



Le gallium 68

Aspects pratiques et radiomarquage

Propriétés du ^{68}Ga

CLASSIFICATION PERIODIQUE DES ELEMENTS

Période	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	IX	X	XI	XII	XIII	XIV	XV	XVI	XVII	XVIII						
1 couche K	1 H Hydrogène 1,0 G																	2 He Hélium 4,0 G						
2 couche L	3 Li Lithium 7, 6,9	4 Be Béryllium 9, 9,0																	5 B Bore 11, 10,8	6 C Carbone 12, 12,0	7 N Azote 14, 14,0	8 O Oxygène 16, 16,0	9 F Fluor 19, 19,0	10 Ne Néon 20, 20,2 G
3 couche M	11 Na Sodium 23, 23,0	12 Mg Magnésium 24, 24,3																	13 Al Aluminium 27, 27,0	14 Si Silicium 28, 28,1	15 P Phosphore 31, 31,0	16 S Soufre 32, 32,1	17 Cl Chlore 35, 35,5	18 Ar Argon 40, 39,9 G
4 couche N	19 K Potassium 39, 39,1	20 Ca Calcium 40, 40,1	21 Sc Scandium 45, 45,0	22 Ti Titane 48, 47,9	23 V Vanadium 51, 50,9	24 Cr Chrome 52, 52,0	25 Mn Manganèse 55, 54,9	26 Fe Fer 56, 55,8	27 Co Cobalt 59, 58,9	28 Ni Nickel 58, 58,7	29 Cu Cuivre 63, 63,5	30 Zn Zinc 64, 65	31 Ga Gallium 69, 69,7	32 Ge Germanium 74, 72,6	33 As Arsenic 75, 74,9	34 Se Sélénium 80, 79,0	35 Br Brome 79, 79,9	36 Kr Krypton 84, 83,8 G						
5 couche O	37 Rb Rubidium 85, 85,5	38 Sr Strontium 88, 87,6	39 Y Yttrium 89, 88,9	40 Zr Zirconium 90, 91,2	41 Nb Niobium 93, 92,9	42 Mo Molybdène 98, 95,9	43 Tc Technétium 98, 99,0	44 Ru Ruthénium 102, 101,1	45 Rh Rhodium 103, 102,9	46 Pd Palladium 106, 106,4	47 Ag Argent 107, 107,9	48 Cd Cadmium 114, 112,4	49 In Indium 114, 112,4	50 Sn Étain 120, 118,7	51 Sb Antimoine 121, 121,8	52 Te Tellure 128, 127,6	53 I Iode 127, 126,9	54 Xe Xénon 129, 131,3 G						
6 couche P	55 Cs Césium 133, 132,9	56 Ba Baryum 138, 137,3	57 La Lanthane 139, 138,9	58 Ce Cérium 140, 140,1	59 Pr Praséodyme 141, 140,9	60 Nd Néodyme 144, 144,2	61 Pm Prométhium 143, 145,0	62 Sm Samarium 152, 150,4	63 Eu Europium 153, 152,0	64 Gd Gadolinium 158, 157,3	65 Tb Terbium 159, 158,9	66 Dy Dysprosium 162, 162,5	67 Ho Holmium 165, 164,9	68 Er Erbium 166, 167,3	69 Tm Thulium 169, 168,9	70 Yb Ytterbium 174, 173,0	71 Lu Lutécium 175, 175,0							
7 couche Q	87 Fr Francium 223, 223,0	88 Ra Radium 226, 226,0	89 Ac Actinium 227, 227,0	90 Th Thorium 232, 232,0	91 Pa Protactinium 231, 231,0	92 U Uranium 238, 238,0	93 Np Neptunium 237, 237,0	94 Pu Plutonium 239, 242,0	95 Am Américium 243, 243,0	96 Cm Curium 247, 247,0	97 Bk Berkélium 247, 247,0	98 Cf Californium 251, 251,0	99 Es Einsteinium 254, 254,0	100 Fm Fermium 257, 253,0	101 Md Mendélévium 258, 256,0	102 No Nobélium 259, 254,0	103 Lw Lawrencium 260, 257,0							

Légende

- nombre de masse de l'isotope le plus abondant = nombre de nucléons
- numéro atomique = nombre de protons
- masse molaire atomique en g.mol⁻¹
- symbole
- nom

Hydrogène
 Métaux vrais
 Métaux de transition
 "Métalloïdes"
 Non métaux
 Gaz rares
 Lanthanides
 Transuraniens
 MENDELEËV-Coul. 02/12/2007

