



(10) **DE 10 2009 007 799 A1** 2010.08.26

(12) **Offenlegungsschrift**

(21) Aktenzeichen: **10 2009 007 799.5**

(22) Anmeldetag: **06.02.2009**

(43) Offenlegungstag: **26.08.2010**

(51) Int Cl.⁸: **G21G 4/04** (2006.01)

G21G 4/08 (2006.01)

A61K 51/00 (2006.01)

(71) Anmelder:

**ITM Isotopen Technologien München AG, 85748
Garching, DE**

(74) Vertreter:

BOEHMERT & BOEHMERT, 28209 Bremen

(72) Erfinder:

**Zhernosekov, Konstantin, Dr., 85748 Garching,
DE; Nikula, Tuomo, Dr., 85521 Ottobrunn, DE**

(56) Für die Beurteilung der Patentfähigkeit in Betracht
gezogene Druckschriften:

DE 29 32 948 A1

FR 28 99 585 A1

GB 15 32 225

US 70 23 000 B2

US 70 11 816 B2

US 43 33 911

US 37 74 036

WO 05/89 912 A1

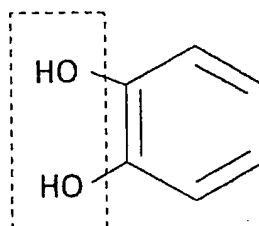
**K.P.Zhernosekov et al.: Processing of
Generator-Produced 68 Ga for Medical
Application. In: J. Nucl. med., Vol. 48, 2007, S.
1741-1748**

Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen

Prüfungsantrag gemäß § 44 PatG ist gestellt.

(54) Bezeichnung: **Molekül zur Funktionalisierung eines Trägers, Bindung eines Radionuklids an den Träger und Radionuklidgenerator zur Herstellung des Radionuklids sowie Herstellungsverfahren**

(57) Zusammenfassung: Molekül zur Bindung eines radioaktiven Mutternuklids an einen Träger, umfassend zumindest eine funktionale Gruppe zur Bindung des radioaktiven Mutternuklids; und eine Molekülgruppe, die geeignet ist, eine nichtpolare Bindung mit dem Träger herzustellen.



Beschreibung

[0001] Die Erfindung betrifft ein Molekül zur Funktionalisierung der Oberfläche eines inerten Trägers und Verwendung bei der Herstellung eines Radionuklids mit einem hohen Reinheitsgrad in einem Generator. Insbesondere betrifft die Erfindung ein Molekül zur Bindung eines radioaktiven Mutternuklids, insbesondere von Germanium-68, an einen Träger.

[0002] Radionuklide, insbesondere Positronen-Emitter finden bei der Positronen-Emissions-Tomographie (PET) Verwendung. Bei einer PET-Untersuchung an einem Patienten wird die Verteilung einer schwach radioaktiv mit einem Positronen-Emitter markierten Substanz, wie beispielsweise eines Biomoleküls, in einem Organismus mit Hilfe des radioaktiven Zerfalls des Positronen-Emitters mit einem Detektor sichtbar gemacht.

[0003] Da Biomoleküle am gewöhnlichen Stoffwechsel des Organismus teilnehmen und sich dabei unter anderem in Tumorzellen anreichern, kann die PET zur Erkennung von Tumorzellen verwendet werden.

[0004] Ein Beispiel eines für die PET bevorzugten Radionuklids ist Gallium-68, das mit einem Germanium-68/Gallium-68 Radionuklidgeneratorsystem gewonnen werden kann (1, 2). Das Isotop Gallium-68 zerfällt mit einer Halbwertszeit von 67, 63 Minuten unter Aussendung eines Positrons. Gallium-68 eignet sich aufgrund seiner physikalischen und chemischen Eigenschaften sehr gut für nuklearmedizinische Untersuchungen. Aufgrund seiner kurzen Halbwertszeit eignet es sich insbesondere zur Radiomarkierung von Biomolekülen.

