



■ HELSINGIN YLIOPISTO
■ HELSINGFORS UNIVERSITET
■ UNIVERSITY OF HELSINKI

Perustietoa radiolääkkeistä

Dos. Kim Bergström, FT

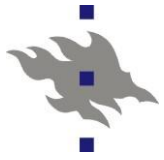
**Radiokemian laboratorio, kemian laitos
Helsingin yliopisto**

17.11.2006



Mikä on radiolääke?

- n Radiolääke on radioaktiivinen lääkevalmiste.
- n Radiolääkeaine tarkoittaa vaikuttavaa aineosaa lääkevalmisteessa,
- n kun taas termillä radiolääke tarkoitetaan lääkevalmistetta.



Radiokemiallinen ja radionuklidinen puhtaus

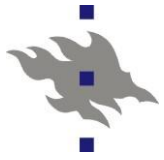
Esimerkkinä perteknetaatti

Radionuklidisia epäpuhtauksia (raja-arvot)

n Mo-99	gamma ja beta	(1 x 10 ⁻¹ %)
n I-131	gamma ja beta	(5 x 10 ⁻¹ %)
n Ru-103	gamma ja beta	(5 x 10 ⁻³ %)
n Sr-89	beta	(6 x 10 ⁻⁵ %)
n Sr-90	beta	(6 x 10 ⁻⁶ %)
n Alfa säteilijät		(1 x 10 ⁻⁷ %)
n Muut gamma säteilijät		(1 x 10 ⁻² %)

Radiokemiallisia epäpuhtauksia

n Teknetiumin alemmat hapetusasteet. Esim. ^{99m}Tc⁴⁺O₂



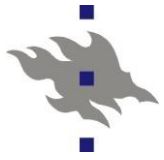
Spesifinen radioaktiivisuus

n Spesifinen radioaktiivisuus (Specific Radioactivity, SRA)

= radioaktiivisuus ainemäärää kohti

n Laatu esim. mCi/ μ mol tai MBq/nmol

n Reseptoreihin sitoutuvilla radiolääkeaineilla SRA voi olla merkityksellinen, esim. Korkea haluttu SRA voi rajoittaa radiolääkkeen käyttöaikaa lyhyemmäksi (PET radiolääkeaineet)



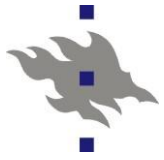
Radiolääkkeiden jaottelu

A. Diagnostiikka / Terapia

B. Käyttökohteen mukaan (esim. aivotutkimukset, sydäntutkimukset jne.)

C. Radiolääkeaineen ominaisuuksien mukaisesti:

1. “Käyttövalmiit” radiolääkkeet
2. Puolivalmisteet (esim. Teknetium kitit)
3. Käyttöpaikassa valmistettavat radiolääkkeet



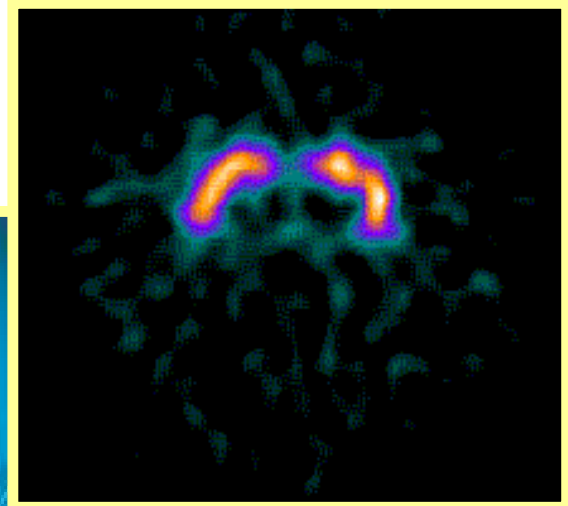
Diagnostiikka



Radiolääke



Kuvaus
gammakameralla

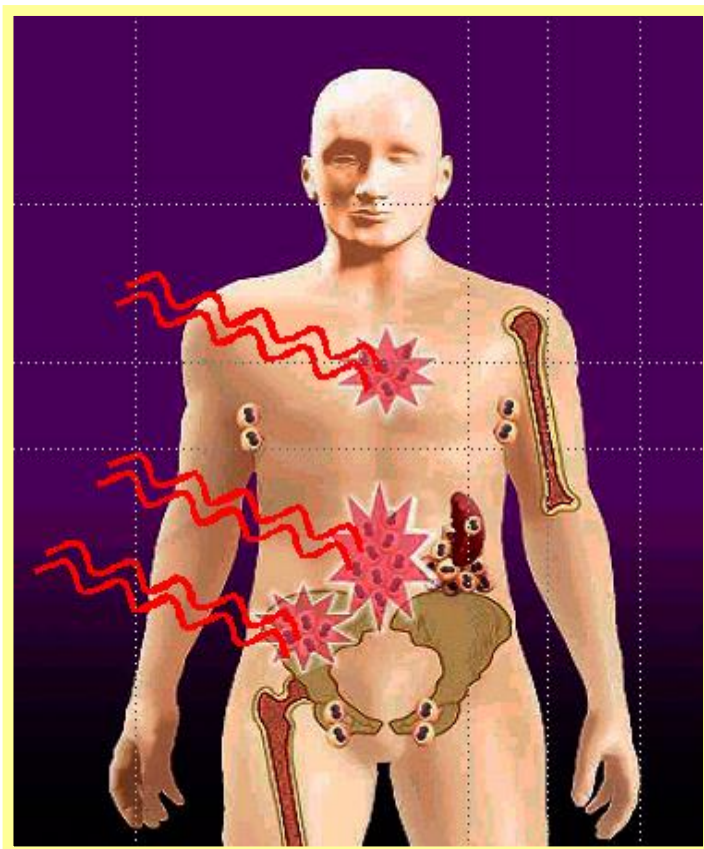


Kuva aivojen
tyvitumakkeista

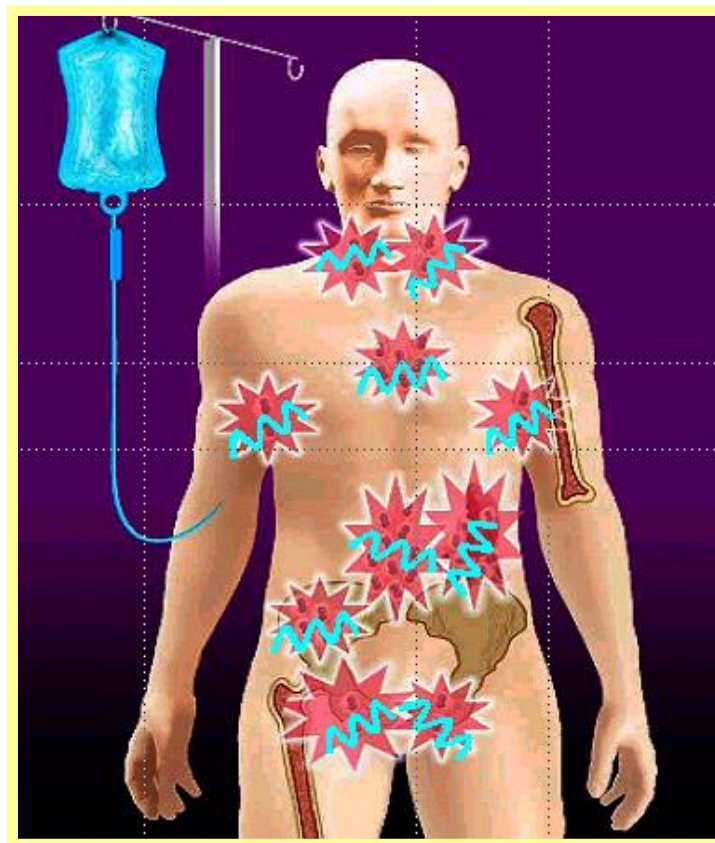


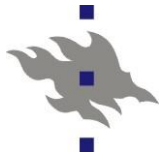
Terapia

Sädehoito (ulkoinen)



