

# Evaluierung von $^{68}\text{Ga}$ bzw $^{177}\text{Lu}$ markierten Bisphosphonate

M Meckel<sup>1</sup>, J Holub<sup>2</sup>, S Berndsen<sup>3</sup>, V Kubicek<sup>2</sup>, M de Jong<sup>3</sup>, F Rösch<sup>1</sup>

Johannes Gutenberg-Universität Mainz, Germany; <sup>2</sup>Karls Universität Prag, Tschechien; <sup>3</sup>Erasmus MC, Rotterdam, Niederlande

Makrozyklische Bisphosphonate eignen sich zur stabilen Komplexbildung mit den unterschiedlichsten Metallen. Metallische Radionuklide verschiedenster Strahlungsarten können somit durch das biologisch aktive Molekül zielgerichtet zum Wirkort transportiert werden. Bisphosphonate werden wie gewöhnliches Phosphat in der Knochenmatrix eingebaut. Im Falle erhöhter Stoffwechselaktivität z. B. eines Tumors, wird diese Verbindung verstärkt metabolisiert.

Das Nuklid Ga-68 eignet sich nicht nur hervorragend zur Bildgebung mittels der Positronen-Emissions-Tomographie (PET), sondern ist gleichzeitig ein gut geeignetes Metallion zur Komplexbildung mit makrozyklischen Bisphosphonaten wie DO3AP<sup>BP</sup>. Hierdurch gelingt die Darstellung von schmerzhaften Knochenmetastasen in der PET. Ein weiteres Nuklid, welches über sehr stabile Komplexbildungseigenschaften mit DO3AP<sup>BP</sup> verfügt ist Lu-177. Im Gegensatz zu Ga-68 ist das Nuklid nur bedingt diagnostisch nutzbar. Jedoch eignet es sich durch seine geringe  $\beta$ -Energie hervorragend als Therapie-Nuklid zur palliativen Behandlung von ossären Tumorerkrankungen. Ga-68 und Lu-177 sind ein ideales Nuklidpaar, um mit ein und derselben Verbindung ein diagnostisches und ein therapeutisches *Werkzeug* zu entwickeln.

In voran gegangenen Studien wurde DO3AP<sup>BP</sup> mit Ga-68 markiert und erfolgreich im Tiermodell das Potential als Diagnostikum gezeigt werden. Hierbei stellen sich Markierungsausbeuten von 70-80% ein. Das Rohprodukt konnte durch Kationaustauscher (STRATA X-C) von unkomplexiertem Ga-68 befreit werden.

In den folgenden Experimenten wurde die Markierung mit Lu-177 untersucht und im Tierversuch evaluiert.

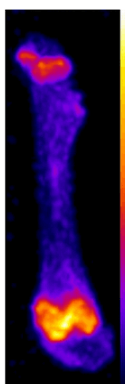


Abbildung 1: *ex vivo* SPECT scan eines Femurs, 6 h p.i. entwickelt mit 100 MBq [ $^{177}\text{Lu}$ ]DO3AP<sup>BP</sup>

Lu-177 wurde als  $\text{LuCl}_3$  in 0.01 M HCL vorgelegt. DO3AP<sup>BP</sup> wurde in 0.1 M NaAc-Puffer gelöst und mit der salzsauren Lu-177 Lösung 30 min. bei 95°C erhitzt. Die Reaktionsausbeute wurde mittels Dünnschicht-

chromatographie (DC) auf über 98% bestimmt. Anschließend wurden  $\mu\text{SPECT/CT}$  Untersuchungen an gesunden männlichen Wistar-Ratten durchgeführt. Abbildung 2 zeigt das Ergebnis der Ganzkörperaktivitätsmessung 24 Stunden nach Injektion. Leicht zu erkennen ist die erhöhte Anreicherung der Radioverbindung in Regionen mit erhöhtem Knochenstoffwechsel, wie den Gelenkspalten des Femurs und der Wirbelsäule. Der einzeln präparierte Femur in Abbildung 1 verdeutlicht diesen Effekt noch einmal.

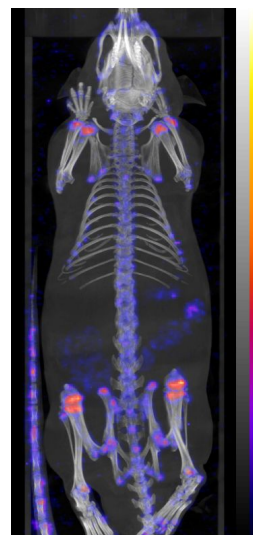


Abbildung 2: SPECT/CT scan einer männl. Ratte mit 100 MBq [ $^{177}\text{Lu}$ ]DO3AP<sup>BP</sup> 24 h p.i.

Die Experimente belegen das hohe Potential von DO3AP<sup>BP</sup> als sogenanntes Theranostika mit Ga-68 und Lu-177.

*Danksagung:* Vielen Dank an Jan Holub und Vojtek Kubicek bei der Unterstützung der Synthese der Bisphosphonate und an Saskia Berndsen für die Durchführung der Tierexperimente.

## References

- [1] V Kubicek et al., Eur. J. Inorg. Chem. (2007) 333–344
- [2] T Vitha et al., J. Med. Chem. (2008) 51, 677–683
- [3] M Fellner et al., Eur J Nucl Med Mol Imaging (2010) 37:834