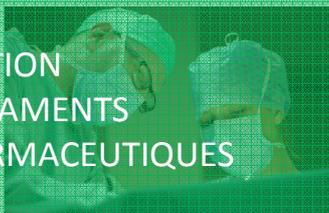


14 mars 2019



INTRODUCTION AUX MEDICAMENTS RADIOPHARMACEUTIQUES



Joël AERTS

1

Médicament Radiopharmaceutique



- Définition: tout médicament qui, lorsqu'il est prêt à l'emploi, contient un ou plusieurs radionucléides, incorporés à des fins médicales;

- Deux types d'applications:
 - Obtention d'informations: applications **diagnostiques**
 - Destruction de cellules indésirables: applications **thérapeutiques**

2

Le radiopharm à l'hôpital

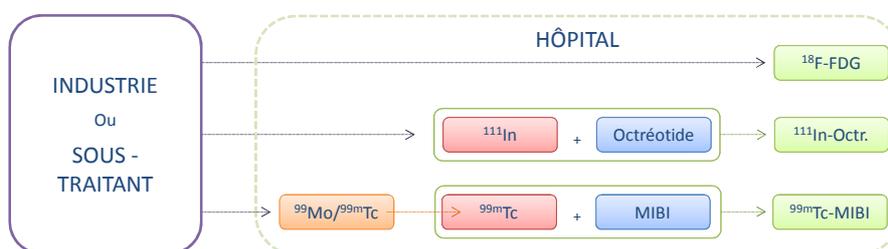


Médicament radiopharmaceutique: tout médicament qui, lorsqu'il est prêt à l'emploi, contient un ou plusieurs radionucléides, incorporés à des fins médicales;

Générateur de radionucléides: tout système contenant un radionucléide parent déterminé servant à la production d'un radionucléide de filiation obtenu par élution ou par toute autre méthode et utilisé dans un médicament radiopharmaceutique;

Trousse: toute préparation qui doit être reconstituée ou combinée avec des radionucléides dans le médicament radiopharmaceutique final, généralement avant son administration;

Radionucléides précurseurs: tout autre radionucléide produit pour le marquage radioactif d'une autre substance avant administration;



Processus plus complexe

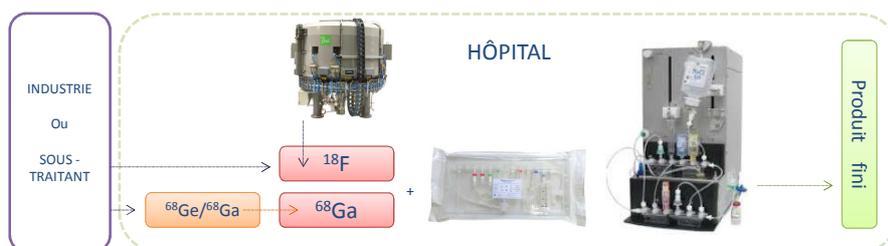


Médicament radiopharmaceutique: tout médicament qui, lorsqu'il est prêt à l'emploi, contient un ou plusieurs radionucléides, incorporés à des fins médicales;

Générateur de radionucléides: tout système contenant un radionucléide parent déterminé servant à la production d'un radionucléide de filiation obtenu par élution ou par toute autre méthode et utilisé dans un médicament radiopharmaceutique;

Trousse: toute préparation qui doit être reconstituée ou combinée avec des radionucléides dans le médicament radiopharmaceutique final, généralement avant son administration;

Radionucléides précurseurs: tout autre radionucléide produit pour le marquage radioactif d'une autre substance avant administration;



CYCLOTRON: <https://www.youtube.com/watch?v=m2jp0kIZHEE>

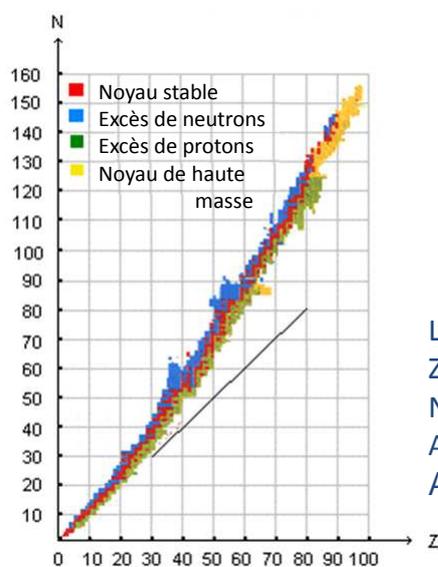
Radioactivité



- La radioactivité (ou désintégration radioactive ou nucléaire) regroupe différents processus par lesquels un noyau atomique instable perd de l'énergie en émettant des rayonnements ionisants. Tous les matériaux qui émettent spontanément ce type de radiations sont considérés comme radioactifs.
- Deux principaux types de radiations ionisantes:
 - Rayonnements de particules: particules alpha et bêta
 - Ondes électromagnétiques: photons gamma et X

