

АННОТАЦИЯ

диссертации на соискание степени доктора философии (Ph.D.) по специальности
«6D060600 – Химия»

ГУРИН АНДРЕЙ НИКОЛАЕВИЧ

Разработка радиофармпрепарата на основе меченого Lu-177 элаголикса для терапии и
диагностики

Общая характеристика работы

Диссертационная работа «Разработка радиофармпрепарата на основе меченого Lu-177 элаголикса для терапии и диагностики» посвящена разработке технологии получения радиофармпрепарата на основе антагониста гонадотропин-рилизинг-гормона (ГнРГ) для диагностики и лечения трижды негативного рака молочной железы.

Актуальность темы исследования

Рак молочной железы (РМЖ) - злокачественное новообразование железистой ткани груди. Несмотря на снижение смертности за счет внедрения профилактических мер и эффективной системной гормональной химиотерапии, в мире ежегодно регистрируется около 1 миллиона новых случаев.

У женщин во многих странах мира, в том числе и Казахстане, рак молочной железы занимает 1 место среди других видов злокачественных новообразований. В среднем в Республике Казахстан ежегодно выявляется около 4000 больных РМЖ, из которых умирают более 1380 женщин. В частности, в 2014 г зарегистрировано 4142 новых случаев РМЖ, что составило 22,4 % на 100000 населения. Летальность на 1 году составляет 8,2 %, а 5-летняя выживаемость - 55,8 %. Удельный вес I-II стадий РМЖ в 2013 году составил 77,1 %, а IV стадии- 4,9 %.

Трижды негативный рак молочной железы (ТНРМЖ) составляет 8-20% опухолей молочной железы. Особенностью является то, что трижды негативный рак молочной железы возникает у женщин в возрасте до пятидесяти лет до менопаузы и даже при первой беременности в ранний период, а затем после родов может сопровождаться кратковременным грудным вскармливанием. ТНРМЖ может появиться в начальном менархе и при высоком индексе массы тела. Клетки этого типа характеризуются отсутствием экспрессии рецепторов эстрогена, прогестерона и HER-2, что затрудняет выбор терапевтического вектора. Разновидность данного типа рака является агрессивной и характеризуется максимальным риском рецидива в течение трех лет после операции, метастазами и снижением продолжительности жизни.

В отличие от других подтипов рака молочной железы, целевые агенты в адресной терапии, специально нацеленные на трижды негативную опухоль молочной железы, пока

недоступны, что обеспечивает потребность и интерес в продвижении новых терапевтических стратегий для этой подгруппы пациентов с высоким риском.

Современные мировые протоколы лечения предусматривают хирургическое вмешательство с целью удаления первичной опухоли и части лимфатических узлов, в которых могут распространяться злокачественные клетки. Также выполняется комбинация нескольких методов лечения, таких как гормональная терапия, химиотерапия и лучевая терапия. После операции по удалению новообразования в груди следует не менее важные этапы, такие как высокоточная лучевая терапия с химиотерапией. К сожалению, побочные эффекты ограничивают эффективность химиолучевой терапии. Использование селективных препаратов позволяет проводить эффективное лечение, включающее определение биохимических процессов, в результате которых происходит дифференциация опухолевой ткани от здоровой.

Клетки трижды негативного рака молочной железы проявляют экспрессию ГнРГ более чем в 50 % случаев. Среди нескольких аналогов (агонистов и антагонистов) GnRH, которые были изучены для терапии, наибольший интерес представляет не пептидный антагонист - элаголикс. Элаголикс является первым из нового класса ингибиторов ГнРГ, которые были обозначены как второе поколение из-за их не пептидной природы и пероральной биодоступности. Из-за относительно короткого периода полураспада элаголикса действие ГнРГ не полностью блокируется в течение дня. По этой причине уровни гонадотропина и половых гормонов только частично подавлены, и степень подавления может быть дозозависимо откорректирована по желанию. Более того, если прием элаголикса прекращен, его эффекты быстро обратимы. Более того, частота и тяжесть менопаузальных побочных эффектов, также снижаются по сравнению с ингибиторами ГнРГ первого поколения.

Цель исследования: радиомечение DOTAELA изотопом ^{177}Lu с последующей разработкой как потенциального радиофармпрепарата для диагностики и лечения тройного отрицательного гормон чувствительного рака молочной железы.

Задачи исследования:

- Производство лютеция-177 с высокой удельной активностью путем активации нейтронами для дальнейшего использования в радиомечении.

- Радиомечение DOTAELA лютецием-177 и определение оптимальных параметров синтеза комплекса DATOELA- ^{177}Lu с высокой радиохимической чистотой.

- Выбор и проверка методов контроля качества и подготовка проекта спецификации на изготовление опытных партий.

