

RADIOFARMACEUTYK jak zaprojektować i otrzymać?

Dr Izabela Cieszykowska

**Narodowe Centrum Badań Jądrowych
Ośrodek Radioizotopów POLATOM
Otwock**

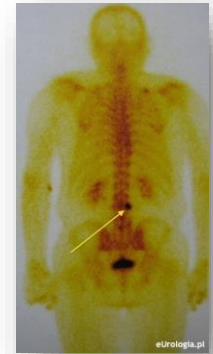
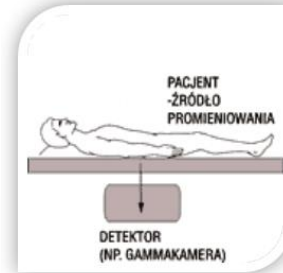
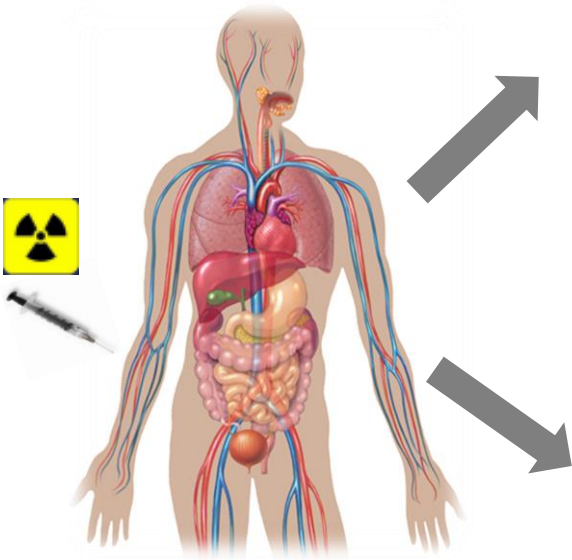


**INTERNATIONAL SCHOOL ON NUCLEAR POWER
MIĘDZYNARODOWA SZKOŁA ENERGETYKI JĄDROWEJ**

Czym jest radiofarmaceutyk?

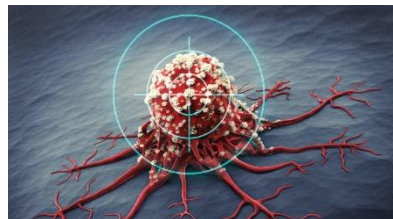
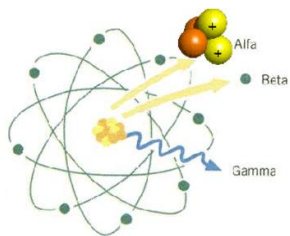
Jak działa radiofarmaceutyk?

DIAGNOSTYKA: wizualizacja narządu - promieniowanie gamma (SPECT), promieniowanie pozytonowe (PET)

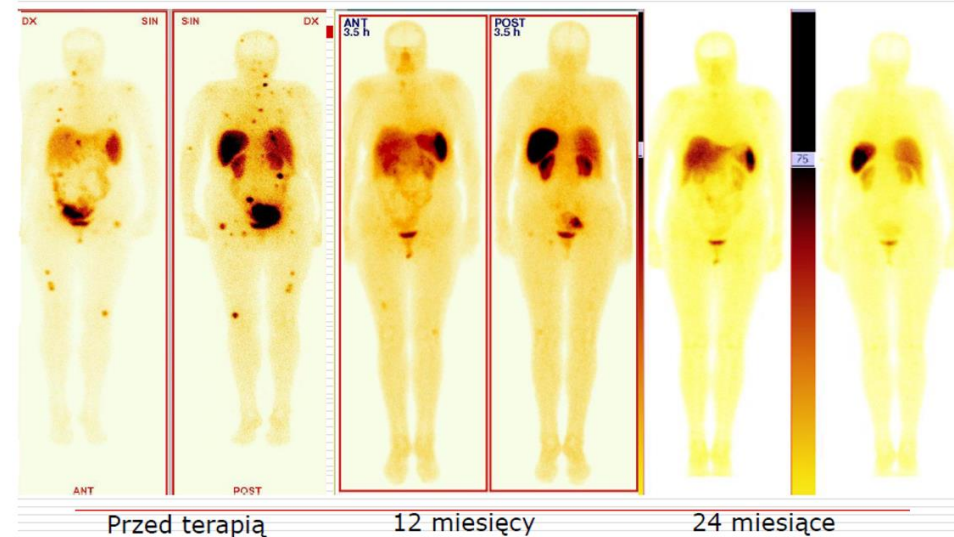


CELOWANA TERAPIA RADIONUKLIDOWA: niszczenie zmienionych tkanek (promieniowanie alfa, beta, Auger)