5

(In)stabilité nucléaire



Formule Nucléaire: ex.:



L = symbole chimique de l'élément

Z = nombre de protons

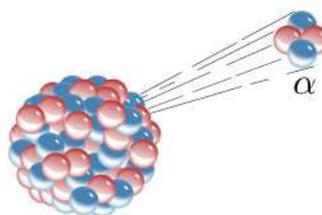
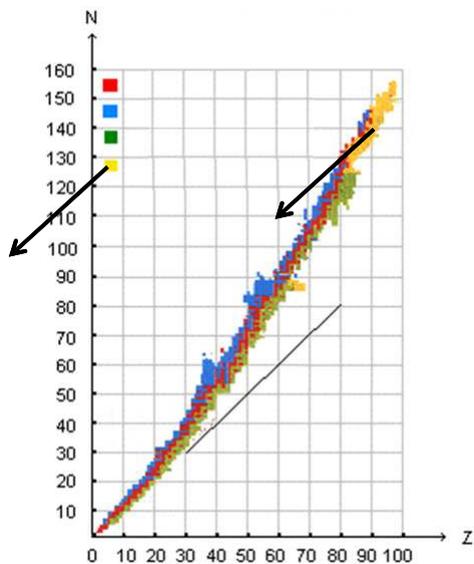
N = nombre de neutrons

A = nombre de nucléons

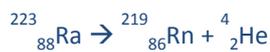
$$A = Z + N$$

6

Haute masse: décroissance α

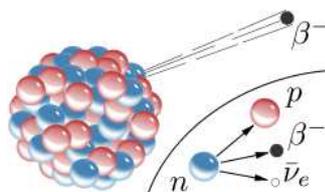
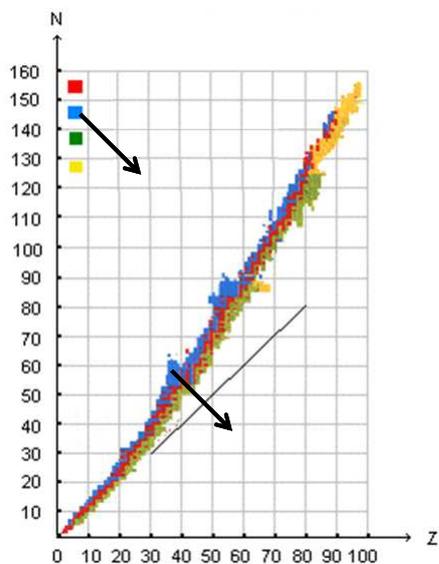


XOFIGO®:



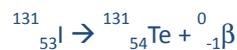
7

Excès de neutrons: décroissance β^-



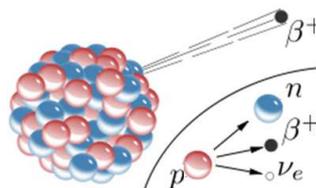
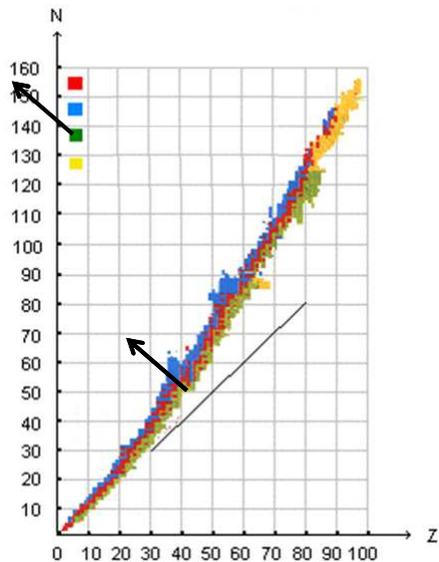
${}^0_{-1}\beta$ = électron

