Radiosynthèse automatisée du [18F]DPA-714, un radiotraceur TEP fluoré pour l'imagerie de la neuro-inflammation

Anouck ZAVARRO[1,2,3,4], Vincent NAIL[1,2,3,4], Anaïs MOYON[1,2,3,4], Philippe GARRIGUE[1,2,3,4], Ahlem BOUHLEL[1,2,3], Benjamin GUILLET[1,2,3,4]

[1]Centre Européen de Recherche en Imagerie Médicale (CERIMED), CNRS, Aix-Marseille Université, Marseille
[2]Centre de Recherche en Cardiovasculaire et Nutrition, Equipe 3, INSERM, INRAE
[3]Faculté de Pharmacie, Aix-Marseille Université
[4]Service de Radiopharmacie - Assistance Publique des Hôpitaux de Marseille

COM22-28564

CONTEXTE

TSPO (Tryptophan Rich Sensory Protein)
= biomarqueur d'intérêt dans la neuro-inflammation

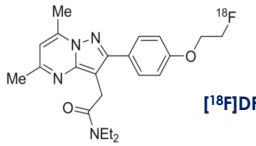
[18F]DPA-714 = Radioligand de TSPO

- Outil d'imagerie moléculaire non-invasive par Tomographie à Émission de Positons (TEP)
- Nombreuses pathologies
  - Neurodégénératives
  - Cardiovasculaires
  - Cancers
  - Infectieuses – COVID-19

→ **Optimisation de la prise en charge du patient**

Cerveau sain — **TSPO ---**

Neuro-inflammation — **TSPO +++**



[18F]DPA-714

OBJECTIFS

Développement et validation de la radiosynthèse automatisée du [18F]DPA-714 sur le Modular-Lab PharmTracer® Eckert & Ziegler

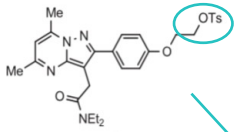
Rédaction du Dossier Médicament Expérimental pour le [18F]DPA-714

MATÉRIELS & MÉTHODES

1. Sélection des conditions de radiomarquage
2. Développement de la séquence de radiomarquage
3. Optimisation du process : tests en charge et tests fluorés
4. Production d'un lot & Contrôles Qualités associés

RÉSULTATS ET DISCUSSION

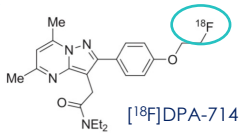
Sélection des conditions de radiomarquage



Tosyl DPA-714

1. Pré-purification (Alumine)
2. CHLP semi-préparative
3. Formulation (C18)

K[18F]F-K222
K_2CO_3, ACN
120°C, 10 min



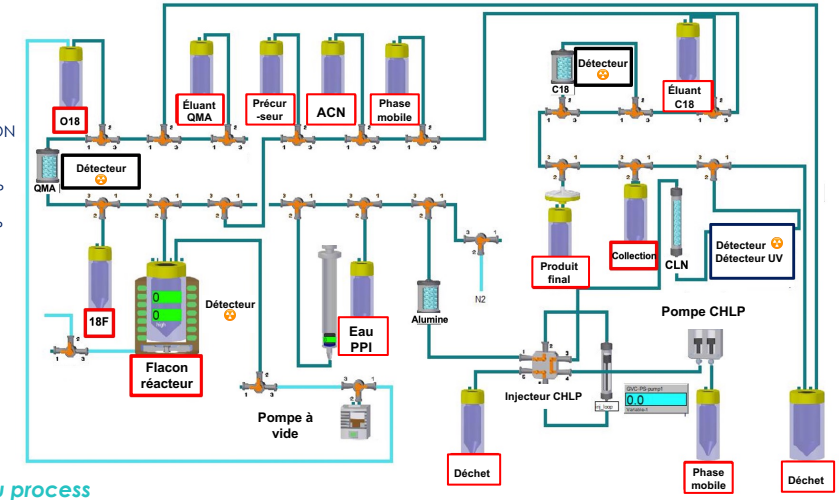
[18F]DPA-714

Conditions de la CHLP semi-préparative

- Phase stationnaire : C18 Luna 250 x 10 mm 5 µm
- Phase mobile : Eau / acétonitrile (55/45, V/V)
- Débit : 4 ml/min
- λ = 254 nm

Séquence de radiomarquage

- 01_PRESTEP
- 02_QMA ELUTION
- 03_DRYING
- 04_LABELING
- 04A_RV_VPUMP
- 04B_INIT_HPLC
- 04C_VENTPUMP
- 05_PREPURIF
- 06_RINSE_SYRIN
- 07_HPLC_SP
- 08_LOAD_C18
- 09_FORMUL
- 10_POST_STEP



Optimisation du process

- 20 tests en charge : ajustement du temps, du débit, de la pression
- 10 tests fluorés : r.c.d = **3%** → r.c.d = **21%**

r.c.d = rendement corrigé de la décroissance

Production d'un lot & Contrôles Qualités associés

Tests	Spécifications	Résultats
Identification et pureté radionucléidique	Demi-vie : 105,0 – 115,0 min	114, 9 min
Identité radiochimique	t_r ± 10% (vs réf, détection UV)	[18F]DPA-714 : 8,59 min Référence : 8,01 min
Impuretés chimiques		
Tosylate-DPA714	Absence	Conforme
K_{222}	≤ 2,2 mg/ injection	
Pureté radiochimique	≥ 95%	99,9%
Apparence	Limpide, absence de particules	Conforme
pH	5,3 – 7,7	7
Endotoxines	≤ 50 UI/ 10mL	Conforme
Stérilité	Stérile	
Biocharge	< 1 UFC/mL	
Test d'intégrité du filtre	≥ 56psi	
Activité	-	600 MBq / 12,5 mL

CONCLUSION

Prochaines étapes :

→ **Compléter les tests de contrôle qualité (acétonitrile, teneur en positons, validation de la méthode analytique, activité spécifique)**
→ **Développer un test de pression sur la cassette de synthèse du [18F]DPA-714**
→ **Produire ≥ 3 lots successifs de [18F]DPA-714 répondant aux spécifications requises**

Le dossier médicament expérimental sera complété avant soumission à l'ANSM pour un usage chez l'Homme.

BIBLIOGRAPHIE

Kuhnast *et al.* Applied Radiation and Isotopes, 2012
Gillings *et al.* EJNMMI Radiopharm Chem, 2020
Ph.Eur 10.0, 2.2.46, 86 (01.2020)