



Desarrollo del radiofármaco ^{68}Ga -NOTA-UBI29-41 para diagnóstico de infección bacteriana por PET-CT

Lic. Bioq. Monica Vilche, Dra. Henia Balter, Dr. Javier Giglio y Prof. Dr. Henry Engler.

Centro Uruguayo de Imagenología Molecular
(CUDIM)

5 Noviembre 2016

Montevideo, Uruguay



Aflojamiento con infección en prótesis

Pacientes inmunosuprimidos

Infección válvulas cardíacas y vasculares

Fiebre de origen desconocido

Pie diabético

Infección/
Inflamación

Inflamación
estéril

Infecciones
Importante causa de morbilidad y mortalidad a nivel global

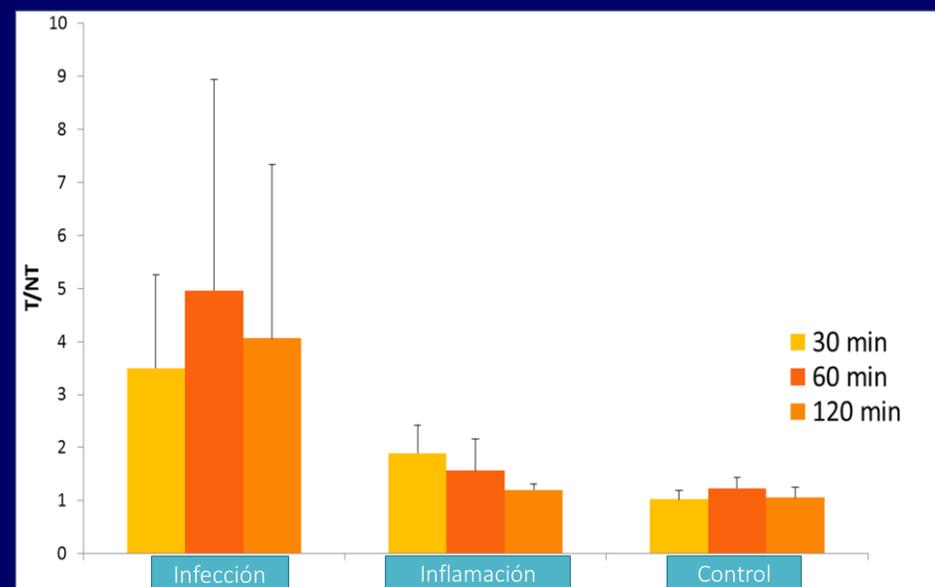
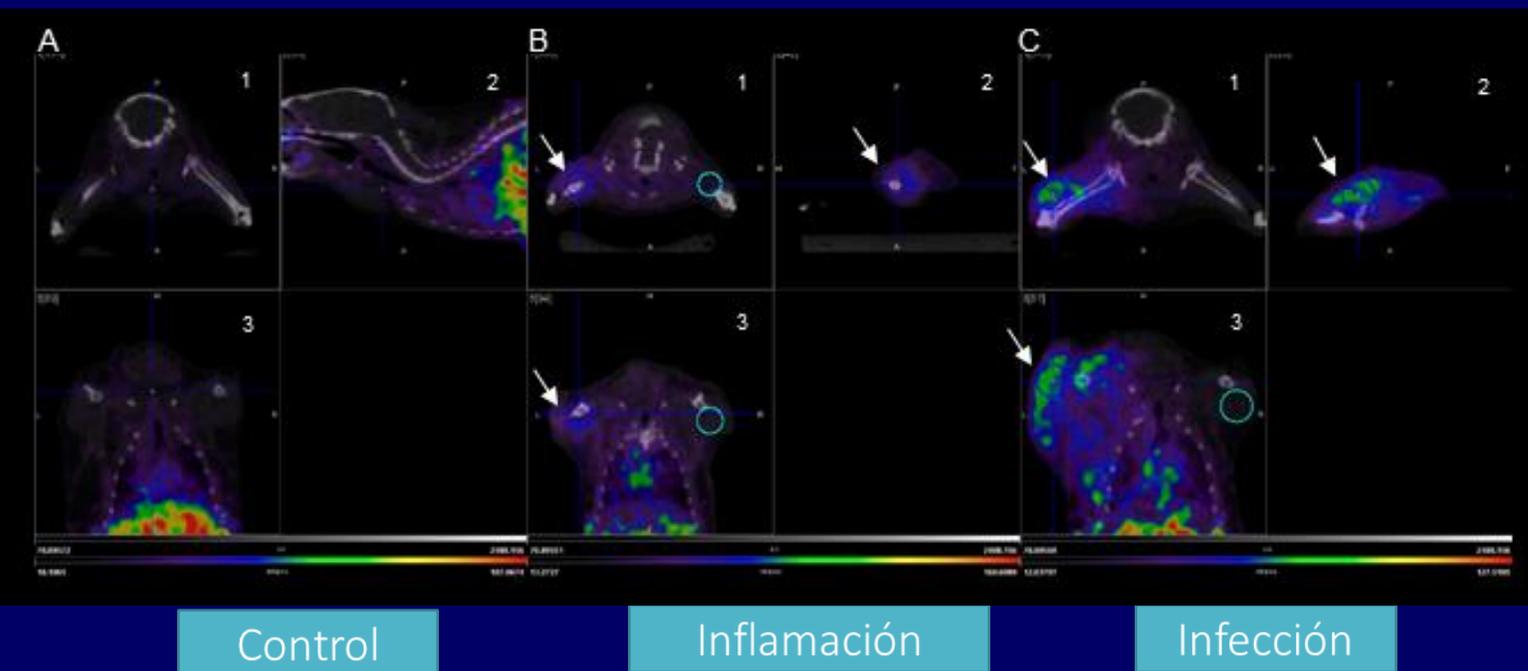
Técnicas de diagnóstico que permitan discriminar infección de inflamación estéril

