

# Entwicklung neuer Markierungsstrategien für nanopartikuläre Systeme mit $^{68}\text{Ga}$ für die Visualisierung des *in vivo* Verhaltens mittels PET

Katharina Stockhofe<sup>1</sup>, Heiko Bauer<sup>2</sup>, Dorothea Gömpel<sup>2</sup>, Biao Kang<sup>3</sup>, Kristina Wichmann<sup>2</sup>, Katharina Landfester<sup>3</sup>, Volker Mailänder<sup>3,4</sup>, Matthias Miederer<sup>5</sup>, Wolfgang Tremel<sup>2</sup>, Tobias L. Ross<sup>1</sup>

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

<sup>2</sup>Institut für Anorganische Chemie, Johannes Gutenberg-Universität Mainz, Germany

<sup>3</sup>Max-Planck-Institut für Polymerforschung, Mainz

<sup>4</sup>III. Medizinische Klinik, Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

<sup>5</sup>Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin, Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Speziell in der Tumordiagnostik haben große Partikel gegenüber kleinen Molekülen gewisse Vorteile. Moleküle geringen Molekulargewichts haben nur eine sehr begrenzte Zirkulationszeit im Blutkreislauf, wodurch eine pharmakologische Wirkung oder gezieltes Ansteuern von Gewebe (aktives Targeting) mitunter ineffektiv wird. Man kann biologisch oder pharmakologisch wirksame Stoffe zur Verlängerung der Zirkulationszeit im Blut an Makromoleküle oder Nanopartikel binden oder sie in solche Partikel einbetten. Durch die längere Verweildauer im Blut kann sich ein Wirkstoff dann im Zielgewebe besser anreichern und dort wirksam werden.

Neben einem aktiven Targeting kommt bei makromolekularen Partikeln ein passives Targeting über den sog. EPR-Effekt (*enhanced permeability and retention*) hinzu.<sup>1</sup> Hierbei nutzt man aus, dass die Blutgefäße in tumorösem Gewebe eine größere Durchlässigkeit für Makromoleküle besitzen. Diese können in das Tumorgewebe einwandern, nicht aber in gesundes Gewebe. Zusätzlich sind die Lymphgefäße im Tumorgewebe nicht ausgebildet und die Moleküle können nicht abtransportiert werden.

Eben diese Vorteile von Nanopartikeln, die verlängerte Verweildauer im Blut und den EPR-Effekt wollen wir mittels PET (Positronen-Emissions-Tomographie) visualisieren und nutzen um im Hinblick auf eine ideale Körperverteilung die Eigenschaften der Partikel zu optimieren. Längerfristig sollen Wirkstoffe in die Partikel eingebracht werden, die gezielt im Tumorgewebe freigesetzt werden.

Als Positronenemitter sollen  $^{68}\text{Ga}$  und  $^{18}\text{F}$  eingesetzt werden, wobei zunächst die Anbringung von Chelatoren auf der Partikeloberfläche für eine  $^{68}\text{Ga}$ -Markierung im Fokus steht. PEGylierte Hydroxyethylstärke (HES)-Kapseln wurden mit DOTA über Amidbindung modifiziert. Diese Kapseln wurden mit  $^{68}\text{Ga}$  markiert, wobei besonders darauf zu achten war, dass die Stabilität der biospaltbaren Kapseln gewährleistet werden kann. Es wurden verschiedene Temperaturen und Konzentrationen untersucht und es konnte gezeigt werden, dass die Kapseln bei einem pH-Wert von 3,7, Temperaturen von 95 °C und Zusatz von organischen Lösemitteln wie Aceton über 15 min stabil sind. In weiteren Experimenten zusätzliche Chelatoren wie NODAGA getestet, um die mildere Markierungsbedingungen zu ermöglichen.

Weiterhin wurden auch anorganische, metallische Nanopartikel (hohl) eingesetzt. Diese sind mit einer PEG-Oberfläche modifiziert und tragen bis zu 10000 primäre Aminogruppen pro Partikel auf der Oberfläche. Hier sollte ebenfalls mittels Amidbindung ein Chelator eingeführt werden. Jedoch zeigte sich bei ersten Versuchen, dass bereits nach 5 min bei 95 °C über 90% des  $^{68}\text{Ga}$  unspezifisch an der Partikeloberfläche bindet (siehe Abbildung 1). Die unspezifische Anbindung über die Aminofunktionalitäten ist leider nicht stabil, würde allerdings in einer Radiomarkierung zu stark in Konkurrenz mit einem (benachbarten) Chelator treten.

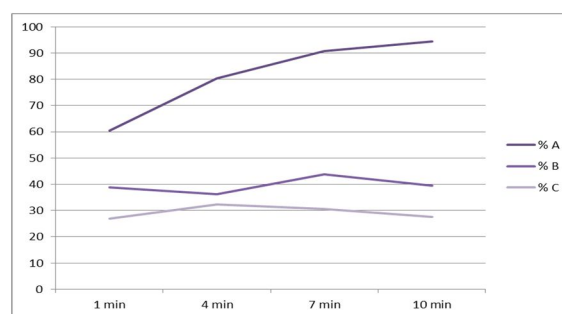


Abb. 1: Kinetik der  $^{68}\text{Ga}$ -Markierung von metallischen Nanopartikeln bei verschiedenen Konzentrationen A, B und C.

Daher wurden neue Nanopartikel mit verbesserten Oberflächeneigenschaften hergestellt. Diese tragen eine PEG-Oberfläche, allerdings nur noch 10% Amin und die restlichen 9000 funktionellen Gruppen auf der Oberfläche sind OH-Gruppen. Dadurch die unspezifische Bindung des  $\text{Ga}^{3+}$ -Ions an die Partikel vermutlich deutlich reduziert werden kann und das Anbringen eines Chelators eine effektiven und stabilen Radiomarkierung gewährleistet.

## Referenzen

- [1] Maeda, H; Wu, J; Sawa, T; Matsumura, Y; Hori, K. Tumor vascular permeability and the EPR effect in macromolecular therapeutics: a review. *J Control Release* **2000**; 65 (1-2); 271-284.