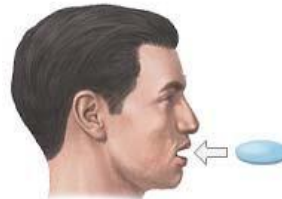
Radiofarmaceutyk po wprowadzeniu do organizmu wbudowuje się selektywnie w konkretny narząd lub układ narządów



Wyniki leczenia NEN przy pomocy [¹⁷⁷Lu]Lu-DOTA-TATE/[⁹⁰Y]Y-DOTA-TATE

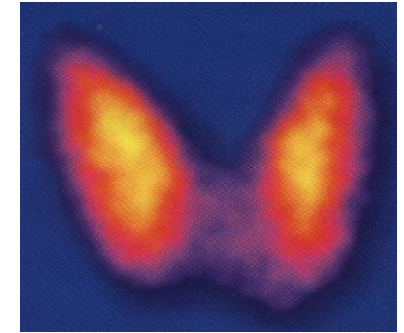
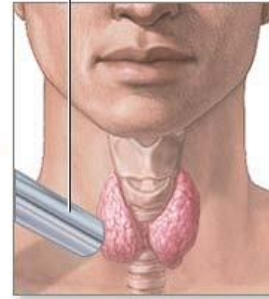


Kapsułki Na¹³¹I do diagnostyki i terapii chorób tarczycy



Radioactive iodine is ingested

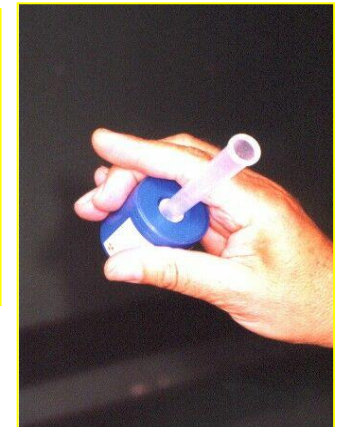
Gamma probe measuring thyroid gland radioactivity



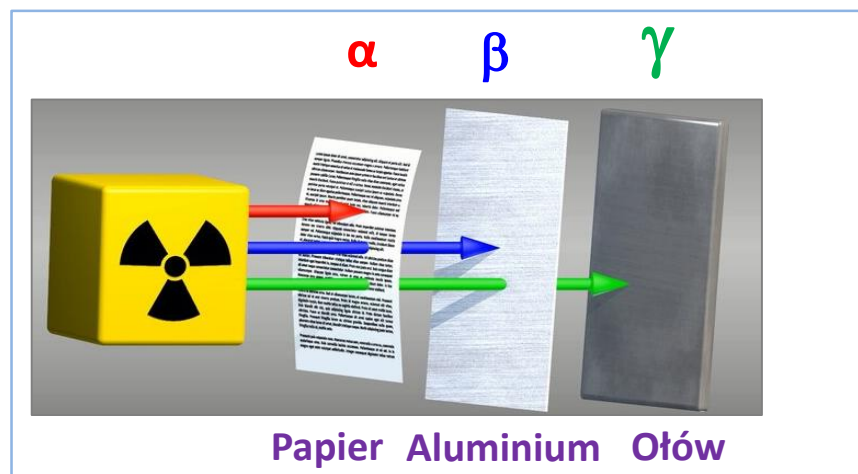
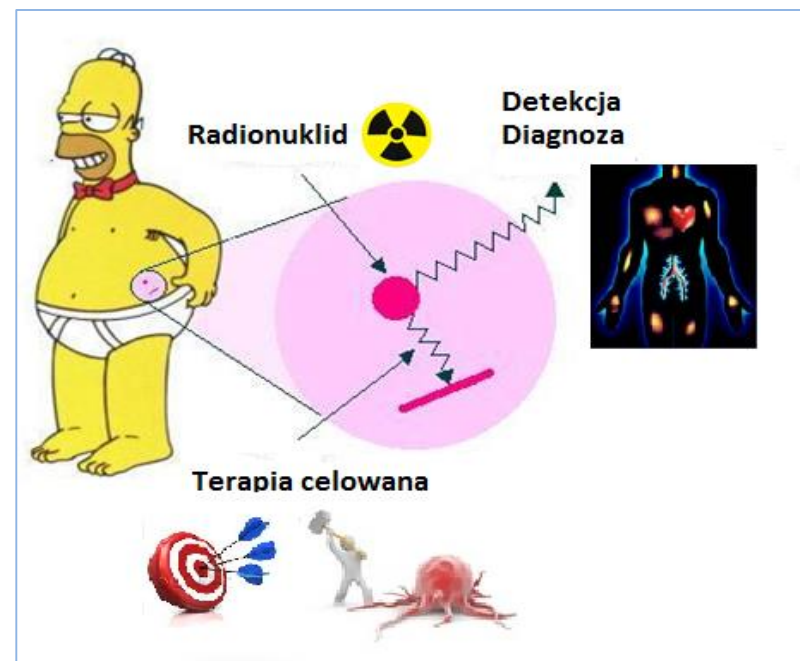
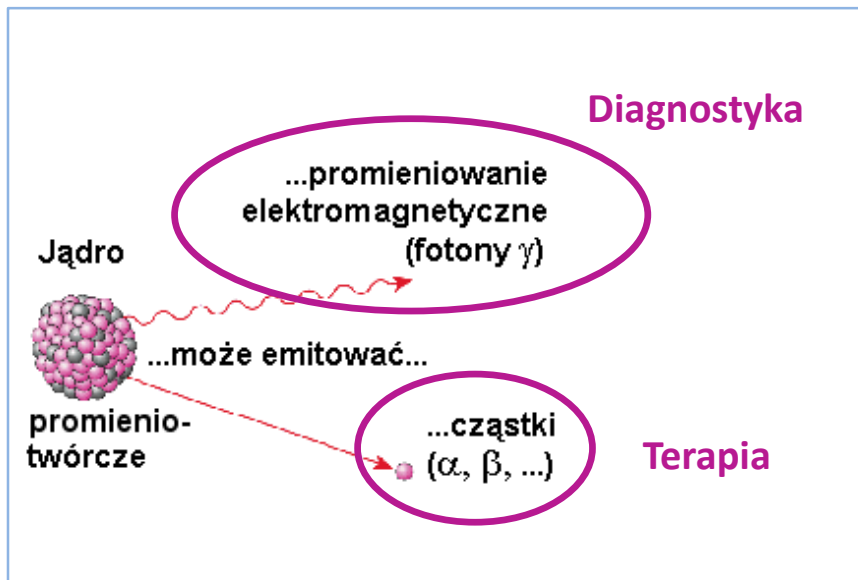
Kapsułki diagnostyczne: **1-6 MBq**

