



(11)

EP 1 820 197 B1

(12)

EUROPÄISCHE PATENTSCHRIFT

(45) Veröffentlichungstag und Bekanntmachung des Hinweises auf die Patenterteilung:
23.09.2009 Patentblatt 2009/39

(51) Int Cl.:
G21G 4/00 ^(2006.01)

(21) Anmeldenummer: **05823617.5**

(86) Internationale Anmeldenummer:
PCT/EP2005/012471

(22) Anmeldetag: **22.11.2005**

(87) Internationale Veröffentlichungsnummer:
WO 2006/056395 (01.06.2006 Gazette 2006/22)

(54) **VERFAHREN UND VORRICHTUNG ZUR ISOLIERUNG EINES CHEMISCH UND RADIOCHEMISCH GEREINIGTEN 68GA-RADIONUKLID UND ZUM MARKIEREN EINES MARKIERUNGSVORLÄUFERS MIT DEM 68GA-RADIONUKLID**

METHOD AND DEVICE FOR ISOLATING A CHEMICALLY AND RADIOCHEMICALLY CLEANED 68GA-RADIO NUCLIDE AND FOR MARKING A MARKING PRECURSOR WITH THE 68GA-RADIO NUCLIDE

PROCEDE ET DISPOSITIF POUR ISOLER UN RADIONUCLEIDE 68GA PURIFIE CHIMIQUEMENT ET RADIOCHIMIQUEMENT, ET POUR MARQUER UN PRECURSEUR DE MARQUAGE AU MOYEN DE CE RADIONUCLEIDE 68GA

(84) Benannte Vertragsstaaten:
AT BE BG CH CY CZ DE DK EE ES FI FR GB GR HU IE IS IT LI LT LU LV MC NL PL PT RO SE SI SK TR

(56) Entgegenhaltungen:
WO-A-99/49935 GB-A- 2 067 343

(30) Priorität: **26.11.2004 DE 102004057225**

(43) Veröffentlichungstag der Anmeldung:
22.08.2007 Patentblatt 2007/34

(73) Patentinhaber: **Johannes Gutenberg-Universität Mainz**
55099 Mainz (DE)

(72) Erfinder:
• **RÖSCH, Frank**
55270 Zornheim (DE)
• **FILOSOFOV, Dimitri, Vladimirovich**
141980 Dubna (RU)
• **ZHERNOSEKOV, Konstantin**
85748 Garching (DE)
• **JENNEWEIN, Marc**
55252 Mainz-Kastel (DE)

(74) Vertreter: **Zounek, Nikolai et al**
Plate Schweitzer Zounek
Patentanwälte
Rheingastrasse 196
65203 Wiesbaden (DE)

- **NAKAYAMA M ET AL: "A new <68>Ge/<68>Ga generator system using an organic polymer containing N-methylglucamine groups as adsorbent for <68>Ge" APPLIED RADIATION AND ISOTOPES ELSEVIER UK, Bd. 58, Nr. 1, Januar 2003 (2003-01), Seiten 9-14, XP004398573 ISSN: 0969-8043**
- **GLEASON G I: "A positron cow" INTERNATIONAL JOURNAL OF APPLIED RADIATION AND ISOTOPES UK, Bd. 8, Nr. 2-3, Juli 1960 (1960-07), Seiten 90-94, XP002404433**
- **LOC'H C ET AL: "A new generator for ionic gallium-68" JOURNAL OF NUCLEAR MEDICINE USA, Bd. 21, Nr. 2, Februar 1980 (1980-02), Seiten 171-173, XP008070418 ISSN: 0161-5505**
- **BROADACK J W ET AL: "Laboratory robotics for the remote synthesis of generator-based positron-emitting radiopharmaceuticals" LABORATORY ROBOTICS AND AUTOMATION USA, Bd. 1, Nr. 5-6, September 1989 (1989-09), Seiten 285-294, XP008070433 ISSN: 0895-7533**
- **VELIKYAN I ET AL: "Preparation and evaluation of <68>Ga-DOTA-hEGF for visualization of EGFR expression in malignant tumors" JOURNAL OF NUCLEAR MEDICINE SOC. NUCL. MED USA, Bd. 46, Nr. 11, November 2005 (2005-11), Seiten 1881-1888, XP002404435 ISSN: 0161-5505**

Anmerkung: Innerhalb von neun Monaten nach Bekanntmachung des Hinweises auf die Erteilung des europäischen Patents im Europäischen Patentblatt kann jedermann nach Maßgabe der Ausführungsordnung beim Europäischen Patentamt gegen dieses Patent Einspruch einlegen. Der Einspruch gilt erst als eingelegt, wenn die Einspruchsgebühr entrichtet worden ist. (Art. 99(1) Europäisches Patentübereinkommen).

EP 1 820 197 B1

- NAKAYAMA M ET AL: "Separation of ^{68}Ge from ^{68}Ga using a macroporous organic polymer containing N-methylglucamine groups" ANALYTICA CHIMICA ACTA, ELSEVIER, OXFORD, GB, Bd. 453, 2002, Seiten 135-141, XP002404553 ISSN: 0969-8043

Beschreibung

[0001] Die Erfindung betrifft ein Verfahren und eine Vorrichtung zur Isolierung eines ^{68}Ga -Radionuklids aus einem $^{68}\text{Ge}/\text{Ga}$ -Generatoreluat und zum Markieren eines Markierungsvorläufers mit dem ^{68}Ga -Radionuklid zu einem Radiopharmakon.

[0002] Das Positron-emittierende ^{68}Ga -Radionuklid mit $T_{1/2} = 68$ min ist von großer praktischer Bedeutung für die klinisch Positronen-Emission-Tomographie (PET). Für die Erzeugung von Radionukliden werden bekannte Radionuklidgeneratoren eingesetzt, wobei die erhaltenen Tochter-Radionuklide im Allgemeinen kurze Halbwertszeiten $T_{1/2}$ im Vergleich mit ihren Mutter-Radionukliden haben.

[0003] Solchen Radionuklidgeneratoren liegt ein Konzept der effektiven radiochemischen Separation zerfallender Mutter- und Tochter-Radionuklide in solcher Weise zugrunde, dass das Tochternuklid in radionuklidisch und radiochemisch möglichst reiner Form erhalten werden soll.

[0004] Im Vergleich zu in-house-Radionuklidproduktionsanlagen wie Beschleunigern oder Nuklearreaktoren bietet die Verfügbarkeit kurzlebiger Radionuklide von Radionuklidgeneratoren eine preiswerte und einfache Alternative.

[0005] Die Entwicklung von Radionuklidgeneratoren der letzten drei Jahrzehnte war stets geprägt durch das wachsende Spektrum der Anwendung von Radionukliden und markierten Agenzien in der Medizin, insbesondere für die nuklearmedizinische Diagnostik und Therapie. Zusätzlich wurden in den letzten Jahren viel versprechende Anwendungen von Generator-basierten therapeutischen Radionukliden in der Nuklearmedizin, Onkologie und Kardiologie entwickelt. Diese wachsende Bedeutung von Radionuklidgeneratoren hat eine breite Entwicklung der Produktion von Radionukliden für Radionuklidgeneratoren, für adequate radiochemische Separationen wie auch für ein zuverlässiges technisches Design von Radionuklidgeneratorsystemen stimuliert. Der erste Generator für Anwendungen in den Lebenswissenschaften wurde schon 1920 entwickelt und machte über ^{226}Ra ($T_{1/2} = 1.60 \cdot 10^3$ a) für die Herstellung von Radon-Seeds für die Strahlentherapie die Tochter ^{222}Rn ($T_{1/2} = 3.825$ d) verfügbar.

[0006] Praktische Bedeutung haben Radionuklidgeneratoren jedoch erst 1951 in Form des ^{132}Te ($T_{1/2} = 3.26$ d) / ^{132}I ($T_{1/2} = 1.39$ h) Generators, und in viel bedeutenderem Maße 1957 durch die wegweisende Entwicklung des $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$ Generators (Stang *et al.* 1954, 1957) erreicht. Schnell wurde das Potenzial des Tochternuklids Technetium für medizinische Nutzungen deutlich und tatsächlich wurden erste klinische Anwendungen bereits 1961 beschrieben, die seitdem die radiopharmazeutische Chemie und Nuklearmedizin revolutioniert haben.

[0007] Die breite Nutzung des $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Generatorsystems in der Nuklearmedizin ist ein typisches Beispiel für die Bedeutung von Radionuklidgeneratoren für Klini-

ka und Radiopharmakahersteller für eine breite Palette diagnostischer Radiopharmaka. Mehr als 3 5 000 diagnostische Studien mit $^{99\text{m}}\text{Tc}$ werden täglich allein in den USA, das sind mehr als 12 Millionen Anwendungen pro Jahr, geschätzter Weise durchgeführt.

[0008] Radionuklidgenerator-Entwicklungen sind oft systematisiert worden. Detaillierte Berichte hierüber haben sich verschiedenen Aspekten gewidmet: Mutter-Tochter-Halbwertszeiten, Reaktor-produzierte Nuklide, Beschleuniger-produzierte Nuklide, Zyklotron-Produktion von Generatormutter- Nukliden, ultrakurzlebige Generator-produzierte Radionuklide, Generatorbasierte Positron-emittierende Radionuklide, klinische Anwendungen.

[0009] Inzwischen wurden verschiedene andere Generatorsysteme entwickelt und einige davon haben signifikante praktische Bedeutung erlangt. Zurzeit bestimmen ^{68}Ge ($T_{1/2} = 270.8$ d) / ^{68}Ga ($T_{1/2} = 68$ min)-Generatorsysteme den Stand der Technik. Verschiedene Separationstypen, ^{68}Ga -Ausbeuten und ^{68}Ge -Gehalte sind nachfolgend angerührt.