[0005] Gallium-68 kann durch radioaktiven Zerfall aus dem Mutternuklid Germanium-68 erzeugt werden, das mit einer Halbwertszeit von 270,8 Tagen zerfällt.

[0006] Im Generator ist das Germanium-68 an eine unlösliche Matrix eines inerten Trägers gebunden, wobei durch den kontinuierlichen Zerfall des Germaniums ständig Gallium-68 gebildet wird, das durch Eluieren mit einem Lösungsmittel aus dem Generator extrahiert werden kann.

[0007] Die zur Markierung der Radiopharmazeutika verwendeten Radionuklide müssen hohen Qualitätsanforderungen genügen. Insbesondere müssen die erzeugten Radionuklide einen hohen Reinheitsgrad aufweisen und frei von metallischen Verunreinigungen sein, da diese die Markierung der Radiopharmazeutika durch Konkurrenzreaktionen negativ beeinflussen und die produktionstechnisch erzielbare Ausbeute mindern können (3–5).

[0008] Bekannte Germanium-68/Gallium-68-Generatorsysteme verwenden für die stationäre Phase als Träger anorganische Ionen-Austauschsubstanzen, wie beispielsweise TiO_2 , SnO_2 , $\text{Al}(\text{OH})_3$. Das damit extrahierte Gallium-68 ist jedoch nachteiliger Weise mit metallischen Verunreinigungen versehen, so dass vor einer Verwendung in einem Radiopharmazeutikum eine Reinigung des ursprünglichen Eluats notwendig ist (4, 5).

[0009] Als Alternative zu anorganischen Ionen-Austausch-Substanzen werden in Generatoren als Träger organische Polymere verwendet, an die mit Hilfe von funktionalen Gruppen einzelne Moleküle angelagert sind, die eine hohe Germanium-Affinität aufweisen. Derartige Moleküle können beispielsweise Pyrogallol oder Catechol sein, welche über phenolische Hydroxylgruppen stabile Komplexe mit Germanium bilden ([Fig. 1A](#)) (6).

[0010] Bei einem bekannten Germanium-68/Gallium-68-Generator wird ein aus Pyrogallol und Formaldehyd hergestelltes Harz als Träger verwendet (4–7). Bei der Herstellung des Germaniumspezifischen Harzes wird Pyrogallol durch eine Copolymerisation mit Formaldehyd an dem Träger immobilisiert. Diese Materialien und Generatorsysteme zeigen jedoch eine begrenzte Anwendbarkeit.

[0011] So kann Gallium-68 bei den oben genannten, auf organischem Polymer basierenden Germanium-68/Gallium-68-Generatoren nur in konzentrierten Säurelösungen (3–6 M) erhalten werden. Dies erfordert eine Nachbearbeitung des Eluats vor einer Verwendung als Radiopharmazeutikum.

[0012] Darüber hinaus stellt das Verfahren zur Synthese des Pyrogallol-Formaldehyd-Harzes hohe technische Anforderungen und ist kostspielig. Zusätzlich ist die Hauptkomponente der Formaldehyd-Matrix giftig, so dass eine Herstellung eines injizierbaren Radiopharmazeutikums zusätzliche Reinigungsschritte erforderlich macht.

[0013] Die Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist es, eine Substanz für die Herstellung eines Radionuklids mit einem Generator bereitzustellen, mit der ein Radionuklid an einen Träger, der als stationäre Phase im Generator verwendet werden kann, gebunden werden kann und welche eine Herstellung des Radionuklids mit einem hohen Reinheitsgrad und ohne Verunreinigungen ermöglicht sowie einen entsprechenden Generator und ein Herstellungsverfahren.

[0014] Die Aufgabe wird gelöst durch ein Molekül mit den Merkmalen gemäß Anspruch 1.

[0015] Erfindungsgemäß wird ein Molekül zur Bindung eines radioaktiven Mutternuklids an einen Träger bereitgestellt, dass zumindest eine funktionale

Gruppe zur Bindung des radioaktiven Mutternuklids und eine Molekülgruppe umfasst, die geeignet ist, nicht-polare Bindungen mit dem Träger herzustellen.