Объект исследования: радиометалл-хелат для диагностики и лечения трижды негативного гормон-чувствительного рака молочной железы на основе антагониста гонадотропин-рилизинг-гормона.

Предмет исследования: взаимодействие радиоизотопов с хелатообразующими агентами, определение технологических параметров синтеза влияющих на выход продукта, а также его контроль качества.

Научная новизна диссертационной работы состоит в том, что в ней впервые:

1. Подобрана система бумажной хроматографии для оценки выхода ^{177}Lu -DOTAELA. В ходе работы были изучены такие факторы как: бумага для хроматографии, подвижная фаза, pH, состав и соотношение компонентов подвижной фазы. Данная система в дальнейшем будет использоваться в оценке радиохимической чистоты комплекса ^{177}Lu -DOTAELA.

2. Определены оптимальные технологические параметры синтеза ^{177}Lu -DOTAELA

3. Разработан состав реакционной смеси и технологическая схема получения радиофармпрепарата на основе DOTAELA. Готовый препарат имеет радиохимическую чистоту более 95 %, что доказывает его пригодность для проведения медико-биологических испытаний.

4. Разработаны методы аналитического контроля качества радиофармпрепарата « ^{177}Lu -DOTAELA». Проведена апробация методик качественного и количественного определения основных компонентов в составе. Создан проект Спецификации на новый радиофармпрепарат.

Методы исследования

Исследования проводили с помощью общепризнанных научных и экспериментальных методов. Эксперименты по определению влияния температуры, времени и состава на технологический выход реакции синтеза, а также отработка оптимального способа очистки синтезированных партий проводились как в герметичной «горячей» камере. Для определения технологического выхода на стадии синтеза использовали методы гамма-спектрометрии (гамма-спектрометр EGPC 30-185-R), тонкослойной хроматографии для определения радиохимической чистоты, влияния состава растворителей и их остаточного количества в продукте – метод газовой хроматографии (газовый хроматограф Agilent 7890A GC), а также высокоэффективная жидкостная хроматография для определения химической чистоты (Agilent 1260). Апирогенность определяли с помощью LAL- теста, а стерильность – методом прямого

посева на питательные среды с последующим инкубированием образцов в течение 14 дней при 25°C и 37°C.

Практическая значимость исследования

Радиофармацевтическая субстанция найдет применение в ядерной медицине для диагностики и терапии ТНРМЖ. Результаты проведенных работ будут стимулировать развитие высокоинформативных и малоинвазивных методов ядерной медицины и способствовать созданию новых отечественных РФП для диагностики и терапии различных заболеваний.

Теоретическая значимость результатов работы

В процессе выполнения диссертации разработана технология приготовления лекарственной формы радиофармпрепарата «¹⁷⁷Lu-DOTAELA», методы контроля его качества основных компонентов и предложен проект Спецификации для наработки опытных партий радиофармпрепарата с целью проведения его последующих доклинических исследований в Университете Осло.

Обоснованность и достоверность результатов

Все результаты являются достоверными и обоснованными, так как все измерения были проведены на поверенных приборах по стандартным методикам с использованием методов гамма-спектрометрии, атомно-эмиссионной спектрометрии, бумажной хроматографии. Все выводы сопоставлены с фактами эксперимента.

Часть исследования была проведена в Университете Осло (Норвегия) под руководством научного руководителя профессора Патрика Рисса.

Обоснованность и достоверность результатов обеспечивается метрологической обработкой результатов экспериментальных данных.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Получение ¹⁷⁷Lu с требуемой активностью и чистотой для мечения элаголикса, полученного реакцией нейтронной активации ¹⁷⁶Lu (n, γ) ¹⁷⁷Lu на реакторе ВВР-К с удельной активностью 819 ГБк / мг Lu-177 и потоком тепловых нейтронов 1,2·10¹⁴ см⁻²·с⁻¹.

2. Оптимальные параметры мечения DOTAELA ¹⁷⁷Lu (лютецием-177), при pH-4,5 с радиохимическим выходом 50,1%, температурой 90-100 °C с радиохимическим выходом 95,3%, временем комплексообразования 40 минут с радиохимическим выходом 50,1%.

3. Блок-схема комплекса ¹⁷⁷Lu-DOTAELA, показывающая условия синтеза приводящие к РХЧ (радиохимическая чистота) ≥ 95% и проект спецификации для получения пилотных партий препарата.

Апробация работы.