[0010] Die anfänglichen Generatorsysteme trennten ^{68}Ga als EDTA-Komplex von ^{68}Ge ab, das auf Aluminium oder Zirkoniumoxid adsorbiert war, wobei die resultierende neutrale $[\text{Ga}]\text{EDTA}$ -Lösung zur Darstellung von Tumoren dient. Nach analogem Konzept wurde ^{68}Ge auf Antimonoxid Sb_2O_5 zurückgehalten und ^{68}Ga mit Oxalat-Lösungen eluiert. Anionenaustausch-Harze und verdünnte HF-Lösungen als Eluens erlaubten hoch-effektive Separationen aufgrund der signifikanten Unterschiede der Verteilungskoeffizienten der Elemente. Der Durchbruch an ^{68}Ge lag unter 10^{-4} Prozent für bis zu 600 Elutionen; die ^{68}Ga -Ausbeute war größer 90%.

[0011] In all diesen Generatorsystemen war eine weitere direkte Nutzung der Generatoreluate für ^{68}Ga -Markierungen nicht möglich. Daher wurden $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ -Generatoren entwickelt, die zu ionischen $^{68}\text{Ga}^{3+}$ -Eluaten führten. In diesen Fällen wurde ^{68}Ge auf anorganischen Matrizen wie Alumina $\text{Al}(\text{OH})_3$ und $\text{Fe}(\text{OH})_3$, auf SnO_2 , ZrO_2 , TiO_2 oder CeO_2 fixiert. Zinn(IV)oxid SnO_2 zeigte die besten Parameter hinsichtlich des ^{68}Ge -Durchbruchs (10^{-6} - 10^{-5} % per Bolus) und der $^{68}\text{Ga}^{3+}$ -Elutionsausbeute (70-80 %) in 1 M HCl. Da Ge(IV) bekanntermaßen stabile Komplexe mit Phenol-Gruppen bildet, wurde auch die $^{68}\text{Ge}(\text{VI})$ -Adsorption auf 1,2,3-trihydroxybenzen(pyrogallol)-formaldehyd-Harzen ausgenutzt. Damit wurden für einen 370 MBq (10 mCi)-Generator $^{68}\text{Ga}^{3+}$ -Elutionsausbeuten von größer 50 % und ^{68}Ge -Durchbrüche von niedriger als 0.01 ppm im Verlauf der ersten Nutzungen beschrieben.

[0012] Der ^{68}Ge -Gehalt definiert die radiochemische Reinheit der separierten ^{68}Ga -Fraktion. Selbst eine initiale Kontamination von etwa 10^{-2} %, entsprechend beispielsweise 1 μCi ^{68}Ge in einer ^{68}Ga -Fraktion eines 10 mCi- $^{68}\text{Ge}/\text{Ga}$ -Generatorsystems, erscheint in Hinblick auf eine anschließende medizinische Anwendung bereits grenzwertig.

[0013] ^{68}Ga -Eluatvolumen und chemische Reinheit sind weitere maßgebliche Größen für die Verwendung von ^{68}Ga zur Synthese von Radiopharmaka.

[0014] In allen derzeit kommerziell erhältlichen $^{68}\text{Ge}/\text{Ga}$ -Generatorsystemen sind Elutionsvolumina von mehreren ml unterschiedlicher HCl-Lösungen erforderlich. Neben den beträchtlichen Volumina ist die chemische Reinheit dieser ^{68}Ga -Eluate ein weiterer kritischer Aspekt von $^{68}\text{Ge}/\text{Ga}$ -Generatorsystemen.

[0015] Höchste chemische Reinheiten, insbesondere ein minimaler Gehalt an diversen metallischen Kationen, sind erforderlich für effiziente Markierungsreaktionen mit hohen Ausbeuten. Dies gilt speziell in den Fällen, wo die Markierungschemie über bifunktionelle Chelatbildner konzipiert ist. Dabei können bereits geringe Gehalte an stabilem ^{68}Zn als unmittelbares Zerfallsprodukt des ^{68}Ga , an Titan, in den Fällen, wo die $^{68}\text{Ge}/\text{Ga}$ -Generatorsystem-Ionenaustauschersäule aus TiO_2 gebildet ist, und speziell auch an Eisen, hohe Markierungsausbeuten verhindern.

[0016] Derzeit verfügbare kommerzielle $^{68}\text{Ge}/\text{Ga}$ -Generatorsysteme beschränken sich auf effektive ^{68}Ga -Elutionen und beinhalten nicht die Modalitäten für Volumenminimierung und Reinigung der Generatoreluate sowie Markierungen potenzieller Radiopharmaka.

[0017] Initiale Volumina der Eluate liegen bei wenigen ml bis hin zu 10 ml von HCl-Lösungen unterschiedlicher Konzentrationen. Sowohl Markierungsreaktionen als auch Befüllungen von Ballons erfordern in der Regel kleinere Volumina von etwa 0.5 ml bis 0.1 ml. Daher sind chemische bzw. technologische Strategien erforderlich, die unmittelbar anschließend an die initiale Generatoreluat das Eluatvolumen verringern.

[0018] Zum zweiten kann das Generatoreluat chemische und radiochemische Verunreinigungen enthalten, die effiziente radiochemische Markierungsausbeuten mit hoher Ausbeute verhindern. Diese chemischen Verunreinigungen können stammen aus:

- dem Generatorsäulenmaterial (beispielsweise TiO_2);
- trivalentem Fe, das in Spuren allgegenwärtig ist und insbesondere mit diversen Elektrolyten während der Generatorherstellung oder -benutzung eingeführt werden kann;
- ^{68}Zn als stabile metallische Verunreinigung, die systeminhärent kontinuierlich als Zerfallsprodukt des ^{68}Ga auf der Generatorsäule generiert wird;
- ^{68}Ge als Mutter-Radionuklid, wobei selbst geringe Kontaminationen von weniger als 0,01 % des ^{68}Ge im Eluat eine ähnliche Zahl von Atomen repräsentieren wie das ^{68}Ga selbst,
- und welche radiotoxisch und chemisch toxisch wirken können.

[0019] Neben dem Aspekt der chemischen Verunreinigung durch ^{68}Ge im Generatoreluat ist diese Kontamination auch radiochemisch relevant besonders hinsicht-

lich der potenziellen medizinischen Anwendungen. Die post-Elutions-Prozedur sollte daher explizit eine chemische Strategie zur weiteren Separation des ^{68}Ge beinhalten.

[0020] Drittens spielt die ^{68}Ga -Markierung potenzieller Radiopharmaka eine zentrale Rolle, wofür die entsprechenden chemischen Reaktionsparameter optimiert werden müssen.

[0021] Das trivalente Gallium hydrolysiert bereits ab $\text{pH} > 2$ und besitzt eine ausgeprägte Tendenz zur Adsorption an Oberflächen von Glas und Polymeren bei $\text{pH} > 3$, insbesondere im Zustand der geringen ^{68}Ga -Konzentrationen (*no-carrier-added*), wie sie sich aus dem Generatorsystem ergibt. Schließlich sind im Fall der Markierungschemie von targeting-Vektoren über bifunktionelle Chelatoren wie beispielsweise DOTA wegen der Komplexbildungskinetik sowie wegen der Aqua-Chemie des Ga(III) -Kations spezielle Reaktionsbedingungen auszuwählen.

[0022] Zusätzlich zu den mit dem Betrieb des Generatorsystems verbundenen metallischen Verunreinigungen, die mit dem ^{68}Ga eluiert werden, können auch bei den in der Regel bei ^{68}Ga -Markierungen verwendeten Puffersystemen dort enthaltene Verunreinigungen u.U. hohe Markierungsausbeuten behindern.

[0023] Auch Prozesse der Solvensverdampfungen zur Reduzierung der Volumina der Generatoreluate oder der finalen Lösungen der ^{68}Ga -Radiopharmaka können zu Aktivitätsverlusten führen, sowohl durch die damit verbundene längere Prozessdauer als auch durch Adsorptionsverluste an den Gefäßwänden.

[0024] Es sind vereinzelt experimentelle Konzeptionen zur Minimierung des Eluatvolumens für $^{69}\text{Ge}/\text{Ga}$ -Generatorsysteme entwickelt worden. Einige dieser Realisierungen (Meyer et al. 2004, Velikyan et al. 2004) minimieren das initiale Eluatvolumen durch Mischung mit einigen ml konzentrierter HCl, wobei eine insgesamt 6 M HCl-Lösung eines erhöhten Volumens von ca. 15 ml resultiert. Dieses große Volumen wird anschließend auf eine Anionenaustauscher-Säule transferiert, auf der ^{68}Ga adsorbiert wird. Danach wird ^{68}Ga mit weniger als 1 ml Wasser eluiert. Zwar realisiert diese zeitaufwendige Prozedur eine Verringerung des Volumens der ^{68}Ga -Fraktion, jedoch gibt es keine offensichtliche parallele Strategie zur Separation chemischer Verunreinigungen aus dem initialen Generatoreluat.

[0025] Dieser Fraktion wird anschließend 10-20 nmol DOTATOC in einem kleinen Volumen einer wässrigen 1 M HEPES- oder anderen Pufferlösung zugegeben. Auch hier können potenzielle Verunreinigungen durch das konzentrierte Puffersystem nicht ausgeschlossen werden.

[0026] Diese Faktoren können die Ursache dafür sein, dass unter Standard-Erheizungsprotokollen Markierungsausbeuten von ^{68}Ga -DOTATOC und analoger Verbindungen von lediglich 58 ± 20 % erreicht werden (Meyer et al. 2004). Höhere Ausbeuten werden durch Mikrowellen-unterstützte Erhitzung beschrieben (Veliky-

an et al. 2004).

[0027] Ein weiteres Verfahren, das ein organisches Polymer als Adsorbens verwendet, ist in Nakayama et al., Applied Radiation and Isotopes 58 (2003) 9-14 offenbart. Ein Beispiel einer Vorrichtung zum Isolieren eines ^{68}Ga -Radionuklids aus einem $^{68}\text{Ge}/\text{Ga}$ -Generatoreluat ist in WO 99/49935 offenbart.

[0028] Keines der derzeit verfügbaren kommerziellen Generatorsysteme enthält in der Summe die entsprechenden chemischen oder technologischen Strategien, um die erwähnten Probleme insgesamt zu lösen.