⁶⁸Ga-NOTA-UBI-29-41 as a PET Tracer for Detection of Bacterial Infection

Mónica Vilche, Ana Laura Reyes, Elena Vasilskis, Patricia Oliver, Henia Balter and Henry Engler

J Nucl Med. 2016;57:622-627.
 Published online: January 14, 2016.
 Doi: 10.2967/jnumed.115.161265

T/NT			
	30 min	60 min	120 min
INFECCION	3,49	4,96	4,06
INFLAMACION	1,90	1,57	1,20
CONTROL	1,03	1,23	1,06



GENERADOR

$^{68}\text{Ga}/^{68}\text{Ge}$

^{68}Ga se
obtiene por
decaimiento
de ^{68}Ge

^{68}Ge 271 días
 ^{68}Ga 68 min

Fase estacionaria
 TiO_2 o SnO_2 o
matriz orgánica
 ^{68}Ge es adsorbido

Fase móvil:
HCL 0,1 o 0,05M
Forma química:
 $^{68}\text{GaCl}_3$

Generador GMP
Equilibrio Secular



Optimización formulación para pacientes.

MANUAL

100-300 MBq $^{68}\text{GaCl}_3$

2.5 a 150 nmoles de NOTA-UBI-29-41

Buffer acetato 0,25M

pH 3,5-4,0

100 °C 5 min

Sep-Pak C18 purificación

Filtro 0.22 μm

SEMI AUTOMATICO

600-700 MBq $^{68}\text{GaCl}_3$

20 nmoles de NOTA-UBI-29-41

Buffer acetato 0,25M

pH 3,5-4,0

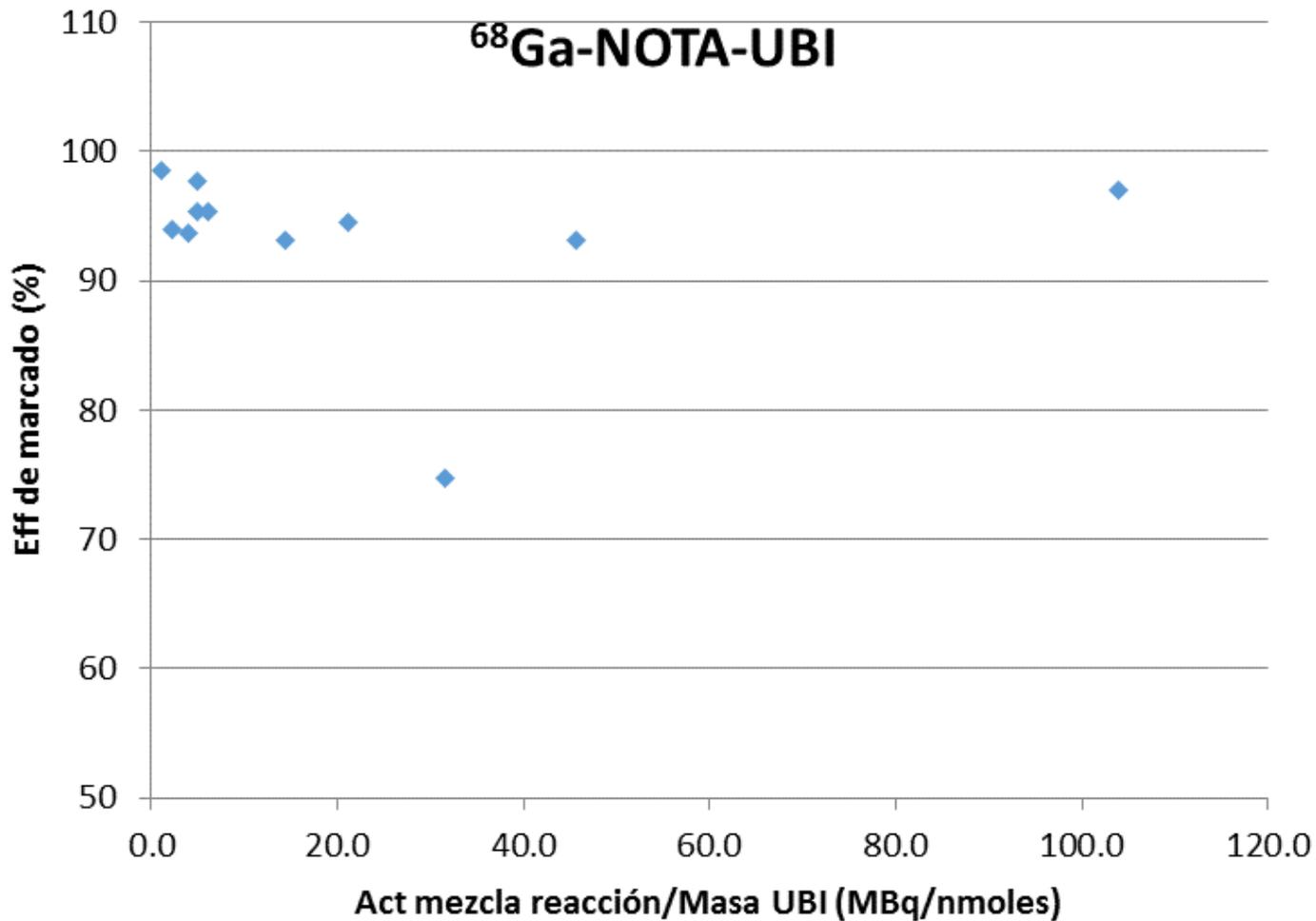
100 °C 5 min

Sep-Pak C18 purificación

Filtro 0.22 μm



Optimización relación actividad/masa de péptido.



La mejor relación actividad/masa de péptido en el módulo fue 650MBq/20nmoles

A.E. 25 ± 7 MBq/nmol

Método de purificación

SPE Sep-Pak C18 light y Sep-Pak PLUS

1- Activación

EtOH y H₂O

EtOH y HCL 1mM

Rendimiento de purificación

Sep Pak Plus (75%) mayor que Sep Pak light (63%)