* : Radioactif et préparé par synthèse
G : Gaz
L : Liquide
gm

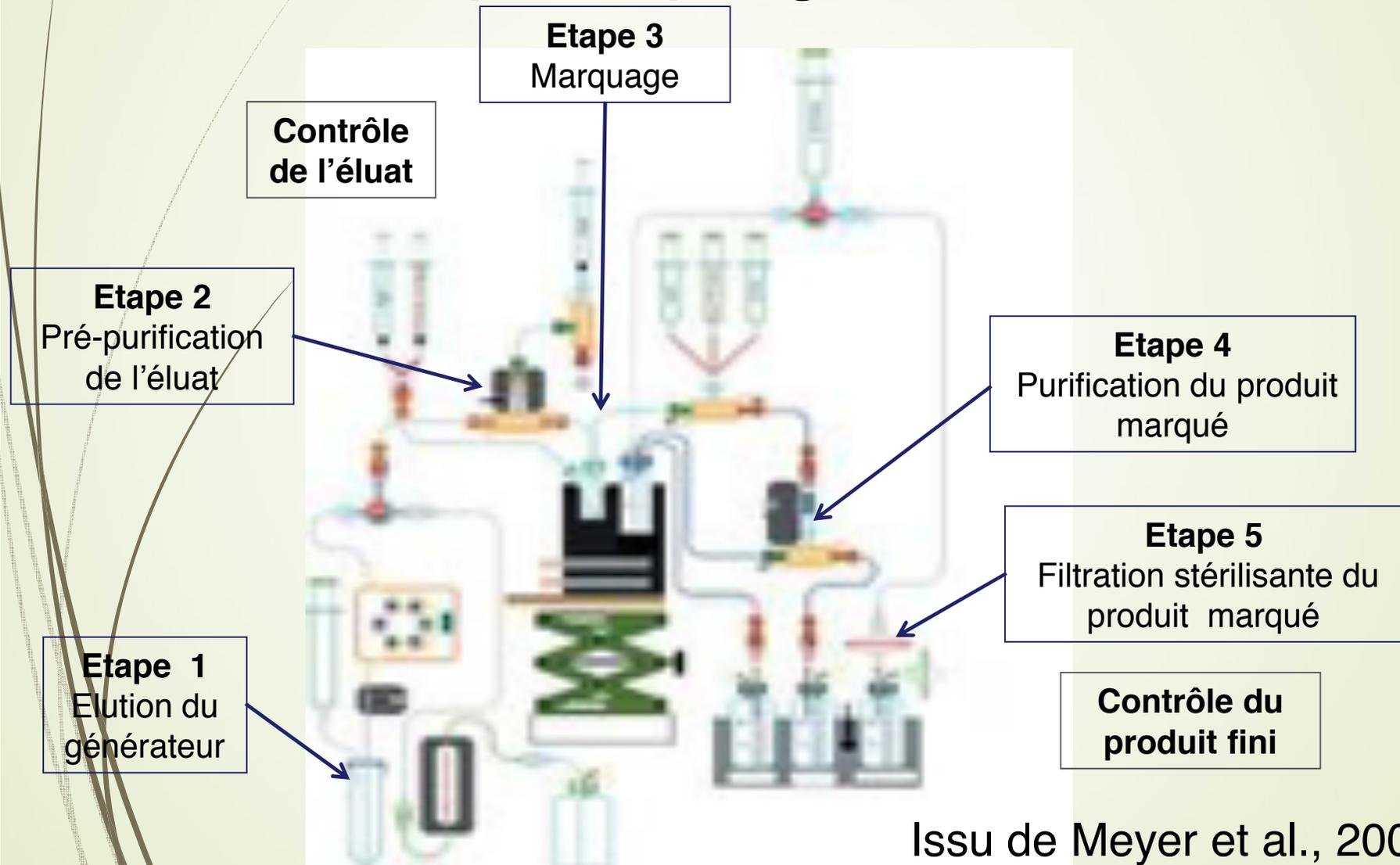


Propriétés du ^{68}Ga

- Emetteur de positon (88%)
- Demie-vie: 67,7min
- Métal trivalent: Ga^{3+}
- Stable en pH acide en milieux aqueux
 - En milieu basique: $\text{Ga}(\text{OH})_3 \rightarrow$ réaction de marquage impossible