Kapsułki terapeutyczne: **40-5550 MBq**

ADAM.



RADIOFARMACEUTYK DIAGNOSTYCZNY I TERAPEUTYCZNY

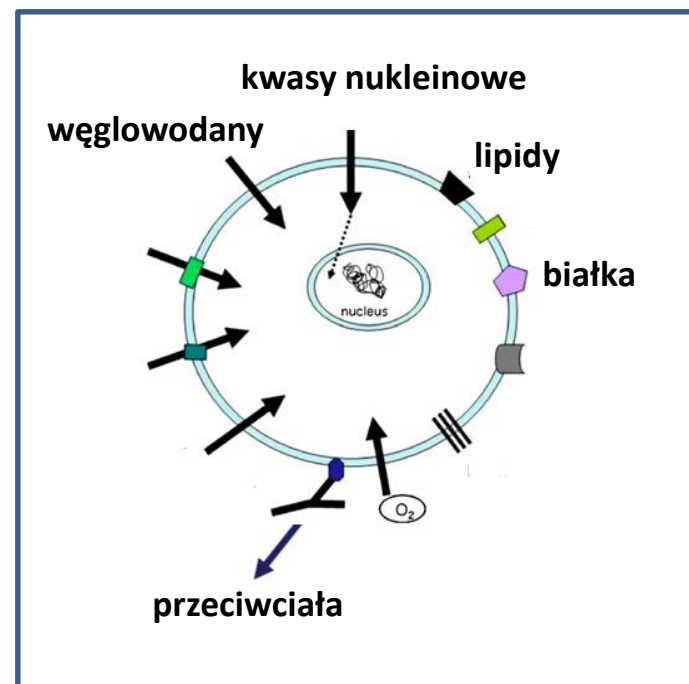
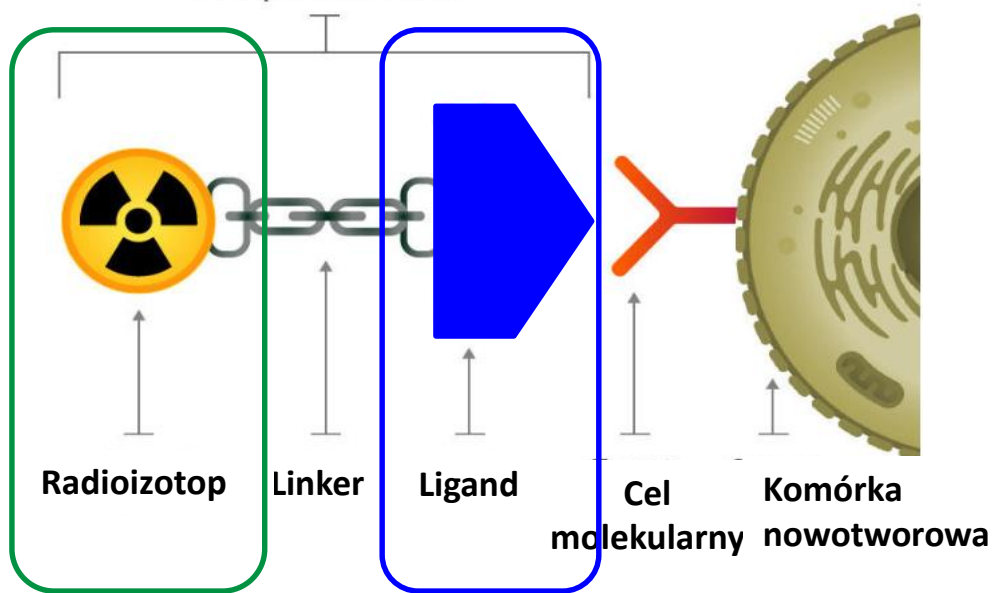