[0029] Aufgabe der Erfindung ist es, ein Verfahren und eine Vorrichtung zu schaffen, die hochreines ^{68}Ga -Eluat, das weitgehend frei von chemischen und radiochemischen Verunreinigungen ist, mit hoher Ausbeute und sehr geringem Eluatvolumen zur Verfügung zu stellen. Im Rahmen dieser Aufgabe sollen auch die chemischen Reaktionsparameter wie der pH-Wert des ^{68}Ga für die Markierung von Markierungsvorläufern optimiert werden. Des Weiteren soll ein Verfahren zur Markierung potenzieller Radiopharmaka für die Positronen-Emission-Tomographie bereitgestellt werden.

[0030] Dabei sollen alle Prozessschritte den Anforderungen einer einfachen und routinemäßigen Nutzung in einem medizinischen Umfeld genügen.

[0031] Diese Aufgabe wird erfindungsgemäß durch ein Verfahren gelöst, bei dem initiales $^{68}\text{Ge}/\text{Ga}$ -Generatoreluat direkt einem Kationenaustauscher zugeführt und ^{68}Ga auf dem Kationenaustauscher quantitativ adsorbiert, gleichzeitig chemisch und radiochemisch gereinigt und das ^{68}Ga -Radionuklid mit einem Markierungsvorläufer aus einem Ligand oder einem mit einem Liganden kovalent verknüpften Peptid oder Protein zu einem Radiopharmakon kombiniert wird.

[0032] In Weiterbildung des Verfahrens wird der Kationenaustauscher aus der Gruppe der stark sauren Kationenaustauscher Polystyrol/Divinylbenzen (DVB)-Harze mit einem DVB-Anteil von 2 bis 20 %, bezogen auf die vernetzten Polymere der Harze, ausgewählt und wird die Matrix des Kationenaustauschers mit ^{68}Ga beladen. Die sulfonierten Polystyrol/Divinylbenzen (DVB)-Harze besitzen eine gelartige Struktur und weisen permanent negativ geladene Sulfonsäure-Gruppen auf. Jede dieser aktiven Gruppen hat eine festgelegte elektrische Ladung und ist im Gleichgewicht mit einer Anzahl von äquivalenten entgegengesetzt geladenen Ionen, die frei sind mit anderen Ionen der gleichen Ladung sich auszutauschen.

[0033] Bereits während der Absorption von ^{68}Ga auf dem Kationenaustauscher erfolgt eine chemische Reinigung dadurch, dass das initial eluierte ^{68}Ge nicht adsorbiert wird und damit die radiochemische ^{68}Ge -Kontamination bis auf einen Wert kleiner 10^{-8} Prozent verringert wird.

[0034] In Ausführung des Verfahrens wird weiterhin die auf dem Kationenaustauscher adsorbierte ^{68}Ga -Fraktion mit sauren Lösungen des Typs HCl/Aceton oder HCl/Ethanol oder analogen Systemen so gereinigt, dass chemische Verunreinigungen wie Fe(III) und Zn(II) von

dem Kationenaustauscher eluiert werden. Während der Eluierung verbleibt ^{68}Ga vollständig auf dem Kationenaustauscher, und es erfolgt eine weitgehend Abtrennung von initial eluiertem Ti(IV).

[0035] Das durch die Eluierung erhaltene chemisch und radiochemisch reine ^{68}Ga -Radionuklid kann unmittelbar zur Synthese von Radiopharmaka eingesetzt werden.

[0036] Die weitere Ausgestaltung dieses Verfahrens ergibt sich aus den Merkmalen der Patentansprüche 6 bis 16.

[0037] Die Vorrichtung zur Isolierung eines chemisch und radiochemisch gereinigten ^{68}Ga -Radionuklids aus einem $^{68}\text{Ge}/\text{Ga}$ -Generatoreluat und zum Markieren eines Markierungsvorläufers mit dem ^{68}Ga -Radionuklid enthält in Ausgestaltung der Erfindung eine über eine Leitung mit einem $^{68}\text{Ge}/\text{Ga}$ Generator verbundene Fördereinrichtung, eine Anzahl von Fördereinrichtungen zur Reinigung der auf einem Kationenaustauscher adsorbierten ^{68}Ga -Fraktion, eine Synthese-Einrichtung, in die eine Leitung von dem Ausgang des Kationenaustauschers führt, und in der das ^{68}Ga -Radionuklid und der Markierungsvorläufer zu einem Radiopharmakon umgesetzt werden, sowie zur Reinigung des Radiopharmakons eine Kartusche, an deren Eingang Fördereinrichtungen über Leitungen angeschlossen sind und deren Ausgang über ein 3-Wege-Ventil mit einer Leitung verbunden ist, die aus der Synthese-Einrichtung herausführt, ein Vorratsgefäß und ein Produktgefäß für die Aufnahme des Radiopharmakons.

[0038] An Hand der Figuren 1 und 2 wird die Vorrichtung und ihre Arbeitsweise zum Isolieren einer ^{68}Ga -Fraktion aus einem $^{68}\text{Ge}/\text{Ga}$ -Generator, deren Reinigung und Volumenreduzierung zur Gewinnung des ^{68}Ga -Radionuklids sowie die Markierung von Markierungsvorläufern mit dem gereinigten ^{68}Ga -Radionuklid beschrieben. Es zeigen:

Fig. 1 schematisch die erfindungsgemäße Vorrichtung, und
Fig. 2 das Ablaufschema der Arbeitsweise der Vorrichtung.

[0039] Entsprechend der relativ kurzen Halbwertszeit von 68 min des ^{68}Ga muss die gesamte Prozedur der Generatorelution, Reinigung, Volumenreduzierung, sowie Markierung optimiert werden: Alle 10 min zerfallen mehr als 10 % der ^{68}Ga -Radioaktivität. Viele der derzeit etablierten Generatorsysteme mit anschließender Markierungsreaktion benötigen bis zu einer Stunde bis zum Abschluss der Gesamtprozedur. Alternative Verfahren mit beispielsweise der Hälfte dieser Gesamtzeit bedeuten bereits eine signifikante Erhöhung der finalen Radioaktivität des ^{68}Ga -markierten Radiopharmakons. Dies ist insbesondere deshalb relevant, weil dies auch eine entsprechende Minimierung der initial benötigten ^{68}Ge -Aktivität des Generatorsystems zur Folge haben kann, was sich als Kostenfaktor auswirkt.

[0040] Die Vorrichtung nach Fig. 1 umfasst einen $^{68}\text{Ge}/\text{Ga}$ -Generator 1, dem eine Fördereinrichtung 2, beispielsweise in Gestalt eines Kolbens, einer Spritze oder einer peristaltischen Pumpe (Schlauchradpumpe), über eine Leitung vorgeschaltet ist. Die Fördereinrichtung 2 ist in nicht gezeigter Weise mit einem flüssigkeitsgefüllten Speicher bzw. Vorratsbehälter verbunden, wenn es sich um eine Schlauchradpumpe handelt. Im Fall eines Kolbens oder einer Spritze sind diese direkt mit einer Flüssigkeit gefüllt. Der Ausgang des Generators 1 ist über ein erstes 3-Wege-Ventil 12 mit dem Kationenaustauscher 14 eingangsseitig verbunden. Des Weiteren sind Fördereinrichtungen 3, 4, 5, 6, 7 über Leitungen an das 3-Wege-Ventil 12 angeschlossen. Für diese Fördereinrichtungen, ebenso wie für nachfolgend beschriebene Fördereinrichtungen, gelten die zur Fördereinrichtung 2 gemachten Aussagen gleichfalls. An Stelle eines 3-Wege-Ventils kann auch ein Mehrwegschieber zum Einsatz gelangen. Ebenso ist es möglich in die einzelnen Leitungen Regelventile, Auf-Zu-Ventile oder Hähne einzubauen, die die einzelne Leitung bei Bedarf unterschiedlich weit öffnen bzw. voll öffnen oder komplett absperren.

[0041] Es werden bevorzugt, in nicht gezeigter Weise, mehrere $^{68}\text{Ge}/\text{Ga}$ -Radionuklidgeneratoren gleichzeitig oder nacheinander eluiert und die gemeinsamen initialen Eluate auf den Kationenaustauscher 14 überführt. Die $^{68}\text{Ge}/\text{Ga}$ -Generatoren können dabei auch dann noch betrieben werden bzw. benutzt werden, wenn deren initiales ^{68}Ga -Eluat bereits unzulässig viel ^{68}Ge enthält. Dies verlängert die Nutzungsdauer eines $^{68}\text{Ge}/\text{Ga}$ -Generators, vor allem bei Generatoren mit 50 oder mehr mCi ^{68}Ge , signifikant.

[0042] Der Kationenaustauscher 14 ist ausgangsseitig an ein zweites 3-Weg-Ventil 15 angeschlossen. Eine Leitung 25 führt von dem 3-Weg-Ventil 15 zu einem Abfallgefäß 19, eine weitere Leitung 23 führt von dem 3-Wege-Ventil 15 in ein Markierungsgefäß 21, das in einer Synthese-Einrichtung 20 der Vorrichtung angeordnet ist. Die beheizbare Synthese-Einrichtung 20 ist mit einer Heizung 22 ausgerüstet und sitzt auf einem senkrecht verfahrbaren Tisch 27 auf. Durch Absenken des Tisches 27 wird der Zugang zu dem Markierungsgefäß 21 erleichtert. Die bisher beschriebenen Komponenten der Vorrichtung dienen der Isolierung des ^{68}Ga -Eluats, seiner Volumemeduzierung und Reinigung. An Stelle eines vertikal verfahrbaren Tisches kann eine lagefeste Platte die Synthese-Einrichtung 20 aufnehmen, ebenso ein seitlich auf Schienen oder Rollen verfahrbarer Schlitten.

[0043] Eine Leitung 24 führt aus dem Markierungsgefäß 21 zu einem dritten 3-Wege-Ventil 13. Das 3-Wege-Ventil 13 ist eingangsseitig mit einer Kartusche 11 verbunden. Von dem 3-Wege-Ventil 13 führt des Weiteren eine Leitung 25 zu einem Vorratsgefäß 18 für das gereinigte Markierungsagens. Eine weitere Leitung 26 verbindet das Vorratsgefäß 18 mit dem Produktgefäß 17. In dieser Leitung 26 ist vor dem Eintritt in das Produktgefäß 17 ein Filter 16 angeordnet. In dem Produktgefäß 17 wird das Radiopharmakon zur Verabreichung bereitgestellt

und kann daraus jederzeit entnommen werden.