Radiolääkehoito





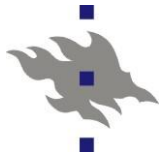
Radiolääkkeiden jaottelu

A. Diagnostiikka / Terapia

B. Käyttökohteen mukaan (esim. aivotutkimukset, sydäntutkimukset jne.)

C. Radiolääkeaineen ominaisuuksien mukaisesti:

1. "Käyttövalmiit" radiolääkkeet
2. Puolivalmisteet (esim. Teknetium kitit)
3. Käyttöpaikassa valmistettavat radiolääkkeet



Radionuklidien tuottaminen

n Isotooppilääketieteessä käytettävät radionuklidit ovat kaikki synteettisiä ja ne voidaan luokitella neljään eri ryhmään:

- n Generaattorilla
- n Termisillä neutroneilla reaktorissa
- n Syklotronilla
- n Fission tuotteet



IBA cyclone 10/5 at
Laboratory of Radiochemistry
University of Helsinki



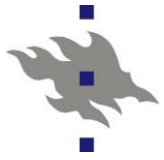
Yleisiä radionuklideja

Radionuklidi	$T_{1/2}$	Tuotanto	Kuvantaminen
^{11}C	20 min	Syklotroni	PET
^{18}F	110 min	Syklotroni	PET
$^{99\text{m}}\text{Tc}$	6 h	Generaattori	SPECT
^{123}I	13 h	Syklotroni	SPECT



Radiometalleja

Radionuklidi	Valmistus	$T_{1/2}$	Hajoaminen
^{67}Cu	$^{67}\text{Zn}(n,p)^{67}\text{Cu}$	2.58 d	β^- (0.54), γ (0.185)
^{90}Y	$^{90}\text{Sr}/^{90}\text{Y}$ gen	2.67 d	β^- (2.28)
^{111}In	$^{111}\text{Cd}(p,n)^{111}\text{In}$	2.8 d	γ (0.17), γ (0.34)
^{186}Re	$^{185}\text{Re}(n,\gamma)^{186}\text{Re}$	3.77 d	β^- (1.08), γ (0.131)
^{188}Re	$^{187}\text{Re}(n,\gamma)^{188}\text{Re}$	16.95 h	β^- (2.13), γ (0.155)
	$^{188}\text{Wo}/^{188}\text{Re}$ gen		
^{177}Lu	$^{176}\text{Lu}(n,\gamma)^{177}\text{Lu}$	6.7 d	β^- (0.48), γ (0.208)



Radiolääkkeiden lääke muodot

- n Liuokset: injektiot, oraaliset
- n Kolloidiliuokset
- n Partikkelisuspensiot
- n Kaasut
- n Aerosolit
- n Kapselit
- n Generaattorit
- n Kitit



Yleisimpiä radiolääkkeitä

Aivotutkimukset

^{99m}Tc -HM-PAO

^{99m}Tc -ECD

^{123}I - β -CIT-FP ja ^{123}I - β -CIT

^{18}F -6-F-DOPA

^{11}C -Raklopridi

Endokrinologiset tutkimukset

^{131}I -Jodinorkolesteroli

^{123}I - tai ^{131}I -MIBG

Keuhkot

^{99m}Tc -partikkelit

^{133}Xe

Verenkierto ja sydän

^{99m}Tc -Sestamibi

^{99m}Tc -Tetrofosmiini

Munuaiset

^{99m}Tc -MAG3

Tuki- ja liikuntaelimestö

^{99m}Tc -MDP

Tulehduksen tutkiminen

^{99m}Tc -valkosolut

Onkologiset tutkimukset

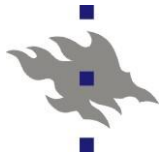
^{18}F -FDG

^{11}C -Metioniini

^{153}Sm -EDTMP

^{111}In -Pentetreotidi

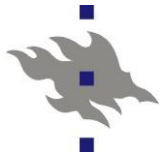
^{32}P -Natriumfosfaatti



Radiolääkeaineet

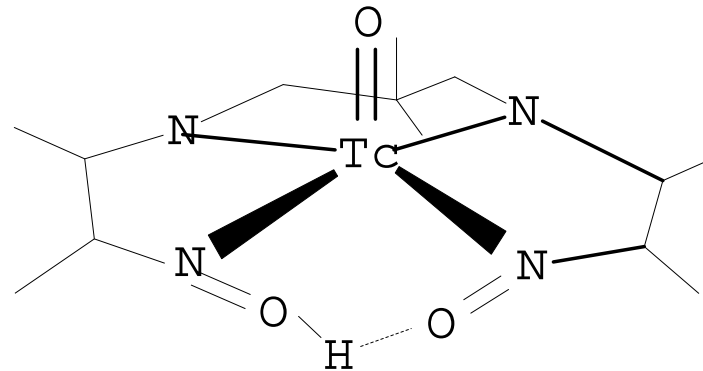
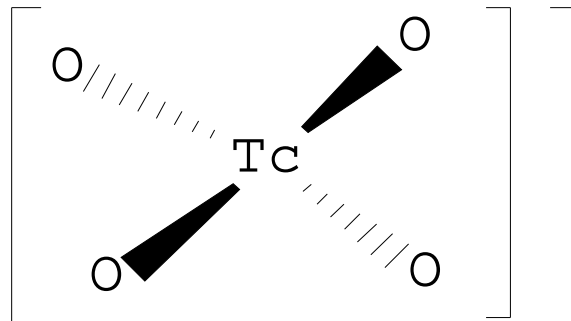
n Teknetium radiolääkeaineet

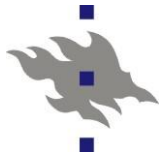
n Muut radiometallit



Metallikompleksien ominaisuuksia

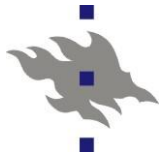
- n Metallikompleksit ovat yhdisteitä, missä metalli on keskusatomi, johon ligandit sitoutuvat
- n Kompleksi voi olla neutraali tai kompleksi-ioni





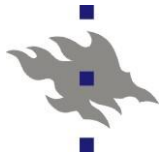
Hapettuminen - pelkistyminen

- n Hapettuminen tarkoittaa tapahtumaa, jossa elektroneja siirtyy hapettavalta aineelta pelkistyvälle aineelle
- n Pelkistyminen ja hapettuminen ovat vastakkaisia reaktioita ja ne tapahtuvat samanaikaisesti
- n Hapettumisen estäminen (Radiolääkkeen säilyvyys)
- n Kun alkuaine luovuttaa elektroneja se hapettuu. Hapettuminen on tyypillistä metalleille, koska niillä on vain muutamia ulkoelektronia. Kun metalli hapettuu siitä muodostuu positiivinen ioni (eli kationi).
- n Epämetalli puolestaan pyrkii täydentämään uloimman elektronikuorensa ottamalla vastaan 1-3 elektronia. Tällöin puhutaan pelkistymisestä. Kun epämetalliatomi pelkistyy, siitä tulee negatiivinen ioni (eli anioni).



