

# Radiomarkierung und Evaluierung polymerer und nanopartikulärer Systeme für die Bildgebung mittels PET

A. Reibel<sup>1</sup>, S. Müller<sup>2</sup>, H. Frey<sup>2</sup>, F. Rösch<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Institut für Kernchemie, Johannes Gutenberg-Universität Mainz, Deutschland

<sup>2</sup>Institut für Organische Chemie, Johannes Gutenberg-Universität Mainz, Deutschland

Klassische, niedermolekulare Pharmaka haben meist aufgrund schneller Verstoffwechslung oder Ausscheidung nur eine sehr kurze Verweildauer im Blutkreislauf. Dadurch stehen sie zur Aufnahme in die Zielgewebe nur kurz zur Verfügung. Um den erwünschten Effekt, bzw. die erwünschte Anreicherung eines Radiopharmakons im Zielgewebe zu erreichen, wird eine höhere Dosis benötigt.

Die Dauer der Blutzirkulation nanopartikulärer Systeme ist aufgrund ihrer Größe erhöht. Hierin liegt ein Vorteil zur Anreicherung im Zielgewebe. Des Weiteren kann in Tumoren der EPR-Effekt (EPR: enhanced permeability and retention) - der auf erhöhter Permeabilität von Blutgefäßen und verminderter Lymphdrainage basiert - genutzt werden.

Zur Darstellung der Verteilung verschiedener polymerer und nanopartikulärer Systeme wird auf die Positronen-Emissions-Tomographie (PET) als bildgebendes Verfahren zurückgegriffen. Hierfür werden diese Makromoleküle in Abhängigkeit vom gewünschten Untersuchungszeitraum mit Radionukliden wie Fluor-18 oder Radio-Iodisotopen markiert.

Im Speziellen sollen verschiedenartige „Stealth“-Liposome mit Fluor-18 markiert und ihre Struktur-Wirkungsbeziehungen *in vivo* untersucht werden. Dabei sollen auf lange Sicht die Vorteile eines Liposoms (Transport von Arzneistoffen, Reduktion toxischer Nebeneffekte im gesunden Gewebe, Verhinderung frühzeitigen Abbaus/Ausscheidung des Arzneistoffs) mit denen der Abschirmung kombiniert werden. Es wird ein besonderes Augenmaß auf die Variation der hyperverzweigten polyglycerol-basierten Hülle und die damit veränderte Biodistribution gelegt. Diese Polymere werden freundlicherweise von Frau Müller aus dem AK Frey zur Verfügung gestellt. Vorangegangene Arbeiten des Arbeitskreises sind in der Literatur bekannt [1]. Durch die Abschirmung der Liposomen mit verzweigten Polyglycerol-Ketten wird eine Verbesserung der „Stealth“-Eigenschaften im Blut gegenüber linearen PEG-Ketten erwartet. Gegenüber normalen Liposomen soll damit die Makrophagenaufnahme und Aggregation stark vermindert und die Stabilität und Blutzirkulationszeit erhöht werden.

Einige der durchgeführten Markierungstests mittels eines zuvor hergestellten radioaktiven Synthons zeigten in verschiedenen Lösemitteln und Puffersystemen bereits nach zehn Minuten Ausbeuten von über 90 %.

Zur Bestimmung der Ausbeute wurde neben der Dünnschichtchromatographie zuletzt auch eine HPLC-Methode entwickelt.

Nach erfolgreicher Etablierung der Aufreinigung und Abtrennung des ungebundenen Synthons vom markierten Polymer werden mittels eines Mini-Extruders (Avanti Polar Lipids, Inc.) über zwei verschieden große Membrane Liposome hergestellt (Vgl. Abb. 1).

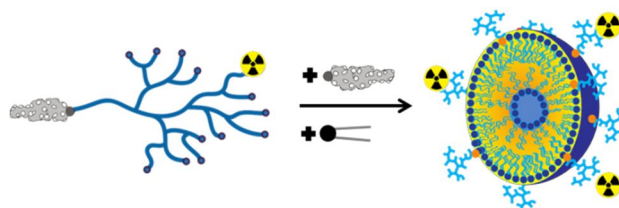


Abb. 1: Prinzip der Liposomenherstellung

Diese werden dann über Größenausschlusschromatographie aufgereinigt und Stabilitätstests unterzogen. Nach erfolgreichen Tests soll eine *in vivo* Untersuchung an Mäusen stattfinden, um die Struktur-Wirkungs-Beziehungen der verschiedenen Liposome darzulegen.

*Acknowledgements:* Die Autoren danken dem Forschungsschwerpunkt SAMT der Johannes Gutenberg-Universität Mainz für die Unterstützung und Förderung zu diesem Projekt.

## References

- [1] A.M. Hofmann et al., *Biomacromolecules*, 11(3), 568-574 (2010).