[0016] Aufgrund der nicht-polaren Bindung mit dem Träger kann das radioaktive Mutternuklid in einer wässrigen Lösung, die zum Eluieren des Tochternuklids in einem Generator verwendet werden kann, nicht vom Trägermaterial gelöst werden. Dadurch kann eine Verunreinigung des Eluats vermieden werden und die Lebensdauer des Generators für nachfolgende Eluierungen erhöht werden.

[0017] Bei dem radioaktiven Mutternuklid kann es sich um Germanium-68 handeln, das in Gallium-68 zerfällt. Es kann somit ein Träger für einen Germanium-68/Gallium-68 Generator bereitgestellt werden, der eine Herstellung von hochreinem Gallium-68, im wesentlichen ohne Verunreinigungen, insbesondere metallische Verunreinigungen, und mit einem hohen Reinheitsgrad und vorzugsweise ohne weitere Vorbereitungsschritte vor einer Verwendung in einem Radiopharmazeutikum ermöglicht. Der erreichbare Reinheitsgrad beträgt vorzugsweise weniger als 1 ppm, bevorzugt weniger als 100 ppb, besonders bevorzugt weniger als 10 ppb oder sogar weniger als 1 ppb an Verunreinigungen.

[0018] Gemäß einer Ausführungsform umfasst die funktionale Gruppe zur Bindung des Mutternuklids eine Hydroxylgruppe und bevorzugt eine phenolische Hydroxylgruppe. Das Molekül kann auch mehrere funktionale Gruppen, wie beispielsweise zwei, drei oder mehr funktionale Gruppen umfassen. Mit Hilfe der funktionalen Gruppe, die eine hohe Affinität für Germanium aufweist, so dass eine quantitative Adsorption des Germaniums aus der flüssigen Phase möglich ist, können stabile Komplexe mit Germaniummolekülen ausgebildet werden.

[0019] Gemäß einer bevorzugten Ausführungsform ist das Mutternuklid Germanium-68 und die funktionale Gruppe Pyrogallol oder Catechol.

[0020] Gemäß einer weiteren bevorzugten Ausführungsform ist die Molekülgruppe, die geeignet ist, eine nicht-polare Bindung mit dem Träger herzustellen, hydrophob. Mit Hilfe einer hydrophoben Molekülgruppe kann das Molekül durch eine nicht-polare Bindung an einen inerten Träger gebunden oder daran immobilisiert werden, wobei i. a. ein Lösen des Moleküls und des daran gebundenen Mutternuklids in einer wässrigen Lösung verhindert wird.

[0021] Im Gegensatz dazu haben bekannte, eine oder mehrere Germanium-spezifische funktionale Gruppen aufweisende Verbindungen, wie bspw. Catechol und Pyrogallol, eine hohe Löslichkeit in wässrigen Lösungen. Eine direkte Bindung von Catechol und Pyrogallol an einen inerten Träger, die einer Ex-

traktion des Tochternuklids aus dem Generator mit einer wässrigen Lösung Stand hält, ist nicht möglich. Catechol und Pyrogallol weisen eine Löslichkeit in Wasser von 450 g/l bzw. 400 g/l auf.

[0022] Durch die Verwendung von Derivaten derartiger Moleküle, die neben zumindest einer Germanium-spezifischen funktionalen Gruppe zusätzlich eine hydrophobe Molekülgruppe aufweisen, kann eine Unlöslichkeit in Wasser erreicht werden.