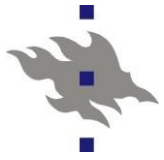
Teknetiumin kemiaa

- n Pysyvimmät hapetusasteet +7 ja +4
- n Yhdisteissään alemmilla hapetusasteilla kuin +7
- n Yleisin pelkistin Sn(II) eli $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$



Teknetiumin kemiaa (jatkoa)

- n Alemmat hapetusasteet pyrkivät hapettumaan mm. ilman hapen vaikutuksesta
- n Pelkistynyt Tc + vesi -> hydrolyysituotteet
- n Hydrolyysituotteet niukkaliukoisia kolloideja, jotka pyrkivät sitomaan pelkistynyttä Tc:ia



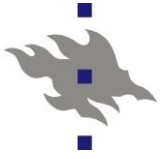
Tinan (Sn) vaikutus teknetiumkiteissä

n Sn:n hydrolyysi pH 6-7

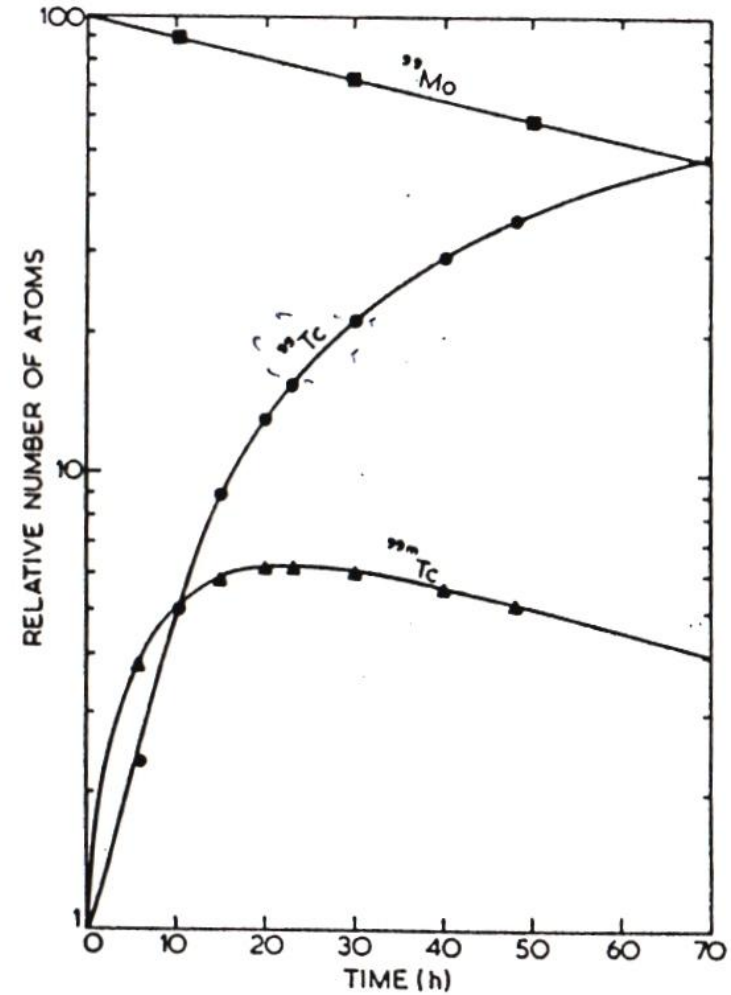
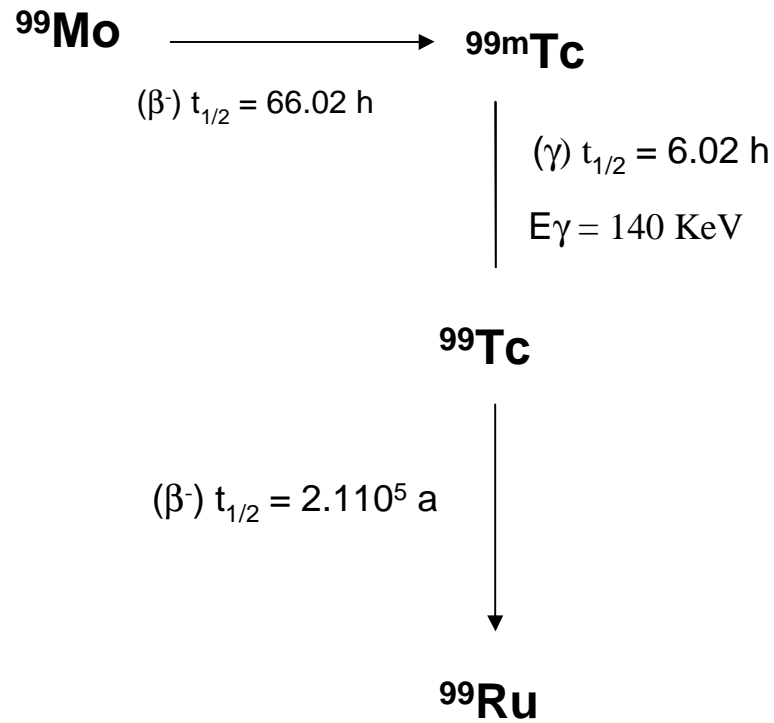
n Tinan määrä usein kriittinen:

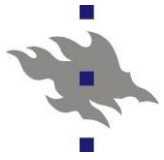
n Jos Sn pieni => vapaa Tc (+7)

