

RADIOAKTÍV GYÓGYSZEREK GYÁRTÁSA

dr. Baranyai Lajos

okl. vegyészmérnök
a kémiai tud. kandidátusa



Mire használhatók a sugárzó gyógyszerek?

- Hagyományos gyógyszerek – a **KÉMIAI MOLEKULA** biológiai hatásán alapulnak
- Radioaktív gyógyszerek – **HATÓANYAGUK** maga a sugárzó izotóp
- Jól megválasztott sugárzó izotóp, mint nyomjelző a **FOKOZOTT SEJT-AKTIVITÁSÚ** szervekben koncentrálódik (gyulladás, sejtburjánzás)
- A sugárzó (radioaktív) gyógyszerek mind **DIAGNOSZTIKAI**, mind **TERÁPIÁS** célra használhatók

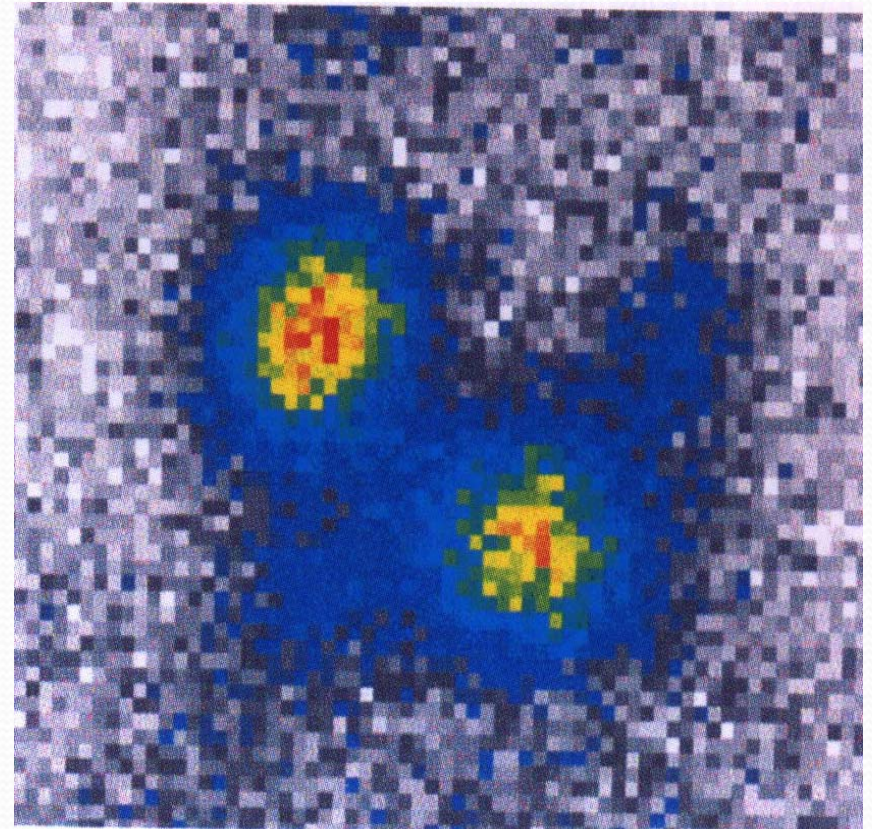
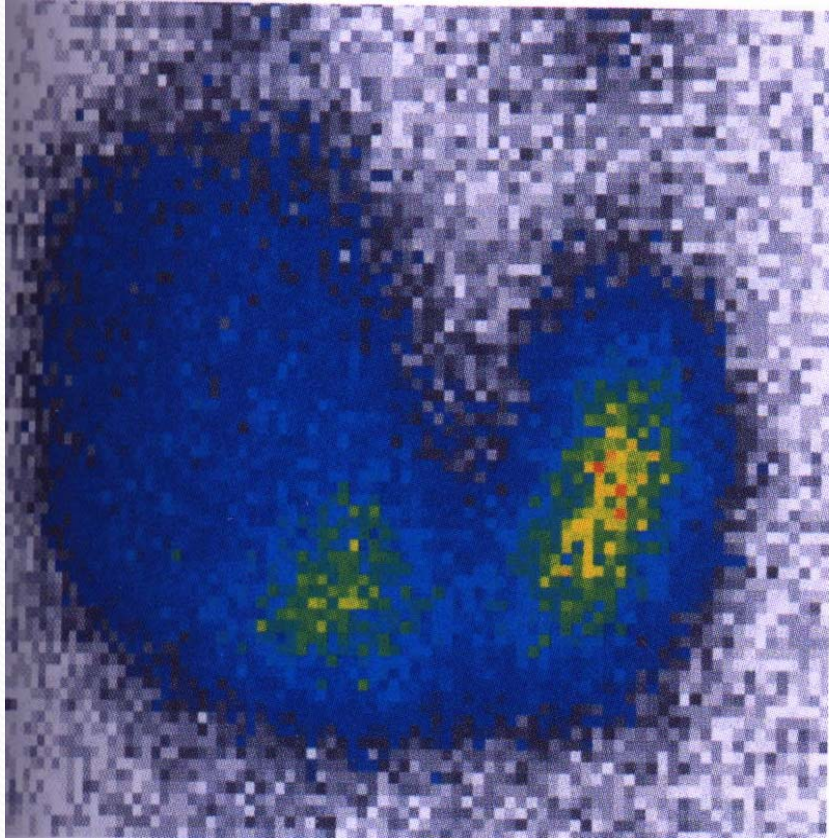
SPECT: DIAGNOSZTIKA GAMMA SUGÁRZÓ
RADIONUKLIDOKKAL