[0044] Die Einheit aus Filter 16, Produktgefäß 17, Leitung 26 dient der Sterilfiltration, bei der es sich um einen selbständigen Prozessschritt handelt, der isoliert ausgeführt werden kann. Bei Bedarf kann daher die Einheit 16, 17 aus der Gesamtvorrichtung entkoppelt und selbständig betrieben werden.

[0045] Die Arbeitsweise der Vorrichtung wird an Hand des Ablaufschemas gemäß Figur 2 beschrieben.

[0046] Von der Fördereinrichtung 2 wird in nicht gezeigter Weise Druck auf das Elutionsmittel zur initialen $^{68}\text{Ge}/\text{Ga}$ -Generatorelution aus dem $^{68}\text{Ge}/\text{Ga}$ -Generator 1 ausgeübt. Das Eluat gelangt über das erste 3-Wege-Ventil 12 auf den Kationenaustauscher 14 und weiter über die Komponenten 15 und 25 in das Gefäß 19.

[0047] Der Kationenaustauscher ist ein stark saurer Kationenaustauscher aus der Gruppe Polystyrol/Divinylbenzen (DVB)-Harze mit einem DVB-Anteil von 2 bis 20 %, bezogen auf die vernetzten Polymere der Harze. Die sulfonierte Polystyrol/Divinylbenzen (DVB)-Harze besitzen eine gelartige Struktur und weisen permanent negativ geladene Sulfonsäure-Gruppen auf. Jede dieser aktiven Gruppen hat eine festgelegte elektrische Ladung und ist im Gleichgewicht mit einer Anzahl von äquivalenten entgegengesetzt geladenen Ionen, die frei sind mit anderen Ionen der gleichen Ladung sich auszutauschen.

[0048] Auf dem Kationenaustauscher 14 wird zunächst $^{68}\text{Ga}^{3+}$ adsorbiert, das initial u. a. mit Fe(III), Zn(II), Ti(IV) und ^{68}Ge kontaminiert ist. Es folgt dabei gleichzeitig die Elution des gesamten Volumens des initialen Generatoreluats. Dabei wird gleichzeitig der darin enthaltene Anteil an ^{68}Ge entfernt.

[0049] Es folgt die Elution der Anteile an Fe(III) und Zn(II), die gemeinsam mit ^{68}Ga auf dem Kationenaustauscher adsorbiert wurden. Hierzu wird durch die Fördereinrichtungen 3 eine saure Lösung aus HCl/Aceton oder HCl/Ethanol oder analogen Systemen über das erste 3-Wege-Ventil 12 in den Kationenaustauscher 14 gedrückt und Fe(III) und Zn(II) ausgespült und über das geöffnete zweite 3-Wege-Ventil 15 in das Abfallgefäß 19 geleitet.

[0050] Danach wird durch die Fördereinrichtung 4 Luft durch die Leitungen gedrückt, um diese zu spülen und eventuelle Rückstände an Fe(III) und Zn(II) zu entfernen.

[0051] Im nachfolgenden Schritt wird durch die Fördereinrichtung 5, die mit einer zweiten sauren Lösung aus HCl/Aceton oder HCl/Ethanol oder analogen Systemen gefüllt ist, diese Lösung durch das 3-Wege-Ventil 12 dem Kationenaustauscher 14 zugeführt und durch diese saure Lösung ^{68}Ga von dem Kationenaustauscher eluiert und über das 3-Wege-Ventil 15 sowie Leitung 23 in das Markierungsgefäß 21 eingeleitet.

[0052] Danach wird wieder über die Fördereinrichtung 4 Luft durch die Leitungen gedrückt, um diese zu spülen und eventuelle Rückstände an ^{68}Ga zu erfassen und in das Markierungsgefäß 21 einzuleiten.

[0053] Die beschriebenen Prozesse bewirken, das initial von Generator eluiertes Ti(IV) nicht gemeinsam mit der ^{68}Ga -Fraktion in das Markierungsgefäß gelangen

kann, womit eine weitere chemische Reinigung gegeben ist.

[0054] Die noch vorhandenen Rückstände an Ti(IV) auf dem Kationenaustauscher 14 werden zu gegebener Zeit zuerst mit HCl aus der Fördereinrichtungen 6 ausgespült und in das Abfallgefäß 19 abgeführt; anschließend der Kationenaustauscher analog mit Wasser aus der Fördereinrichtungen 7 gewaschen, wodurch der Kationenaustauscher schließlich für eine neue Prozedur bereit steht.

[0055] Das Markierungsgefäß kann entweder leer sein und dann zur Befüllung von Ballons mit dem jetzt minimierten ^{68}Ga -Volumen oder zur Synthese von Radiopharmaka genutzt werden. Der letzte Fall wird im Weiteren beschrieben:

In dem Markierungsgefäß 21 erfolgt die Markierung des Markierungsvorläufers mit dem gereinigten ^{68}Ga -Radionuklid zu dem Radiopharmakon. Dieser Vorläufer besteht aus einem Liganden oder einem mit einem Liganden kovalent verknüpften Peptid oder Protein oder einer anderen Komponente, wobei das ^{68}Ga -Radionuklid von dem Liganden chemisch gebunden wird. Der Ligand wird u.a. aus der Gruppe linearer oder zyklischer Polyaminopolycarbonsäuren (DTPA, EDTA oder DOTA u.a.) oder anderer, auch Phosphor und Schwefel als Donoratome enthaltenden Ligandenstrukturen ausgewählt, das Peptid aus der Gruppe Octreotid, Bombesin, Gastrin und v.a.m., wobei das jeweils gewählte Peptid eine möglichst hohe Affinität zu Tumorzellen bzw. Tumorzellmembranständigen Rezeptoren wie auch zu Rezeptoren an anderen Organen haben. Analog können modifizierte Proteine in Form von Antikörpern zur Bindung an Tumorantigene verwendet werden.

[0056] Für die Reaktion des ^{68}Ga -Radionuklids mit dem Liganden des Markierungsvorläufers ist eine gewisse kinetische Energie erforderlich, die durch Aufheizen des Markierungsvorläufervolumens in der Synthese-Einrichtung 20 auf eine geeignete Temperatur erzeugt wird. Für DOTATOC beispielsweise ist die optimale Temperatur gleich/höher 95 °C.

[0057] Der pH-Wert des Markierungsvorläufers in dem Markierungsgefäß 21 liegt im Bereich von 2 bis 5. Für das Radiopharmakon ^{68}Ga -DOTATOC beträgt ein bevorzugter pH-Wert beispielsweise 2,3. Der pH-Wert wird durch das Volumen an Wasser und Markierungsvorläufer, bevorzugt ohne eine Pufferlösung, und der zugeführten HCl/Aceton- oder HCl/Ethanol-Lösung oder analoger Systeme eingestellt. Es ist aber auch möglich, den pH-Wert mit Hilfe einer Pufferlösung oder z.B. HEPES einzustellen, wodurch sich ein veränderter optimaler pH-Wert ergeben kann.

[0058] Die Menge des Markierungsvorläufers aus einem Ligand oder einem mit einem Liganden kovalent verknüpften Peptid oder Protein, beispielsweise DOTATOC, im Markierungsgefäß 21 beträgt etwa 1 bis 100

nmol, bevorzugt 7 bis 14 nmol, hinzu kommt noch ein entsprechendes Volumen an Wasser bzw. Puffer oder HEPES oder analoger Systeme, um den pH-Wert einzustellen.

[0059] Nach erfolgter Markierung des Markierungsvorläufers mit der gereinigten ^{68}Ga -Fraktion zu dem Radiopharmakon wird die keine Flüssigkeit enthaltende Fördereinrichtung 8 bei geöffneten 3-Wege-Ventil 13 so betrieben, dass über die Leitung 24 aus dem Markierungsgefäß 21 das Radiopharmakon auf die Kartusche 11 aufgebracht und fixiert wird. Danach schließt das 3-Wege-Ventil 13 die Leitung 24 und öffnet die Leitung 25, die in das Vorratsgefäß 18 - oder optional in ein weiteres, nicht gezeigtes Vorratsgefäß - führt. Durch Betätigen der Fördereinrichtung 9 wird die Kartusche 11 mit reinem Wasser oder analogen Lösungsmitteln gewaschen, die freies ^{68}Ga - oder andere, nichtmarkierte ^{68}Ga -Spezies eluieren, und in nicht gezeigter Weise abführen, beispielsweise in das nun nicht mehr benötigte Markierungsgefäß 21 zurück.

[0060] Danach erfolgt durch Betätigen der Fördereinrichtung 10, die weniger als 0,5 ml Ethanol oder analoge Lösungsmittel enthält, die Elution des Radiopharmakons, beispielsweise von ^{68}Ga -DOTATOC, von der Kartusche 11 und dessen Einleiten in das Vorratsgefäß 18, das eine isotonische Kochsalzlösung enthält. Alternativ kann die angegebene Fraktion auch in ein leeres Vorratsgefäß 18 eluiert werden, was prinzipiell die Entfernung des Ethanol oder analoger Lösungsmittel erlaubt.

[0061] Danach schließt das 3-Wege-Ventil 13 die Leitung 25 und mittels einer nicht gezeigten Vorrichtung wird das Radiopharmakon durch die Leitung 26 aus dem Vorratsgefäß 18 gezogen und über ein Filter 16 in das Produktgefäß 17 eingeleitet. Durch das Filter 16 erfolgt eine sterile Filterung, so dass danach das Radiopharmakon für die Anwendung bereit steht.

[0062] Die Bindung des ^{68}Ga am Markierungsvorläufer beträgt mehr als 75 %, bezogen auf die zerfallskorrigierte Aktivität des initialen $^{68}\text{Ge}/\text{Ga}$ -Generatoreluats. Beispielsweise beträgt die Reaktivität des Markierungsvorläufers bei 10 mCi des $^{68}\text{Ge}/\text{Ga}$ -Generatoreluats nach einer, fünf und zehn Minuten bis zu 80 %, 90 % und mehr als 95 %.