Rozpad	Przykład	Zastosowanie
γ , EC	^{99m}Tc	diagnostyczne (SPECT)
α	^{211}At	terapeutyczne
β^-	^{177}Lu	terapeutyczne
β^+	^{18}F	diagnostyczne (PET)

Jak zaprojektować radiofarmaceutyk?



Radiofarmaceutyk



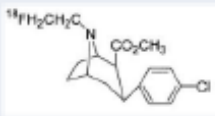
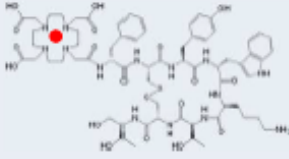

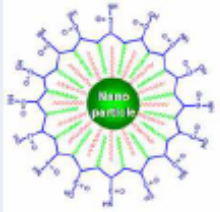
- ❖ Radioizotop diagnostyczny?
- ❖ Emiter promieniowania γ (SPECT)?
- ❖ Emiter promieniowania β^+ (PET)?
- ❖ Radioizotop terapeutyczny?
- ❖ Emiter promieniowania α ? β^- ?
- ❖ Energia emitowanego promieniowania β^- ?

- ❖ Jaki będzie mechanizm gromadzenia radiofarmaceutyku?
- ❖ Jaki będzie cel molekularny, do którego ma się przyłączyć radiofarmaceutyk?

Wybór i synteza związku wiodącego czyli ligandu, cząsteczki, która będzie oddziaływać z celem molekularnym



Rodzaje związków wiodących (ligandów) w radiofarmaceutykach

Wektor	Mała cząsteczka	Peptyd	Przeciwciała (i fragmenty)	Nanocząsteczki
Przykład				
Wielkość	< 0.5 kDa < 1nm	~ 0.5-2 kDa ~ 1-4 nm	~ 150 kDa	~ 10-200 nm (< 1000 nm)
Właściwości	<ul style="list-style-type: none"> - przenikanie do komórki - przenikanie bariery krew/mózg 	<ul style="list-style-type: none"> - aktywność biologiczna - różnorodność - własności teranostyczne - szybka farmakokinetyka 	<ul style="list-style-type: none"> - specyficzność - różnorodność - wysokie powinowactwo 	<ul style="list-style-type: none"> - multimodalność - możliwość transportu leków

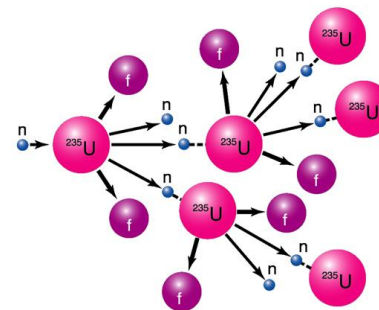
Courtesy M. Fani



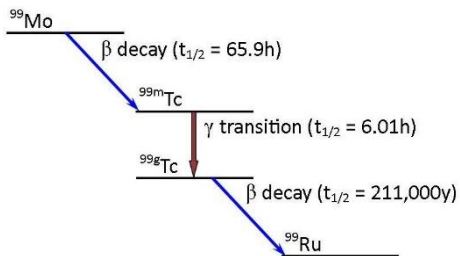
Jak otrzymać radioizotop?