n Jos Sn suuri => Sn hydrolyysi

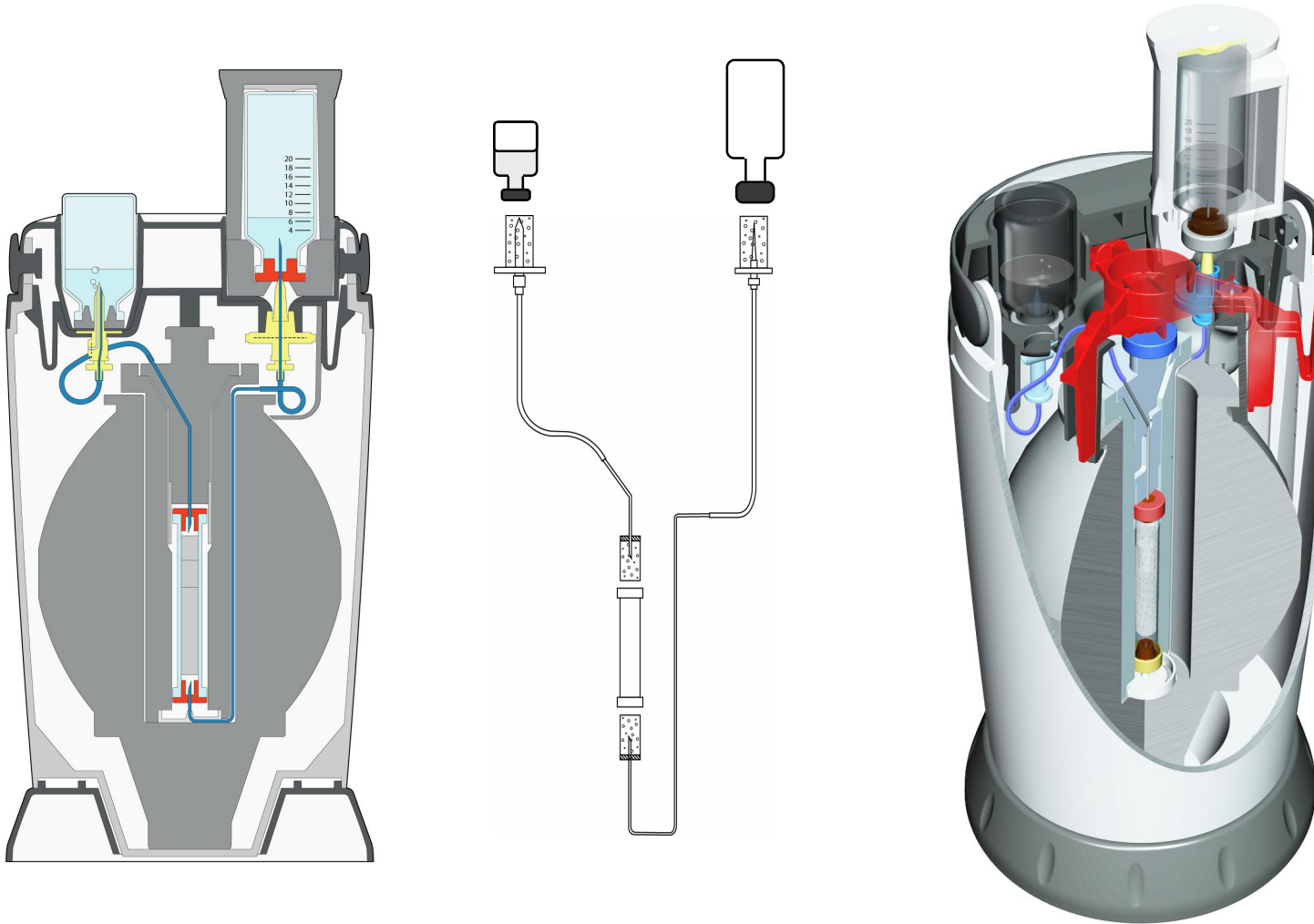


Teknetiumin radioaktiivinen hajoaminen

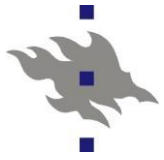




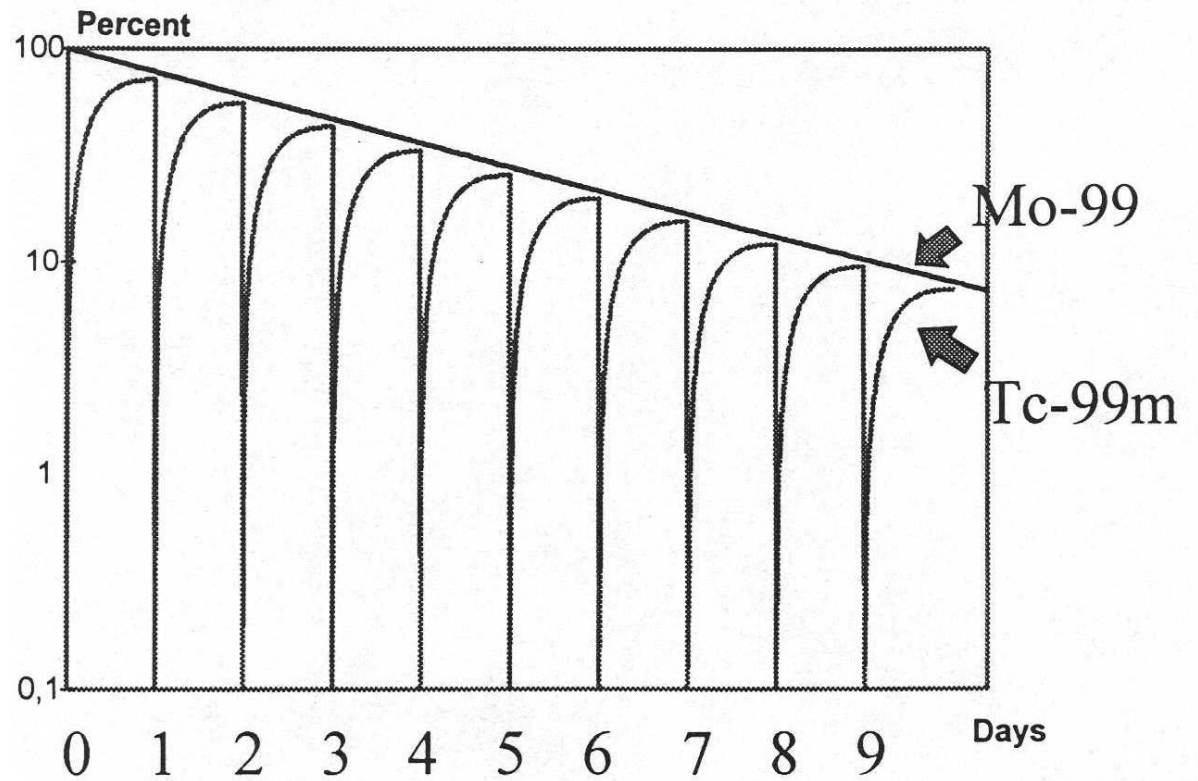
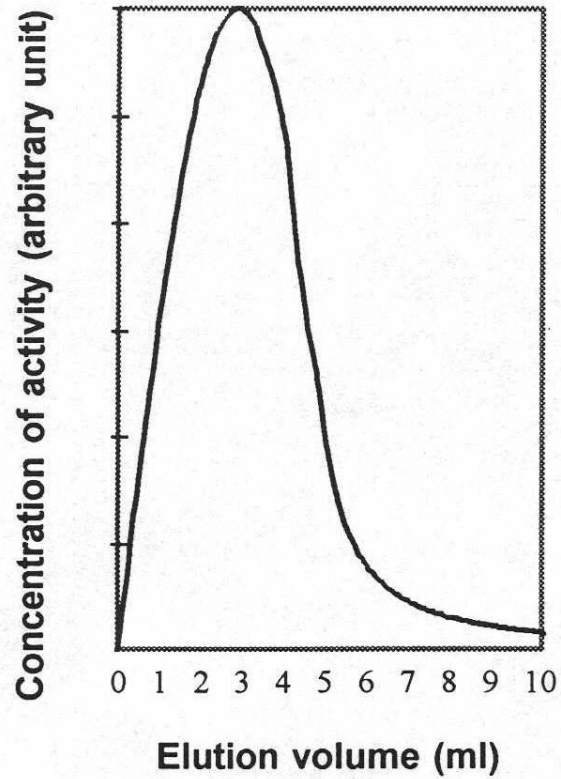
Tc-99m-generaattorin toiminta