Основные результаты исследований, проведенных в данной работе, доложены и обсуждены на:

- 11-й Международная конференция «Ядерная и радиационная физика», 12-15 сентября 2017 года в г. Алматы, Казахстан;
- Международная научная конференция студентов и молодых ученых «ФарабиӘлемі», Алматы, Казахстан, 9-12 апреля 2018;
- 19 -й отчетная научно-техническая конференция Института Ядерной Физики, 18-19 декабря 2018 года в г. Алматы, Казахстан;
- III международная научно-практическая конференция «Актуальные проблемы разработки, производства и применения радиофармацевтических препаратов – РАДИОФАРМА-2019», г. Москва, 18 – 21 июня 2019 г.;
- I международная конференция «Ядерные и радиационные технологии в медицине, промышленности и сельском хозяйстве» 24-27 июня 2019 года в г. Алматы, Казахстан;
- 20 -й отчетная научно-техническая конференция Института Ядерной Физики, 18-19 декабря 2019 года в г. Алматы, Казахстан.

Публикации

По результатам диссертации опубликовано 10 научных работ, в том числе:

Gurin A.N., Patrick J Riss, Chakrova E.T., Uralbekov B.M. Development of quality control of the DO3A-NBI-56418 labeled by ^{177}Lu for theranostic goals of triple negative cancer with using paper chromatography // 11th International Conference “Nuclear and Radiation Physics”, Almaty, 2017

Gurin A.N., Soloninkina S.G., Riss P., Uralbekov B.M., Matveyeva I.V., Chakrova E.T. Selection of mobile phase systems for chromatographic research of ^{177}Lu -DOTAELA. // Chemical journal of Kazakhstan. - 2018.- Vol. 2. - P. 151-157.

Gurin A.N., Soloninkina S.G. 3rd International Scientific Conference of Students and Young Scientists «Farabi Alemi», Almaty, Kazakhstan, April 9-12, 2018. «On the issue of the influence of pH synthesis on the radiochemical purity of the labeled compound DOTAELA - ^{177}Lu », 6 section, p. 245.

Gurin A.N., Chakrova E.T., Riss P. Purification of DOTAELA labeled with ^{177}Lu // Proceedings of the III international scientific-practical conference «Actual problems of the development, production and use of radiopharmaceuticals - RADIOFARMA-2019» / Ed. G.E.

Kodina and A.Ya. Maruk - M.: FSBI SSC FMBC them. A.I. Burnazyan FMBA of Russia, 2019.- C. 61.

Gurin A.N., Chakrova E.T., Riss P. Study of the stability of the ^{177}Lu -DOTAELA // Abstracts of the 1st international conference «Nuclear and Radiation Technologies in Medicine, Agriculture Industry» - Almaty. - 2019. C. 219.

Gurin A.N., Riss P., Chakrova Ye.T., Matveyeva I. V. Quality control test for ^{177}Lu -DOTAELA. International Journal of Biology and Chemistry, [S.l.], v. 12, n. 2, p. 112-115, 2019. ISSN 2409-370X.

Gurin A.N., Riss P., Chakrova Ye.T., Matveyeva I. V. et al. Study of the purification of ^{177}Lu -DOTAELA complex // Pharmaceutical Chemistry Journal. 2020. Vol. 54. No. 1, P. 64-68 (Q4, IF – 0.51).

Gurin A.N., Riss P., Chakrova Ye.T., Matveyeva I. V. Development of a ^{177}Lu radionuclide-labeled bioconjugate, a gonadotropin releasing hormone antagonist // Medical physics. 2020. Vol. 85. No. 2, P. 17-23.

Gurin A.N., Riss P., ChakrovaYe.T., Matveyeva I. V. Optimization of Reaction Parameters for the Synthesis of ^{177}Lu DOTAELA // Revista de Chimie. 2020. Vol. 71. No. 8, P. 55-62.

Gurin A.N., Chakrova Ye.T., Matveyeva I. V. Patent №5186 for utility model «Method for radiochemical labeling of an organic compound with the lutetium-177 isotope», application No2020/0213.2 dated 27.02.2020 of RSE «National institute of intellectual property» (Republic of Kazakhstan).

Личный вклад диссертанта состоит в непосредственном участии в проведении исследований и общей постановке задач, в проведении анализа и статистической обработке полученных результатов; написании статей и докладов, апробации и внедрении результатов исследования в разработку нового отечественного радиофармацевтического препарата.

Связь диссертации с исследованиями и государственными программами

Данная диссертационная работа выполнена и поддержана в рамках проекта грантового финансирования МОН РК АР 05134384 «Определение оптимальных технологических параметров приготовления нового радиофармпрепарата для диагностики и терапии трижды негативного рака молочной железы (ТНПМЖ) с элаголикс- ^{177}Lu антагонистического механизма действия. (2018-2020 гг.).

Объем и структура диссертации

Диссертация состоит из введения, трех разделов, заключения и списка литературных источников. Работа представлена на 100 страницах (с приложением 103), содержит 38 рисунков, 16 таблиц, 137 библиографических ссылок.