**Badawcze reaktory
jądrowe**



**Wytwarzanie
radioizotopów**



**Generatory
radionuklidowe**

**Cyklotrony
Akceleratory**



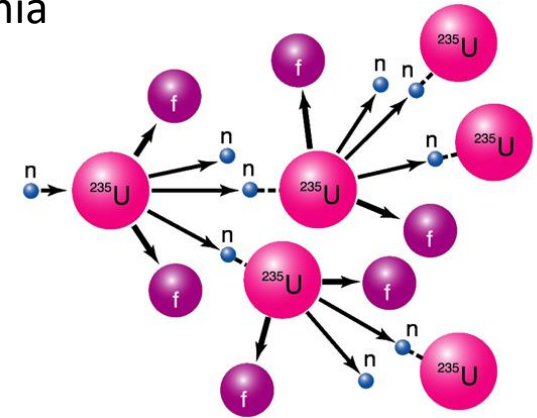
REAKTOR JĄDROWY

Urządzenie, którego działanie oparte jest na reakcji rozszczepienia jąder atomowych izotopów niektórych pierwiastków, na skutek działania neutronów

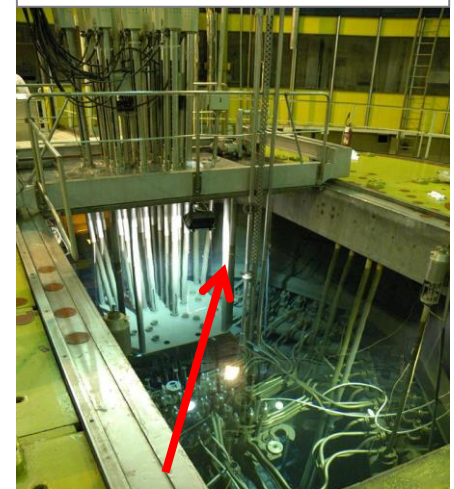
Reaktor jądrowy Maria

30 MW, strumień neutronów: $1,5 \times 10^{14}$ n/cm²s

Pierwszy raz uruchomiony w grudniu roku 1974 i jako jedyny w Polsce działa do dzisiaj. Jest reaktorem naukowo-badawczym, nie energetycznym.

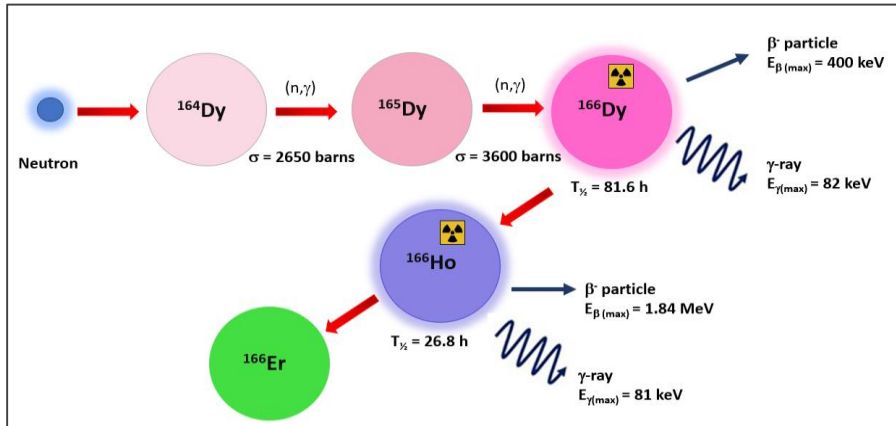
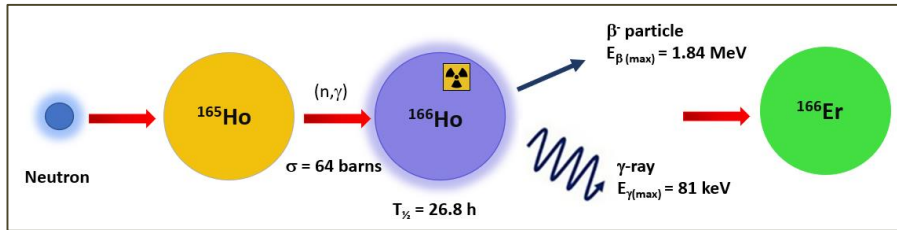