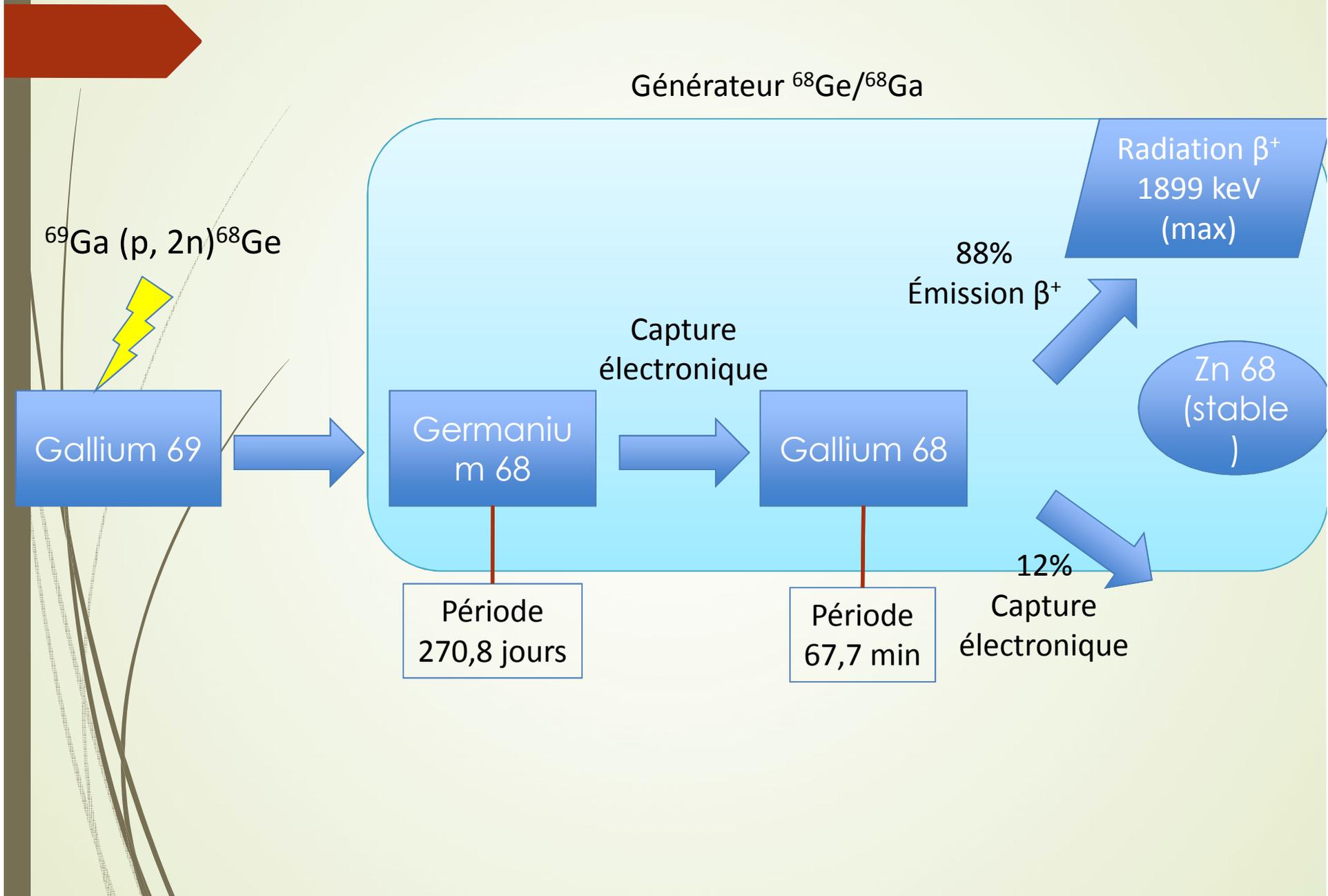
Synthèse des analogues marqués

le principe général



Issu de Meyer et al., 2004

Le générateur de gallium 68



Les générateurs

	Cyclotron Co Ltd	Eckert&Ziegler	IDB Holland	Isotope Technologies Garching
Origine	Russie	USA	Afrique du Sud	Allemagne
Colonne	TiO ₂	TiO ₂	SnO ₂	Organique (pyrogallol)
Eluent	HCl 0,1 M	HCl 0,1 M	HCl 0,6 M	HCl 0,05 M
Eluat	⁶⁸ GaCl ₃	⁶⁸ GaCl ₃	⁶⁸ GaCl ₃	[⁶⁸ GaCl ₄] ⁻
Rendement d'éluat	60-65%	70-75%	80%	80%
% de ⁶⁸ Ge dans éluat	< 0,01 %	0,001 %	< 0,007 %	<0,001 %
Références	Asti, 2008	Ocak, 2010	De Blois, 2011	Bloom, 2012

Durée d'utilisation : 1 an ou 300 éluatons



iThemba
IDB Holland



Eckert & Ziegler



ITG



Eluat

- $^{68}\text{Ga}^{3+}$ dans un volume de 5 à 6 mL pour récupérer la totalité de l'activité
- solution à 0,1 M HCl
- Quantité de ^{68}Ge non négligeable (période 271 jours)
- Présence de nombreuses impuretés métalliques :
 - Zn (décroissance du Ga 68)
 - Ti (colonne)
 - Fer III (colonne)



Pré-purification

- 3 types:
 - Pré-purification anionique
 - Pré-purification cationique
 - Elution fractionnée



Colonne anionique

- Augmentation de la concentration de HCl dans l'éluat récupéré
 - formation de GaCl_4^- : Adsorbé sur la colonne
- Cations et débris organiques éliminés
- Ga^{3+} peut être élué ensuite avec de l'eau ultra pure 40-200 μL (décompose le complexe GaCl_4^- en Ga^{3+})



90 % de l'activité de Ga^{3+}



Colonne anionique

- Inconvénients : D'autres métaux peuvent faire des complexes anioniques dans les conditions utilisées
- Avantages : faible volume d'éluat purifié (400 à 800 μL), faible concentration en HCl et pas de solvant organique

Résine échangeuse de cations

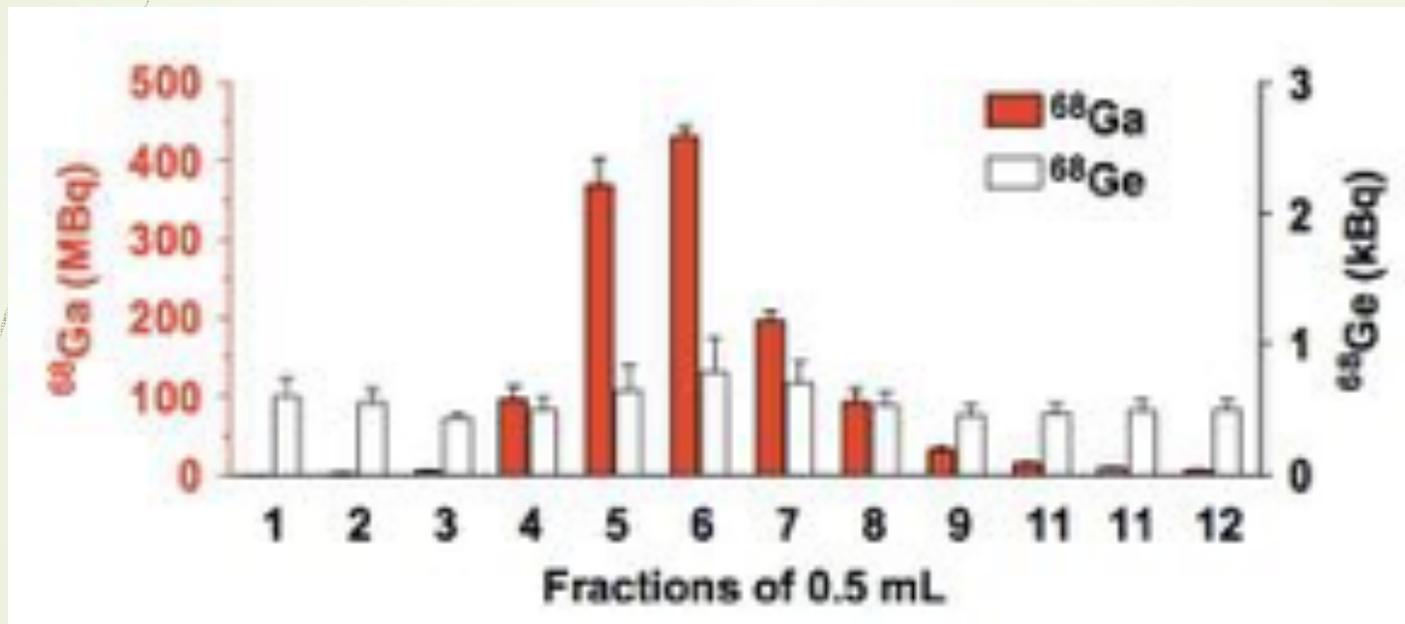
- Passage de l'éluat sur la colonne
- 2 éluations de la colonne avec mélange acétone-HCl
- L'affinité du Ga^{3+} pour la résine diminue
 - Inconvénients: Présence d'acétone dans l'éluat
 - Avantages : faible volume d'éluat purifié (400 à 800 μL), faible concentration en HCl et peu de métaux contaminants



