

Darstellung von Hydroxybisphosphonaten sowie Evaluierung von [⁶⁸Ga]Bisphosphonaten zur Diagnose von Knochenmetastasen mittels Positronen-Emissions-Tomographie

A. Reibel, F. Rösch

Institut für Kernchemie, Johannes Gutenberg-Universität Mainz, Deutschland

Einleitung: Krebs ist eine der häufigsten Krankheiten und stellt eine der wichtigsten medizinischen Herausforderungen des 21. Jahrhunderts dar. Eine frühzeitige Diagnose ist dabei essentiell für eine individuell angepasste Therapie zur Verbesserung der Lebensqualität und -erwartung der Patienten. Hierbei kommen der ⁶⁸Ge/⁶⁸Ga-Radionuklidgenerator und das daraus resultierende Nuklid ⁶⁸Ga für die Positronen-Emissions-Tomographie immer stärker in den Fokus von Wissenschaft und Medizin. Die Metastasierung eines Malignoms stellt einen massiven Einschnitt in die Lebensqualität von Erkrankten dar. Befallen die Metastasen das Skelett eines Menschen, wird dies zumeist erst spät festgestellt und der Patient leidet unter starken Schmerzen.

⁶⁸Ga-markierte Bisphosphonate konnten schon erfolgreich hinsichtlich ihres Potentials bei Skelettmetastasen evaluiert werden [1]. *In vivo*-Versuche an Ratten mit Knochenmetastasen zeigten, dass sich [⁶⁸Ga]BPAMD in den Metastasen anreichert und einen sehr guten Kontrast zum gesunden Knochen darstellt. Der Tracer konnte erstmals am Menschen angewendet werden und zeigte in ausgewählten Regionen eine höhere Anreicherung als eine zuvor durchgeführte PET-Aufnahme mit [¹⁸F]Fluorid, dem bisherigen Standard für die PET-Diagnose von Knochenmetastasen. Des Weiteren konnte durch die Eigenschaften des Chelators (DOTA) das PET-Nuklid (Gallium-68) gegen ein Therapienuklid (Lutetium-177) ausgetauscht werden. Es wurden erste erfolgreiche Versuche zur palliativen Behandlung von Knochenmetastasen am Menschen durchgeführt [2].

Ziel der hier vorgestellten Arbeit ist die Verbesserung der pharmakologischen Eigenschaften von makrozyklischen DOTA-Bisphosphonate durch Veränderungen in ihren Strukturen. Durch Modifikation der Bisphosphonateinheit hin zu Hydroxybisphosphonaten soll die Bindung an Knochenmetastasen erhöht und somit die *in vivo*-Bildgebung und der Kontrast zum gesunden Knochen erheblich verbessert werden [3].

Methoden: Es konnten wichtige Zwischenstufen zu den Endprodukten erfolgreich hergestellt werden.

Des Weiteren wurden im Arbeitskreis bereits vorhandene NOTA-Bisphosphonatderivate erfolgreich mit Gallium-68 markiert und in anschließenden *in vitro* und *in vivo*-Studien sowie mittels *ex vivo* Biodistributionen untersucht.

Ergebnisse: Das NOTA-Derivat BPAMN wurde erfolgreich mit ⁶⁸Ga markiert. Die radiochemische Ausbeute

wurde mittels Dünnschichtchromatographie bestimmt und lag bei 95 °C innerhalb von 10 Minuten bei 85,3 ± 1,3 %.

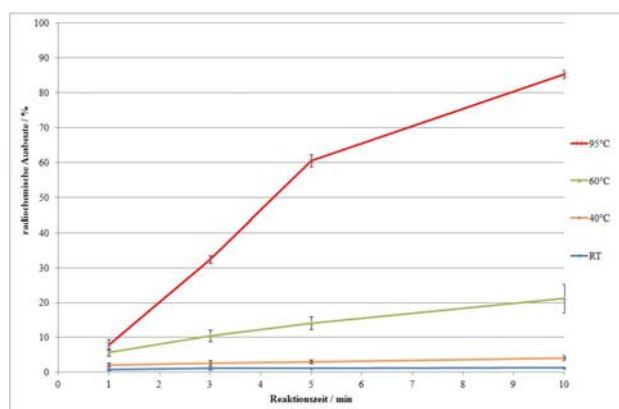


Abb. 1: Radiochemische Ausbeuten von [⁶⁸Ga]BPAMN in Abhängigkeit der Reaktionszeit und -temperatur (HEPES-Puffer).

Eine Abtrennung des nicht-komplexierten ⁶⁸Ga wurde durch eine Strata-X-C Kartusche erreicht. Das freie ⁶⁸Ga wurde dabei auf dem starken Kationenaustauscherharz zurückgehalten, während der ⁶⁸Ga-Komplex die Kartusche passierte. Im Anschluss durchgeführte Bindungstests an synthetischem Hydroxylapatit zeigten eine Bindung des [⁶⁸Ga]BPAMN von 83,8 ± 1,7 %. Dieser Wert ist vergleichbar mit dem unter analogen Reaktionsbedingungen gefundenen Wert von 81,5 ± 0,5 % für [⁶⁸Ga]BPAMD, dem DOTA-Derivat des BPAMN.

Referenzen

- [1] M. Fellner et al., *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imag.*, 37(4), 834 (2012).
- [2] M. Fellner, Dissertation Uni Mainz (2010).
- [3] D. Heymann et al., *TRENDS Mol. Med.*, 10(7), 337-43 (2004)