THERACAP®:



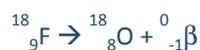
8

Excès de protons: décroissance β^+



${}^0_{+1} \beta$ = positon

${}^{18}\text{F-FDG}$:

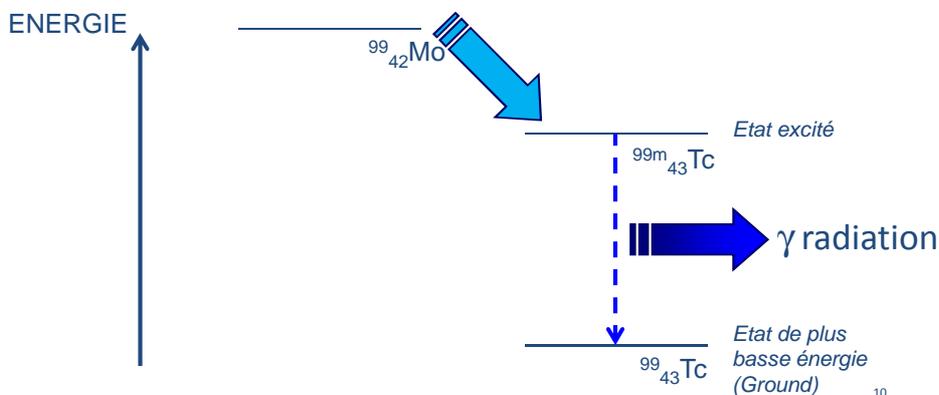


9

Transition Isomerique : radiation γ

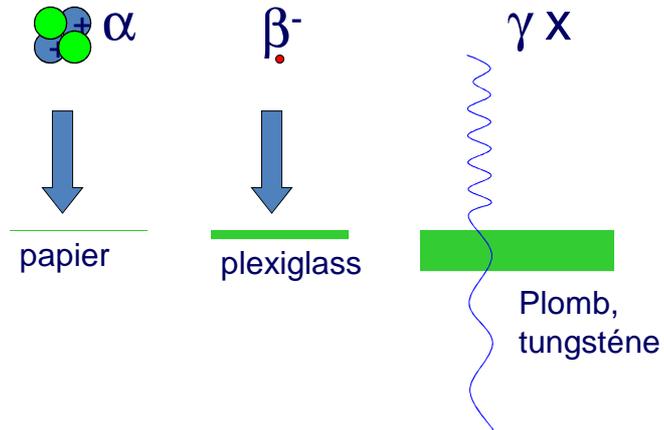


Les radiations γ suivent généralement les émissions α et β



10

Protection contre les radiations



11

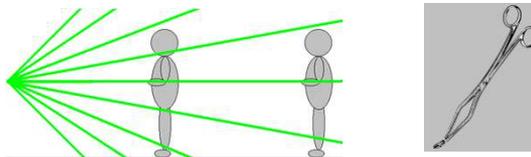
Protection contre les radiations



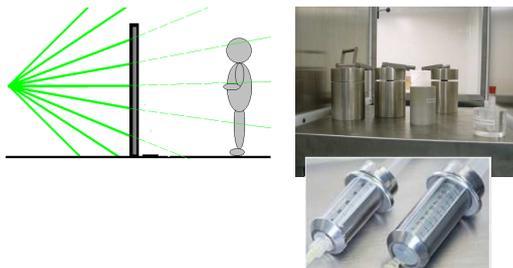
TEMPS



DISTANCE



BLINDAGE

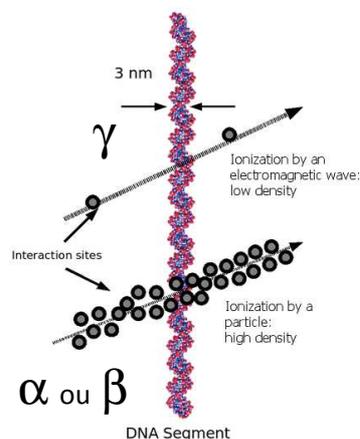


12

α et β^- : applications thérapeutiques

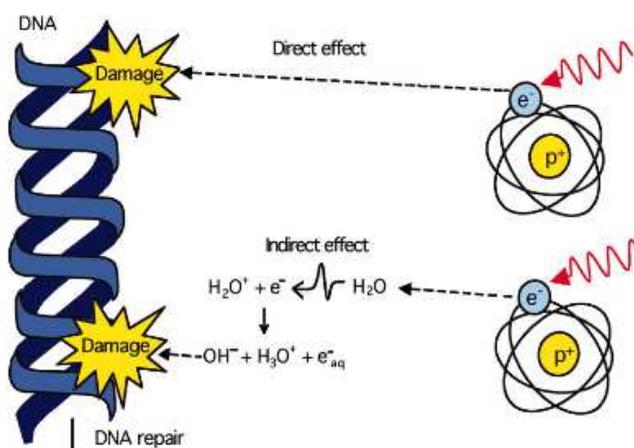


- Les particules chargées ont une forte probabilité d'interaction avec la matière.
- Les particules chargées perdent rapidement leur énergie dans la matière, créant un motif d'ionisation à haute densité capable d'endommager des molécules importantes.



13

Effets directs ou indirects



Les rayonnements ionisants provoquent des dommages directs à l'ADN et indirects par radiolyse de l'eau.

14

γ et β^+ : applications diagnostiques