Rdzeń reaktora Maria

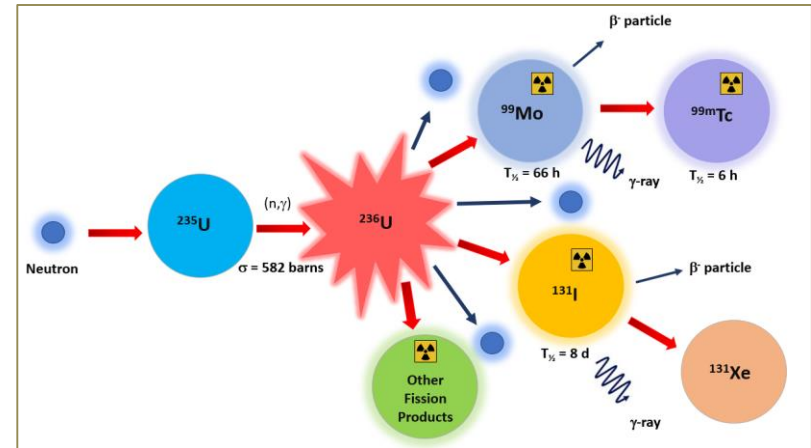


Otrzymywanie radionuklidów w reaktorze jądrowym

W reakcji aktywacji (n,γ) lub (n,p)



Z produktów rozszczepienia uranu-235

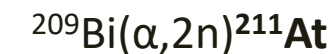
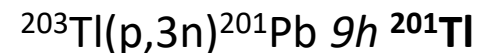
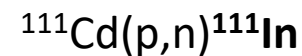
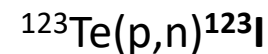
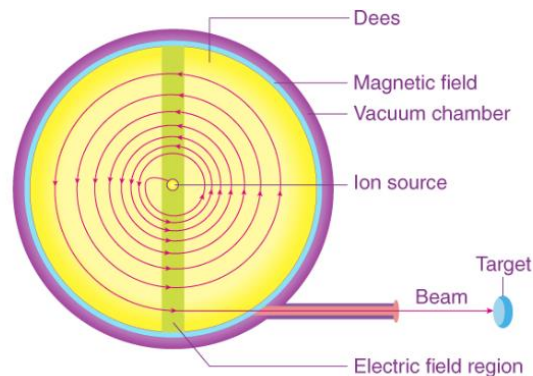


^{177}Lu
 ^{131}I
 ^{89}Sr
 ^{99}Mo
 ^{125}I

^{153}Sm
 ^{166}Ho
 ^{47}Sc
 $^{117\text{m}}\text{Sn}$

CYKLOTRON

Cyklotron inaczej **akcelerator cykliczny** jest to urządzenie służące do przyspieszania cząstek obdarzonych ładunkiem (protony, cząstki α , deuterony), a więc nadawania im ogromnych energii. Cząstki te uderzają w materiał tarczy i na skutek reakcji jądrowej wytwarzany jest izotop promieniotwórczy.



Wytwarzanie radioizotopów w Polsce

Ponad 70 zakładów Medycyny Nuklearnej za skanerami SPECT/CT, PET/CT, PET/MRI



- Cyklotrony 11 MeV i 16/8 MeV
- Reaktor Jądrowy Maria
- ◆ Skanery PET/CT
- ◆ Skanery PET/MRI

CERAD

Centrum Projektowania i Syntezy Radiofarmaceutyków Ukierunkowanych Molekularnie

Program Operacyjny Inteligentny Rozwój 2014-2020

Priorytet IV: Zwiększenie potencjału naukowo-badawczego

Działanie 4.2: Rozwój nowoczesnej infrastruktury badawczej sektora nauki

Koordynator: **Narodowe Centrum Badań Jądrowych**



Członkowie Konsorcjum:

Uniwersytet Warszawski



Instytut Chemii i Techniki Jądrowej



Warszawski Uniwersytet Medyczny



Uniwersytet Jagielloński



Uniwersytet Medyczny w Białymstoku



CERAD – cyklotron 30 MeV w infrastrukturze POLATOM-u

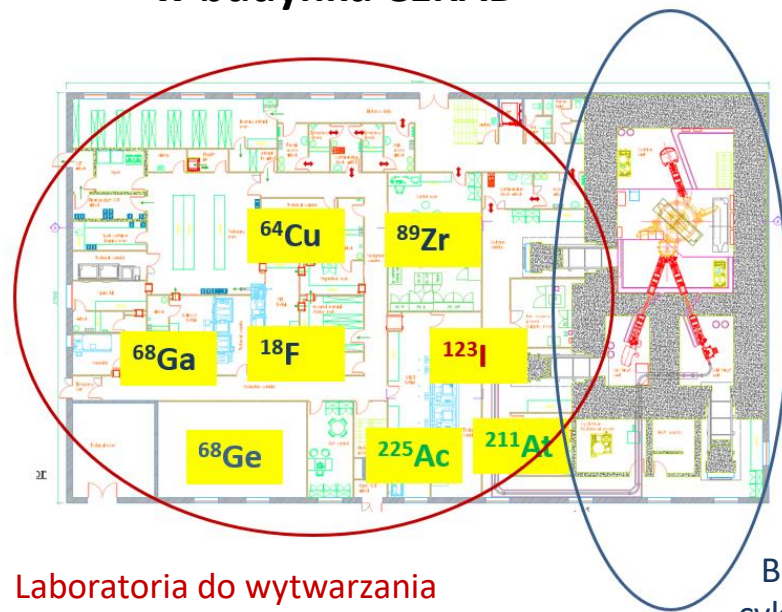
Cyclone[®] 30 XP multi particles skonstruowany przez IBA w Belgii