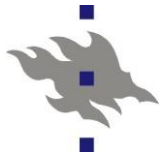


Drytec™ generaattorin halkaisukuva

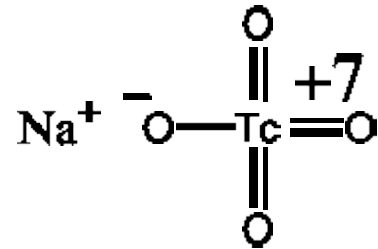


Teknetiumin eluointi

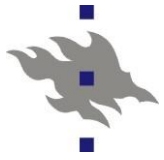




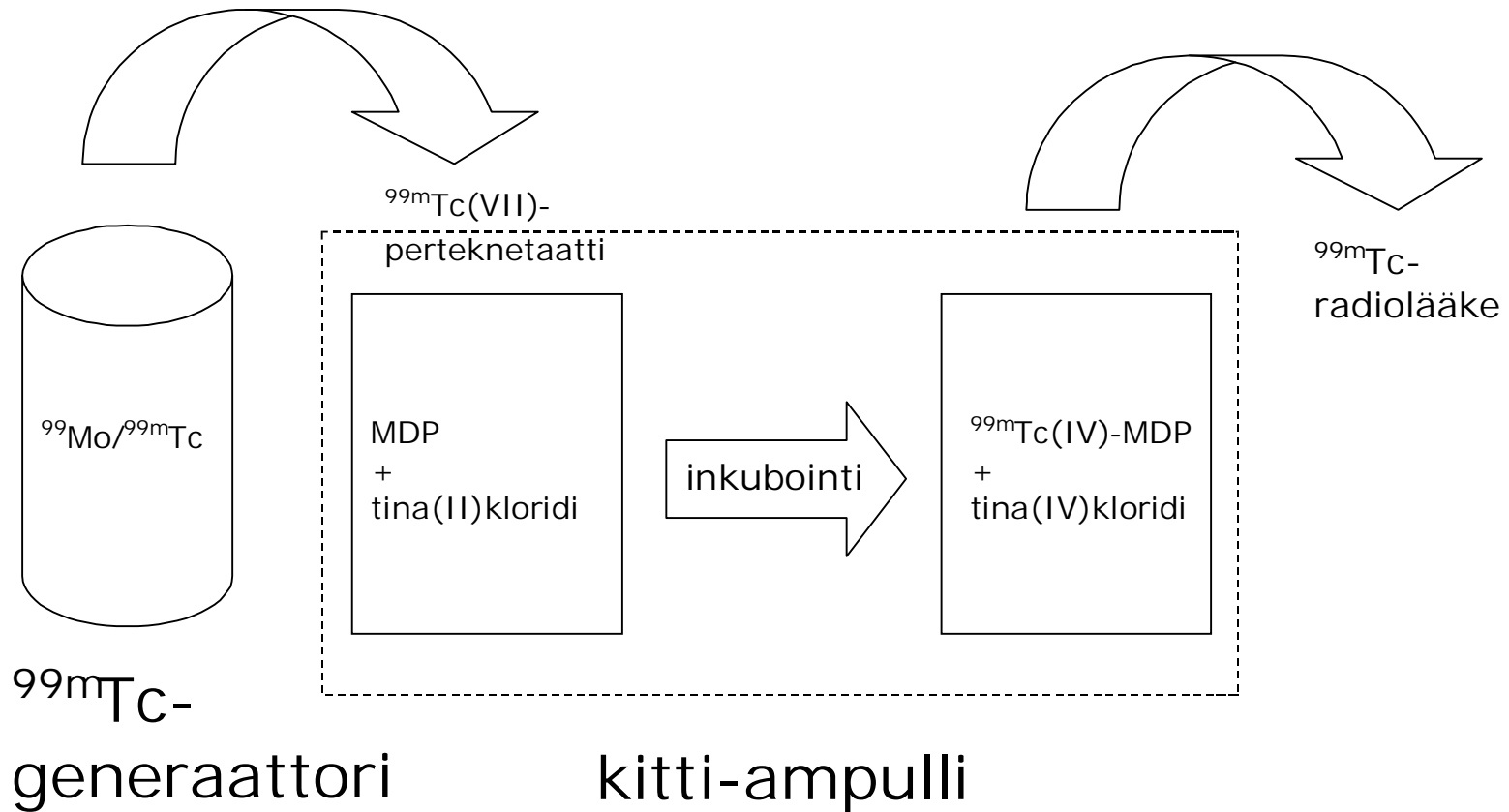
Natriumperteknetaatti



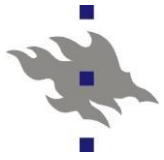
- n Tc-generaattorista saatava lähtöaine Tc-kittien radioleimauksessa
- n Tc on hapetusasteella +7 [Tc-99m]NaTcO₄:ssa
- n Analoginen jodidi-ionin kanssa (I⁻), sama varaus ja koko
- n Kertyy kilpirauhaseen ja mahan limakalvolle



Teknetium radiolääkkeen valmistus

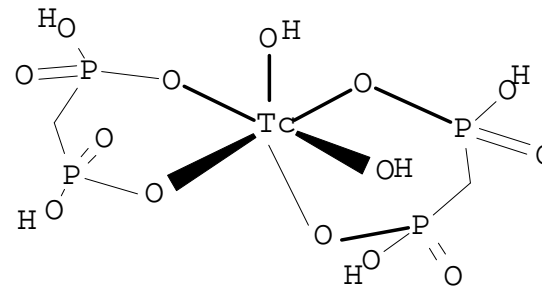
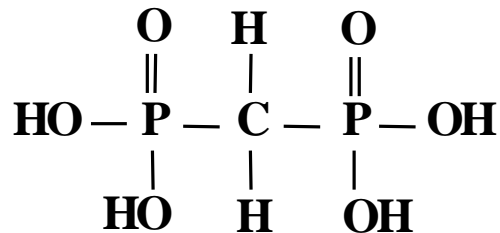


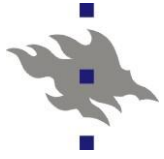
(Kirjasta: Kliininen fysiologia ja isotooppilääketiede, Duodecim 2003)



Teknetium radiolääke

- n ^{99m}Tc -Fosfonaatti adsorboituu luun hydroksiapatiittirakenteeseen muodostumisvaiheessa olevan luun pintaan.
- n Käytetyimmät radiolääkkeet ovat ^{99m}Tc -MDP (kuvassa) ja ^{99m}Tc -HDP.

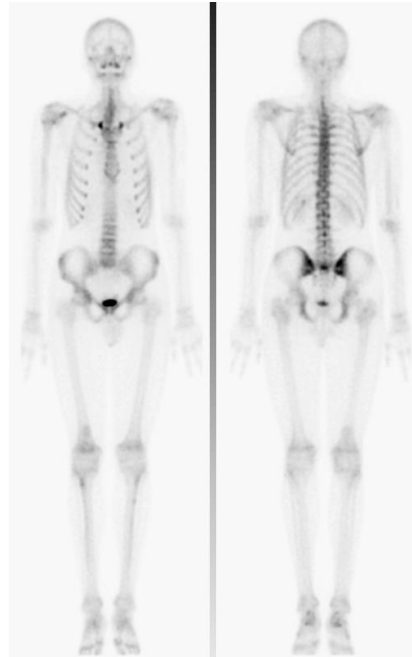




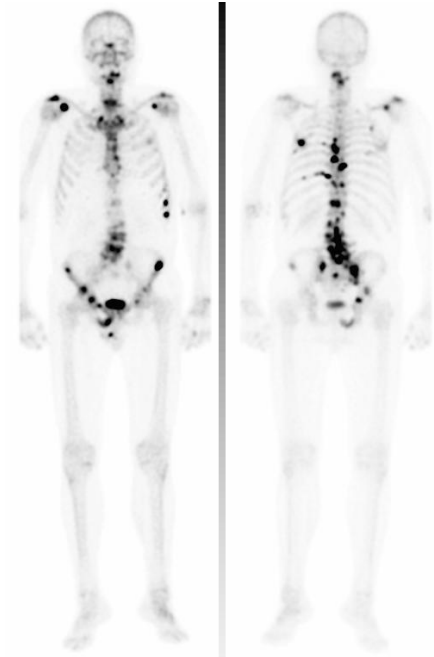
Luuston kuvantaminen (esim. Tc-radiolääkkeestä)

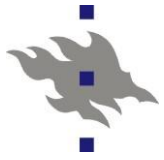
Luuston gamma-
kuvauksella voidaan
selvittää mm.
syövän etäpesäkkeitä
luustossa,
luutulehduksia sekä
rasitusmurtumia.

terve luusto

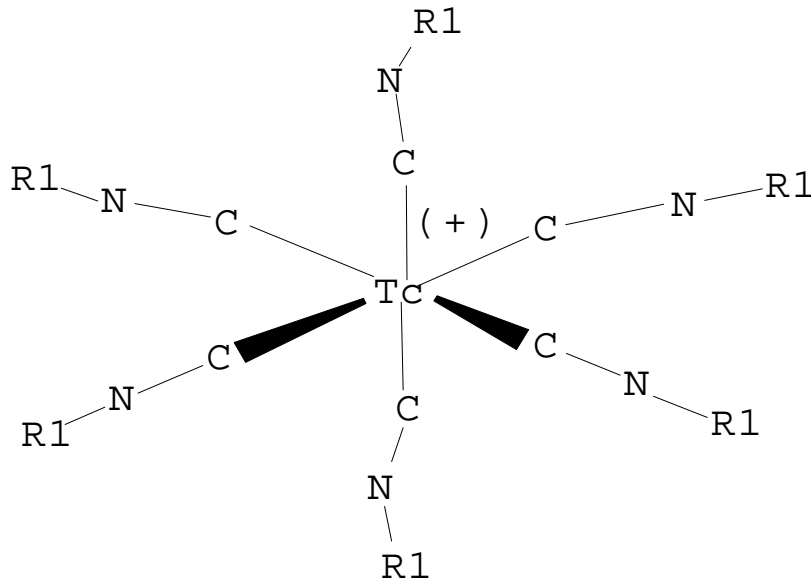


luustometastaasi





Tc-99m MIBI



Kitissä kylmäkuivattuna:

