници на информация за аналитичната част на проучването са ползвани публично-достъпните бази данни от следните международни и национални източници: European Medicines Agency (EMA) website European Commission (EC) Community Register of medicinal products [3]; Food and Drug Administration (FDA) databases [4]; <https://clinicaltrials.gov>[5].

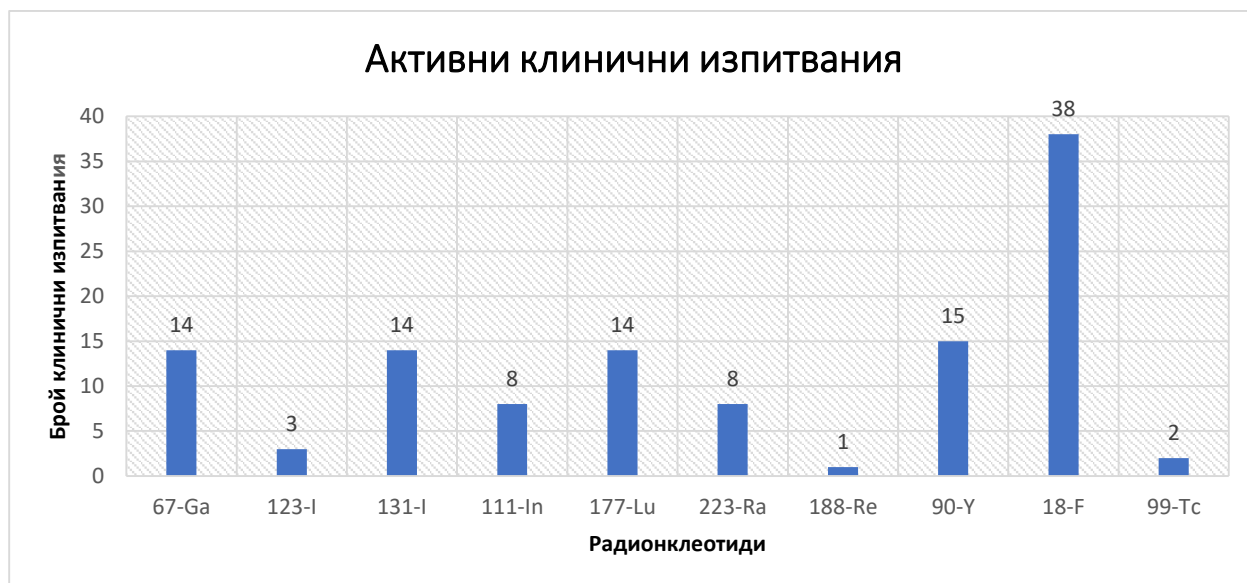
3. Резултати:

Анализирани са база данни от глобални клинични изпитвания, като са включени клинични изпитвания на най-разпространените радионуклиди за лечение и диагностика от Фаза 1/2 и по-високи, които са започнали между 1 януари 2010 г. и 01 Декември 2022 г. ^{90}Y , ^{177}Lu , ^{223}Ra и ^{131}I представляват най-голямият дял клинични изпитвания през последните 10 години. Общият брой клиничните изпитвания на терапевтични радионуклиди не се е променили значително от година на година, с изключение на спада през 2016 г. и 2020 г. (последният вероятно се дължи на Covid-19 пандемията.)



Фиг 1. Брой на приключилите клинични изпитвания в периода 2010-2022

Най-многобройни са клиничните изпитвания във Фаза 2. Тези изпитвания включват нови агенти за очаквани показания, нови или не по предназначение показания за одобрени агенти и въпроси за комбиниране или последователност на одобрени терапии. Фаза 1/2 включва по-малко проучвания с акцент върху нови радиофармацевтични продукти.