2- Elución hidrofílica de

⁶⁸GaCl₃⁻ y de ⁶⁸Ge

Ac. Acético 0.1M

HCL 1mM

NaCL 0,9 %

3- Elución hidrofóbica

de ⁶⁸Ga-NOTAUBI-29-41

Etanol 30-50% en H₂O

Etanol absoluto

Etanol 50% en NaCL 0.9 %

Visual solución transparente e incolora

pH

Pureza e identidad radionucleídica

Pureza radioquímica > 90% HPLC/ITLC

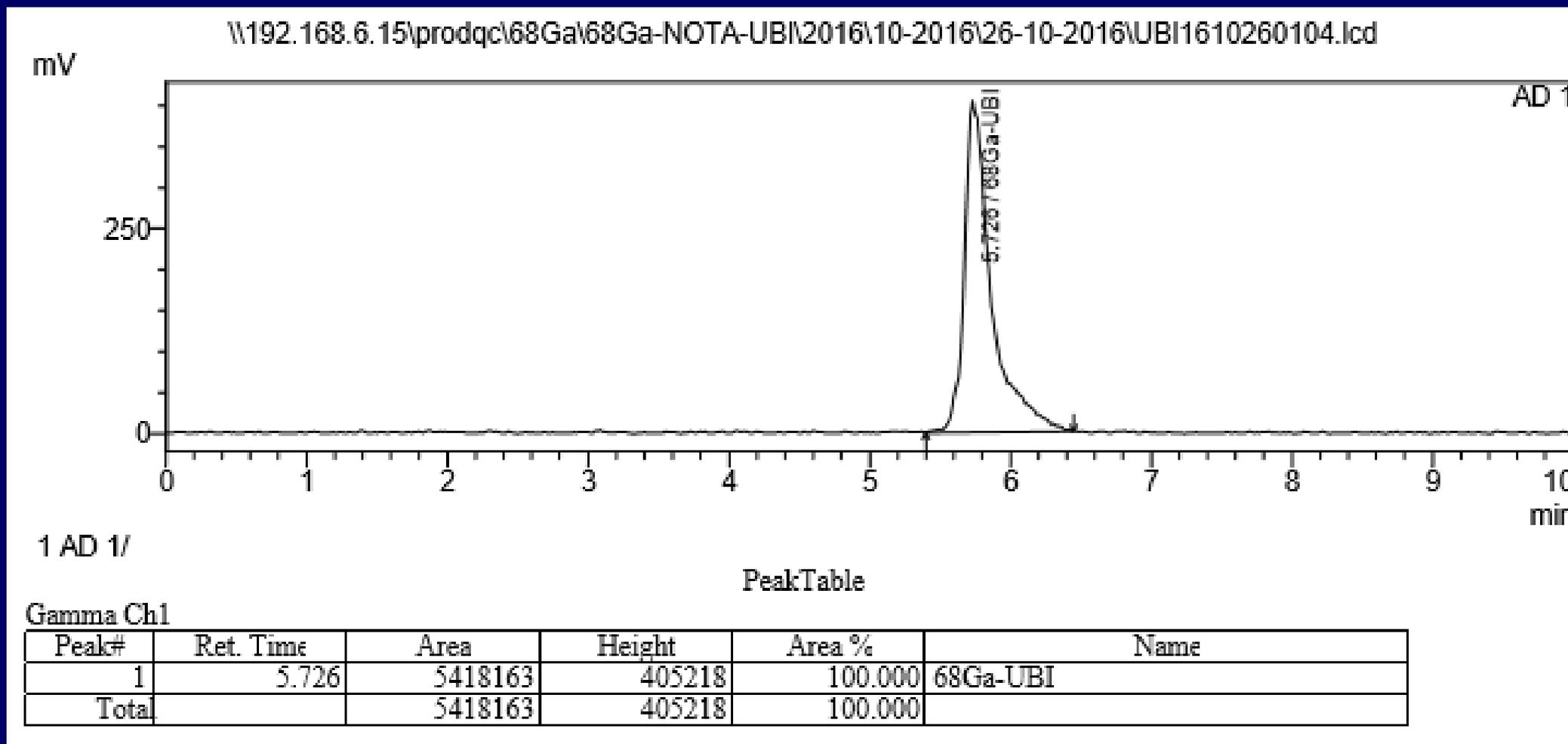
Solventes residuales GC

Esterilidad

Pirógenos

Control de calidad del radiofármaco

Pureza radioquímica de ^{68}Ga -NOTA-UBI-29-41. RP-HPLC C-18



0.1% TFA en H₂O (A) 0.1% TFA en acetonitrilo (B), desde 100% a 40% en 6 minutos y manteniendo 40% hasta 10 minutos. Flujo de 1 mL/min.