[0023] Gemäß einer weiteren bevorzugten Ausführungsform wird die hydrophobe Molekülgruppe ausgewählt aus der Gruppe umfassend:

- (i) aromatische und heteroaromatische Gruppen, wie z. B. Benzol, Naphthalin, Chi ;
- (ii) Fettsäuren, gesättigt oder ungesättigt, mit mehr als 3 C-Atomen, vorzugsweise zwischen 3 und 20 C-Atomen;
- (iii) verzweigte oder unverzweigte Alkylketten, mit mehr als 3 C-Atomen, wie z. B. Octyl-, Decyl- oder Octadecyl-Gruppen, vorzugsweise zwischen 3 und 20 C-Atomen

[0024] Gemäß einer bevorzugten Ausführungsform ist das Molekül ein organisches Molekül aus der Gruppe umfassend, 2,3-Dihydroxynaphtalen und Dodecyl-3,4,5-Trihydroxybenzoat.

[0025] Gemäß einer weiteren bevorzugten Ausführungsform ist der Träger ausgewählt aus der Gruppe umfassend einen organischen Träger oder einen anorganischen Träger wie z. B. Silicagel.

[0026] Erfindungsgemäß wird des weiteren ein Träger zur Verwendung als stationäre Phase bereitgestellt, welcher zumindest ein erfindungsgemäßes Molekül gemäß einer der zuvor beschriebenen Ausführungsformen umfasst und das mittels einer nicht-polaren Bindung an den Träger gebunden ist.

[0027] Erfindungsgemäß wird des weiteren ein Generator für ein radioaktives Tochternuklid, insbesondere Gallium-68 bereitgestellt, der ein erfindungsgemäßes Molekül nach einer der zuvor beschriebenen Ausführungsformen, einen Träger, wobei das Molekül mittels einer nichtpolaren Bindung an den Träger gebunden ist, und ein Mutternuklid, insbesondere Germanium-68, umfasst, das durch die funktionale Gruppe an das Molekül gebunden ist.

[0028] Erfindungsgemäß wird des weiteren ein Verfahren zur Herstellung eines radioaktiven Tochternuklids bereitgestellt, das die Schritte umfasst: Bereitstellen eines Generators, der einen Träger und ein Mutternuklid umfasst, das an ein erfindungsgemäßes Molekül nach einer der oben beschriebenen Ausführungsformen gebunden ist, wobei das Molekül mittels einer nichtpolaren Bindung an den Träger gebunden ist, und ein Eluieren des Tochternuklids.

[0029] Mit dem erfindungsgemäßen Generator ist es möglich, Gallium-68 mit einem besonders hohen Reinheitsgrad herzustellen, wobei metallische Verunreinigungen und andere Rückstände aus den Generator weitestgehend vermieden werden können. Der Generator kann mit geringem Aufwand und kostengünstig hergestellt werden.

[0030] Gemäß einer weiteren bevorzugten Ausführungsform umfasst das Verfahren das Beladen des Generators mit Silicagel als Träger, auf das das Molekül aufgebracht ist.

[0031] Gemäß noch einer weiteren Ausführungsform umfasst das Verfahren das in Kontakt bringen des Trägers mit dem Mutternuklid in einer Lösung. Als Lösungsmittel kommen die folgenden Substanzen in Frage: Wasser, wässrige Säuren, Lösungen, Salzlösungen, wie beispielsweise Pufferlösungen, organische Lösungen auf Basis von Alkohol, Ether usw.

[0032] Gemäß einer weiteren bevorzugten Ausführungsform kann das Mutternuklid Germanium-68 umfassen, dass in Gallium-68 zerfällt.

[0033] Schließlich umfasst die Erfindung die Verwendung eines Moleküls nach einer der oben angegebenen Ausführungsformen zur Herstellung von reinem Gallium-68.

[0034] [Fig. 1a](#), b zeigen die Strukturformeln von Catechol ([Fig. 1a](#)) und Pyrogallol als Germanium-spezifische funktionale Gruppen aufweisende Verbindungen;

[0035] [Fig. 2a](#), b zeigen die Strukturformeln von Beispielen erfindungsgemäßer Moleküle, wie 2,3-Dihydroxynaphtalen ([Fig. 2a](#)) und Dodecyl-3,4,5-Trihydroxybenzoat

Beispiel

[0036] Ein Germanium-spezifisches Harz wurde durch Beschichten von inertem Silicagel mit Dodecyl-3,4,5-Trihydroxybenzoat mit der in [Fig. 1b](#) gezeigten Strukturformel zubereitet. Das Harz wurde für die Vorbereitung kleiner chromatographischer Säulen verwendet. Anschließend wurde eine wässrige Lösung mit dem Radionuklid-Germanium-68 mit einer Aktivität im Bereich zwischen 20 und 1250 MBq durch die Säulen gepumpt. Dabei wurde das Germanium-68 an den Säulen quantitativ adsorbiert.