- Contrairement aux particules, les rayons X and γ ont une faible probabilité d'interaction avec la matière. Ils sont capables de traverser les tissus biologiques et peuvent être détectés en dehors du corps du patient par des détecteurs adaptés



- Le positon (β^+) s'annihile avec un électron avec génération de 2 rayons γ collinéaires

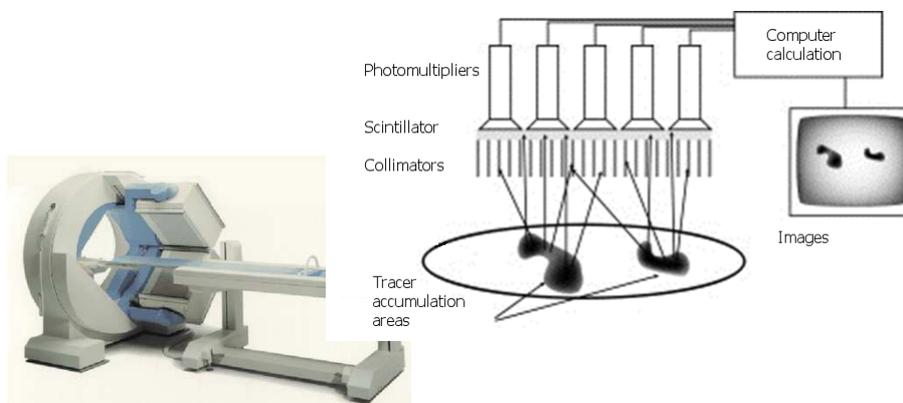
15

Technologie diagnostique SPECT



Les rayons γ monophotoniques sont détectés avec une γ -caméra:

Single Photon Emission Computed Tomography



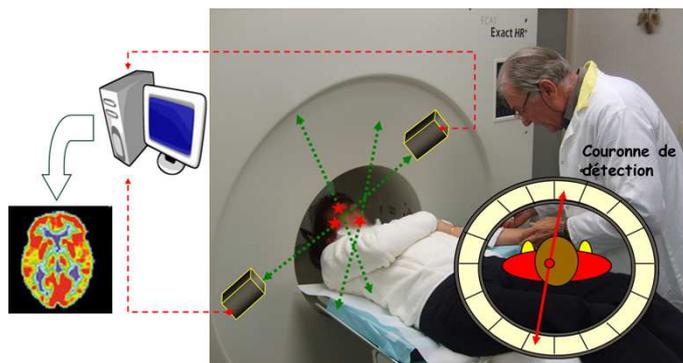
16

Technologie diagnostique TEP



Les rayons γ de 511KeV émis lors de l'annihilation du positon sont détectés avec un PET scanner:

Tomographie par Emission de Positons (TEP)



17

Traceur



- Traceur = ensemble marqueur + vecteur



- Marqueur radioactif → radiotraçage, radiotraceur
- Marquage (labelling) = réaction conduisant au couplage du marqueur avec le vecteur
- La nature du vecteur oriente les propriétés pharmacocinétiques du traceur, son tropisme biologique et donc son application médicale
- "Il est facile de trouver une aiguille dans une botte de foin, si l'aiguille est radioactive..."