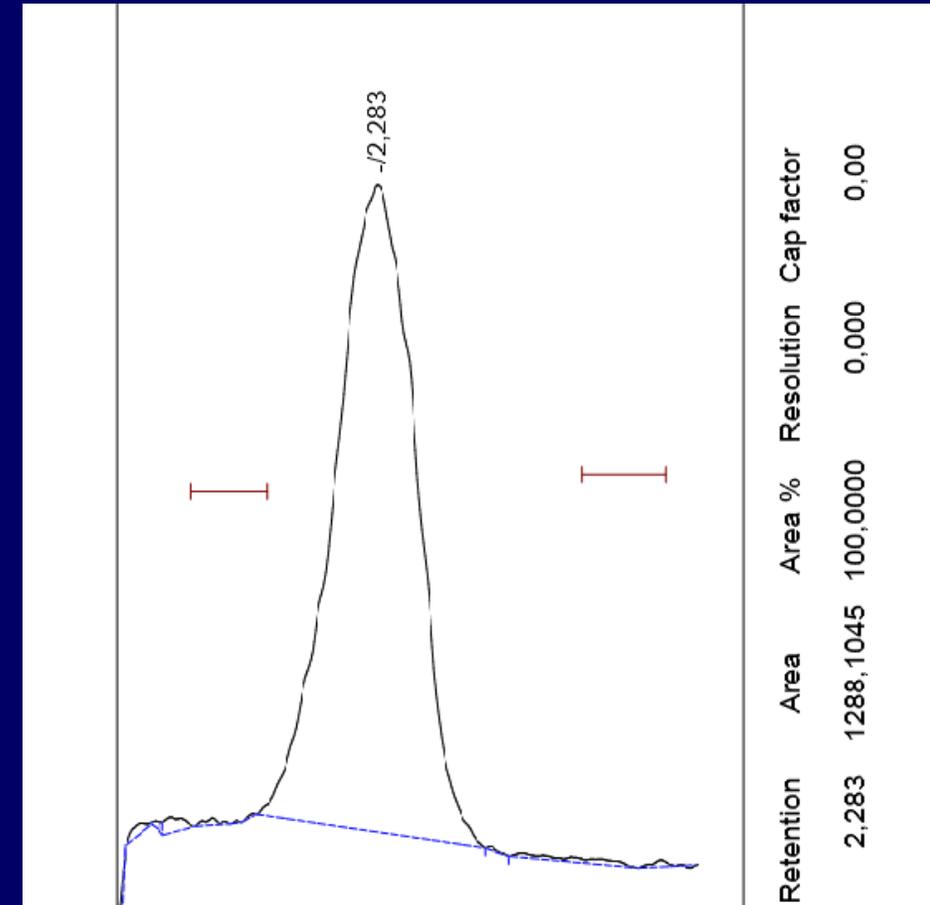
Control de calidad del radiofármaco determinación de coloide.

- ITLC-SG en acetato de amonio 1M / metanol 50:50.

