

„Innowacyjna metoda syntezy radiofarmaceutyku do obrazowania transportera dopaminy (DAT) w technice Pozytonowej Tomografii Emisyjnej (PET)”

Niniejsza rozprawa doktorska dotyczy opracowania automatycznej metody radiosyntezy [^{18}F]FECNT (2 β -karbometoksy-3 β -(4-chlorofenylo)-8-(2-[^{18}F]fluoroetylo) nortropan) – radiofarmaceutyku do obrazowania transportera dopaminy (DAT) przy zastosowaniu techniki PET. DAT jest białkiem, które reguluje wiązanie dopaminy w presynaptycznych neuronach a zaburzenia w ośrodkowej transmisji dopaminergicznej leżą u podstaw wielu chorób neurologicznych. Nowy radioligand - [^{18}F]FECNT charakteryzuje się wysokim powinowactwem i selektywnością w stosunku do DAT, korzystną kinetyką wiązania oraz stabilnością metaboliczną. Jednakże zastosowanie radiofarmaceutyku w rutynowych procedurach diagnostycznych wymaga przeprowadzenia wielośrodkowych badań klinicznych, ograniczonych dotychczas brakiem prostej i wydajnej metody radiosyntezy.

Przyjęta hipoteza badawcza zakładała, że radioznacznik [^{18}F]FECNT może być syntetyzowany z wysoką wydajnością radiochemiczną i aktywnością właściwą, w krótkim czasie, w wyniku jednoetapowej reakcji bezpośredniego nukleofilowego [^{18}F]fluorowania odpowiedniego prekursora. Zaproponowałam syntezę czterech związków prekursorowych, w postaci tosyłowego, mesyłowego, chlorowego oraz bromowego analogu FECNT, a następnie porównałam ich właściwości oraz reaktywność w warunkach radiofluorowania. Wytypowane substraty do reakcji substytucji nukleofilowej oraz związek ^{19}F -FECNT jako wzorzec, otrzymałam w wyniku wieloetapowego procesu syntezy, w którym substratem wyjściowym był (-) chlorowoderek kokainy. Zsyntetyzowane substancje poddałam pełnej charakterystyce fizyko-chemicznej zgodnie z wymaganiami Farmakopei Europejskiej.

Otrzymane prekursory wykorzystałam do opracowania i optymalizacji nowej metody radiosyntezy [^{18}F]FECNT oraz automatyzacji tego procesu. Kluczowe etapy zaproponowanej metody obejmowały: przygotowanie fluoru-18 w postaci nukleofilowej, reakcję znakowania, proces oczyszczania oraz przygotowanie finalnej postaci radiofarmaceutyku w postaci roztworu do podania dożylnego. Zwiększenie reaktywności jonu [^{18}F]F $^-$ uzyskałam poprzez wydzielenie radionuklidu ze środowiska wodnego ([^{18}O]H $_2\text{O}$) na kolumnie jonowymiennej w postaci kompleksu z Kryptofixem®222. Wstępne warunki reakcji substytucji nukleofilowej z udziałem

wszystkich czterech nowych związków prekursorowych ustaliłam przy zastosowaniu stabilnego izotopu ^{19}F . Zoptymalizowane warunki zweryfikowałam następnie w procesie radiofluorowania.

Reakcja nukleofilowego ^{18}F fluorowania przebiegała najbardziej wydajnie (około 59%) i powtarzalnie przy zastosowaniu prekursora chlorowego. Związek ten charakteryzował się zarazem najwyższą stabilnością i został docelowo wytypowany jako substrat do procesu automatycznej radiosyntezy ^{18}F FECNT. Surowy produkt ^{18}F FECNT oczyszczałam przy zastosowaniu techniki półpreparatywnej chromatografii HPLC. Postać radiofarmaceutyku odpowiednią do podania dożylnego uzyskiwałam stosując technikę ekstrakcji do fazy stałej (SPE).

W celu potwierdzenia skuteczności oraz odtwarzalności opracowanej metody otrzymywania ^{18}F FECNT z prekursora chlorowego przeprowadziłam kilka kolejnych automatycznych produkcji radiofarmaceutyku. Moduł do automatycznej radiosyntezy zaprogramowałam zgodnie z parametrami procesu ustalonymi we wcześniejszych badaniach. Finalny radiofarmaceutyk ^{18}F FECNT otrzymałam ze średnią wydajnością radiochemiczną wynoszącą około 55% po korekcie czasu rozpadu, w czasie nie przekraczającym 90 minut. Preparat był stabilny radiochemicznie przez co najmniej 5h, a jego aktywność właściwa wynosząca powyżej 50 GBq/ μmol , była odpowiednia do przeprowadzenia ilościowego oznaczenia DAT. Parametry opracowanej przeze mnie automatycznej radiosyntezy ^{18}F FECNT były znacznie bardziej korzystne od tych raportowanych w literaturze. Trzy otrzymane serie ^{18}F FECNT spełniały wymagania Farmakopei Europejskiej dla produktu leczniczego przeznaczonego do stosowania u ludzi.

Słuszność postawionej w pracy hipotezy badawczej została potwierdzona. Przeprowadzone badania dowiodły wysokiej skuteczności, odtwarzalności a także konkurencyjności zaproponowanej nowatorskiej metody radiosyntezy ^{18}F FECNT w jednoetapowej reakcji nukleofilowego ^{18}F fluorowania wybranego prekursora chlorowego.