18

CHL

Group**

Period

1	1 IA H 1.008	2 IIA He 4.003											13 IIIA B 10.81	14 IVA C 12.01	15 VA N 14.01	16 VIA O 16.00	17 VIIA F 18.99	18 VIIIA Ar 39.95
2	3 Li 6.941	4 Be 9.012											5 B 10.81	6 C 12.01	7 N 14.01	8 O 16.00	9 F 18.99	10 Ne 20.18
3	11 Na 22.99	12 Mg 24.31	3 IIIB B 10.81	4 IVB C 12.01	5 VB N 14.01	6 VIB O 16.00	7 VIIB F 18.99	8 VIIIB Ne 20.18	9 VIIIB Ar 39.95	10 VIIIB Kr 83.80	11 IB Cu 63.55	12 IIB Zn 65.39	13 IIIA Al 26.98	14 IVA Si 28.09	15 VA P 30.97	16 VIA S 32.07	17 VIIA Cl 35.45	18 VIIIA Ar 39.95
4	19 K 39.10	20 Ca 40.08	21 Sc 44.96	22 Ti 47.88	23 V 50.94	24 Cr 52.00	25 Mn 54.94	26 Fe 55.85	27 Co 58.93	28 Ni 58.69	29 Cu 63.55	30 Zn 65.39	31 Ga 69.72	32 Ge 72.64	33 As 74.92	34 Se 78.96	35 Br 79.90	36 Kr 83.80
5	37 Rb 85.47	38 Sr 87.62	39 Y 88.91	40 Zr 91.22	41 Nb 92.91	42 Mo 95.94	43 Tc 98	44 Ru 101.1	45 Rh 102.9	46 Pd 106.4	47 Ag 107.9	48 Cd 112.4	49 In 114.8	50 Sn 118.7	51 Sb 121.8	52 Te 127.6	53 I 126.9	54 Xe 131.3
6	55 Cs 132.9	56 Ba 137.3	57 La* 138.9	58 Ce 140.9	59 Pr 140.9	60 Nd 144.3	61 Pm (147)	62 Sm 150.4	63 Eu 152.0	64 Gd 157.3	65 Tb 158.9	66 Dy 162.5	67 Ho 164.9	68 Er 167.3	69 Tm 168.9	70 Yb 173.0	71 Lu 175.0	
7	87 Fr (223)	88 Ra (226)	89 Ac~ (227)	90 Th (232)	91 Pa (231)	92 U (238)	93 Np (237)	94 Pu (242)	95 Am (243)	96 Cm (247)	97 Bk (247)	98 Cf (251)	99 Es (252)	100 Fm (257)	101 Md (258)	102 No (259)	103 Lr (260)	

Lanthanide Series*

58	59	60	61	62	63	64	65	66	67	68	69	70	71
Ce	Pr	Nd	Pm	Sm	Eu	Gd	Tb	Dy	Ho	Er	Tm	Yb	Lu
140.1	140.9	144.3	(147)	150.4	152.0	157.3	158.9	162.5	164.9	167.3	168.9	173.0	175.0

Actinide Series~

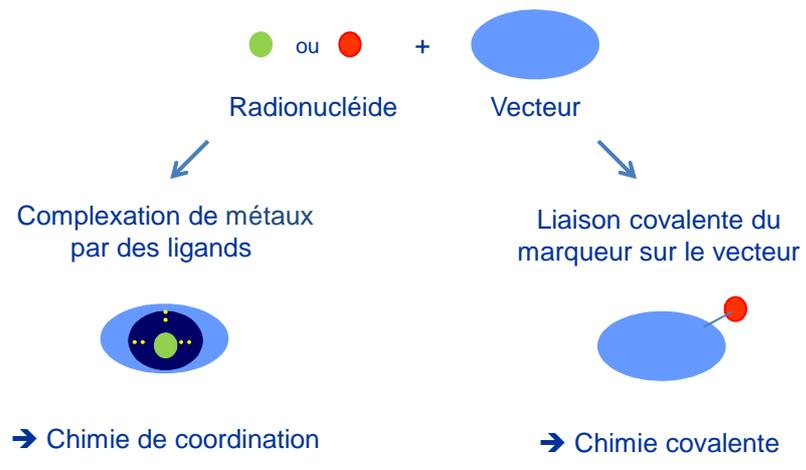
90	91	92	93	94	95	96	97	98	99	100	101	102	103
Th	Pa	U	Np	Pu	Am	Cm	Bk	Cf	Es	Fm	Md	No	Lr
232.0	(231)	(238)	(237)	(242)	(243)	(247)	(247)	(251)	(252)	(257)	(258)	(259)	(260)