95-98 % de l'activité de Ga^{3+} dans un volume de 0,6 mL

Fractionnement de l'éluat

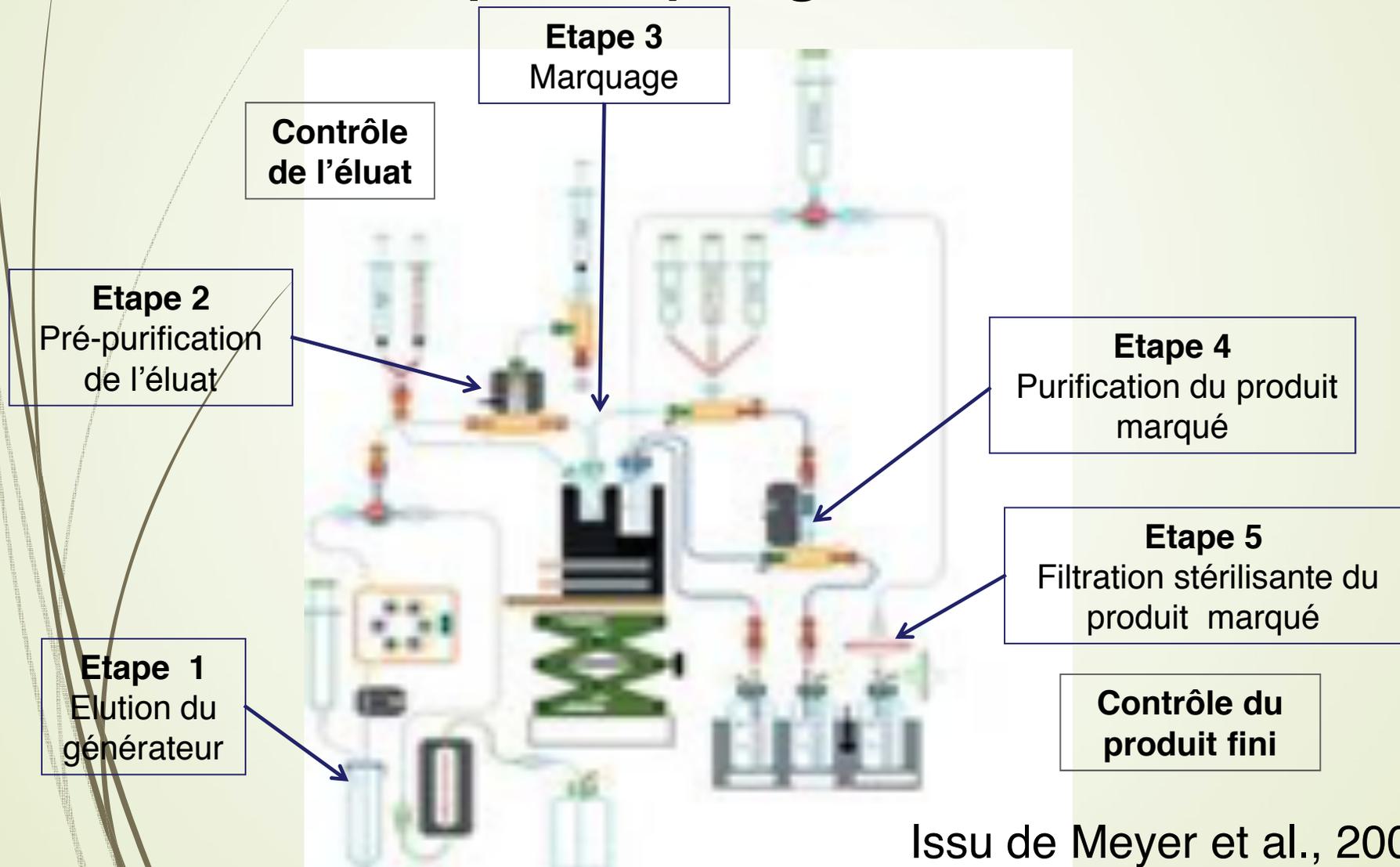
2/3 de l'activité de $^{68}\text{Ga}^{3+}$ contenue dans 1-1,5 mL d'éluat



65-70 % de l'activité de Ga^{3+} (présence d'impuretés)
perte d'activité pour les radiomarquages, faible activité
spécifique car métaux contaminants

Synthèse des analogues marqués

le principe général



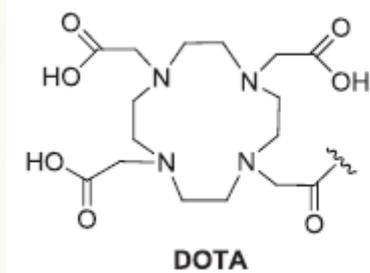
Issu de Meyer et al., 2004

Principe du radiomarquage

$^{68}\text{Ga}^{3+}$

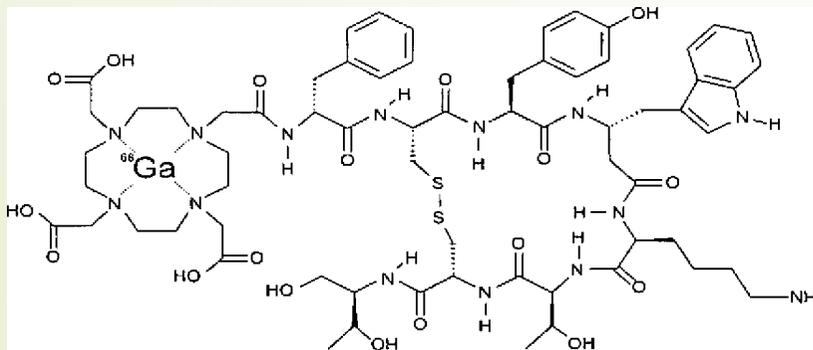
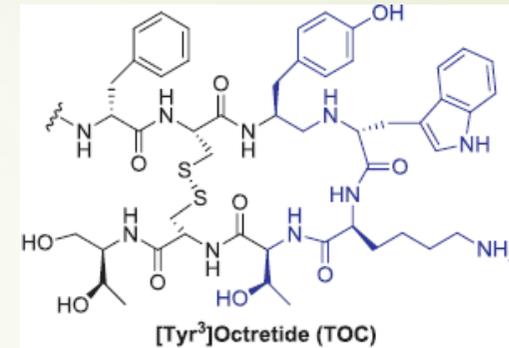
+