[0063] Die Dauer des Verfahrens vom Aufbringen des initialen Generatoreluats bis zur Bereitstellung des Radiopharmakons beträgt etwa 20 min.

[0064] Die Fördereinrichtungen 2 bis 10 und die mit ihnen verbundenen Leitungen können mit Unterdruck beaufschlagt werden, um die Lösungen durch die Leitungen zu transportieren.

[0065] Selbstverständlich ist der gesamte Ablauf der Vorrichtung vollautomatisiert und wird beispielsweise über eine Computerprogramm gesteuert.

[0066] Speziell für die Bildgebung neuroendokriner Tumore mit Markierungsreagenzien wie [^{68}Ga]DOTA-DPhe¹-Tyr³-Octreotid ([^{68}Ga]DOTATOC) und PET bzw. analogen Verbindungen mit veränderten Chelatoren oder veränderten Peptidaminosäuresequenzen hat sich

seit etwa dem Jahr 2000 eine hervorragende neue Anwendung der $^{68}\text{Ge}/\text{Ga}$ -Generatoreluate ergeben, die als Tumortargeting-Vektoren verwendet werden. Das Octapeptid *Octreotid* besitzt eine hohe Affinität zum sstr2-Subtyp von humanen Somatostatinrezeptor-exprimierenden Tumoren, und der konjugierte makrozyklische bifunktionelle Chelator DOTA bindet das trivalente $^{68}\text{Ga}^{3+}$ koordinativ mit hoher thermodynamischer und kinetischer Stabilität auch *in vivo*. Trotz der relativ kurzen Halbwertszeit des ^{68}Ga erlaubt dieser Typ der ^{68}Ga -markierten Verbindungen eine exzellente Visualisierung von Tumoren und kleinen Metastasen. Dieser Ansatz des Tumortargetings mit ^{68}Ga kann möglicherweise auf eine Vielzahl von anderen Tumoren ausgedehnt werden, wobei dann andere Peptide eingesetzt werden.

[0067] ^{68}Ga findet auch Anwendungen in der myocardialen Perfusionsdiagnostik in Form des [^{68}Ga]BAT-TECH-Komplexes als Perfusions-Tracer. Dies zeigt, dass grundsätzlich jede Art der ^{68}Ga -Markierung über Ligandstrukturen für die nuklearmedizinische Diagnostik insgesamt verwendbar sind bzw. in Zukunft sein werden.

[0068] Die "kit"-artige Synthese bietet ebenso einen weiteren Vorteil wie die Nutzung der PET unabhängig von einer in-house-Direktproduktion von etablierten Positronemittern wie beispielsweise ^{18}F .

[0069] Parallel dazu findet derzeit eine starke Verbesserung der molekularen Bildgebung durch die Kombination von PET und der Computer-Tomographie statt, was ebenfalls das Anwendungspotenzial ^{68}Ga -markierter Imaging-tracer vergrößert. Aus diesen Gründen wird die Verfügbarkeit von optimierten $^{68}\text{Ge}/\text{Ga}$ -Generatorsystemen mehr und mehr bedeutsam. Die effektive Produktion des ^{68}Ge nimmt unter radiochemischen und ökonomischen Aspekten zur Zeit eine Schlüsselstellung ein.

[0070] Eine interessante und potentiell bedeutende Anwendung des ^{68}Ga ohne Markierungsschemie liegt im Bereich der ^{68}Ga -gefüllten Angioplasty-Behälter für die Inhibierung der arteriellen Restenose nach koronarer Angioplastie. Diese Anwendung von höher-energetischen Positronemittern folgt den bekannten Anwendungen mit ^{188}Re und anderen medium- und hoch-energetischen β -Emittern. Da hier die flüssigen ^{68}Ga -Eluate eingesetzt werden, bieten minimale Volumina der $^{68}\text{Ge}/\text{Ga}$ -Generatoreluate optimale Voraussetzungen.

[0071] Die Vorrichtung ist auch dafür geeignet, Radiogallium-Lösungen aufzukonzentrieren und zu reinigen. Ebenso ist sie zum Reinigen, zur Volumenreduktion von Gallium-Radioisotopen und zur Markierung von Markierungsvorläufern mit dem ^{66}Ga - oder ^{67}Ga -Radioisotop geeignet.

[0072] Selbstverständlich ist die Vorrichtung genau so zum Markieren von Liganden oder von einem mit einem Liganden kovalent verknüpften Peptid oder Protein mit anderen Radionukliden als ^{68}Ga geeignet. Ein Beispiel hierfür ist ^{90}Y , bei dem eine Reinigung des Eluats von anderen Metallen vorgenommen werden muss.

Bezugszeichenliste

[0073]

- | | |
|----|---|
| 5 | 1 = $^{68}\text{Ge}/\text{Ga}$ Generator
2 = Fördereinrichtung |
| 10 | 3 =) Fördereinrichtungen
4 =)
5 =) (Pumpe,
6 =) Spritze,
7 =) Kolben) |
| 15 | 8 =) Fördereinrichtungen,
9 =) (Pumpe, Spritze
10 =) Kolben) |
| 20 | 11 = Kartusche
12 =) 3-Wege-
13 =) Ventile |
| 25 | 14 = Kationenaustauscher
15 = 3-Wege-Ventil
16 = Filter
17 = Produktgefäß
18 = Vorratsgefäß
19 = Abfallgefäß
20 = Synthese-Einrichtung
21 = Markierungsgefäß
22 = Heizung |
| 30 | 23 =)
24 =) Leitungen
25 =)
26 =) |
| 35 | 27 = Tisch |

Patentansprüche

1. Verfahren zur Gewinnung eines ^{68}Ga -Radionuklids aus einem $^{68}\text{Ge}/\text{Ga}$ -Generatoreluat, das ^{68}Ga in ionischer Form enthält, wobei das initiale $^{68}\text{Ge}/\text{Ga}$ -Generatoreluat direkt einem Austauscher zugeführt und ^{68}Ga auf dem Austauscher quantitativ adsorbiert, gleichzeitig chemisch und radiochemisch gereinigt wird und das ^{68}Ga -Radionuklid mit einem Markierungsvorläufer aus einem Ligand zu einem Radiopharmakon kombiniert wird, **dadurch gekennzeichnet, dass** als Austauscher ein Kationenaustauscher aus der Gruppe der stark sauren Kationenaustauscher Polystyrol/Divinylbenzen(DVB)-Harze, mit einem DVB-Anteil von 2 bis über 20 %, bezogen auf die vernetzten Polymere der Harze ausgewählt und die Matrix des Kationenaustauschers mit ^{68}Ga beladen wird.

2. Verfahren nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet, dass** das ^{68}Ga -Radionuklid mit einem Markierungsvorläufer aus einem mit einem Liganden kovalent verknüpften Peptid oder Protein zu einem Radiopharmakon kombiniert wird.
3. Verfahren nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet, dass** mehrere $^{68}\text{Ge}/\text{Ga}$ -Radionuklidgeneratoren gleichzeitig bzw. nacheinander eluiert werden und die gemeinsamen initialen Eluate auf den Kationenaustauscher überführt werden.
4. Verfahren nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet, dass** initial eluiertes ^{68}Ge nicht adsorbiert wird, eine chemische Reinigung des ^{68}Ga auf dem Kationenaustauscher erfolgt, bei der die radiochemische ^{68}Ge -Kontamination bis auf einen Wert kleiner 10^{-8} Prozent verringert ist.
5. Verfahren nach Anspruch 3, **dadurch gekennzeichnet, dass** $^{68}\text{Ge}/\text{Ga}$ -Generatoren auch dann noch betreibbar sind, wenn deren initiales ^{68}Ga -Eluat bereits 50 oder mehr mCi ^{68}Ge enthält.
6. Verfahren nach Anspruch 4, **dadurch gekennzeichnet, dass** mit sauren Lösungen des Typs HCl/Aceton oder HCl/Ethanol oder analoger Systeme so gereinigt wird, dass chemische Verunreinigungen wie Fe(III) und Zn(II) von dem Kationenaustauscher eluiert werden.
7. Verfahren nach Anspruch 4, **dadurch gekennzeichnet, dass** während der Elutionsprozesse von ^{68}Ga eine weitgehende Abtrennung von initial eluiertem Ti(IV) erfolgt.
8. Verfahren nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet, dass** das gereinigte und Volumenreduzierte ^{68}Ga -Radionuklid direkt in ein Markierungsgefäß eluiert wird, in dem der Markierungsvorläufer und reines Wasser oder Puffersysteme eingebracht sind.
9. Verfahren nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet, dass** das gereinigte und Volumenreduzierte ^{68}Ga -Radionuklid direkt in ein Gefäß eluiert wird, aus dem Befüllungen von Ballons erfolgen können.
10. Verfahren nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet, dass** der Markierungsvorläufer einen Liganden aus der Gruppe der Chelatbildner mit geeigneter thermodynamischer und kinetischer Stabilität für die Ausbildung der entsprechenden Ga-Ligand-Komplexe DTPA, DOTA-, NOTA, DFO u.v.a.m. sowie deren Derivate enthält.
11. Verfahren nach Anspruch 10, **dadurch gekennzeichnet, dass** die Ga-Ligand-Komplexe aus der Gruppe DTPA, DOTA-, NOTA, DFO u.v.a.m. sowie deren Derivate ausgewählt werden.
12. Verfahren nach Anspruch 8, **dadurch gekennzeichnet, dass** der Markierungsvorläufer aus einem Ligand oder einem mit einem Liganden kovalent verknüpften Peptid oder Protein oder anderen Verbindungen in einer Menge von etwa 1 bis 100 nmol, insbesondere von 7 bis 14 nmol, in das Markierungsgefäß eingebracht wird.
13. Verfahren nach den Ansprüchen 8 bis 10, **dadurch gekennzeichnet, dass** die Bindung des ^{68}Ga am Markierungsvorläufer mehr als 75 %, bezogen auf die zerfallkorrigierte Aktivität des initialen $^{68}\text{Ge}/\text{Ga}$ -Generatoreluats, beträgt.
14. Verfahren nach Anspruch 8, **dadurch gekennzeichnet, dass** das Radiopharmakon aus dem Markierungsgefäß auf eine Kartusche transferiert wird, auf der das Radiopharmakon fixiert wird und dass freies ^{68}Ga und/oder weitere ^{68}Ga -Species auf der Kartusche eluiert werden.
15. Verfahren nach Anspruch 14, **dadurch gekennzeichnet, dass** die Kartusche mit einer Flüssigkeit, insbesondere mit Wasser oder analogen Systemen gewaschen und von freiem ^{68}Ga und/oder weiteren ^{68}Ga -Species gereinigt wird.
16. Verfahren nach Anspruch 14, **dadurch gekennzeichnet, dass** das Radiopharmakon mit weniger als 0,5 ml Ethanol oder analogen Systemen eluiert wird.
17. Verfahren nach Anspruch 14, **dadurch gekennzeichnet, dass** das Radiopharmakon von der Kartusche in ein leeres Gefäß für weitere individuelle Verarbeitungen oder in ein Gefäß mit einem entsprechenden Volumen isotonischer Kochsalzlösung eluiert, aus diesem steril filtriert und zur Anwendung bereit gestellt wird.
18. Verfahren nach Anspruch 8, **dadurch gekennzeichnet, dass** der pH-Wert der Lösungen zur Synthese des Radiopharmakon im Markierungsgefäß auf einen Wert von 2,0 bis 5,0, insbesondere 2,3 eingestellt wird, und dabei entweder nur Wasser oder auch Puffersysteme oder HEPES-Lösungen u. ä. verwendet werden.
19. Vorrichtung zum Isolieren eines chemisch und radiochemisch gereinigten ^{68}Ga -Radionuklids aus einem $^{68}\text{Ge}/\text{Ga}$ -Generatoreluat, enthaltend eine über eine Leitung mit einem $^{68}\text{Ge}/\text{Ga}$ -Generator (1) verbundene Fördereinrichtung (2), eine Synthese-Einrichtung (20), in die eine Leitung (23) von dem