COORDINATION CHEMISTRY COVALENT CHEMISTRY

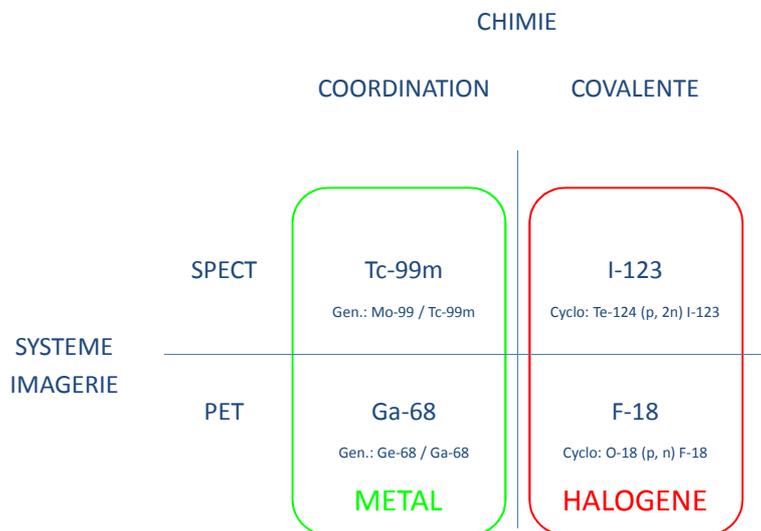
METAL HALOGEN

Stratégies chimiques de marquage

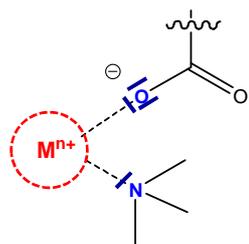
CHL
Centre Hospitalier de Luxembourg



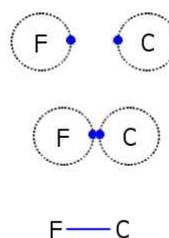
Radionucléides diagnostiques



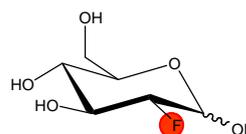
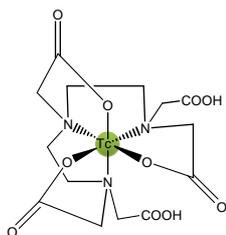
Types de liaisons