[0037] Anschließend wurden die mit Germanium-68 beladenen Säulen zur Herstellung des kurzlebigen Gallium-68 verwendet. Das kontinuierlich durch das auf dem Träger absorbierte Germanium-68 erzeugte Gallium-68 konnte wiederholt eluiert werden. Die Eluierung von Gallium-68 wurde in schwach hydrochlori-

schen Säurelösungen (0,05 M HCl) mit einem geringem Volumen von bis zu 2,5 ml erzeugt. Der Durchbruch des Mutternuklids-Germanium-68 lag im Bereich $1 \cdot 10^{-4}$ – $3 \cdot 10^{-3}\%$. Das Gallium-68 konnte direkt und ohne eine weitere chemische Nachbearbeitung zur Zubereitung injizierbarer Gallium-68-Radiopharmaka verwendet werden.

Literaturangaben:

- 1) A1-Nahhas A, Win Z, Szysko T, Singha A, Nahn C, Fanti S, Rubello D. Gallium-68 PET: A New Frontier in Receptor Cancer Imaging. *Anticancer research*. 2007; 27: 4087–4094
- 2) Helmut M, Hofmann M, Haberkorn U. ⁶⁸Ga-Labeled Peptides in Tumor Imaging. *J Nuc Med*. 2005; 46: 172S–178S
- 3) Breeman W, Jong M, Blois E, Bernard B, Konijnenberg M, Krenning E. Radiolabelling DOTA-Peptides with ⁶⁸Ga. *Eur J Nuc Med Mol Imaging*. 2005; 32: 478–458
- 4) Meyer G-J, Macke H, Schuhmacher J, Knapp W, Hofmann M. ⁶⁸Ga-labelled DOTA-derivatised peptide ligands. *Eur J Nuc Med Mol Imaging*. 2004; 31: 1097–1104
- 5) Zhemosekov K, Filosofov D, Baum R, Aschoff P, Bihl H, Razbash A, Jahn M, Jennewein M, Rösch F. Processing of generator-produced ⁶⁸Ga for medical application. *J Nuc Med*. 2007; 48: 1741–1748
- 6) Patent DE 29 32 948 A1
- 7) Schuhmacher J, Maier-Borst W. A new ⁶⁸Ge/⁶⁸Ga radioisotope generator system for production of ⁶⁸Ga in dilute HCl. *I J Appl Rad Isotopes*. 1981; 32: 31–36

Patentansprüche

1. Molekül zur Bindung eines radioaktiven Mutternuklids an einen Träger, umfassend: zumindest eine funktionale Gruppe zur Bindung des radioaktiven Mutternuklids; und eine Molekülgruppe, die geeignet ist, eine nichtpolare Bindung mit dem Träger herzustellen.
2. Molekül nach Anspruch 1, wobei das radioaktive Mutternuklid Germanium-68 umfasst, das in Gallium-68 zerfällt.
3. Molekül nach Anspruch 1 oder 2, wobei die funktionale Gruppe eine Hydroxylgruppe, bevorzugt eine phenolische Hydroxylgruppe umfasst.
4. Molekül nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die funktionale Gruppe Pyrogallol oder Catechol ist.
5. Molekül nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die Molekülgruppe hydrophob ist.
6. Molekül nach Anspruch 5, wobei die hydropho-

be Molekülgruppe ausgewählt ist aus der Gruppe, umfassend:

- Eine aromatische oder heteroaromatische Gruppe;
- Eine Fettsäure, gesättigt oder ungesättigt, mit mehr als 3 C-Atomen;
- Eine verzweigte oder unverzweigte Alkylkette, mit mehr als 3 C-Atomen, wie z. B. Octyl-, Decyl- oder Octadecyl-Gruppen;

7. Molekül nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei das Molekül ein organisches Molekül aus der Gruppe umfassend 2,3-Dihydroxynaphtalen und Dodecyl-3,4,5-Trihydroxybenzoat ist.