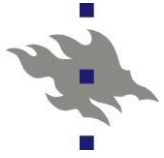
- Sodium citrate dihydrate - 2.6 mg
- Tetrakis (2-methoxy isobutyl isonitrile)
Copper (I) tetrafluoroborate - 1.0 mg
- L-cysteine hydrochloride - 1.0 mg
- Mannitol - 20 mg
- Stannous chloride - 0.15 mg

Tc hexa (2-methoxy isobutyl isonitrile)₆



Kuumennus 100°C

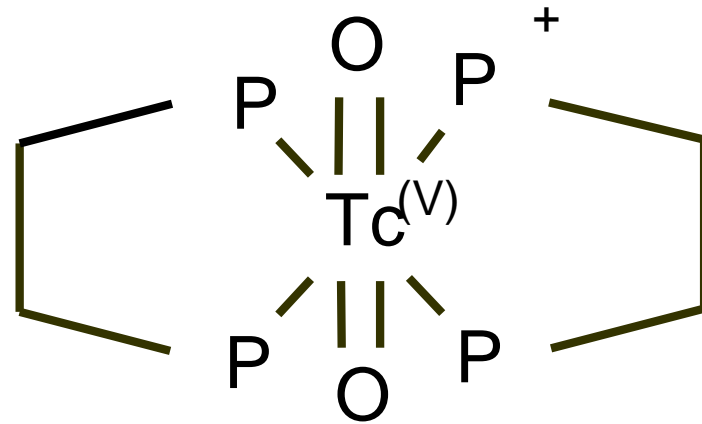
Tetrakis (2-methoxy isobutyl isonitrile)

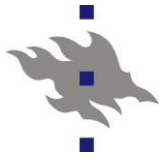


Tc-99m Tetrofosmin

Kit Components:

- n 0.23 mg tetrofosmin
- n 0.03 mg stannous chloride dihydrate
- n 0.32 mg disodiuni sulphosalicylate
- n 1.0 mg sodium D-gluconate
- n 1.8 mg sodium hydrogen carbonate
- n nitrogen gas



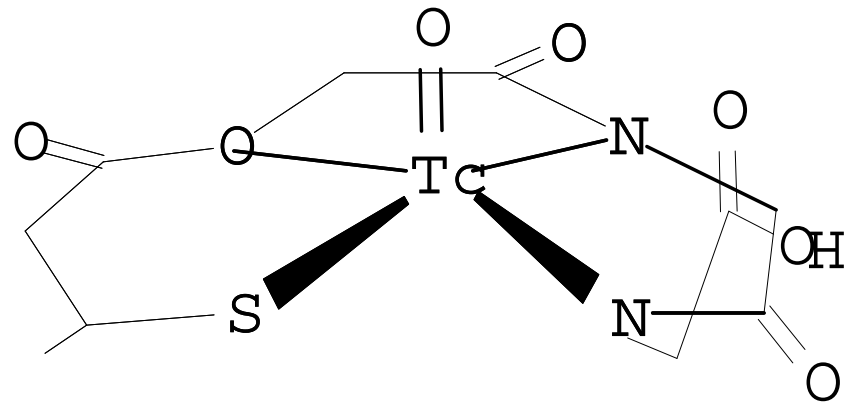


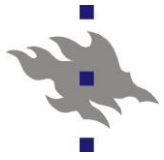
Tc-99m MAG3

Kitissä:

- Bertiatile 1.0 mg
- Stannous chloride.H₂O 0.2 mg
- Sodium Tartrate 40 mg
- Lactose 20 mg

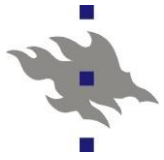
- Lisätään perteknetaatti
- Kuumennetaan kiehuvaan veteen 15 min.





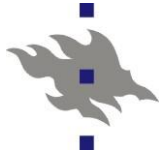
Tc partikkelit ja kolloidit

- n Tc-MAA 10-100 μm (150 μm max)
- n Valmiste A: 95% 5-40 μm , Valmiste B: 90% 10-90 μm
- n Albumiini mikropartikkelit 1-10-35...35-60 μm
- n Nanokolloidi 0.1 μm
- n Kolloidit 10-500 nm
- n "liuos" < 1 nm
- n Albumiinipartikkelit takertuvat keuhkokapillaariin.
1 mg HSA:ta (60-90 μm) tukkii korkeintaan 0.3 %
normaalisti. Ei yli 1 mg (milj. Partikkelia) per injektio



Tc aerosolit

- n Yli 5 μm kokoiset hiukkaset kasaantuvat suuhun ja nieluun
- n Alle 0.1 μm hiukkaset pysyvät suspensiona ja palaavat uloshengityksen mukana
- n 0.5 μm on ideaalinen aerosolin pisarakoko, jolloin hiukkaset pääsevät pieniin ilmäteihin ja kasaantuvat
- n Technegas laitteessa 20 nm hiili(Tc)-hiukkaset adheoituvat alveoliseinämiin



Tc-kittien radioleimaukset (kysymyksiä)

Lopputuotteessa ongelma?

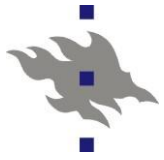
- n Kertymää kilpirauhasessa ja mahassa
- n Tc pelkistyminen vaillinaista
- n Virhe kitissä

Ilman vaikutus?

- n Hapettaa tinan

Säilymisaika?

- n Tc hapettuu
- n Tc kompleksin epästabiilisuus



Radiolääkeaineet

n Teknetium radiolääkeaineet

n Muut radiometallit

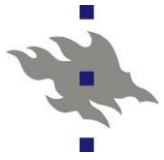


Metallikompleksit

In vivo jakaantumiseen vaikuttaa:

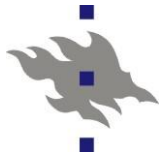
- n Hapetus-pelkistys ominaisuudet
- n Metallikompleksin stabiilisuus
- n Kompleksiyhdisteen varaus
- n Kompleksiyhdisteen lipofiilisyyys

Esim. negatiivisesti varautuneet yhdisteet poistuvat elimistöstä munuaisten välityksellä, veri-aivoesteen läpäisee vain neutraalit yhdisteet ja lipofiiliset yhdisteet kertyvät maksaan tai rasvakudokseen



Yttrium (Radiometallit)

- n ^{90}Y ; $^{90}\text{Sr}/^{90}\text{Y}$ gen; $T_{1/2}$ 2.67 d; β^- (2.28)
- n Y:n kemia ei yhtä hyvin tunnettua kuin Ga:n ja In:n
- n Yleisin hapetusluku +3
- n Y-DTPA dissosioituu in vivo ja Y kerääntyy luustoon
- n Bifunktionaaliset kelaatit ja pretargetointi biomolekyylien leimauksissa



Indium (Radiometallit)

- n ^{111}In ; $^{111}\text{Cd}(p,n)^{111}\text{In}$; $T_{1/2}$ 2.8 d; γ (0.17), γ (0.34)
- n Yleisin hapetusluku +3, kuten Ga:lla
- n Kompleksinmuodostus ligandeihin, joissa N, O, tai S, kuten Ga:lla
- n In(III) muodostaa niukkaliukoisia hydroksideja, kun $\text{pH} > 3.4$
- n kompleksoituu voimakkaasti transferrinin kanssa
- n ^{111}In -radiolääkeaineita ollut pitkään käytössä, esim. ^{111}In -DTPA ja ^{111}In -leimatut verisolut. Uudet sovellukset liittyvät biomolekyylien leimauksiin.
- n Käyttömahdollisuus sekä diagnostiikassa, että hoidossa