- Ausgang des Austauschers (14) führt und in der das ^{68}Ga -Radionuklid zu einem Radiopharmakon umgesetzt wird, ein 3-Wege-Ventil (13), das über eine Leitung (24) mit der Synthese-Einrichtung (20) verbunden ist und aus der Synthese-Einrichtung (20) herausführt, ein Vorratsgefäß (18) und ein Produktgefäß (17), **dadurch gekennzeichnet, dass** der Austauscher ein Kationenaustauscher (14) ist und mit einer Anzahl von Fördereinrichtungen (3, 4, 5, 6, 7) zur Reinigung der auf dem Kationenaustauscher (14) adsorbierten ^{68}Ga -Fraktion verbunden ist, in der Synthese-Einrichtung (20) ein Markierungsvorläufer mit einem ^{68}Ga -, ^{66}Ga - oder ^{67}Ga -Radionuklid markiert und zu einem Radiopharmakon umgesetzt wird, und dass zur Reinigung des Radiopharmakons eine Kartusche (11), an deren Eingang Fördereinrichtungen (8, 9, 10) über Leitungen angeschlossen sind und deren Ausgang über das 3-Wege-Ventil (13) mit der Leitung (24) verbunden ist, die aus der Synthese-Einrichtung (20) herausführt.
20. Vorrichtung nach Anspruch 19, **dadurch gekennzeichnet, dass** die Fördereinrichtungen (2 bis 10) bidirektional wirkende Kolben, Spritzen oder peristaltische Pumpen sind.
21. Vorrichtung nach Anspruch 19, **dadurch gekennzeichnet, dass** durch die Fördereinrichtungen (2 bis 10) der Transport mittels Unterdruck erfolgt.
22. Vorrichtung nach Anspruch 19, **dadurch gekennzeichnet, dass** die Synthese-Einrichtung (20) ein Markierungsgefäß (21) enthält, in das die Leitung (23) hineinragt, die an ein 3-Wege-Ventil (15) angeschlossen ist, das mit dem Ausgang des Kationenaustauschers (14) und einer Leitung zu einem Abfallgefäß (19) verbunden ist.
23. Vorrichtung nach Anspruch 19, **dadurch gekennzeichnet, dass** von dem 3-Wege Ventil (13) eine Leitung (25) in das Vorratsgefäß (18) führt.
24. Vorrichtung nach Anspruch 19, **dadurch gekennzeichnet, dass** eine Leitung (26) das Vorratsgefäß (18) über ein Filter (16) mit dem Produktgefäß (17) verbindet.
25. Vorrichtung nach Anspruch 19, **dadurch gekennzeichnet, dass** die Ausgänge der Fördereinrichtungen (3, 4, 5, 6, 7) in eine gemeinsame Leitung münden, die an ein 3-Wege-Ventil (12) angeschlossen ist, das sowohl mit dem $^{68}\text{Ge}/\text{Ga}$ -Generator (1) als auch mit dem Kationenaustauscher (14) verbunden ist.
26. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 19 bis 25, **dadurch gekennzeichnet, dass** der gesamte Ablauf automatisiert ist.
27. Vorrichtung nach Anspruch 19, **dadurch gekennzeichnet, dass** die Matrix des Kationenaustauschers (14) aus der Gruppe der Polystyrol/Divinylbenzen (DVB)-Harze ausgewählt ist.
28. Verwendung der Vorrichtung nach Anspruch 19 zum Aufkonzentrieren und Reinigen von Radiogallium-Lösungen.
29. Verwendung der Vorrichtung nach Anspruch 19 zum Reinigen, zur Volumenreduktion von Gallium-Radioisotopen und Markierung von Markierungsvorläufern mit dem ^{66}Ga - oder ^{67}Ga -Radioisotop.
- ### Claims
- Method for extracting a ^{68}Ga radionuclide from a $^{68}\text{Ge}/\text{Ga}$ generator eluate which contains ^{68}Ga in ionic form, whereby the initial $^{68}\text{Ge}/\text{Ga}$ generator eluate is fed directly into an exchanger and ^{68}Ga is adsorbed quantitatively on the exchanger, and is simultaneously chemically and radiochemically purified and the ^{68}Ga radionuclide is combined with a labelling precursor from a ligand into a radiopharmaceutical, **characterized in that**, as an exchanger, a cation exchanger from the group of highly acidic cation exchangers polystyrene/divinylbenzene (DVB) resins, with a DVB concentration from 2 to over 20 % in reference to the cross-linked polymers of the resins, is selected, and the matrix of the cation exchanger is loaded with ^{68}Ga .
 - Method according to claim 1, **characterized in that** the ^{68}Ga radionuclide is combined with a labelling precursor from a peptide or protein cross-linked in a covalent manner with a ligand into a radiopharmaceutical.
 - Method according to claim 1, **characterized in that** several $^{68}\text{Ge}/\text{Ga}$ radionuclide generators are simultaneously or sequentially eluted and the common initial eluates are transferred to the cation exchanger.
 - Method according to claim 1, **characterized in that** the initially eluted ^{68}Ge is not adsorbed, a chemical purification of the ^{68}Ga takes place on the cation exchanger during which the radiochemical ^{68}Ge contamination is reduced to a value smaller 10^{-8} percent.
 - Method according to claim 3, **characterized in that** $^{68}\text{Ge}/\text{Ga}$ generators remain in operating condition if their initial ^{68}Ga -eluate already contains 50 or more mCi ^{68}Ge .
 - Method according to claim 4, **characterized in that** with acidic solutions of the type HCl/acetone or HCl/

ethanol or analogous systems the purification is such that chemical contaminations such as Fe(III) and Zn(II) are eluted from the cation exchanger.

7. Method according to claim 4, **characterized in that** during the elution processes of ^{68}Ga a substantial separation of initially eluted Ti(IV) occurs. 5
8. Method according to claim 1, **characterized in that** the purified and volume-reduced ^{68}Ga radionuclide is directly eluted into a labelling vessel in which the labelling precursors and pure water or buffer systems have been introduced. 10
9. Method according to claim 1, **characterized in that** the purified and volume-reduced ^{68}Ga radionuclide is directly eluted into a vessel from which the filling of balloons can occur. 15
10. Method according to claim 1, **characterized in that** the labelling precursor contains a ligand from the group of chelators with suitable thermodynamic and kinetic stability for the formation of the corresponding Ga ligand complexes DTPA, DOTA-, NOTA, DFO and many more others as well as their derivatives. 20 25
11. Method according to claim 10, **characterized in that** the Ga ligand complexes from the group DTPA, DOTA-, NOTA, DFO and many more others as well as their derivatives are selected. 30
12. Method according to claim 8, **characterized in that** the labelling precursor comprises a ligand or a peptide or protein covalently cross-linked with a ligand or other compounds in a quantity of roughly 1 to 100nmol, especially from 7 to 14 nmol, is introduced into the labelling vessel. 35
13. Method according to claims 8 to 10, **characterized in that** the bonding of the ^{68}Ga to the labelling precursor amounts to more than 75% in relation to the decay-corrected activity of the initial $^{68}\text{Ge}/\text{Ga}$ generator eluate. 40
14. Method according to claim 8, **characterized in that** the radiopharmaceutical from the labelling vessel is transferred to a cartridge onto which the radiopharmaceutical is fixed and the free ^{68}Ga and/or other ^{68}Ga species is eluted on the cartridge. 45 50
15. Method according to claim 14, **characterized in that** the cartridge is washed with a liquid, in particular with water or analogous systems and is purified of free ^{68}Ga and/or other ^{68}Ga species. 55
16. Method according to claim 14, **characterized in that** the radiopharmaceutical is eluted with less than 0.5 ml ethanol or analogous systems.

17. Method according to claim 14, that the radiopharmaceutical from the cartridge, eluted in an empty vessel for subsequent individual processes or in a vessel with a corresponding volume of isotonic physiological sodium chloride solution, is sterile filtered out of this and made available for use.

18. Method according to claim 8, **characterized in that** the pH value of the solutions for synthesizing the radiopharmaceutical in the labelling vessel is set to a value of 2.0 to 5.0, in particular to 2.3, and that at the same time either only water or also buffer systems or HEPES solutions, among others, are used.