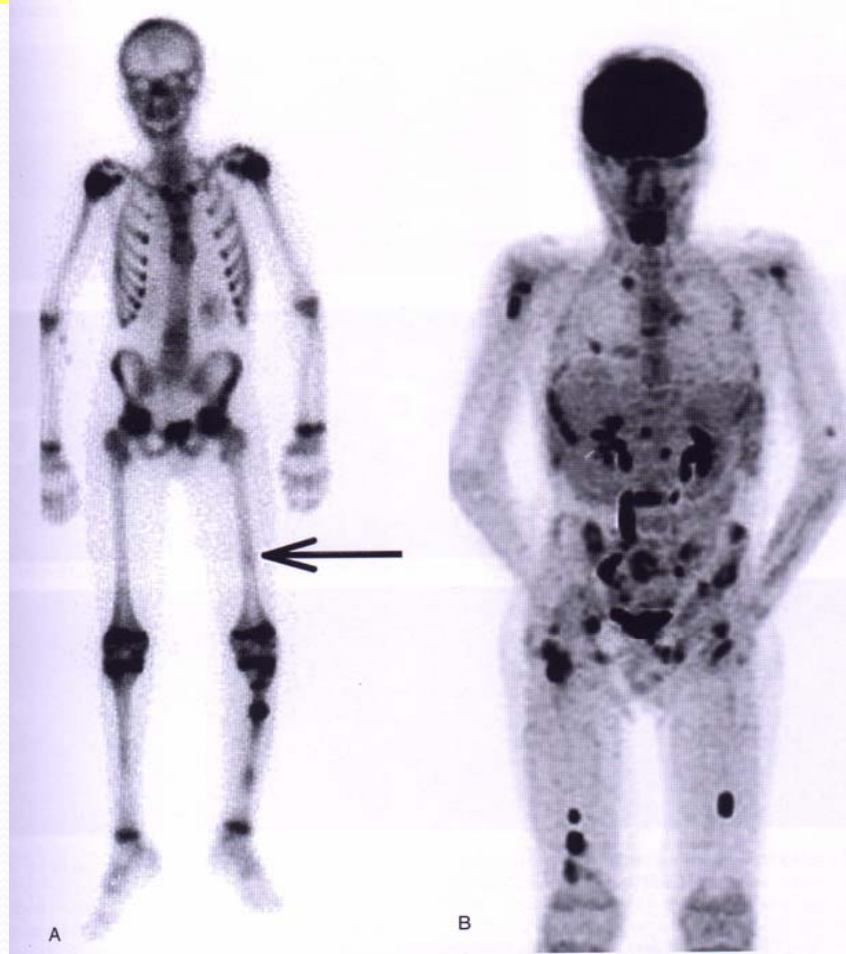
PET KAMERA: DIAGNOSZTIKA POZITRON EMITTER RADIONUKLIDOKKAL



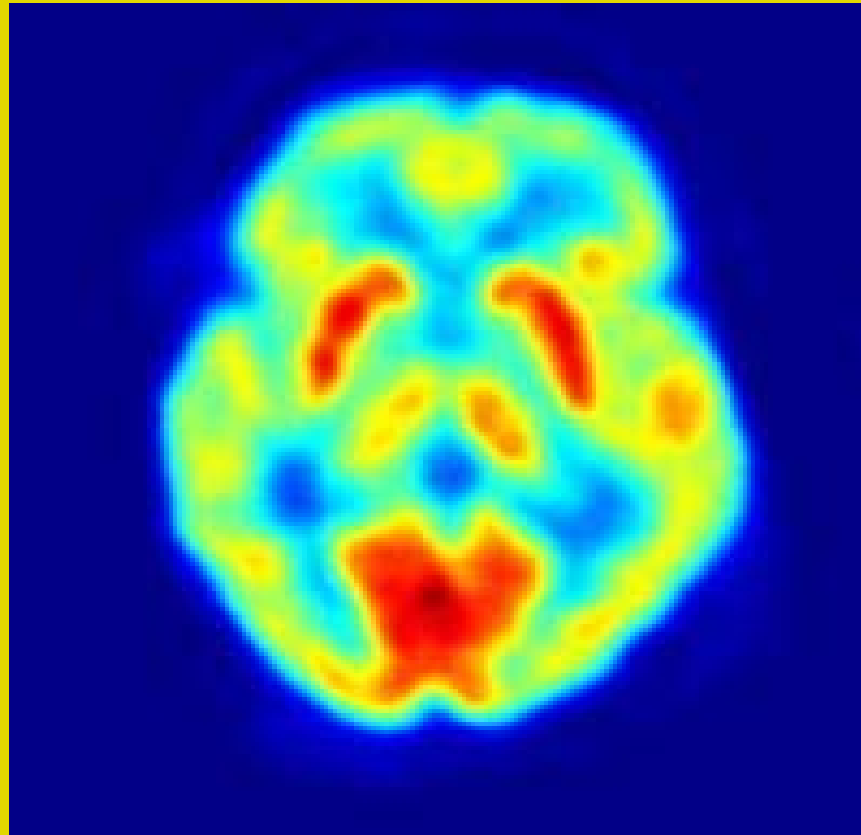
DIAGNOSIS WITH RADIOPHARMACEUTICALS: HYPOTHYREOSIS AND HIPERTHYREOSIS



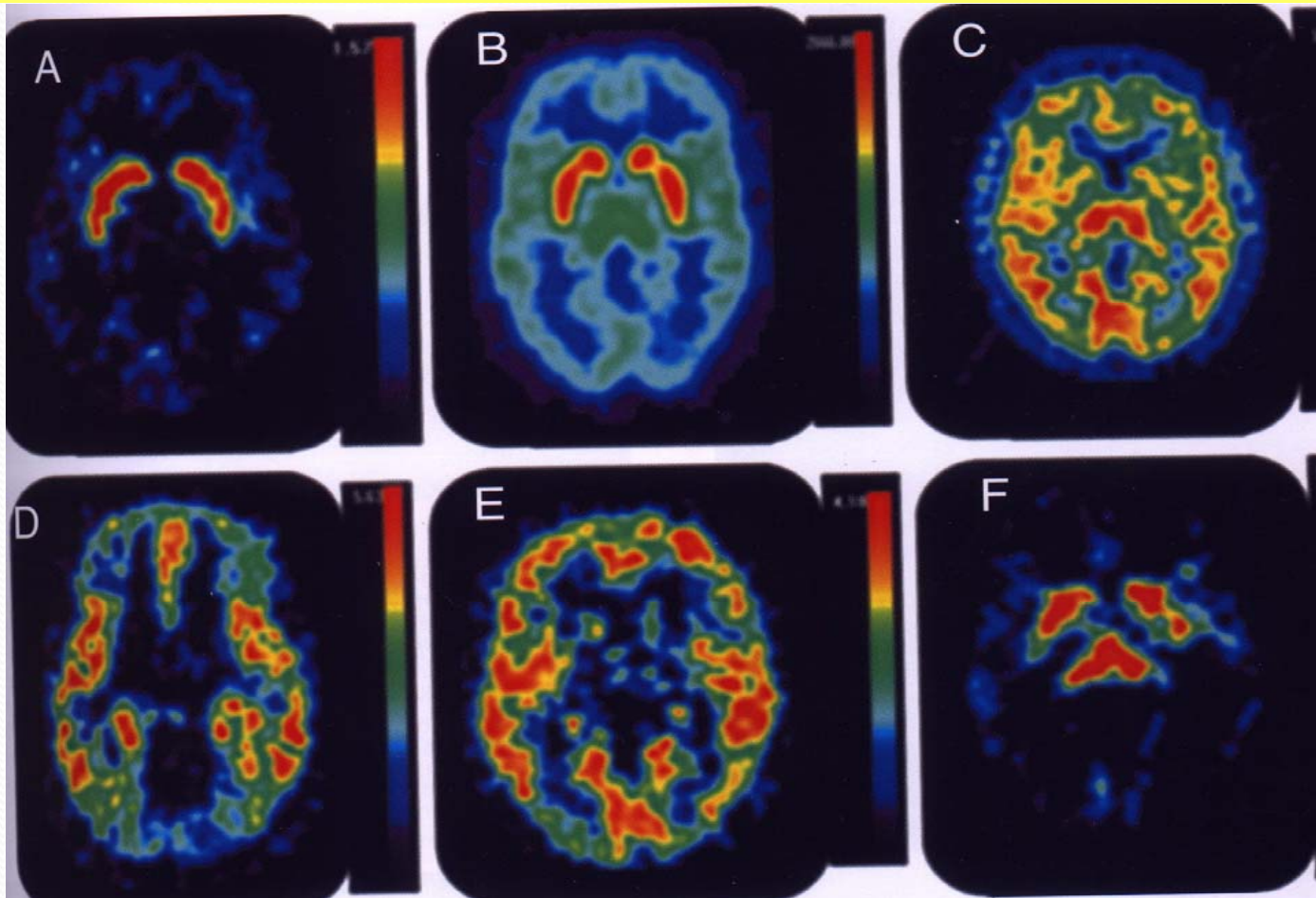
DIAGNOSIS WITH RADIOPHARMACEUTICALS: BONE METASTASES



PET AGY DIAGNOSZTIKAI FELVÉTEL



PET DIAGNOSIS: BRAIN MAPPING WITH FDG



RADIONUKLIDOK ORVOSI FELHASZNÁLÁSA

- DIAGNOSZTIKA radionuklidokkal:

- radionuklid felhalmozódása a kóros szövetekben
- sugárzásának áthatolása a környező testszöveteken
- sugárzásának elnyelődése (jelkeltés) külső detektorban

diagnosztika céljára: nyitott radioaktív készítmények
gamma sugárzó radionuklidok
ideális gamma energia: 150 keV

- TERÁPIA radionuklidokkal:

- az ionizáló sugárzás roncsoló hatásán alapul
- terápia nyitott izotópokkal: béta és alfa sugárzók
ún. radiógyógyszerek = radionuklid + vivőmolekula)
- terápia zárt sugárforrásokkal: ^{60}Co sugárkezelés,
Gamma kés

