

⁶⁸Ga-Markierung von HPMA-basierten, funktionalisierten Polymersystemen

E. Eppard¹, F. Rösch¹

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

Einleitung: In der Medizin kommen polymere Strukturen unter anderem als Drug-Delivery-Systeme zum Einsatz. Dabei wird der sogenannte EPR-Effekte (enhanced permeability and retention) genutzt [1]. Polymere haben die Eigenschaft viele verschiedene Funktionalitäten auf einem Molekül vereinen zu können und sich passiv in Tumorgewebe anzureichern (EPR-Effekt). Dabei spielen der lockere Zellverbund sowie ein unzureichendes Lymphsystem im Tumorgewebe eine zentrale Rolle. Durch den Einbau unterschiedlicher signalgebender Funktionen (z.B. Radionuklide) können Polymere über den EPR-Effekt zur Visualisierung des karzinogenen Gewebes genutzt werden. Durch Einführung eines bifunktionellen Chelators wie DOTA wird der Einsatz einer großen Bandbreite an Radionukliden möglich. Diese Variationen erlauben auch die Visualisierung des biologischen Verhaltens über einen längeren Zeitraum in Abhängigkeit von der Halbwertszeit des genutzten Nuklids (⁶⁸Ga T_{1/2}= 68 min; ⁴⁴Sc T_{1/2}=3,9 h). Zusätzlich aber auch den Einsatz unterschiedlicher Bildgebungsverfahren in Abhängigkeit von der Zerfallsart des verwendeten Nuklids (⁶⁸Ga (PET); ¹¹¹In (SPECT); Gd (MRT)). Ebenso ist der Einsatz von Therapienukliden möglich (⁹⁰Y, ¹⁷⁷Lu).

Experimentelles: Zur Funktionalisierung der HPMA-Polymere wird der Chelator DOTA verwendet. Dieser wird über verschiedene Linker mit je einer Aminfunktion in α- und ω-Position über Aktivester an das Polymer gekoppelt.

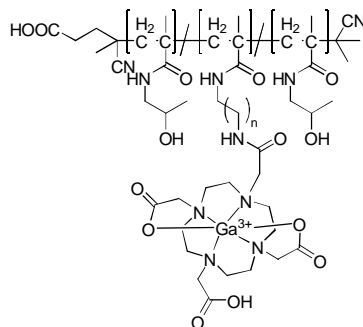


Abbildung 1. DOTA funktionalisiertes und ⁶⁸Ga-markiertes HPMA-Polymer

Damit eine Kopplung von DOTA an das Polymer erfolgen kann, muss zuerst eine Kopplung des Linkers an den Chelator erfolgen. Dazu werden die Mono-Cbz-geschützten Amine dargestellt und über eine Amidbindung an das dreifach tButyl-geschützte DOTA gebunden. Nach der reduktiven Entfernung der Cbz-Schutzgruppe erfolgt die Kopplung an das Polymer. Abschließend wird der

Chelator entschützt um den endgültigen Markierungsvorläufer zu erhalten.

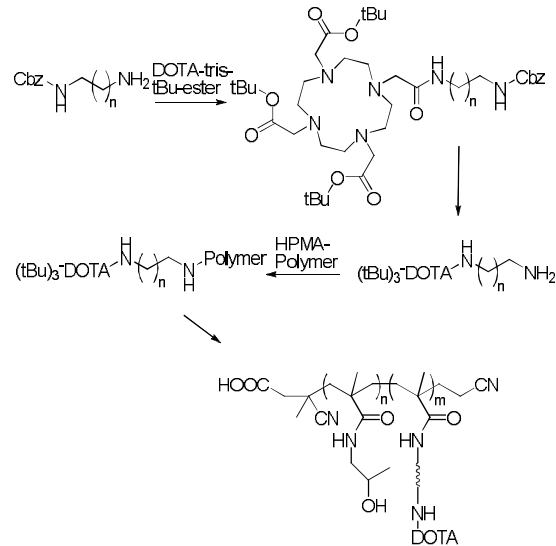


Abbildung 2. Synthese des DOTA-funktionalisierten HPMA-Polymers

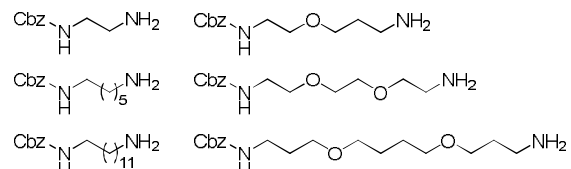


Abbildung 3. Mono-Cbz-geschützte Linkerstrukturen

Ergebnisse: Die Kopplung der verschiedenen Linker konnte erfolgreich durchgeführt und optimiert werden. Nach Aufreinigung der unterschiedlichen Chelator-Linker-Systeme wird die reduktive Entschützung durchgeführt und optimiert. Eine anschließende Reinigung mittels HPLC liefert dann den kopplungsfähigen Chelator. Schließlich werden die funktionalisierten HPMA-Polymere mit ⁶⁸Ga markiert und auf ihr pharmakologisches Verhalten in *in vivo* Tier-PET-Studien untersucht.

Literatur

[1] R. Duncan, Nat. Rev. Cancer 2006, 6 (9), 688-701.

Acknowledgement

Diese Arbeit wurde gefördert durch ein Stipendium der Dr. Georg Scheuing Stiftung.