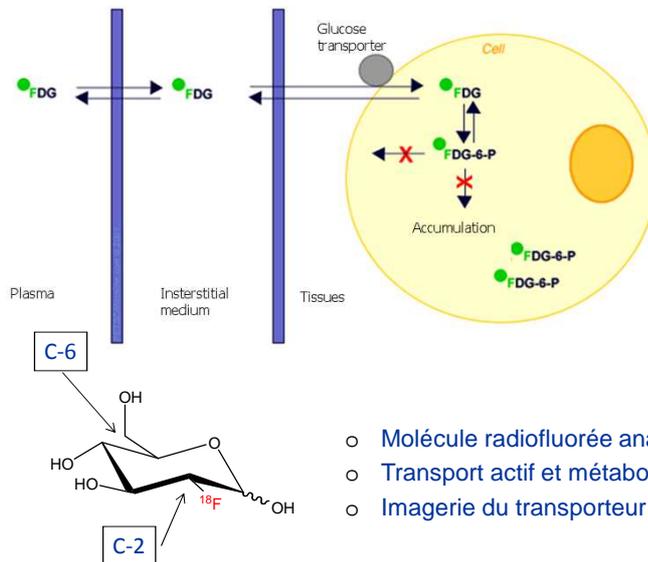
coordination



covalence

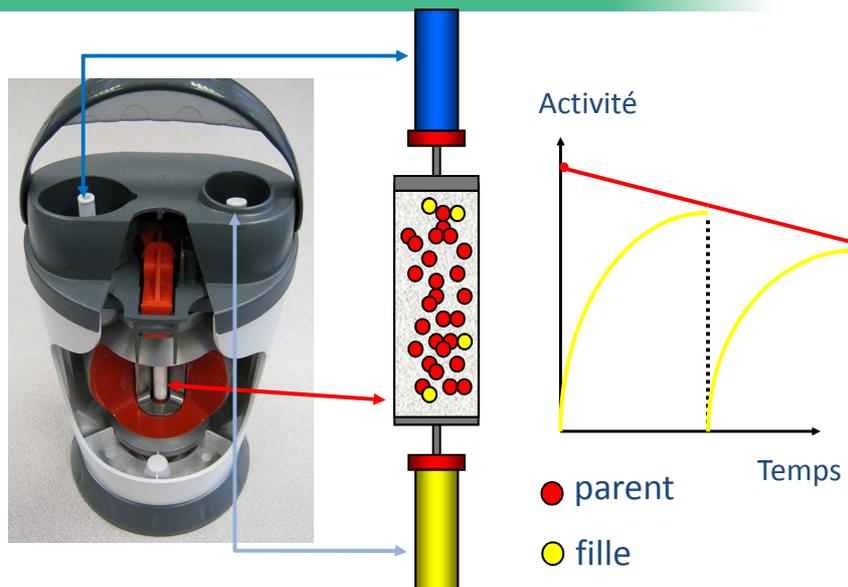


Pharmacologie du ^{18}F -FDG



- Molécule radiofluorée analogue du glucose
- Transport actif et métabolisation intracellulaire
- Imagerie du transporteur

Générateur de radionucléide



Marquage trousse Tc



Matière première

$^{99m}\text{TcO}_4^- + \text{Sn}^{2+}$

ELUAT

TROUSSE

$^{99m}\text{Tc}(\text{reduit}) + \text{Sn}^{4+}$

Intermédiaires

$^{99m}\text{Tc}(\text{reduit}) + \text{chélateur}$

Principe actif

Complexé ^{99m}Tc -chélateur



- Structure chimique différente pour le chélateur
- ➔ différentes propriétés pharmacologiques du traceur
 - ➔ différentes applications médicales

Epreuves pharmacologiques



Gluconate
 SnCl_2
 TcO_4^-

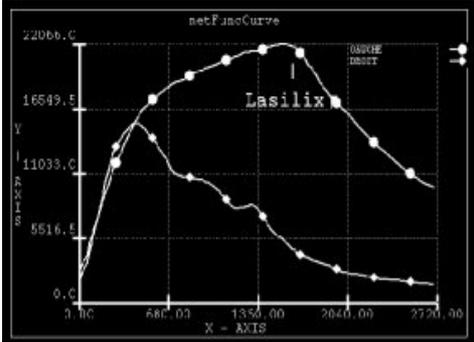
↓

[Gluconate - ^{99m}Tc]
Complexe primaire labile

O=C(NC(=O)NCC(=O)N)S(=O)(=O)C(=O)NCC(=O)N

↓ S-benzoyl MAG3

O=C(NC(=O)NCC(=O)N)S(=O)(=O)C(=O)NCC(=O)N



[MAG3 - ^{99m}Tc]



Théranostiques



The diagram illustrates the production and application of radiopharmaceuticals. On the left, a **SOMAKIT®** kit is shown, used for the production of ^{68}Ga (half-life $T = 68\text{min}$) from $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$. The central part shows the chemical structure of a peptide with amino acid side chains: D-Phe¹, Tyr², Cys³, D-Trp⁴, Lys⁵, Thr⁶, Cys⁷, and Thr⁸. This structure is linked to ^{177}Lu (half-life $T = 6,6\text{J}$) to form **LUTATHERA® ^{177}Lu -DOTATATE**. Below the structure is **^{68}Ga -DOTATOC**. On the right, a **DNA Segment** is shown with a diameter of **3 nm**. It is labeled as being ionized by an electromagnetic wave (low density) and by a particle (high density). **Interaction sites** are indicated on the DNA segment.

Dispensing aseptique



This collage illustrates aseptic dispensing techniques and equipment. It includes:

- Two **radiation-protected syringes** at the top right.
- A **shielded container** (lead bricks) on the left.
- A **person in a green protective suit** working inside a **hot cell** in the center.
- A **radiation-protected syringe** at the bottom left.
- A **large industrial aseptic dispensing machine** on the right, with its door open showing internal components and a pair of yellow gloves hanging on the side.