19. Device for isolating a chemically and radiochemically purified ^{68}Ga radionuclide from a $^{68}\text{Ge}/\text{Ga}$ generator eluate, comprising a conveyance apparatus (2) connected by a conduit to a $^{68}\text{Ge}/\text{Ga}$ generator (1), a synthesis apparatus (20), into which a conduit (23) leads from the outlet of the exchanger (14) and in which the ^{68}Ga radionuclide is reacted into a radiopharmaceutical, a 3-way valve (13), that is connected by a conduit (24) to the synthesis apparatus (20) and leads out of the synthesis apparatus (20), a reservoir (18) and a product vessel (17), **characterized in that** the exchanger is a cation exchanger (14) and is connected to a number of conveyance facilities (3, 4, 5, 6, 7) for the purification of the ^{68}Ga fraction adsorbed on the cation exchanger (14), in the synthesis apparatus (20) a labelling precursor is labelled with a ^{68}Ga , ^{66}Ga , or ^{67}Ga radionuclide and is reacted into a radiopharmaceutical and that for the purification of the radiopharmaceutical a cartridge (11), at whose inlet conveyance facilities (8, 9, 10) are connected by means of conduits and whose outlet is connected via the 3-way valve (13) to the conduit (24) which leads out of the synthesis apparatus (20).

20. Device according to claim 19, **characterized in that** the conveyance facilities (2 to 10) are bidirectional acting pistons, syringes or peristaltic pumps.

21. Device according to claim 19, **characterized in that** by means of the conveyance facilities (2 to 19) the transport occurs by means of underpressure.

22. Device according to claim 19, **characterized in that** the synthesis apparatus (20) contains a labelling vessel (21) into which the conduit (23) penetrates which is connected to a 3-way valve (15) which is connected to the outlet of the cation exchanger (14) and a conduit to a waste vessel (19).

23. Device according to claim 19, **characterized in that** a conduit (25) leads from the 3-way valve (13) into the reservoir (18).

24. Device according to claim 19, **characterized in that**

a conduit (26) connects the reservoir (18) via a filter (16) to the product vessel (17).

25. Device according to claim 19, **characterized in that** the outlets of the conveyance facilities (3, 4, 5, 6, 7) open into a common conduit which is connected to a 3-way valve (12) which is connected both to the $^{68}\text{Ge}/\text{Ga}$ generator (1) and to the cation exchanger (14).
26. Device according to one of the claims 19 to 25, **characterized in that** the overall process is automated.
27. Device according to claim 19, **characterized in that** the matrix of the cation exchanger (14) is selected from the group of polystyrene/divinylbenzene (DVB) resins.
28. Use of the device according to claim 19 for the concentration and purification of gallium isotope solutions.
29. Use of the device according to claim 19 for the purification, the volume reduction of gallium radioisotopes and labelling of labelling precursors with the ^{66}Ga or ^{67}Ga radioisotope.

Revendications

1. Procédé pour obtenir un radionucléide ^{68}Ga à partir d'un éluat générateur de $^{68}\text{Ge}/\text{Ga}$, qui contient le radionucléide ^{68}Ga sous forme ionique, dans lequel l'éluat initial générateur de $^{68}\text{Ge}/\text{Ga}$ est acheminé directement à un échangeur et le ^{68}Ga est adsorbé quantitativement sur l'échangeur et, en même temps, chimiquement et radiochimiquement purifié et le radionucléide ^{68}Ga est combiné avec un précurseur de marquage constitué d'un ligand pour donner un produit radiopharmaceutique, **caractérisé en ce que** l'on choisit, comme échangeur, un échangeur cationique choisi dans le groupe des échangeurs cationiques fortement acides, tels que des résines de polystyrène/divinylbenzène (DVB), avec une fraction de DVB de 2 à plus de 20 %, par rapport aux polymères réticulés des résines, et la matrice de l'échangeur cationique est chargé de ^{68}Ga .
2. Procédé selon la revendication 1, **caractérisé en ce que** le radionucléide ^{68}Ga est combiné avec un précurseur de marquage constitué d'un peptide ou d'une protéine lié(e) par covalence à un ligand pour donner un produit radiopharmaceutique.
3. Procédé selon la revendication 1, **caractérisé en ce que** plusieurs générateurs de radionucléides $^{68}\text{Ge}/\text{Ga}$ sont élués simultanément ou consécutivement et les éluats initiaux communs sont transférés

sur l'échangeur cationique.

4. Procédé selon la revendication 1, **caractérisé en ce que** le ^{68}Ge initialement élué n'est pas adsorbé et une purification chimique du ^{68}Ga a lieu sur l'échangeur cationique, au cours de laquelle la contamination de ^{68}Ge radiochimique est réduite jusqu'à une valeur inférieure à 10^{-8} pour cent.
5. Procédé selon la revendication 3, **caractérisé en ce que** des générateurs de $^{68}\text{Ge}/\text{Ga}$ peuvent encore opérer si leur éluat de ^{68}Ga initial contient déjà 50 mCi ou plus de ^{68}Ge .
6. Procédé selon la revendication 4, **caractérisé en ce que** l'on procède à une purification avec des solutions acides du type HCl/acétone ou HCl/éthanol ou des systèmes analogues de manière à éluer des impuretés chimiques, telles que Fe(III) et Zn(II), de l'échangeur cationique.
7. Procédé selon la revendication 4, **caractérisé en ce qu'il** se produit une ample séparation du Ti(IV) initialement élué au cours des processus d'élution de ^{68}Ga .
8. Procédé selon la revendication 1, **caractérisé en ce que** le radionucléide ^{68}Ga purifié et réduit en volume est élué directement dans un récipient de marquage, dans lequel sont introduits le précurseur de marquage et de l'eau pure ou des systèmes tampons.
9. Procédé selon la revendication 1, **caractérisé en ce que** le radionucléide ^{68}Ga purifié et réduit en volume est élué directement dans un récipient, à partir duquel peuvent se faire des remplissages de ballons.
10. Procédé selon la revendication 1, **caractérisé en ce que** le précurseur de marquage contient un ligand choisi dans le groupe des chélatants de stabilité thermodynamique et cinétique appropriée pour la formation des complexes correspondants de type Ga-ligand, tels que DTPA, DOTA, NOTA, DFO, etc., ainsi que de leurs dérivés.
11. Procédé selon la revendication 10, **caractérisé en ce que** l'on choisit les complexes de Ga-ligand dans le groupe constitué du DTPA, du DOTA, du NOTA, du DFO, etc., ainsi que de leurs dérivés.
12. Procédé selon la revendication 8, **caractérisé en ce que** le précurseur de marquage constitué d'un ligand ou d'un peptide ou d'une protéine lié(e) par covalence à un ligand ou d'autres composés est introduit dans le récipient de marquage en quantité d'environ 1 à 100 nmoles, en particulier de 7 à 14

nmoles.

13. Procédé selon les revendications 8 à 10, **caractérisé en ce que** la liaison du ^{68}Ga sur le précurseur de marquage est supérieure à 75 %, par rapport à l'activité - corrigée au plan de composition - de l'éluat initial générateur de $^{68}\text{Ge}/\text{Ga}$. 5
14. Procédé selon la revendication 8, **caractérisé en ce que** le produit radiopharmaceutique est transféré du récipient de marquage à une cartouche, sur laquelle est fixé le produit radiopharmaceutique, et **en ce que** le ^{68}Ga libre et/ou d'autres espèces de ^{68}Ga est ou sont élué(s) sur la cartouche. 10
15. Procédé selon la revendication 14, **caractérisé en ce que** la cartouche est lavée avec un liquide, en particulier de l'eau ou des systèmes analogues, et purifiée du ^{68}Ga libre et/ou d'autres espèces de ^{68}Ga . 15
16. Procédé selon la revendication 14, **caractérisé en ce que** le produit radiopharmaceutique est élué avec moins de 0,5 ml d'éthanol ou de systèmes analogues. 20
17. Procédé selon la revendication 14, **caractérisé en ce que** le produit radiopharmaceutique est élué de la cartouche dans un récipient vide pour d'autres traitements individuels ou dans un récipient avec un volume correspondant de solution isotonique de sel de cuisine, à partir duquel il subit une filtration stérile et **en ce qu'il** est mis à la disposition pour application. 25
18. Procédé selon la revendication 8, **caractérisé en ce que** l'on ajuste la valeur de pH des solutions destinées à la synthèse du produit radiopharmaceutique dans le récipient de marquage à une valeur de 2,0 à 5,0, en particulier de 2,3, et l'on n'utilise que de l'eau ou bien des systèmes tampons ou des solutions HEPES et similaires. 30
19. Dispositif pour isoler un radionucléide ^{68}Ga chimiquement et radiochimiquement purifié d'un éluat générateur de $^{68}\text{Ge}/\text{Ga}$, contenant un dispositif de transport (2) raccordé par une conduite à un générateur de $^{68}\text{Ge}/\text{Ga}$ (1), un dispositif de synthèse (20), auquel mène une conduite (23) depuis la sortie de l'échangeur (14) et dans lequel le radionucléide ^{68}Ga est transformé en produit radiopharmaceutique, une soupape à 3 voies (13), qui est raccordée au dispositif de synthèse (20) par une conduite (24) et qui ressort du dispositif de synthèse (20), un récipient de réserve (18) et un récipient de produit (17), **caractérisé en ce que** l'échangeur est un échangeur cationique (14) et est raccordé à un certain nombre de dispositifs de transport (3, 4, 5, 6, 7) pour purifier la fraction de ^{68}Ga adsorbée sur l'échangeur 35
- cationique (14), **en ce que** un précurseur de marquage est marqué par un radionucléide ^{68}Ga , ^{66}Ga ou ^{67}Ga dans le dispositif de synthèse (20) et transformé en produit radiopharmaceutique, et **en ce qu'il** y a une cartouche (11) pour la purification du produit radiopharmaceutique, à l'entrée de laquelle des dispositifs de transport (8, 9, 10) sont raccordés par des conduites et la sortie de laquelle est raccordée, via la soupape à 3 voies (13), à la conduite (24) qui ressort du dispositif de synthèse (20). 40
20. Dispositif selon la revendication 19, **caractérisé en ce que** les dispositifs de transport (2 à 10) sont des pistons, des injecteurs ou des pompes péristaltiques à effet bidirectionnel. 45
21. Dispositif selon la revendication 19, **caractérisé en ce que** le transport se fait par les dispositifs de transport (2 à 10) au moyen d'une dépression. 50
22. Dispositif selon la revendication 19, **caractérisé en ce que** le dispositif de synthèse (20) contient un récipient de marquage (21), dans lequel avance la conduite (23), qui est raccordée à une soupape à 3 voies (15), elle-même raccordée à la sortie de l'échangeur cationique (14) et à une conduite pour parvenir à un récipient de déchets (19). 55
23. Dispositif selon la revendication 19, **caractérisé en ce qu'une** conduite (25) mène depuis la soupape à 3 voies (13) au récipient de réserve (18). 60
24. Dispositif selon la revendication 19, **caractérisé en ce qu'une** conduite (26) raccorde le récipient de réserve (18) au récipient de produit (17) par le biais d'un filtre (16). 65
25. Dispositif selon la revendication 19, **caractérisé en ce que** les sorties des dispositifs de transport (3, 4, 5, 6, 7) débouchent dans une conduite commune, qui est raccordée à une soupape à 3 voies (12), qui est raccordée tant au générateur de $^{68}\text{Ge}/\text{Ga}$ (1) qu'à l'échangeur cationique (14). 70
26. Dispositif selon l'une quelconque des revendications 19 à 25, **caractérisé en ce que** l'ensemble du déroulement est automatisé. 75
27. Dispositif selon la revendication 19, **caractérisé en ce que** la matrice de l'échangeur cationique (14) est choisie dans le groupe des résines de polystyrène/divinylbenzène (DVB). 80
28. Utilisation du dispositif selon la revendication 19 pour concentrer et purifier des solutions de radiogallium. 85
29. Utilisation du dispositif selon la revendication 19 pour purifier, réduire en volume des radio-isotopes de gal-