Chélateur



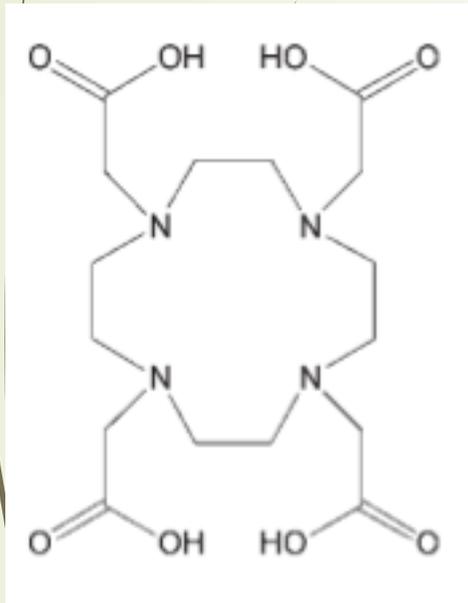
+

Peptide

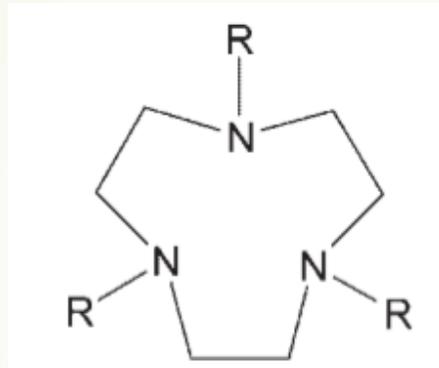


^{68}Ga -DOTA-TOC

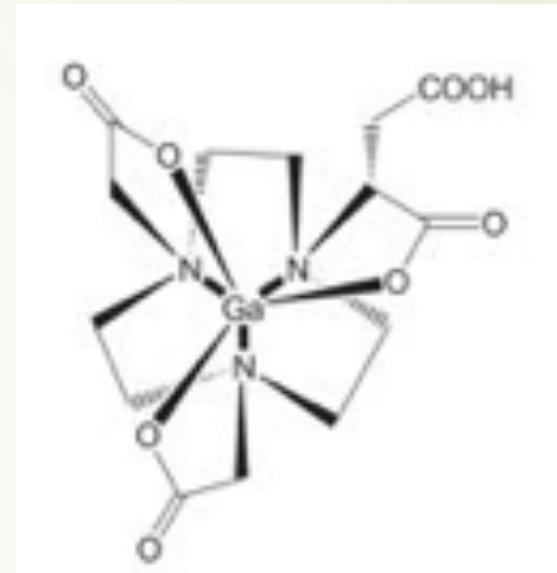
Chélateurs



DOTA



NOTA



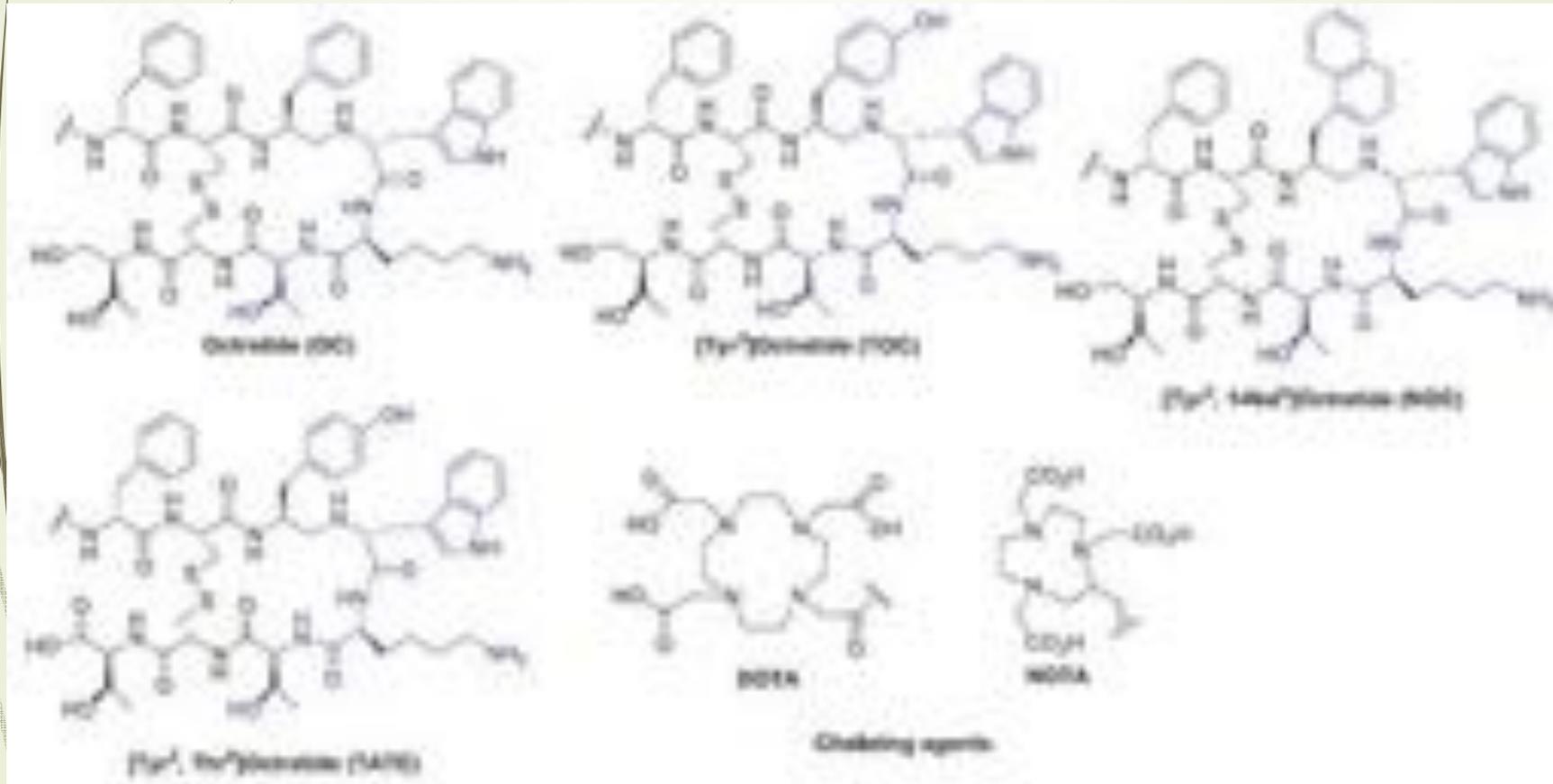
^{68}Ga (NODASA)

