

⁶⁸Ga-Markierung von neuen AAZTA-Derivaten

B. P. Waldron², C. Burchardt¹, F. Rösch¹, D. Parker²

¹ Institut für Kernchemie, Johannes Gutenberg-Universität, D-55128 Mainz, Germany;

² Department of Chemistry, Durham University, Durham DH1 3LE, United Kingdom

Einleitung: ⁶⁸Gallium gewinnt dank seiner hervorragenden Verfügbarkeit über den ⁶⁸Ge/⁶⁸Ga-Generator und der damit einhergehenden Kostenersparnis im Vergleich zu Zyklotron-produzierten Positronemittern als PET-Nuklid immer mehr an Bedeutung. Da Gallium als Element der 3. Hauptgruppe keine kovalenten Bindungen zu biologisch relevanten Molekülen ausbilden kann, wird ein bifunktionseller Chelator (BFC) benötigt um Biomoleküle mit ⁶⁸Ga markieren zu können. Ein geeigneter BFC sollte in der Lage sein kinetisch und thermodynamisch stabile Komplexe mit ⁶⁸Ga zu bilden. Eine sehr einfache Markierbarkeit, bestenfalls analog zu den vom SPECT-Nuklid ^{99m}Tc bekannten Kit-Systemen, wäre sehr wünschenswert. Ein potentieller BFC für ⁶⁸Ga ist das sogenannte AAZ3A, ein Strukturisomer des bekannten BFC NOTA. In dieser Studie wurden fünf verschiedene AAZTA-Derivate (Abb. 1) [1] mit ⁶⁸Ga markiert [2] und ihre strukturellen Einflüsse auf die Markierbarkeit miteinander verglichen.

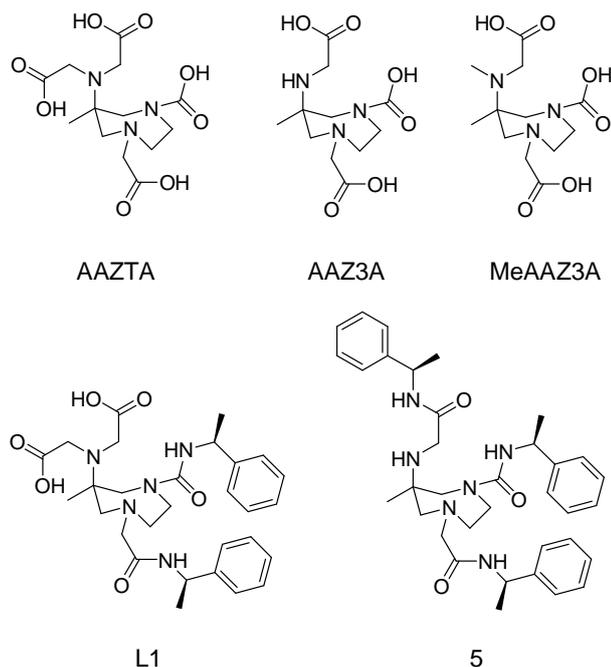


Abbildung 1. Strukturformeln der ⁶⁸Ga-markierten AAZTA-Derivate.

Experimentelles: Jeweils 20 µg Chelator wurden in 5 mL Millipore Wasser gegeben und 3 min auf die jeweilige Markierungstemperatur (RT, 50 °C, 90 °C) vortemperiert. Anschließend erfolgte die Zugabe von 50 µL aufgereinigtem Generatoreluat. Der resultierende pH-Wert lag bei 2,3. Über einen Zeitraum von 10 min wurden Aliquots von 2 µL aus der Markierungslösung entnommen und die radiochemische Ausbeute (RCA) mittels Radio-DC (Silica-Gel, Laufmittel: Citrat-Puffer pH 4) bestimmt.

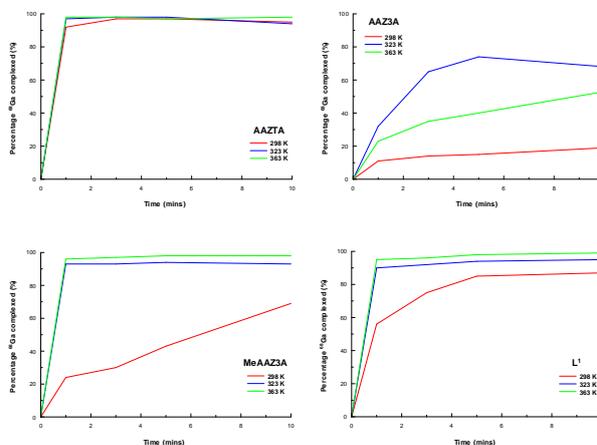


Abbildung 2. Markierungskinetiken der Derivate AAZTA, AAZ3A, MeAAZ3A und L1 bei RT (rot), 50 °C (blau) und 90 °C (grün).

Ergebnisse: Die Derivate AAZTA, MeAAZ3A sowie L1 zeigten alle sehr gute Markierbarkeit bei 50 und 90 °C. Der Chelator 5 ließ sich erwartungsgemäß nicht markieren, da alle seine Carboxylvalenzen durch Schutzgruppen blockiert wurden. Die zusätzliche Methylgruppe in MeAAZ3A zeigte im Vergleich zu AAZ3A einen positiven Effekt auf die Radiomarkierung und erlaubt schnellere Kinetiken und höhere RCA. AAZTA bildete bei der Markierung verschiedene Isomere, die sich auf die Komplexbildung durch unterschiedliche Carboxylgruppen zurückführen lassen. Die Derivate AAZTA und L1 zeigten außerdem noch sehr gute Markierungsausbeuten bei RT, was diese Derivate besonders interessant macht.

In weiteren Untersuchungen soll nun die Stabilität der gebildeten ⁶⁸Ga-Komplexe in Challenge-Studien mit DTPA und APO-Transferrin bei 37 °C untersucht werden. Falls sich die Stabilität der Komplexe als ausreichend für eine PET-Untersuchung herausstellt, sollen bifunktionelle Chelatoren der entsprechenden Derivate synthetisiert werden. Die Einführung einer funktionellen, kopplungsfähigen Gruppe könnte dann beispielsweise an Stelle der freien Methylgruppe oder im Fall des Derivats L1 über die *para*-Position der Benzylamide erfolgen.

Literatur:

- [1] G. Gugliotta et al.; *Bioorg Med Chem Lett.* 19 (2009) 3442.
- [2] K. Zhernosekov et al.; *J Nucl Med.* 48 (2007) 1741.

Danksagung:

Die Autoren bedanken sich bei der EU für die Unterstützung durch die COST Action D38.