REAKTORBESUGÁRZÁSSAL GYÁRTOTT RADIOAKTÍV GYÓGYSZEREK

Nuklid	$T_{1/2}$	Energia	Magreakció	Előállítás	Felhasználás
Sm-153	46 h	$E_{\beta}=700 \text{ keV}$	$\text{Sm}_{152}(n, \gamma)\text{Sm}_{153}$	Célanyag feldolg.	Terápia
Re-186	3.7 d	$E_{\beta}=E.X.$	$\text{Re}_{185}(n, \gamma)\text{Re}_{186}$	Célanyag feldolg.	Terápia
Y-90	64 h	$E_{\beta}=2281 \text{ keV}$	$\text{Y-89}(n, \gamma)\text{Y-90}$	Célanyag feldolg.	Terápia
Cr-51	28 d	$E_{\gamma} = 323 \text{ keV}$	$\text{Cr-50}(n, \gamma)\text{Cr-51}$	Kémiai átalakítás	Haematol
I-131	8,0 d	$E_{\gamma}=323 \text{ keV}$	$\text{Te-130}(n, \gamma)\text{Te-131}$ $\text{Te-131} > \beta > \text{I-131}$	Radkém. elválasztás száraz desztilláció	Thyroid

CIKLOTRONBESUGÁRZÁSSAL GYÁRTOTT RADIOAKTÍV GYÓGYSZEREK

Nuklid	$T_{1/2}$	Energia	Magreakció	Előállítás	Felhasználás
Tl-201	73 h	$E_{\gamma}=170$ keV	Tl-203 (p,3n)Pb-201 Pb-201 β Tl-201	Radkém elválasztás	Myocard
Ga-67	78 h	$E_{\gamma}= 92$ keV 182 keV	Zn-66 (d,n)Ga-67	Radkém elválasztás	Tumor
PET izotópok: (és még O-18, N-13, C-11)	F-18		O-18 (p,n) F-18	Glükóz szintézis	FDG-agy

TERÁPIÁS RADIOGYÓGYSZTEREK

Nuclide	Transport Ligand	Typical Form
I-125	Iodide, MIBG, bio-conjugates	Solution, Capsule, Particles
Sn-117m	DTPA	Freeze dried
Lu-177	EDTMP	Freeze dried
I-131	Iodide, MIBG, bio-conjugates	Solution, Capsule, Particles
Sm-153	EDTMP	Freeze dried
Re-186	DMSA, sulfide colloid, HEDP, bio-conj	0,05-0,3 μm colloid
Er-169	Citrate	0,01-2 μm colloid
Sr-89	Chloride	Solution
P-32	Phosphates	0,01-1,5 μm
Ho-166	FHMA, PHYTATE	0,2-1,5 μm
Re-188	HEDP	Freeze dried
Y-90	Silicate, citrate, EDTMP	0,1-2 μm colloid, freeze dried

RADIONUKLID GENERÁTOROK

$^{99}\text{Mo} / ^{99\text{m}}\text{Tc}$

DIAGNOSZTIKA

Gamma, Workhorse

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

DIAGNOSZTIKA

Pozitron emitter

$^{81}\text{Ru} / ^{81\text{m}}\text{Kr}$

DIAGNOSZTIKA

(Gáz) tüdő

$^{82}\text{Sr} / ^{82}\text{Rb}$

DIAGNOSZTIKA

Pozitron emitter

$^{188}\text{W} / ^{188}\text{Re}$

TERÁPIA

Lágy béta

$^{90}\text{Sr} / ^{90}\text{Y}$

TERÁPIA

Kemény béta

$^{225}\text{Ac} / ^{213}\text{Bi}$

TERÁPIA

Alfa

$^{227}\text{Ac} / ^{223}\text{Ra}$

TERÁPIA

Alfa

$^{166}\text{Dy} / ^{166}\text{Ho}$

TERÁPIA

In vivo generátor

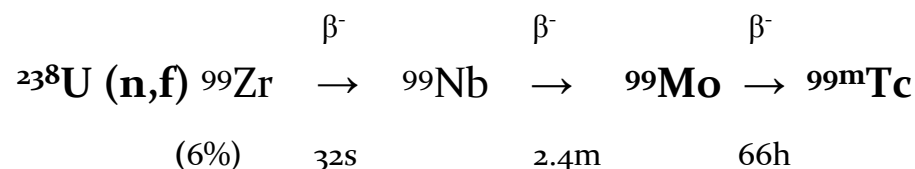
REAKTORTÓL / CIKLOTRONTÓL TÁVOLI FELHASZNÁLÁS GENERÁTOR-TÍPUSOK:

a) Tranziens egyensúlyon alapuló generátor: $T_{\text{anyaelem}} = (10-50) \times T_{\text{leányelem}}$

b) Szekuláris egyensúlyon alapuló generátor: $T_{\text{anyaelem}} < 100 \times T_{\text{leányelem}}$