8. Molekül nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei der Träger ausgewählt ist aus der Gruppe umfassend ein organischen Träger oder ein anorganischen Träger, umfassend Harz und Silicagel.

9. Träger zur Verwendung als stationäre Phase, welches ein Molekül gemäß einem der vorhergehenden Ansprüche umfasst, das mittels einer nichtpolaren Bindung an den Träger gebunden ist.

10. Generator für ein radioaktives Tochternuklid, insbesondere Gallium-68, umfassend

- ein Molekül nach einem der Ansprüche 1 bis 8;
- einen Träger, wobei das Molekül mittels einer nichtpolaren Bindung an den Träger gebunden ist; und
- ein Mutternuklid, insbesondere Germanium-68, das durch die funktionale Gruppe an das Molekül gebunden ist.

11. Verfahren zur Herstellung eines radioaktiven Tochternuklids, umfassend die Schritte:

- Bereitstellen eines Generators, der einen Träger und ein Mutternuklid umfasst, das an ein Molekül nach einem der Ansprüche 1 bis 8 gebunden ist, wobei das Molekül mittels einer nichtpolaren Bindung an den Träger gebunden ist; und
- Eluieren des Tochternuklids.

12. Verfahren nach Anspruch 11, welches das Beladen des Generators mit Silicagel als Träger umfasst, das mit dem Molekül beschichtet ist.

13. Verfahren nach Anspruch 11 oder 12, welches das in Kontakt bringen des Trägers mit dem Mutternuklid in einer Lösung umfasst.

14. Verfahren nach einem der Ansprüche 11 bis 13, wobei das Mutternuklid Germanium-68 umfasst, das in Gallium-68 zerfällt.

15. Verwendung eines Moleküls nach einem der Ansprüche 1 bis 8 zur Herstellung von reinem Gallium-68.

Es folgt ein Blatt Zeichnungen

Anhängende Zeichnungen

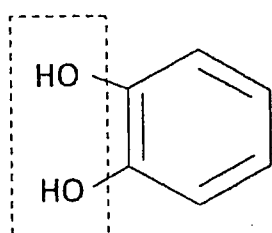


FIG. 1a

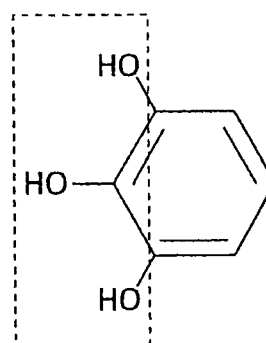


FIG. 1b

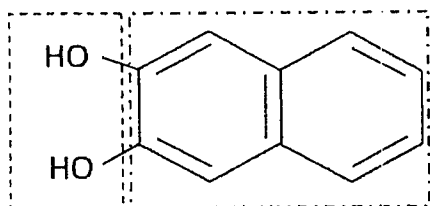


FIG. 2a

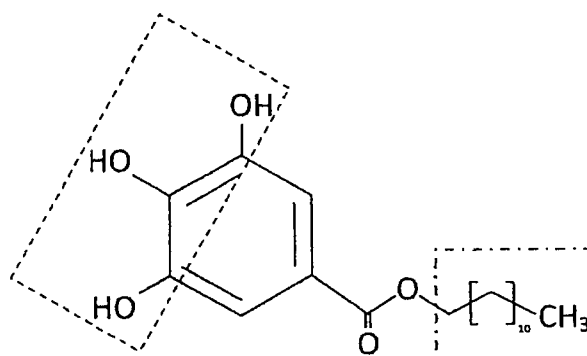


FIG. 2b