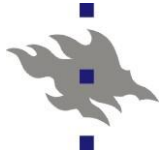
Tallium (Radiometallit)

- n ^{201}Tl ; $^{203}\text{Tl}(p,3n)^{201}\text{Pb}(\text{EC})^{201}\text{Tl}$;
 $T_{1/2}$ 73 h; $\gamma(0.13)$ $\gamma(0.17)$
- n Tl ei muodosta kompleksiyhdisteitä kuten In ja Ga
- n Yhdenarvoisena (+1) kationina Tl käyttäytyy in vivo, kuten kalium.
- n ^{201}Tl :tä käytetään sydämen kuvantamisessa, koska se käyttäytyy kaliumin tavoin (Na/K pumppu solukalvolla)

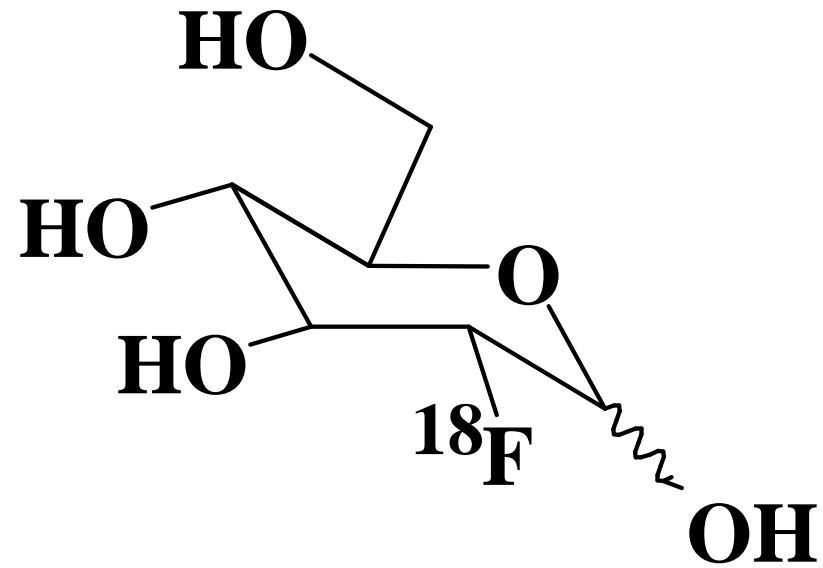


[¹⁸F]FDG-injektioneste

- n [¹⁸F]-fluorodeoksiglukoosi on radioaktiivisella fluorilla leimattu sokeri, joka metaboloituu elimistössä glukoosin tavoin
- n PET-kameralla voidaan kuvata soluja, joiden energiankulutus on vilkasta
- n [¹⁸F]FDG on isotonisessa suolaliuoksessa valmista annettavaksi potilaalle



^{18}F -FDG:n molekyyli rakenne





[18F]FDG-injektioneste

nF-18: puoliintumisaika, $T_{1/2} = 110$ min

nAnnos aikuiselle: 70-400 MBq

nRadioaktiivisuus pitoisuus: 7-80 MBq/ml

nSpesifinen aktiivisuus: kantajavapaa

nEfektiivinen annosekvivalentti (aikuiselle): 0.027 mSv/MBq

nRadiokemiallinen puhtaus: $\geq 95\%$ (^{18}F -FDG)

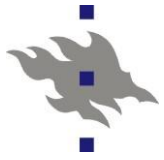
nRadionuklidinen puhtaus: $\geq 99\%$

npH: 4.5-8.5

nSäilytys: huoneen lämmössä 15-25 °C

nSäilyvyys: 4 tuntia kalibroinnista (etiketti)

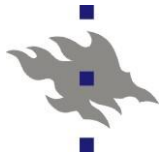
(ks. NLN Publication No 46: Short-lived Radionuclides for PET)



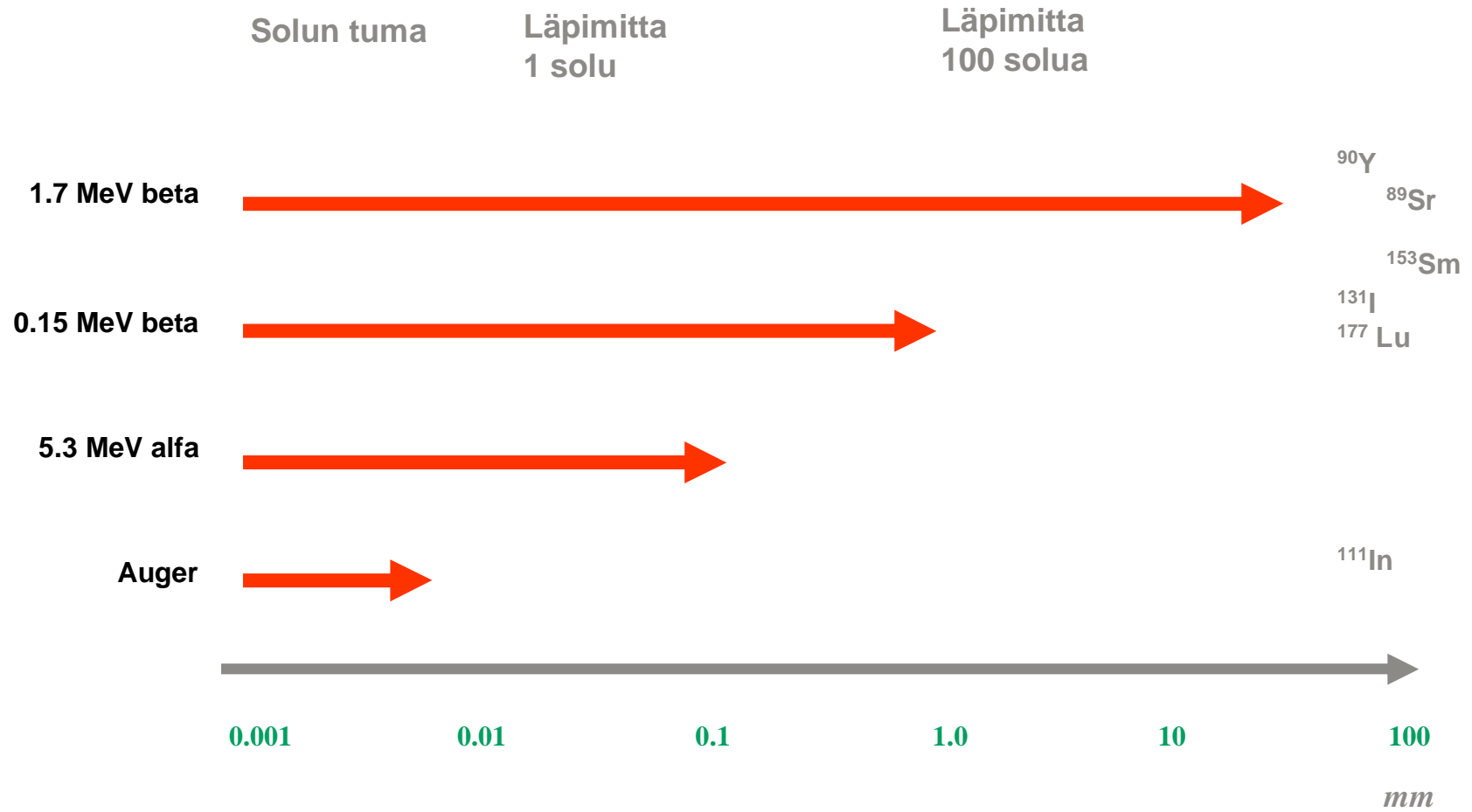
Radioimmunoterapian periaate

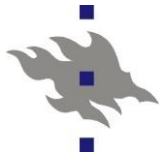


- n Säteilyn kohdistaminen syöpäsolukkaan täsmäkuljettimien avulla (Targeted delivery)
- n Kasvaimeen saadaan kohdistettua suurempi sädeannos kuin ympäröiviin terveisiin soluihin
- n Radionuklidin kertyminen syöpäsoluun tai syöpäsolujen lähelle ja pitkäaikaisen säteilyannoksen kohdentaminen