HASADVÁNY TERMÉKEKBŐL GYÁRTOTT IZOTÓPKÉSZÍTMÉNYEK

Mo-99 / Tc-99m izotópgenerátor



Tc-generátor anyaeleme: Mo-99 66 h $E_{\gamma}=740$ keV

Tc-generátor leányeleme: Tc-99m 6 h $E_{\gamma}=141$ keV

Tc-99m/Mo-99 GENERÁTOR JELLEMZŐI

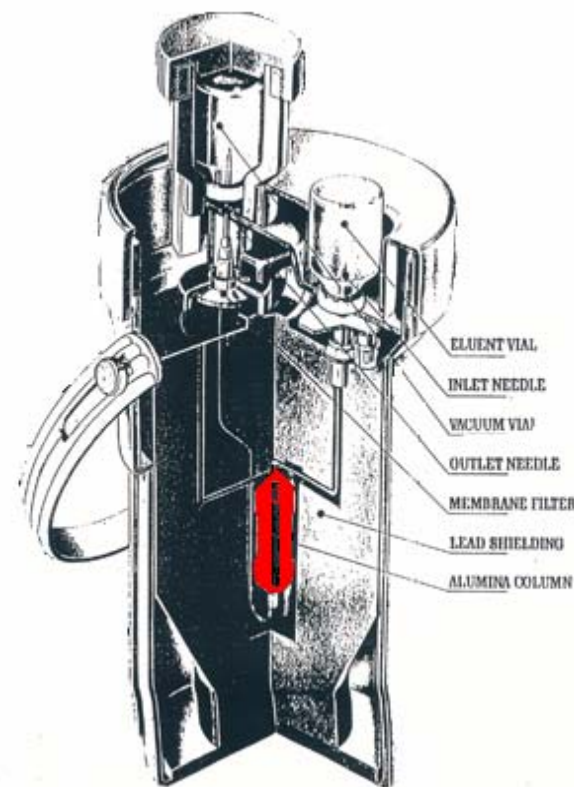
80% részarány az orvosi alkalmazásban

Ideális sugárzási energia

Ideális bomlási sebesség

Könnyen elválasztható

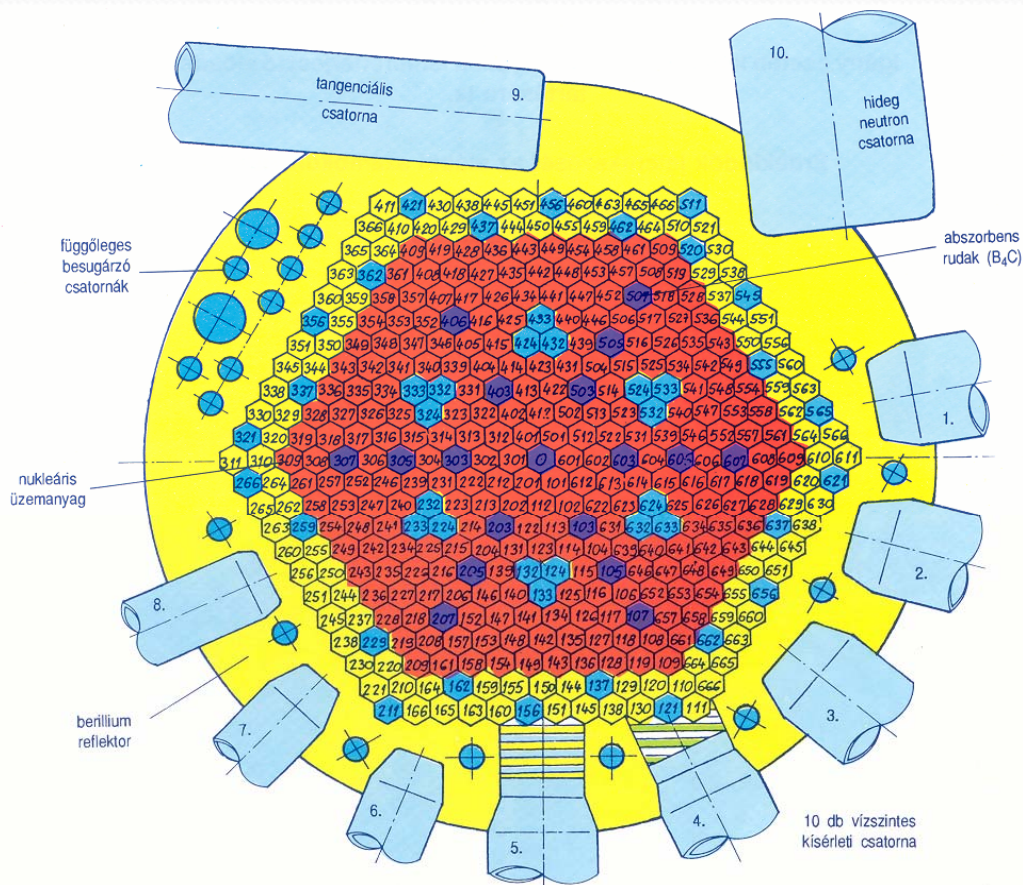
Komplexekben: szervspecifikus



RADIONUKLIDOT SZÁLLÍTÓ (CARRIER) MOLEKULÁK

Carrier name	Ligandum	Alkalmazás
MDP	Metilén-difoszonsav	Csont szcintigráfia
PYRON	4-Nátrium-pyrofoszfonát	Vértérfogat, Kardiológia
PHYTON	Na-fitát-hidrát	Máj, Tumorok
PHOSPHON	Etán-hidroxi-difoszonsav	Csont
TECHIDA	Dietil-acetanilido-imino-diecetsav	Hepatobiliáris rendszer
GLUKON	Kalcium glukonicum	Vese, Vértérfogat, Lép
DPTA	Dietilén-triamino-pentaecetsav	Vese funkció, Agy
DMSA	Dimerkapto-borostyánkősav	Vese szcintigráfia
EC	Etilén-di-cisztein	Dinamikus vese funkció