The Cyclone[®] 30 XP przyspiesza:

- protony i cząstki alfa do energii rzędu 30 MeV
- deuterony do 15 MeV

Ogólny rzut rozmieszczenia laboratoriów
w budynku CERAD



Laboratoria do wytwarzania
radioizotopów

Bunkier
cyklotronu

Prace wykończeniowe budynku CERAD



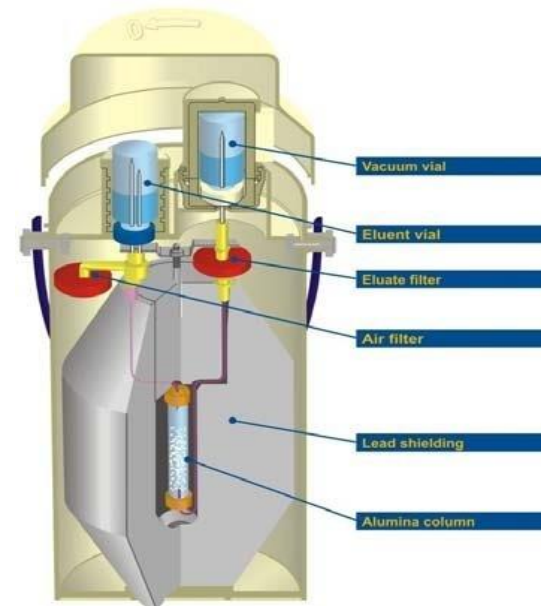
GENERATOR RADIONUKLIDOWY

Urządzenie, zawierające izotop macierzysty (rodzic) który rozpada się do radionuklidu pochodnego, o krótszym okresie półtrwania. Generator pozwala na użycie krótko życiowych izotopów promieniotwórczych z dala od miejsca ich produkcji.



Powszechnie stosowane generatory radionuklidowe

- ❖ Generator ${}^{99}\text{Mo}/{}^{99\text{m}}\text{Tc}$ -> sodu nadtechnecjan (${}^{99\text{m}}\text{Tc}$)
- ❖ Generator ${}^{68}\text{Ge}/{}^{68}\text{Ga}$ -> galu (${}^{68}\text{Ga}$) chlorek
- ❖ Generator ${}^{188}\text{W}/{}^{188}\text{Re}$ -> sodu nadrenian (${}^{188}\text{Re}$)



Ośrodek Radioizotopów POLATOM, NCBJ

Polski producent i dystrybutor radioizotopów, źródeł i preparatów promieniotwórczych wykorzystywanych w **medycynie**, nauce i przemyśle



RADIONUKLIDY W MEDYCYNIE

- Diagnostyczne γ (SPECT)
- Diagnostyczne β^+ (PET)
- Terapeutyczne β^-
- Terapeutyczne α
- Diagnostyczne/Terapeutyczne

1 H																	2 He
3 Li	4 Be											5 B	6 C	7 N	8 O	9 F	10 Ne
11 Na	12 Mg											13 Al	14 Si	15 P	16 S	17 Cl	18 Ar
19 K	20 Ca	21 Sc	22 Ti	23 V	24 Cr	25 Mn	26 Fe	27 Co	28 Ni	29 Cu	30 Zn	31 Ga	32 Ge	33 As	34 Se	35 Br	36 Kr
37 Rb	38 Sr	39 Y	40 Zr	41 Nb	42 Mo	43 Tc	44 Ru	45 Rh	46 Pd	47 Ag	48 Cd	49 In	50 Sn	51 Sb	52 Te	53 I	54 Xe
55 Cs	56 Ba	*	72 Hf	73 Ta	74 W	75 Re	76 Os	77 Ir	78 Pt	79 Au	80 Hg	81 Tl	82 Pb	83 Bi	84 Po	85 At	86 Rn
87 Fr	88 Ra	**	104 Rf	105 Db	106 Sg	107 Bh	108 Hs	109 Mt	110 Ds	111 Rg	112 Cn	113 Uut	114 Fl	115 Uup	116 Lv	117 Uus	118 Uuo

