

Dimere und Tetramere-Bisphosphonate als potentielle Theranostika

M. Meckel¹, M. Fellner¹, V. Kubíček², F. Rösch¹

¹Institute of Nuclear Chemistry, University of Mainz, Mainz, Germany;

²Department of Inorganic Chemistry, Charles University, Prague, Czech Republic

Einleitung: Knochenmetastasen sind eine schwerwiegende Komplikation für Patienten, die an Krebserkrankungen leiden. Eine frühzeitige Diagnose und Lokalisation ist für die Therapie des Patienten wegweisend. Bisphosphonate werden bereits als Tc-99m-Derivate zur Bildgebung von osteoblastischen Metastasen in der SPECT/CT verwendet.

Neue macrocyclische Bisphosphonate wie das BPAMD bzw. BPPED konnten synthetisiert werden [1] (Abb. 1).

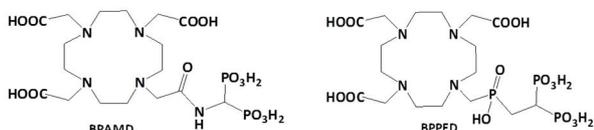


Abb. 1: Strukturen des BPAMD (li.) und BPPED (re.).

Diese stehen mit Hilfe des Ge-68/Ga-68-Generators-Systems sowohl für die Tumordiagnose mittels PET als auch für die Therapie mit Lu-177 zur Verfügung. In ersten Versuchen wurden hohe Anreicherungen dieser Verbindungen im Bereich der Knochenmetastasen detektiert (Abb. 2).

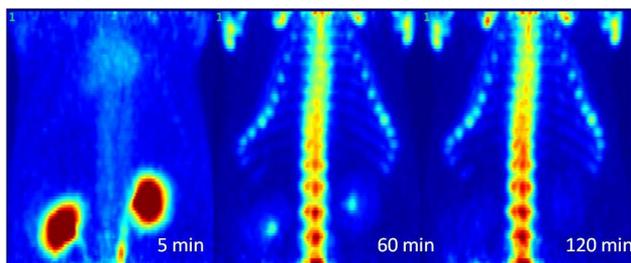


Abb. 2: Kleintier-PET Aufnahmen mit [⁶⁸Ga]BPPED.

Ziel: Um die Knochenaufnahme weiter zu verbessern, werden in dieser Arbeit Dimere bzw. ein tetrameres Bisphosphonat auf DOTA-basis entwickelt.

Methoden: Auf Basis des DOTA-basierenden Bisphosphonat BPAMD und BPPED [1,2] wurden dimere und tetramere DOTA-Derivate (Di-BPAMD, Di-BPPED und Tetra-BPPED) synthetisiert und mittels eines Kationenaustauschers abgetrennt. Anschließend wurden Markierungsstudien mit Ga-68 bei unterschiedlichen Temperaturen und pH-Werten durchgeführt, gefolgt von Bindungsexperimenten an Hydroxylapatit. Desweiteren wurden erfolgreich zwei NOTA-Derivate mit hohen Ausbeuten markiert und in ersten Tierexperimenten evaluiert.

Ergebnisse: Die monomeren Liganden BPAMD und BPPED konnten bereits erfolgreich ihr Potential in Tier- und Humanversuchen unter Beweis stellen. Im Tierversuch zeigte [⁶⁸Ga]BPPED einen hohen Kontrast des

Femur zu jedem einzelnen Organ. Erste mit [⁶⁸Ga]BPAMD durchgeführte Humanuntersuchungen in einem Patienten mit Knochenmetastasen ergab deutlich höhere SUVs in den Knochenmetastasen von [⁶⁸Ga]BPAMD (77.1) gegenüber einer Vergleichsmessung mit [¹⁸F]F⁻ (39.2). Auch das therapeutische [¹⁷⁷Lu]BPAMD zeigte eine sehr schnelle Anreicherung in Knochenmetastasen bei sehr schneller renalen Ausscheidung [3].

Die Synthese dimerer und tetramerer Derivate gelang in hoher Reinheit und guter Ausbeute. Di-BPPED und das tetramere Tetra-BPPED verfügen über einen Phospinat-Linker zur pharmakophoren Phosphonatgruppe, sodass eine Chelatisierung von Lu-177 und somit eine Therapieoption potentiell für das Molekül zur Verfügung steht. Die Markierung, der NOTA-BPs mit Ga-68 gelang in fast quantitativen Ausbeuten von über 95%. Die dimeren Bisphosphonate konnten lediglich in geringen Mengen markiert werden, was auf die komplexierenden Eigenschaften der höheren Anzahl an Phosphonatgruppen mit Ga-68 zurückzuführen ist.

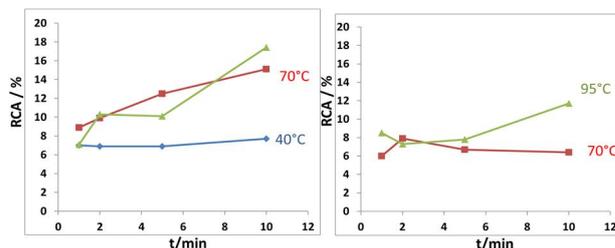


Abb. 3: links: Markierungsstudie von Di-BPAMD. rechts: Markierungsstudie von Di-BPPED.

Weitere Markierungsstudien sind hier erforderlich, um auch die Ausbeuten deutlich zu verbessern bzw. einen sogenannten „outer sphere complex“ zu vermeiden.

Referenzen:

- [1] Kubíček V et al. *J Am Chem Soc.* 2005;**127**:16477–85
- [2] Vitha T et al. *J Med Chem.* 2008;**51**:677–83
- [3] Fellner M et al. *Eur J Nucl Med Mol Im.* 2010;**37**:834