

Потенциальный остеотропный терапевтический радиофармацевтический лекарственный препарат комбинированного действия на основе радионуклида торий-227 и модифицированной молекулы золедроновой кислоты.



ВСЕРОССИЙСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ КОНГРЕСС
ЛУЧЕВЫХ ДИАГНОСТОВ И ТЕРАПЕВТОВ
РАДИОЛОГИЯ

Дороватовский Станислав Анатольевич, Москва

Stdorovat@gmail.com



Актуальность:

Более 80% онкологических больных страдают костными метастазами, развивающимися преимущественно при раке молочной железы, предстательной железы или лёгких.

Использование терапевтических радиофармацевтических лекарственных препаратов (РФЛП) при костных метастазах (КМ) является давно зарекомендовавшей себя методикой как в России, так и за рубежом.

В качестве терапевтического начала в составе таких РФЛП применяются как β^- эмиттеры, так и α эмиттеры.

- РФЛП на основе α эмиттеров обладают большей, по сравнению с β^- эмиттерами, эффективностью против КМ.
- Мировой арсенал как зарегистрированных остеотропных РФЛП, так и научных исследований таких препаратов, на основе α эмиттеров гораздо ниже, чем на основе β^- эмиттеров.
- Отсутствуют остеотропные РФЛП на основе α эмиттеров, в которых доставка радионуклида в патологический очаг осуществлялась бы с использованием транспортной молекулы.
- Единственный зарегистрированный остеотропный РФЛП на основе α эмиттера ^{223}Ra («Ксофиго») применяется для терапии метастатических поражений костей только лишь при раке предстательной железы.

Таким образом, работы по расширению арсенала потенциальных РФЛП на основе α эмиттеров с целью терапии КМ не только при раке предстательной железы является перспективной и актуальной задачей.

Материалы и методы:

В качестве транспортной молекулы для доставки радионуклида ^{227}Th и его фиксации вблизи КМ используется молекула модифицированной золедроновой кислоты *DOTAGA-Zoledron*, получаемая по аналогии с *DOTA-Zoledron*, зарекомендовавшей себя в качестве транспортного агента для трехвалентных катионов радионуклидов: ^{68}Ga , ^{177}Lu , ^{225}Ac [1,2], при этом, молекула $^{177}\text{Lu-DOTA-Zoledron}$ сейчас проходит клинические исследования, спонсируемые компанией *ITM Isotope Technologies Munich SE* [3].

Для мечения молекулы *DOTAGA-Zoledron* радионуклидом ^{227}Th используется раствор тетрахлорида тория-227 в 0,2 М соляной кислоте.

Вспомогательные компоненты: аскорбат натрия, цитрат натрия, тетраметиламмоний ацетат, натрия хлорид, картридж SPE, а также материалы для контроля качества также используются.

Результаты:

К 200 мкл 0,2 М солянокислого раствора $^{227}\text{ThCl}_4$ с активностью около 74 МБк ($2,87 \cdot 10^{-10}$ моль) добавляется 400 мкг соединения *DOTAGA-Zoledron* (0,51 мкмоль), 3 мг аскорбиновой кислоты, буферная соль для до pH = 5,5, конечный объем реакционной смеси составляет 500 мкл. Флакон помещается в термошейкер на 100 оборотов в минуту при 60-80 °C на час. Образовавшийся раствор разбавляется до нужного объема раствором 0,9% NaCl с добавлением цитрата натрия и других антиоксидантов, стерилизуется, потенциальный остеотропный РФЛП готов к исследованиям.

Выход реакции комплексообразования контролируется методом радио-ТСХ с последующим детектированием по характеристическим гамма-линиям тория-227 (предпочтительно 236 кэВ).

- Использование бисфосфонатного фрагмента *Zoledron* в структуре молекулы $^{227}\text{Th-DOTAGA-Zoledron}$ изменяет механизм доставки и фиксации радионуклида вблизи КМ (сравнительно с препаратом «Ксофиго»), что может поспособствовать его применению не только при остеобластических метастатических очагах, но и в случае остеолитических, либо смешанных (для подтверждения гипотезы требуется дополнительное изучение).
- Молекула $^{227}\text{Th-DOTAGA-Zoledron}$, по аналогии с *Me(III)-DOTA-Zoledron* [1-3] должна обладать достаточно быстрым накоплением в патологических очагах и почечным клиренсом, что отличается от «Ксофиго», выводящегося преимущественно кишечником.
- In vivo образование радионуклида ^{223}Ra вблизи КМ из материнского радионуклида ^{227}Th может снизить необоснованные лучевые нагрузки на здоровые органы и ткани, возникающие при инъекционном введении раствора дихлорида радия-223 («Ксофиго»).
- Пик дозовой нагрузки при совместном использовании тория-227 и радия-223 немного увеличивается к третьему дню с последующим спадом (рис.2).

