

Die Markierung HPMA-basierter Polymere mit Radionukliden

E. Eppard¹, M. Allmeroth², R. Zentel², F. Rösch¹

¹ Institut für Kernchemie, Johannes Gutenberg-Universität Mainz, Germany; ² Institut für Organische Chemie, Johannes Gutenberg-Universität Mainz, Germany;

Einleitung: In der Medizin kommen Polymere unter anderem als Drug-Delivery-Systeme und zur Untersuchung des EPR (*enhanced permeability and retention*)-Effektes zum Einsatz. Sie bieten die Möglichkeit viele verschiedene Funktionalitäten auf einem Molekül zu vereinen. Zudem reichern sie sich aufgrund ihrer Größe passiv im Tumorgewebe an (EPR-Effekt). Dabei kommen sowohl pathologische als auch physiologische Unterschiede zwischen gesundem und karzinogenem Gewebe zum Tragen. Durch den Einbau unterschiedlicher signalgebender Funktionen (z.B. durch Radionuklide) kann der EPR-Effekt zur Visualisierung des karzinogenen Gewebes genutzt werden. Durch Einführung eines bifunktionellen Chelators wie DOTA wird eine große Bandbreite an Nukliden zugänglich. Diese Variation ermöglicht die Visualisierung des biologischen Verhaltens der polymeren Wirkstoffträger über unterschiedliche Zeiträume in Abhängigkeit der Halbwertszeit des eingesetzten Radionuklids (⁶⁸Ga T_{1/2}= 68 min; ⁴⁴Sc T_{1/2}=3,9 h). Zusätzlich erlaubt es die Nutzung unterschiedlicher Bildgebungsverfahren in Abhängigkeit der Zerfallsart des verwendeten Radionuklids bzw. Metalls (⁶⁸Ga (PET); ¹¹¹In (SPECT); Gd (MRT)). Ebenso ist der Einsatz von Therapienukliden möglich (⁹⁰Y, ¹⁷⁷Lu).

Im vorliegenden Projekt werden **Hydroxypropylmethacrylat**-Polymere (HPMA) mit dem Chelator DOTA funktionalisiert. Entsprechende DOTA-HPMA-Systeme werden mit den Radionukliden ⁶⁸Ga und ⁴⁴Sc markiert und mittels PET Bildgebung *in vivo* evaluiert.

Experimentelles: Zur Funktionalisierung der HPMA-Polymere wird der Chelator DOTA verwendet. Dieser wird über verschiedene Linker mit je einer Aminofunktion in α - und ω -Position über Aktivester an das Polymer gekoppelt.

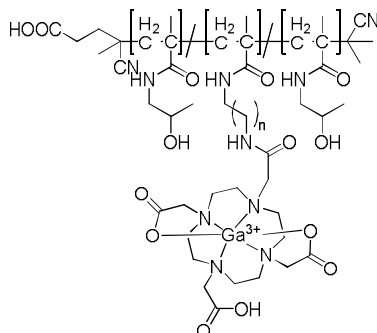


Abbildung 1: DOTA-funktionalisiertes und ⁶⁸Ga-markiertes HPMA-Polymer.

Damit eine Kopplung von DOTA an das Polymer erfolgen kann, muss zuerst eine Kopplung des Linkers an

den Chelator erfolgen. Dazu werden die Mono-Cbz-geschützten α/ω -Diamine dargestellt und über eine Amidbindung an das dreifach t-Butyl-geschützte DOTA gebunden.

Nach reduktiven Entfernung der Cbz-Schutzgruppe erfolgt die Kopplung an das Polymer über Aktivester (Pentafluorphenol). Abschließend wird der Chelator entschützt um den endgültigen Markierungsvorläufer zu erhalten.

Ergebnisse: Die Kopplung konnte für folgende Linker durchgeführt und optimiert werden. Die Ausbeuten lagen zwischen 70-95% (nach Aufreinigung).

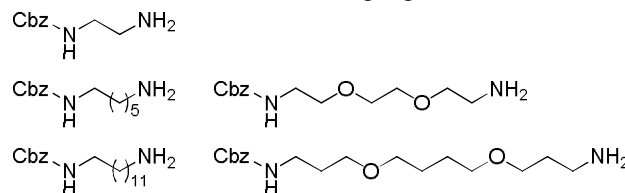


Abbildung 2: Mono-Cbz-geschützte Linkerstrukturen.

Anschließend wurde die reduktive Entschützung durchgeführt und die verschiedenen Chelator-Linker-Systeme an ein HPMA-Rückgrat gekoppelt. Die abschließende Entschützung des Chelators mit TFA sowie die Aufreinigung des Produktes via Dialyse konnte erfolgreich durchgeführt werden.

Im Folgenden werden die erhaltenen funktionalisierten HPMA-Polymere mit ⁶⁸Ga markiert und auf ihre Reaktionskinetiken und Stabilitäten hin untersucht. Anschließend kann eine Evaluierung ihres pharmakologischen Verhaltens *in vivo* in Tier-PET-Studien stattfinden. Zusätzlich zu den Markierungen mit dem kurzlebigen Radionuklid ⁶⁸Ga sind Markierungen mit dem längerlebigen ⁴⁴Sc geplant. Auch mit diesem Nuklid sollen die synthetisierten Polymere auf ihre Reaktionskinetiken und Stabilitäten hin untersucht werden.

Literatur

[1] R. Duncan, Nat. Rev. Cancer 2006, 6 (9), 688-701.

Acknowledgement

Diese Arbeit wird unterstützt von der Dr. Georg Scheuing Stiftung.