* <u>Lantanowce</u>	57 La	58 Ce	59 Pr	60 Nd	61 Pm	62 Sm	63 Eu	64 Gd	65 Tb	66 Dy	67 Ho	68 Er	69 Tm	70 Yb	71 Lu
** <u>Aktynowce</u>	89 Ac	90 Th	91 Pa	92 U	93 Np	94 Pu	95 Am	96 Cm	97 Bk	98 Cf	99 Es	100 Fm	101 Md	102 No	103 Lr

Przykłady radiofarmaceutyków

Diagnostyczne



Mózg: ^{99m}Tc -HMPAO, ^{99m}Tc -ECD;



Wątroba: ^{99m}Tc -mebrofenina;



Nerki: ^{99m}Tc -DMSA, ^{99m}Tc -DTPA,
 ^{123}I -Hippuran,



Płuca: ^{99m}Tc -mikrosfery
albuminowe;



Szkielet: ^{99m}Tc -MDP;



Serce: ^{99m}Tc -CuMIBI;

Terapeutyczne

Rak rdzeniasty tarczycy: ^{131}I -MIBG

Paliatywne leczenie przerzutów
nowotworowych do kości :

^{32}P -ortofosforan

^{89}Sr -chlorek strontu

^{90}Y -cytrynian itru

^{153}Sm - EDTMP

Guzy neuroendokryne:

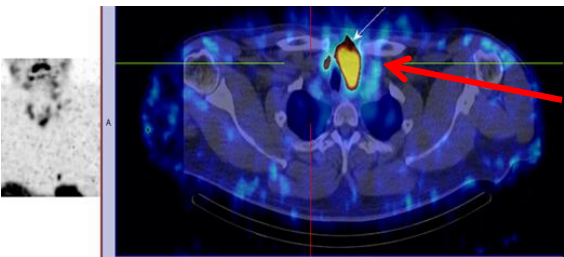
^{177}Lu -DOTATATE



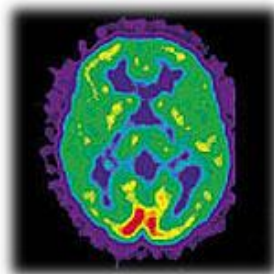
Przykłady radiofarmaceutyków

Rak rdzeniasty tarczycy

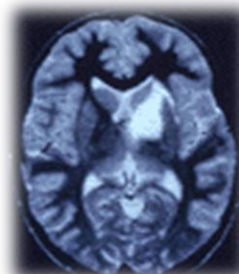
Zastosowanie ^{99m}Tc -Tektrotyd



Metabolizm (PET)



Anatomia (MRI)



Diagnostyka izotopowa
SPECT, PET

Badanie czynnościowe:
obserwacja
metabolizmu tkanek
i narządów

Rak kości

Zastosowanie ^{99m}Tc -MDP



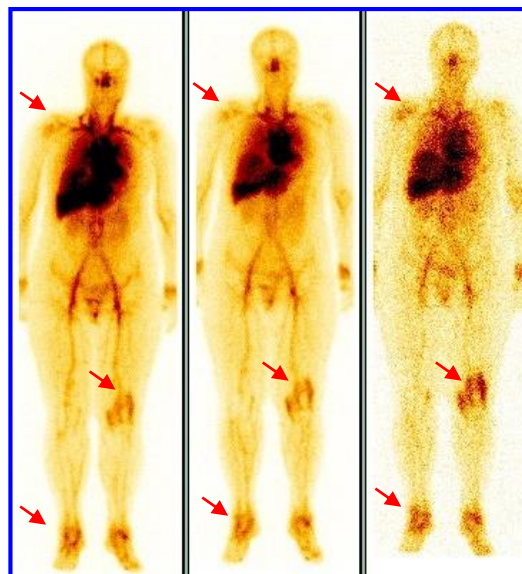
Rak sutki

Zastosowanie ^{18}F -FDG



Lokalizacja stanów zapalnych

Zastosowanie ^{99m}Tc -HYNIC-IgG



↓

Odzwierciedlenie
procesów
fizjologicznych lub
patologicznych
zachodzących w
organizmie na
poziomie
pojedynczej komórki





INTERNATIONAL SCHOOL ON NUCLEAR POWER
MIĘDZYNARODOWA SZKOŁA ENERGETYKI JĄDROWEJ

Dziękuję za uwagę!