lithium et marquer des précurseurs de marquage avec le radio-isotope ^{66}Ga ou ^{67}Ga .

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

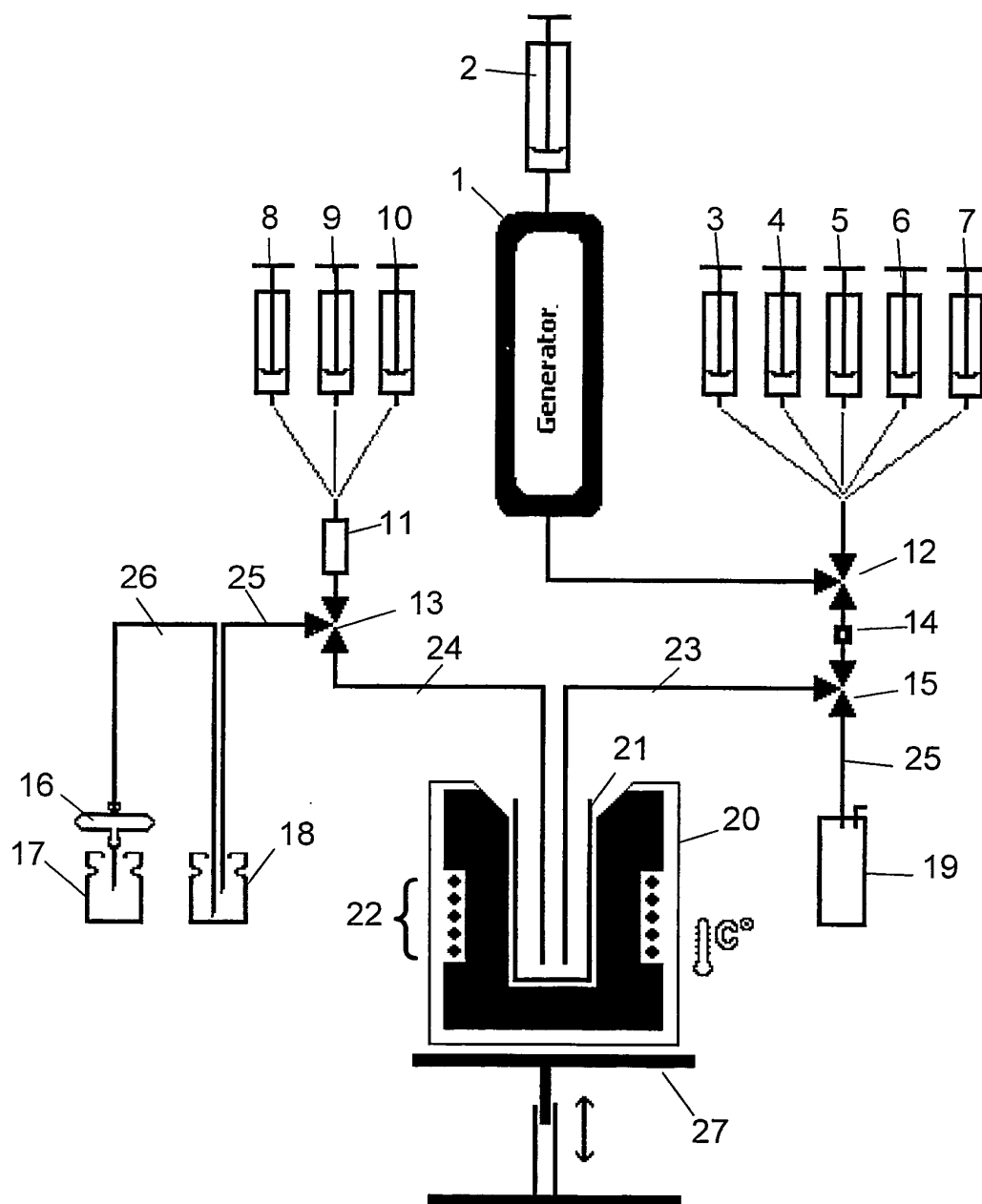
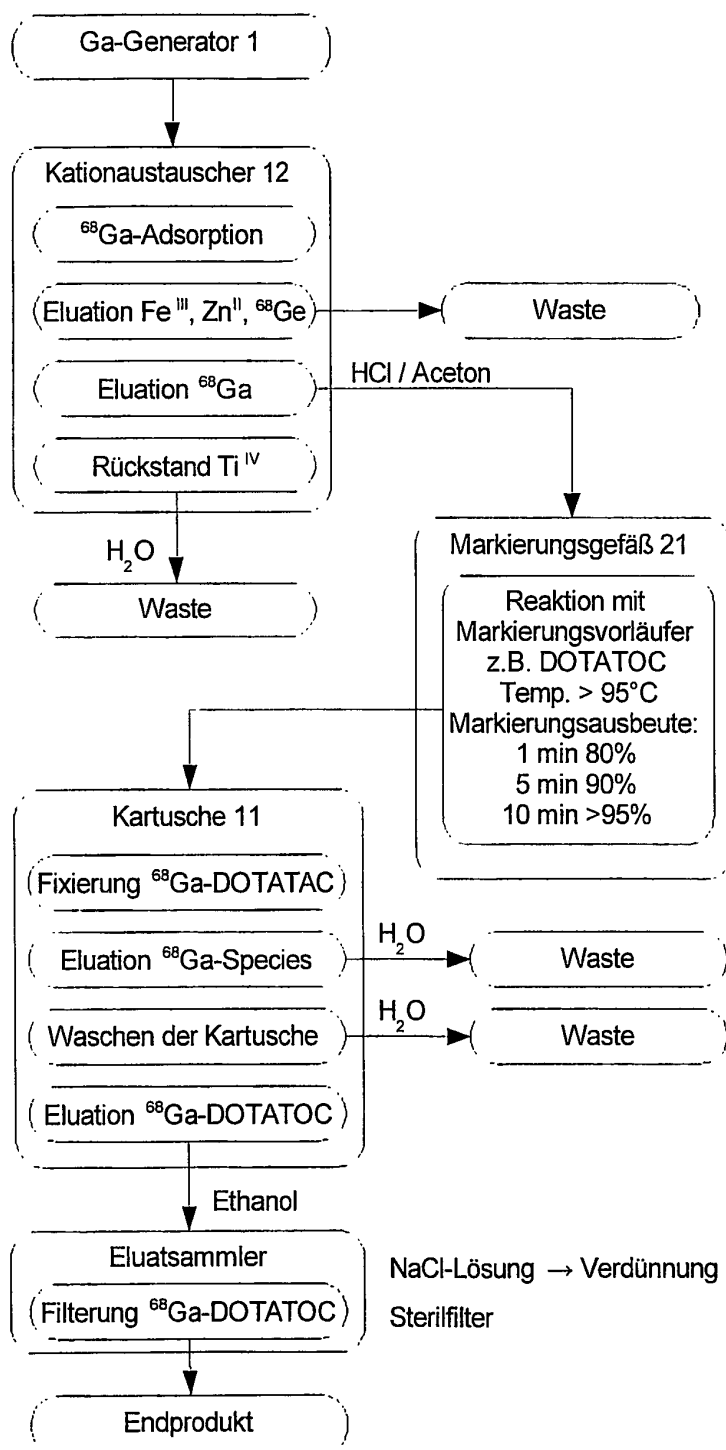


FIG. 1



IN DER BESCHREIBUNG AUFGEFÜHRTE DOKUMENTE

Diese Liste der vom Anmelder aufgeführten Dokumente wurde ausschließlich zur Information des Lesers aufgenommen und ist nicht Bestandteil des europäischen Patentdokumentes. Sie wurde mit größter Sorgfalt zusammengestellt; das EPA übernimmt jedoch keinerlei Haftung für etwaige Fehler oder Auslassungen.

In der Beschreibung aufgeführte Patentdokumente

- WO 9949935 A [0027]

In der Beschreibung aufgeführte Nicht-Patentliteratur

- **Nakayama et al.** *Applied Radiation and Isotopes*, 2003, vol. 58, 9-14 [0027]