EDTMP	Etilén-diamin-tetrametilén-foszfonát	Csont terápia
SYNOFIT	Ca-fitát	Izületi terápia
MIBG	Metil-iodo-benzil-guanidin	Tumorok
HM-PAO	Jelzett Leukociták	Agy szcintigráfia
MAG-3	Merkapto-Acetil-Tri-Glycin	Vese szcintigráfia
HSA	Human serum albumin	Tüdő szcintigráfia
BIO-KONJUGÁTUMOK	Aminosavak	Tumor / gyulladások
BIO-KONJUGÁTUMOK	Peptidek	Tumor / gyulladások
FDG / PET	F-18 Dezoxi-glukóz	Tumor / gyulladások
METIONIN / PET	C-11 Metionin	Agy metabolizmusa
TIROZIN / PET	C-11 Tirozin	Agy metabolizmusa

REAKTOR CSATORNABEOSZTÁSA



TELJESÍTMÉNY: 20 MW

TERMÍKUS NEUTRON
FLUXUS:

$$6 \cdot 10^{13} - 1 \cdot 10^{14} \text{ [n cm}^2 \text{ s}^{-1}\text{]}$$

RADIONUKLIDOK ELŐÁLLÍTÁSA CIKLOTRONOKBAN

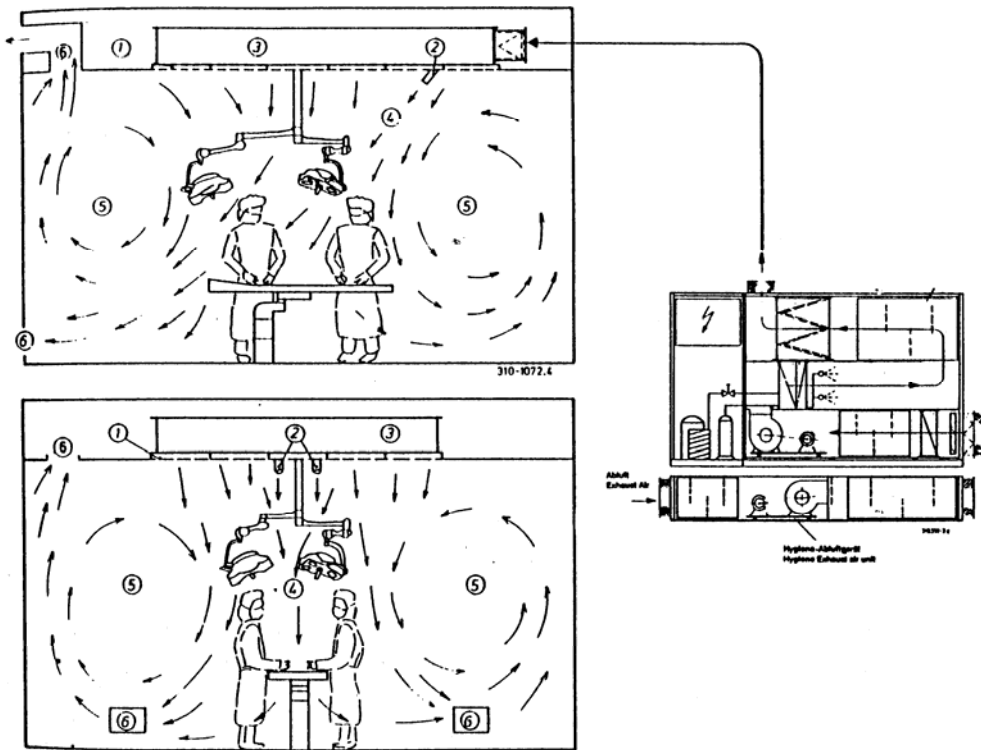


- Töltött részecskék:
PROTON, DEUTERON
- TÍPUSOK
 - 10-12 MeV proton energia –
orvosi PET izotópok
előállítására
 - 30-40 MeV proton energia
– ipari ciklotronok
hosszabb felezési idejű
izotópok előállítására

