

⁶⁸Ga-Markierung von H₅EPTPAC₁₆

E. Eppard¹, P.J. Riß², F. Rösch¹, C.F.G.C. Geraldes³

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

²The Wolfson Brain Imaging Centre, University of Cambridge, Addenbrooke's Hospital, Cambridge, United Kingdom;

³Departamento de Bioquímica, Universidade de Coimbra, Coimbra, República Portuguesa

Einleitung: Das von S. Torres et al. beschriebene [Gd(EPTPAC₁₆)(H₂O)]²⁻ ist ein sehr potentes MRT-Kontrastmittel.^{1,2} Es ist in der Lage Mizellen auszubilden und zeigt in der Leber einen beständigen positiven Kontrast-Effekt in T1-gewichteten Bildern. Außer in der Leber reichert sich Gd(EPTPAC₁₆)(H₂O)]²⁻ auch in der Lunge mit langer Retentionszeit an. Auf diesem Anreicherungseffekt beruht die Anwendung von ^{99m}Tc-MAA, einem SPECT-Tracer in der Lungenperfusiondiagnostik. Für die MRT hat dieser Effekt keine Bedeutung da aufgrund der Knappheit an Protonen in der Lunge kein Kontrast-Effekt auftritt. Über das Ersetzen des Gadoliniums im [Gd(EPTPAC₁₆)(H₂O)]²⁻ durch ⁶⁸Ga könnte die Anreicherung der Mizellen in der Lunge mittels PET dargestellt und zur Untersuchung der Lungenperfusion herangezogen werden, um so die bessere Auflösung der PET im Vergleich zur SPECT mittels ^{99m}Tc-markierten Partikeln (z.B. ^{99m}Tc-MAA) zugänglich zu machen.

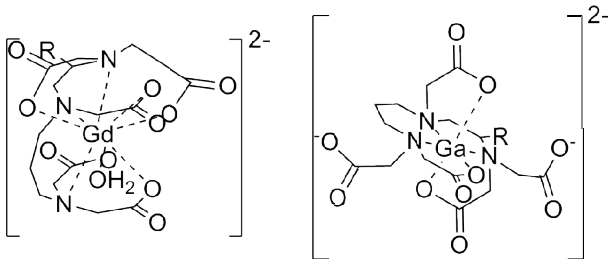


Abbildung 1. Das Kontrastmittel [Gd(EPTPAC₁₆)(H₂O)]²⁻ und der entsprechende ⁶⁸Ga(EPTPAC₁₆)-Komplex; R = C₁₇H₃₃O₂.

Experimentelles: In der Radiomarkierung des H₅EPTPAC₁₆ wurde das generatorproduzierte und gereinigte ⁶⁸Ga verwendet.³ Für die Bestimmung der Reaktionskinetiken der Komplexbildung wurde ein Aliquot der Stammlösung von 1 mg H₅EPTPAC₁₆ in 1 mL Wasser zu 500 µL Wasser bei pH 4 gegeben. Durch Zugabe von max. 400 µL der Elutionslösung wurde die Reaktion gestartet.

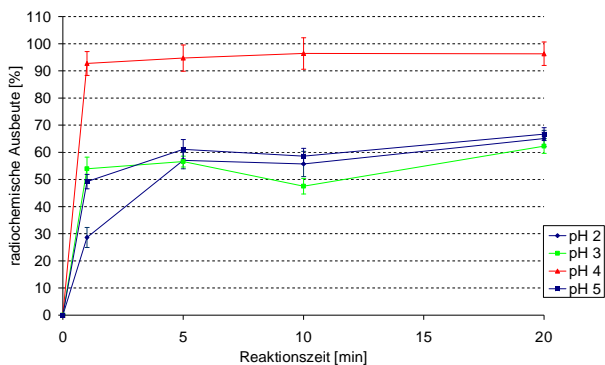


Abbildung 2. Kinetik der pH-Abhängigkeit der Komplexbildung (60 nmol, 40 °C)

Zu entsprechenden Zeitpunkten (0–20 min) wurde je ein Aliquot entnommen und auf 20 µL 1 M Na₃Citrat-Lösung gegeben und mittels Radio-DC analysiert. Zur Evaluierung der Komplexstabilität des ⁶⁸Ga(EPTPAC₁₆) wurden Challenge-Experimente gegen unterschiedliche andere Chelatoren unter physiologischen Bedingungen (pH 7,4, 37 °C) durchgeführt. Dazu wurden Aliquote der Markierungslösung zu PBS-Lösungen von NOTA, EDTA, EuCl₃, Apo-Transferrin und Gd(NO₃)₃ gegeben. Über eine Zeit von 15 - 120 min wurden Aliquote der inkubierten Lösungen entnommen und die Änderung der radiochemischen Ausbeute per Radio-DC bestimmt.

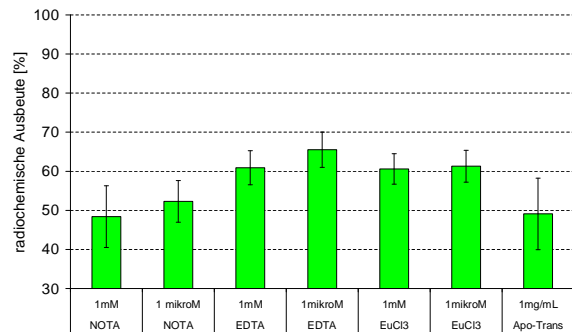


Abbildung 3. Vergleich der Abnahme der radiochemischen Ausbeute bei Zugabe von NOTA, EDTA, EuCl₃ und apo-Transferrin nach 180 min.

Ergebnisse: Die Markierung von H₅EPTPAC₁₆ mit ⁶⁸Ga zu einem ⁶⁸Ga(EPTPAC₁₆)-Komplex konnte erfolgreich durchgeführt werden. Unter optimalen Bedingungen (60 nmol Ligand, pH 4, 40 °C) konnte eine radiochemische Ausbeute von bis zu 96% in ≤ 5 min erzielt werden. Des Weiteren konnte gezeigt werden, dass der Galliumkomplex nicht gegen Transchelatierung und Transmetallierung stabil ist und nicht durch eine Trägerung stabilisiert werden kann ohne die Markierungsausbeute nachhaltig zu vermindern. Zur Stabilisierung soll der offenkettige Chelator durch einen Ring (NOTA) ersetzt werden. Anschließend erfolgt die Charakterisierung und Evaluierung des neuen Komplexbildners in Hinblick auf seine Fähigkeit zur Mizellenbildung.

Literatur

- [1] Torres S. et al. NMR in Biomedicine, 21, 322-336, 2008
- [2] Torres S. et al. European Journal of Chemistry, 12, 940-948, 2006
- [3] Zhernosekov K. et al. Journal of Labelled Compounds and Radiopharmaceuticals, 48, 188, 2005

Acknowledgement

Diese Arbeit wurde gefördert von der Dr. Georg Scheuing Stiftung