NOTA > DOTA pour complexation avec le ^{68}Ga (taille triazanonane optimale pour le gallium)

DOTA suffisamment stable pour utilisation clinique

Peptides

Analogue de la somatostatine:





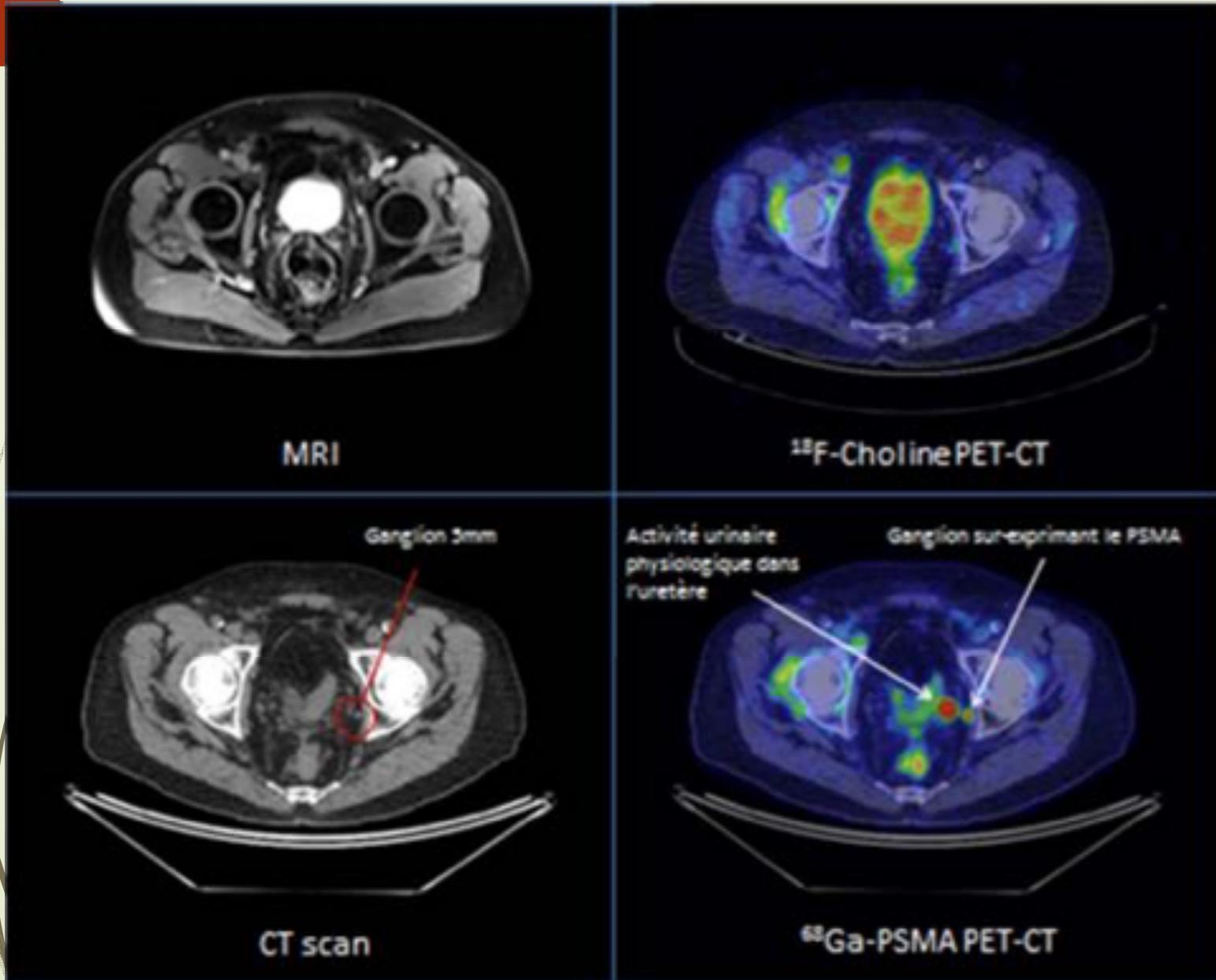
Peptides

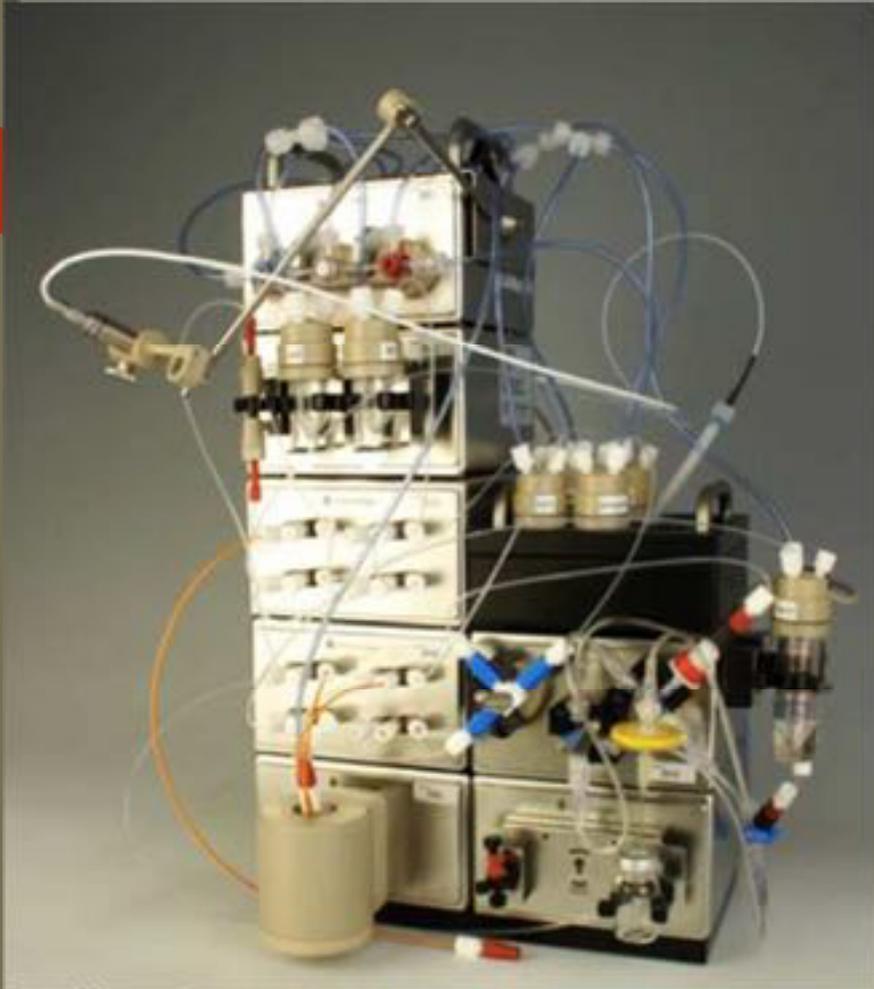
- Actuellement, aucun peptide n'a l'AMM
- DOTA-TOC
 - Agoniste spécifique des récepteurs SST2 à la somatostatine
- DOTA-NOC
 - Agoniste des récepteurs SST2, SST3 et SST5
- DOTA-TATE
 - Agoniste spécifique des récepteurs SST2

^{68}Ga

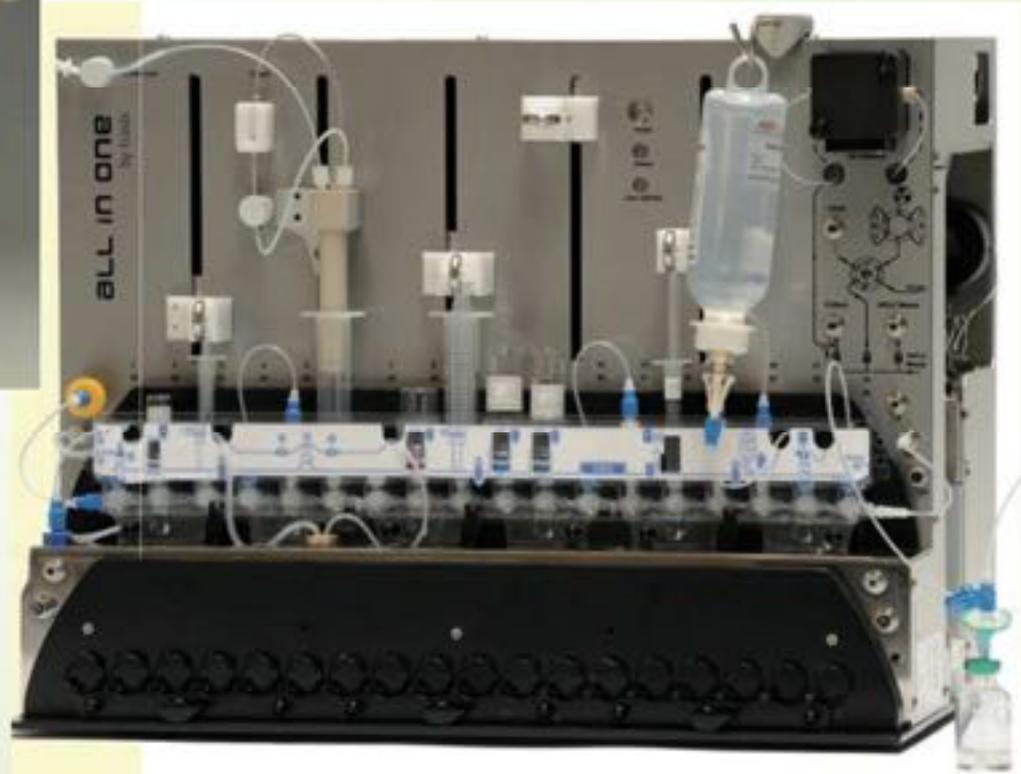
^{68}Ga transferrin	Plasma protein volume
^{68}Ga -DTPA-albumin	
^{68}Ga -albumin microspheres	Pulmonary
^{68}Ga -macroaggregated albumin	Myocardial and cerebral perfusion
^{68}Ga -Fe(OH) ₃ colloid	Liver/spleen RES function
^{68}Ga -citrate	
^{68}Ga -[5- ¹¹¹ InOx] ₃ particle	Myocardial blood flow
^{68}Ga -MD-1104	
^{68}Ga -EDTA	Detection of blood-brain barrier defects
^{68}Ga -PLD	Kidney function
^{68}Ga -EDTA	
^{68}Ga -polymerphosphate	
^{68}Ga -n-butyl-HBED	Hepatobiliary function
^{68}Ga -BP-CA	
^{68}Ga -[LADP-UCAM]	
^{68}Ga -n-OBP	
^{68}Ga -B-HBED	
^{68}Ga -DTPA-antimyosin	Detection of myocardial infarction/necrosis
^{68}Ga -DTPA-low density lipoprotein	Lipoprotein metabolism
^{68}Ga -galactosyl-nonglycoalbumin	Hepatocyte function
^{68}Ga -EDTMP	Bone scanning (metastatic tumour detection)
^{68}Ga -red blood cells	Thrombosis localization
^{68}Ga -platelets	