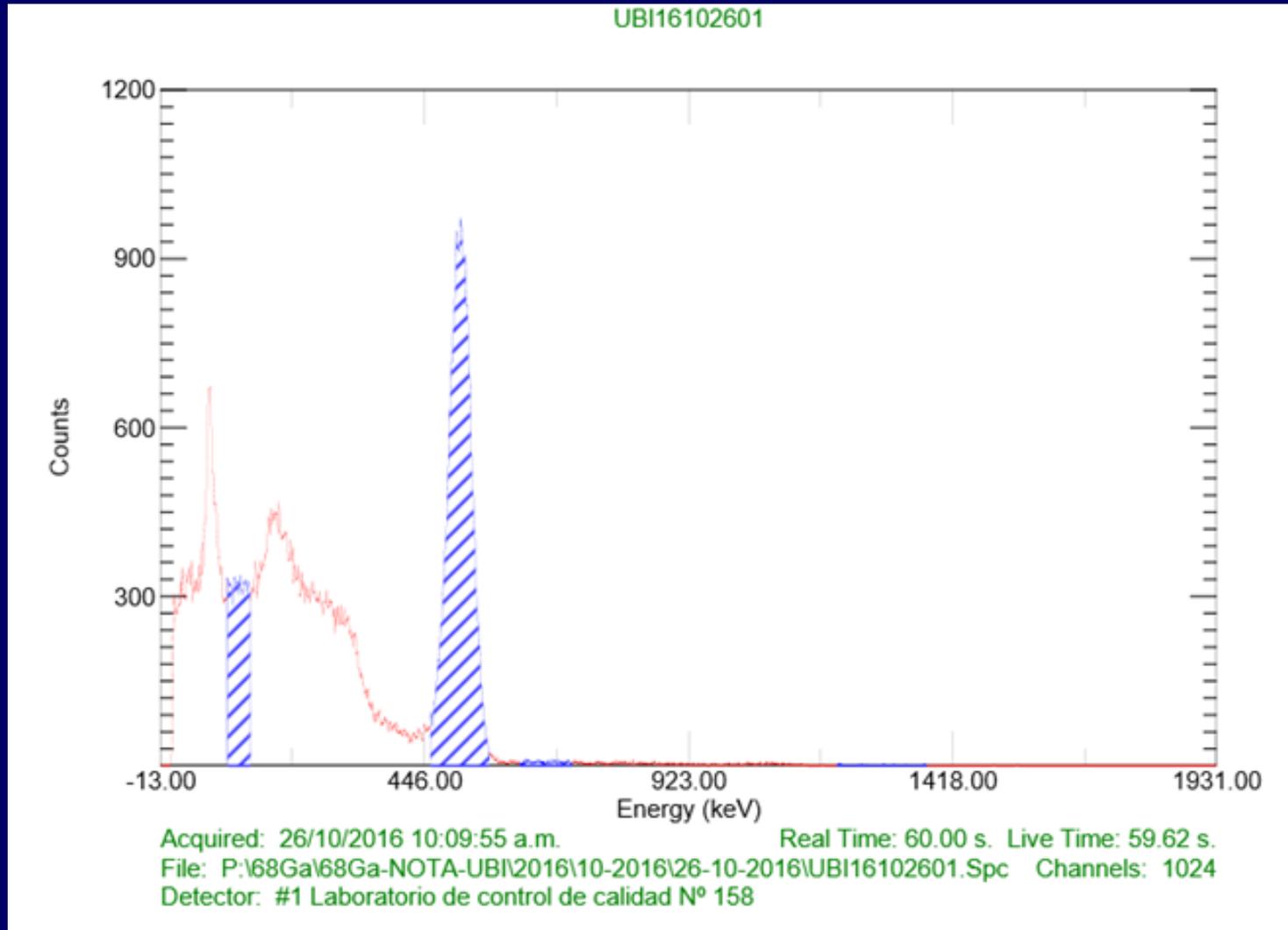
Rf $^{68}\text{GaCl}_3$ 0.0-0.9

Rf coloide 0.0-0.9

Rf del $^{68}\text{Ga-NOTA-UBI-29-41}$ 2.2-2.3



Control de calidad del radiofármaco PRN



La PRN se mide la energía de los picos de emisión gamma y la identidad RN se obtiene a través de la medida del tiempo de semidesintegración.

Control de calidad del radiofármaco PIRÓGENOS



Charles River Laboratories
Endotoxin detection system.

Es un test portable que permite cuantificar los resultados cuantitativamente en menos de 15 minutos.

Conclusiones



El rendimiento de marcación fue mayor a 90% y la pureza radioquímica post purificación fue superior a 95%.

La actividad específica fue mayor a 25 MBq/nmol.

El radiofármaco desarrollado será empleado en estudios clínicos en pacientes para lo que ya se cuenta con la aprobación del comité de ética de CUDIM.

TÍTULO DEL PROYECTO: Nuevo radiofármaco para el diagnóstico de infección mediante péptido antimicrobiano UBI 29-41, marcado con ^{68}Ga .

INVESTIGADORES RESPONSABLES: Dr. Javier Gaudiano, Dr. Javier Vilar, Dra. Agustina Banchemo, Dr. Justino Menendez y Dr. Henry Engler.

INVESTIGADORES ASOCIADOS: Dra. Henia Balter, Lic. Bioq. Mónica Vilche

INSTITUCIÓN/ONES PARTICIPANTES: CUDIM – Centro de Medicina Nuclear – Banco de prótesis

Se estudiarán 50 pacientes portadores de prótesis ortopédica con diagnóstico diferencial de infección/aflojamiento protésico.

Se cuantificará la captación de cada lesión identificada.

En cada caso se compararan los resultados obtenidos de los estudios realizados con ^{68}Ga -UBI, con ^{18}F FDG y con el resultado del estudio bacteriológico.

GRACIAS !!!