CÉLANYAG FELDOLGOZÁS ÉS TERMÉK KISZERELÉS *FORRÓFÜLKÉKBEN*



SZŰRT LEVEGŐ CIRKULÁLTATÁS ASZEPTIKUS GYÁRTÓTEREKHEZ



Clean room for radiopharmaceuticals



Clean room for cold kit production

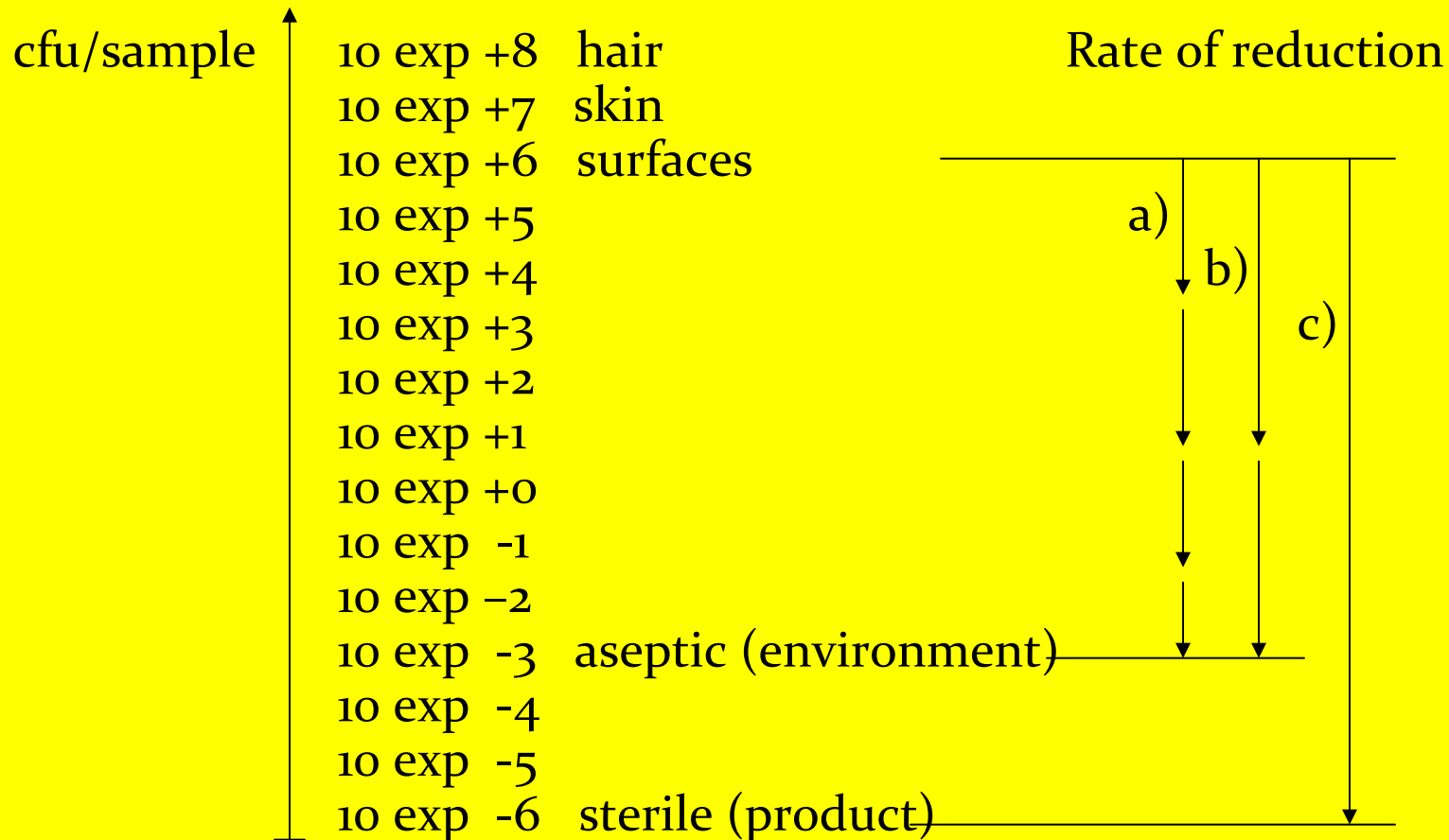


ASZEPTIKUS RADIOGYÓGYSZER GYÁRTÓTÉR



IZOTOP

Levels and reduction of microbiological contamination



REDUCTION RATES

- a) by disinfecting with alcohol: 2-3 M magnitude (campaign)
- b) by disinfect with effective agents: 3-5 M magnitude (campaign)
- c) by dry and wet heat sterilization: 12 M magnitude (overkilling)

Why clean room is necessary ?

- Terminal sterilisation of the product:
 - autoclaving with steam (120 °C, 30 min)
 - dry heat sterilisation (> 200 °C, 120 min)
 - gamma sterilisation (20 kGy)
 - ethylene oxide sterilisation
 - membrane filtration (0.22 µm)
- To eliminate bacteria in the whole process
- To eliminate pyrogens

Max permitted number of particles

GRADE	At rest		At work	
	0.5 μm	5 μm	0.5 μm	5 μm
A	3 500	0	3 500	0
B	3 500	0	350 000	2 000
C	350 000	2 000	3 500 000	20 000
D	3 500 000	20 000	not defined	

One grade lower for in operation conditions

Limits for microbial contamination

GRADE	Air sample cfu/m³	Settle plates cfu/plate	Contact plates cfu/plate	Glove print cfu/glove
--------------	---	--	---	--------------------------------------

A	< 1	< 1	< 1	< 1
B	10	5	5	5
C	100	50	25	---
D	200	100	50	---

Air flow parameters

- Air exchange rate per hour $AER > 20 / h$
($AER \times \text{room space} \rightarrow \text{necessary air flow rate}$)
- Linear flow velocity $v < 0.45 \text{ m/s}$
($\text{flow rate} / \text{linear velocity} = \text{filter area}$)
- Temperature $25 \pm 0.5 \text{ }^\circ\text{C}$
- Relative humidity $RH = 50 \%$
- Pressure differences (cascades) $\Delta P = 10 \text{ Pa}$

How to select grade of clean rooms ?