Anticorps





→ Tubulures fixes



↪
Cassettes à usage unique

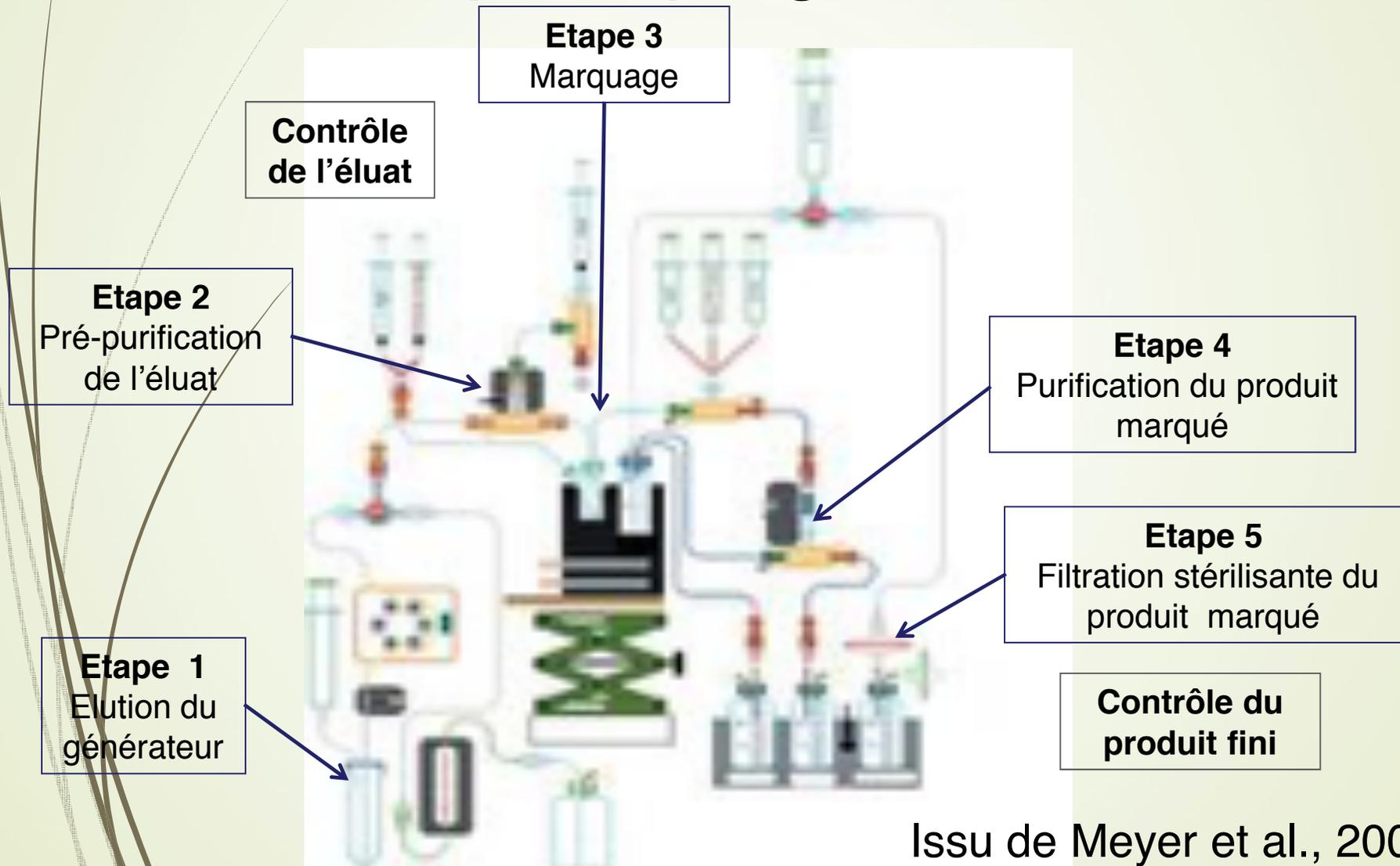


•L x p x h : 21,5 x 41 x 42 cm



Synthèse des analogues marqués

le principe général



Issu de Meyer et al., 2004

Contrôles Qualité

	Méthodes	Résultats
Caractères organoleptiques	visuelle	Limpide et incolore
Energie du rayonnement	Spectrométrie gamma	0,5 MeV et 1.077MeV avec observation possible d'un pic de 1.022 MeV
Periode du ^{68}Ga	Activimètre	62-74 min
Identification DOTA-TOC	CLHP	Pic de rétention correspondant à celui de la solution de référence
Pureté radionucléidique	Spectrométrie gamma à 0,511MeV à 48h	< 0,001% ^{68}Ge de la radioactivité totale
Pureté radiochimique	CLHP et CCM	^{68}Ga -DOTA-TOC > 95% Ga libre < 2%
Recherche solvant résiduel	Chromatographie gazeuse	Ethanol, acétone...
Endotoxines	-	Endotoxines < 175UI/V
Stérilité	-	Le produit doit être stérile



Quelques chiffres

- Enceinte blindée haute énergie: 90000-120000€
- Automate de synthèse: 45000 - 150000€
- Générateur $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$: 45000 - 50000€/an
- Cassettes à usage unique: 400 - 600€/synthèse



Quelques chiffres

- CQ: radio HPLC, compteur gamma...
- Coût Octreoscan: 900€
- Coût ^{123}I -MIBG: 430€