Фиг 2. Брой на активните клинични изпитвания в периода 2010-2022

Този анализ, въпреки че не е изчерпателен и е само моментна снимка във времето, представя преглед на проучвания в фаза 1/2, 2 и 3 на целеви радиоизотопни терапии. Както се вижда, радиолигандната терапия и нейни вариации са преобладаващия сегмент. Освен това има множество нови мишени или лиганди, които се оценяват с различни агенти, използвайки подхода на тераностиката. Също така за агенти, които вече са одобрени или скоро ще бъдат одобрени, се извършва значителна работа за разширяване на показанията и подобряване на тяхната ефикасност с помощта на комбинирани терапии, по-добро разбиране на последователността на терапиите и подобряване на персонализирания подход с помощта на дозиметрия.

Въпреки всички тези постижение, когато обръщаме поглед към бъдещето, е възможно най-доброто тепърва да предстои. Нови диагностични и терапевтични радиофармацевтични продукти се одобряват от FDA, предвещавайки ерата на тераностиката, и очакваме тази тенденция да продължи. Напредъкът в производството и наличието на нови изотопи като: ^{89}Zr , ^{52}Mn , ^{86}Y , $^{43,47}\text{Sc}$, ^{55}Co улеснява по-широкия достъп до радиофармацевтични продукти, особено в развиващите се нации [6].

Може би една от най-значимите причини, която накара много от проучванията, изброени на [Clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov), да бъдат поставени на пауза или преждевременно „завършени“, беше пандемията от COVID-19. Друго препятствие, присъщо на клиничните изпитвания е излагането на радиация. Целевите радионуклидни терапии са предназначени да унищожават специфични видове ракови клетки, но те могат също да увредят здравите тъкани, което води до неблагоприятни ефекти. Един от начините за намаляване на риска от излагане на радиация е чрез изобразяване преди терапията и след това използване на това като инструмент за оптимизиране на количеството радиофармацевтик, като същевременно се минимизира токсичността чрез излагане на околните здрави тъкани. В допълнение, техническият напредък даде възможност за разработване на все по-насочени радионуклиди с по-ниска извънцелева експозиция [7].

4. Заключениея

Радиофармацевтиците през последните години успешно се появиха като важен инструмент за диагностика и лечение на различни медицински състояния. Те не само се

използват за диагностика на различни критични заболявания, но терапевтичното им приложение при различни видове рак постигна огромен успех. Появата на тераностични средства, при които комбинацията от диагностични и терапевтични радиофармацевтици, осигуряващи по-персонализирано лечение на пациента, доведе до нов път в областта на нуклеарната медицина.

Библиография

1. Urbain J., Scott A., Lee S., Buscombe J., Weston C., Hatazawa J., Kinuya S., Singh B., Haidar M., Ross A., Lamoureux F., Kunikowska J., Wadsak W., Theranostic Radiopharmaceuticals: A Universal Challenging Educational Paradigm in Nuclear Medicine, *Journal of Nuclear Medicine* May 2023, jnumed.123.265603; DOI: <https://doi.org/10.2967/jnumed.123.265603>
2. Payolla F., Massabni A., Orvig C., Radiopharmaceuticals for diagnosis in Nuclear medicine : a shot review, *Ecletica Quimica Journal*, Vol. 44 | n. 3 | 2019
3. European Medicines Agency (EMA) website European Commission (EC) Community Register of medicinal products
4. Food and Drug Administration (FDA) databases
5. <https://clinicaltrials.gov>
6. Brugarolas P., Comstock J., Dick D., Ellmer T., Engle J., Lapi S., Liang L., Parent E., Pillarsetty N., Selivanova S., Sun X., *Journal of Nuclear Medicine Technology* June 2020, 48 (Supplement 1) 34S-39S
7. Healy A., Ho E., Kuo P., Zukotynski K., A brief overview of targeted radionuclide therapy trials in 2022, *Front. Nucl. Med.*, 23 June 2023 Sec. Radionuclide Therapy Volume 3 - 2023 | <https://doi.org/10.3389/fnume.2023.1169650>