

# Tierexperimentelle Studien mit nca 5-[2-(2-nitrophenyl)-1,3,2-dithi-[<sup>74</sup>As]arsinan-4-yl]-pentanyl-D-Phe<sup>1</sup>-Octreotid

J. Brockmann<sup>1</sup>, A. Schmidt<sup>1</sup>, H.J. Wester<sup>2</sup>, R. Senekowitsch-Schmidtke<sup>2</sup>, F. Rösch<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Institut für Kernechemie, Johannes Gutenberg-Universität, Fritz-Straßmann-Weg 2, 55128 Mainz

<sup>2</sup>Klinikum r.d.Isar, TU München, Ismaningerstr. 22, München

**Einleitung:** Die Anwendung von <sup>74</sup>As (T<sub>1/2</sub> 26 h, 88% β<sup>+</sup>), gewonnen über das <sup>72</sup>Se/<sup>72</sup>As-Generatorsystem, ist auf Grund der guten Radionuklideigenschaften für die nuklearmedizinische Diagnostik von gesteigertem Interesse. Die Darstellung makroskopisch arsenmarkierter Radiopharmaka wurde durch Verwendung von [<sup>76</sup>As]Arsonsäure über die Bartreaktion gezeigt [1]. Ziel war es nun, die unter Trägerzusatz gewonnenen Erkenntnisse auf das no-carrier-added (nca) System zu übertragen. Zur Evaluierung des nca-Systems wurde <sup>74</sup>As verwendet, welches aufgrund seiner längeren Halbwertszeit von 17.7 d eine einfachere Handhabung erlaubt.

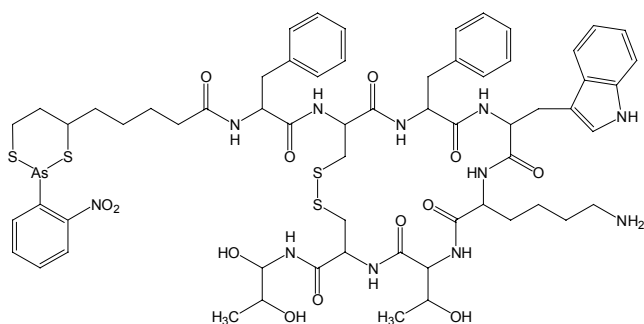


Abb.1: 5-[2-(2-nitrophenyl)-1,3,2-dithi-[<sup>74</sup>As]arsinan-4-yl]-pentanyl-D-Phe<sup>1</sup>-Octreotid (<sup>74</sup>As-NAP-Octreotid)

Als erste Zielverbindung sollte ein nca [<sup>74</sup>As]arsenmarkiertes Octreotidderivat, das 5-[2-(2-nitrophenyl)-1,3,2-dithi-[<sup>74</sup>As]arsinan-4-yl]-pentanyl-D-Phe<sup>1</sup>-Octreotid (Abb.1), dargestellt, im Tierversuch hinsichtlich der Tumoraffinität getestet sowie Lipophilie und Rezeptorbindung bestimmt werden.

**Methodik:** <sup>74</sup>As wurde durch Bestrahlung von Ge-Metall am Forschungszentrum Karlsruhe über die nat-Ge(p,n)<sup>70,72,73,74,76</sup>As-Reaktion dargestellt.

Nach dem Lösen des Ge-Metalls in HNO<sub>3</sub>/HCl erfolgte eine Destillation zur Abtrennung des nca <sup>74</sup>As im HCl-Gas-Strom [2]. Die Darstellung der nca 5-[2-(2-nitrophenyl)-1,3,2-dithi-[<sup>74</sup>As]arsinan-4-yl]-pentansäure erfolgte analog der ca-Synthesemethode [1].

Die Bestimmung des logP-Wertes erfolgte durch Messung des Verteilungskoeffizienten im Octanol/PBS-Gemisch. Zur Untersuchung der Rezeptorbindung wurde eine Zellsuspension (AR42J) für 60 und 120 min inkubiert, durch einen acid-wash die spezifische Bindung bestimmt und durch anschließende Zellyse der Internalisierungsgrad gemessen.

Im Tierversuch wurden tumortragende Mäuse (AR42J) (N=4) verwendet. Nach 30, 60 min, 6 und 24 h wurden die Tiere getötet, die Organe entnommen, gewogen und in einem Auto-γ-Counter gemessen.

**Ergebnisse:** Die Lipophilie des 5-[2-(2-nitrophenyl)-1,3,2-dithi-[<sup>74</sup>As]arsinan-4-yl]-pentanyl-D-Phe<sup>1</sup>-Octreotids im Octanol/PBS-Gemisch wurde zu :

$$\log P_{\text{Octanol/PBS}} = 0,651 \pm 0,023$$

bestimmt. Dieser im Vergleich zu anderen Octreotid-Derivaten sehr hohe logP-Wert zeigte auch in den Zell-Bindungsstudien einen dominanten unspezifischen Bindungsanteil an Zellmembranen, so dass eine Aussage über die spezifische Bindung nicht getroffen werden konnte. Die lipophilen Eigenschaften der Verbindungen wurden im Tierexperiment bestätigt. (Abb.2.)

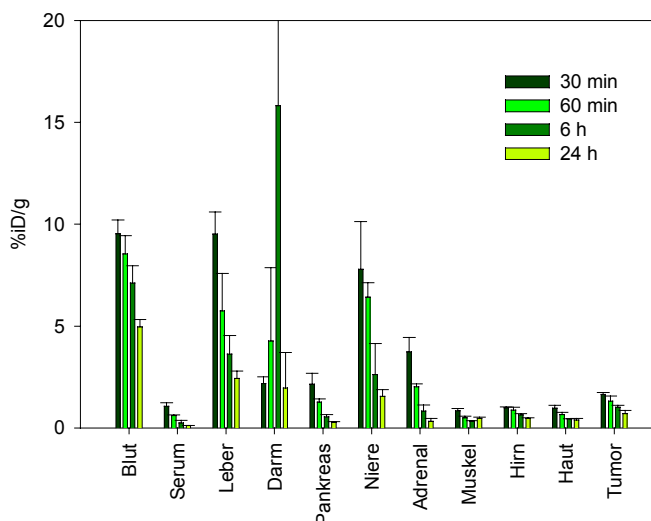


Abb.2: Organverteilung von <sup>74</sup>As-NAP-Octreotid in AR42J-tumor-tragenden Mäusen

Durch die starke unspezifische Bindung an Blutzellen wurde eine sehr lange Verweilzeit im Blut gemessen (5 %ID/g nach 24 h). Anreicherungen in Organen, und hier vor allem in den Somatostatin-Rezeptor-exprimierenden Organen, sind aufgrund der hohen Blut-Aktivität nicht interpretierbar. Die Fraktionierung der Blut-Komponenten ergab eindeutig eine Bindung an Blutzellen, jedoch keine Bindung an Plasma-Proteine.

**Ausblick:** Aufgrund der Strukturmerkmale der 5-[2-(2-nitrophenyl)-1,3,2-dithi-[<sup>74</sup>As]arsinan-4-yl]-pentansäure führt die Markierung kleinerer Peptidstrukturen zur Erhöhung der Lipophilie des Moleküls. Dies kann eine potentielle Anwendbarkeit der markierten Peptide einschränken oder verhindern.

[1] J.Brockmann et al.; J. Labelled Cpd. Radiopharm. 42, Suppl.1 81999) 303-305

[2] A.F.Novgorodov et al.; J. Labelled Cpd. Radiopharm. 44, Suppl.1 (2001) 778-780