Цели и задачи:

Разработка потенциального остеотропного РФЛП на основе комплексной молекулы $^{227}\text{Th-DOTAGA-Zoledron}$ (рис. 1), являющейся in vivo генератором ^{223}Ra и обладающей тройным терапевтическим эффектом:

- молекула *DOTAGA-Zoledron* помимо транспортной функции способна выполнять метаболическую функцию и действовать как бисфосфонат,
- радионуклид ^{227}Th ($T_{1/2} = 18,7$ сут.), находящийся в непосредственной близости к патологическому очагу, обеспечивает цитотоксический эффект за счет испускания α -частиц ($E_{\alpha} \approx 5,9$ МэВ),
- дочерний радионуклид ^{223}Ra ($T_{1/2} = 11,4$ сут.), образующийся в непосредственной близости к патологическому очагу, способен встраиваться в костный матрикс и продолжать обеспечивать цитотоксический эффект за счет испускания α -частиц ($E_{\alpha} \approx 6,0$ МэВ).

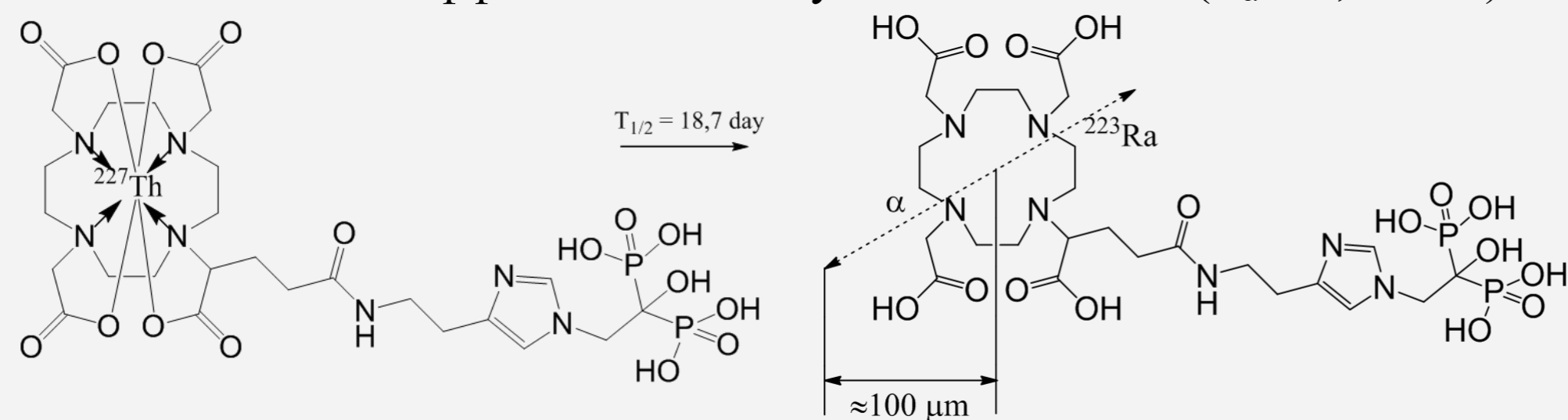


Рис. 1 Структурная формула $^{227}\text{Th-DOTAGA-Zoledron}$ и продукты после α -распада.

При этом, зная период полувыведения молекулы $^{227}\text{Th-DOTAGA-Zoledron}$ из организма, возможно рассчитать максимальную активность образующегося в теле пациента радионуклида ^{223}Ra .

Вывод:

Молекула $^{227}\text{Th-DOTAGA-Zoledron}$ является перспективной молекулой для изучения её потенциала в качестве действующего вещества остеотропного РФЛП.

Ряд преимуществ по сравнению с «Ксофиго» предварительно рассмотрен, но для их подтверждения требуются дальнейшие сравнительные работы.



Рис. 2 Изменение активности ^{227}Th и ^{223}Ra во времени при предположительном теоретическом биологическом периоде полувыведения = 8 суток ($A_0^{227}\text{Th-DOTAGA-Zoledron} = 55$ кБк).

Литература:

- [1] M. Meckel, et al, 2016; doi: 10.1186/s41181-016-0017-1
- [2] Nina Pfannkuchen, et al, 2018; doi: 10.2174/1874471011666180604083911
- [3] Rene Fernandez et al, 2021; doi: 10.2967/jnumed.120.255851