- For intravenous injections:
 - if terminally not sterilised: A with B envir.
 - if terminally sterilised: C with D envir.
- For orally administered pharmaceuticals:
 - C with D environment
- For microbiological tests:
 - A with B environment

Environmental monitoring

- Particle monitoring in air: Biotest APC Plus
- Microbial contamination in air: Biotest RCS
- Settling microbial contamination: Plates with Thioglycolate-Bouillon medium for bacteria and CASO-Bouillon medium for fungi
- Surface sterility: Biotest Contact Slide
- Pressure differences
- Air temperature and humidity

Biotest APC plusz részecskeszámláló készülék



- Levegő beszívás izokinetikus mintavevőn keresztül, a részecskeérzékelő zónába
- Az érzékelő zónán lézer dióda fénynyalábját vezetik át
- A szórt fény optikai rendszereken keresztül foto-detektorra kerül
- A foto-detektor által adott elektromos jel nagysága arányos az érzékelő zónában lévő részecskék nagyságával
- Teljesítménye:
0,1 köbláb/perc

Lasair II. 310 részecskeszámláló készülék



- Levegő beszívás izokinetikus mintavevőn keresztül, a részecskeérzékelő kamrába
- A kamrába lézer dióda fénynyalábját vezetik úgy, hogy a fény a részecskéken szóródjon
- A szórt fény energiája optikai rendszereken keresztül foto-detektorra kerül
- A foto-detektor által adott feszültség impulzus nagysága arányos az érzékelő kamrában lévő részecskék nagyságával
- Teljesítménye:
1 köbláb/perc

Levegőmintavevő:

Biotest RCS High Flow

- A levegő a rotorba lép be
- A centrifugális erő hatására a mikrobák a belső szűrőfejbe befűzött táptalajcsík felületére kerülnek

Teljesítménye:

Mérésenként 1000 l
levegőt áromoltat a
táptalajra.



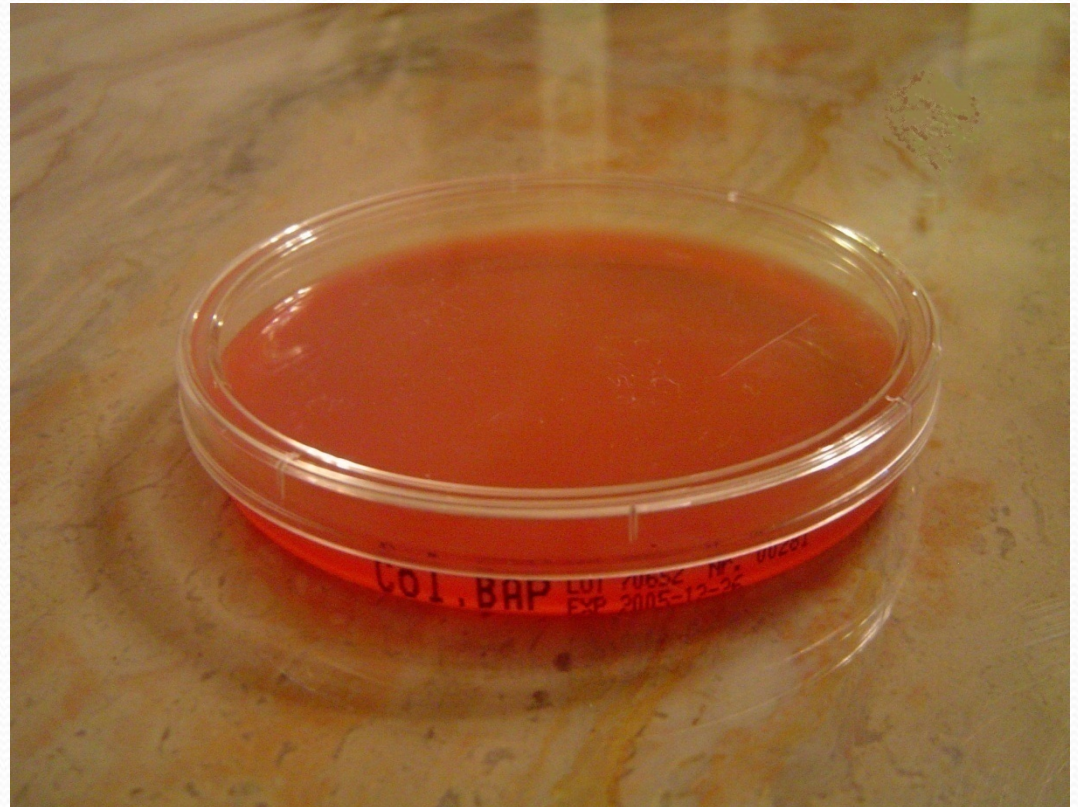
Agar-Strips Tc- γ

- **Staphylococcus aureus**
- **Escherichia coli**
- **Pseudomonas aeruginosa**
- **Candida albicans**
- **Aspergillus niger**
- **Streptococcus pyogenes**
- **Bacillus subtilis**
- **Clostridium sp.**



Columbia-Blutagar

- Staphylococcus aureus
- Streptococcus pyogenes
- Enterococcus faecalis
- Clostridium sporogenes



Contact Slide Tc- γ

- Staphylococcus aureus
- Escherichia coli
- Pseudomonas aeruginosa
- Candida albicans
- Aspergillus niger
- Streptococcus pyogenes
- Bacillus subtilis
- Clostridium sp.



A



n:

IAEA-TECDOC-1430

***Radioisotope handling
facilities and automation of
radioisotope production***



IAEA
International Atomic Energy Agency

December 2004