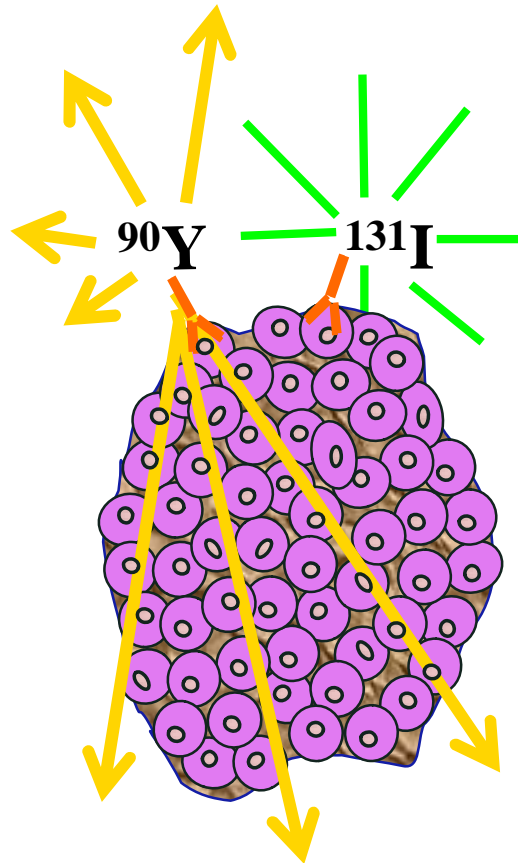


Kantama



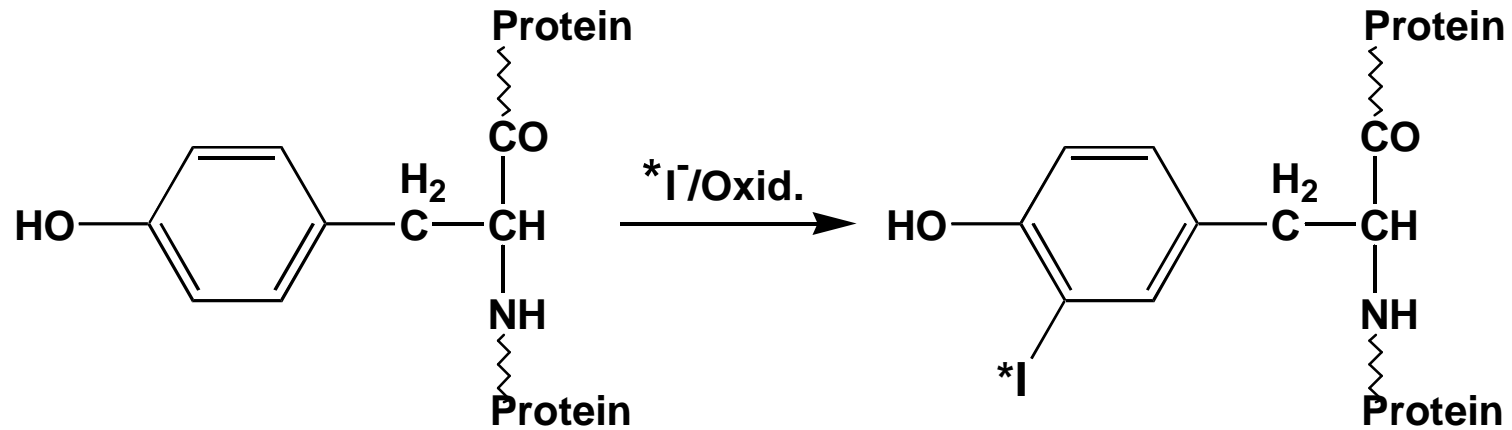


Yttrium-90 ja jodi-131





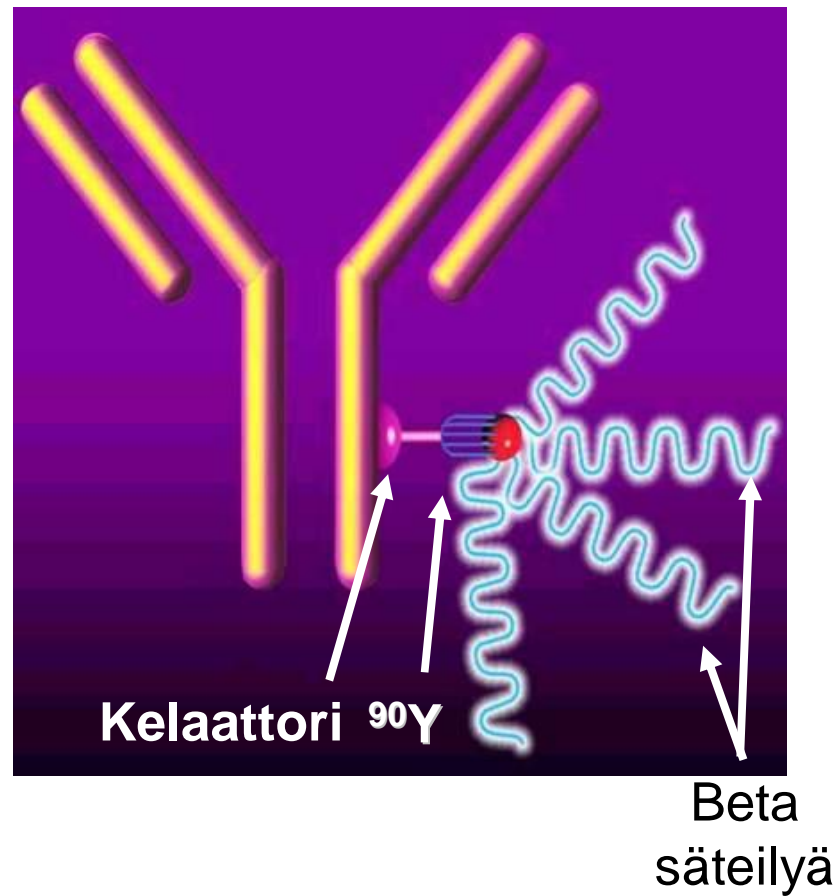
Proteiinien radioleimaus radiojodilla

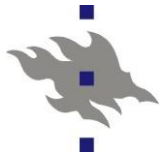




Vasta-aineen leimaus metallisella radionuklidilla

Monoklonaalinen vasta-aine (MAb)





Kiitos!

Tracers and Isotopes for Molecular Imaging (TRIM)

Laboratory of Radiochemistry, University of Helsinki

*radionuclide
production*



Cyclotron:
IBA cyclone 10/5
installed: 1998

*chemical
processing*

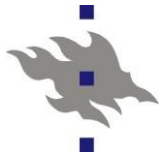


Chemistry modul:
Hot cell
Installed: 2006

*quality
control*



Methods:
TLC
HPLC
HPLC-MS
NMR



Kirjallisuutta

- n Kliininen fysiologia ja isotooppilääketiede, Duodecim 2003
- n NLN Publication No 46: Short-lived Radionuclides for PET
- n RAKIAS, F.; ZOLLE, I. *Handbook of quality control methods of ^{99m}Tc -radiopharmaceuticals in Nuclear Medicine*; COST B3: WG-1; 1996.