 PHARMACEUTICAL INSPECTION CONVENTION
 PHARMACEUTICAL INSPECTION CO-OPERATION SCHEME

 PE 010-4
 1 March 2014

**PIC/S GUIDE TO GOOD PRACTICES
FOR THE PREPARATION OF
MEDICINAL PRODUCTS IN
HEALTHCARE ESTABLISHMENTS**

ANNEX 1

**GUIDELINES ON THE STANDARDS REQUIRED FOR THE
STERILE PREPARATION OF MEDICINAL PRODUCTS**

ANNEX 3

**GOOD PRACTICES FOR THE PREPARATION OF
RADIOPHARMACEUTICALS IN HEALTHCARE
ESTABLISHMENTS**

**ANNEX 1 GUIDELINES ON THE STANDARDS REQUIRED FOR THE
STERILE PREPARATION OF MEDICINAL PRODUCTS**

- Page 30* 14. Sterile preparations should be carried out in clean dedicated areas that have airlocks to allow the entry of personnel, materials and equipment. Changing rooms should be designed as airlocks.

Table 2.2

Page 32

Grade	Examples of operations for aseptic preparations
A	Aseptic preparation and filling
C	Preparation of solutions to be filtered
D	Handling of components after washing

**ANNEX 3 GOOD PRACTICES FOR THE PREPARATION OF
RADIOPHARMACEUTICALS IN HEALTHCARE ESTABLISHMENTS**

- Page 50* 25. The grade required for the **surrounding room** will depend on various factors which should be evaluated in a documented risk assessment and will include the type of workstation containment system and the method of product preparation. In the table below minimum expected standards for a range of activities are given.

	Open workstation	Closed (isolator)
Preparation method		
Open aseptic	B *Note	D
Closed aseptic	C	D
Open terminally sterilised	D	D
Closed terminally sterilised	D	D

Contrôle de qualité



1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

TECHNESCAN SESTAMIBI 1 mg, trousse pour préparation radiopharmaceutique

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

.....

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

.....

Avant administration, la pureté radiochimique du produit devrait être contrôlée par chromatographie en couche mince, selon la procédure décrite ci-dessous.

Procédure de contrôle quantitatif du technétium (^{99m}Tc) Sestamibi par chromatographie en couche mince

.....



PHARMACEUTICAL INSPECTION CONVENTION
PHARMACEUTICAL INSPECTION CO-OPERATION SCHEME

PE 010-4
1 March 2014

**PIC/S GUIDE TO GOOD PRACTICES
FOR THE PREPARATION OF
MEDICINAL PRODUCTS IN
HEALTHCARE ESTABLISHMENTS**

6. QUALITY CONTROL

- 6.1 PRINCIPLES
- 6.2 GENERAL REQUIREMENTS
- 6.3 SAMPLING
- 6.4 TESTING
- 6.5 RELEASE

Critères de qualité - spécifications



- Critères généraux: pH, osmolarité, apparence

- **Pureté radionucléidique (RNP)**

Le rapport, exprimé en pourcentage, de la radioactivité du radionucléide concerné sur la radioactivité totale de la préparation radiopharmaceutique.

- **Pureté radiochimique (RCP)**

Le rapport, exprimé en pourcentage, de la radioactivité du radionucléide concerné présent dans la préparation radiopharmaceutique sous la forme chimique indiquée, à la radioactivité totale de ce radionucléide présent dans la préparation radiopharmaceutique.

- Pureté chimique: solvants résiduels, impuretés non radioactives
- Critères microbiologiques: endotoxines, stérilité

Monographie Pharm. Eur.



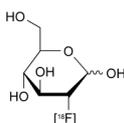
Fludésoxyglucose (^{18}F) (solution injectable de)

PHARMACOPÉE EUROPÉENNE 6.2

07/2008:1325

FLUDÉSOXYGLUCOSE (^{18}F) (SOLUTION INJECTABLE DE)

Fludeoxyglucosi (^{18}F) solutio iniectionabilis



DÉFINITION

Solution stérile contenant du 2-[^{18}F]fluoro-2-désoxy-D-glucopyranose (2-[^{18}F]fluoro-2-désoxy-D-glucose) préparé par substitution nucléophile. Elle peut également contenir du 2-[^{18}F]fluoro-2-désoxy-D-mannose.

CARACTÈRES

Aspect : solution limpide, incolore ou légèrement jaune.

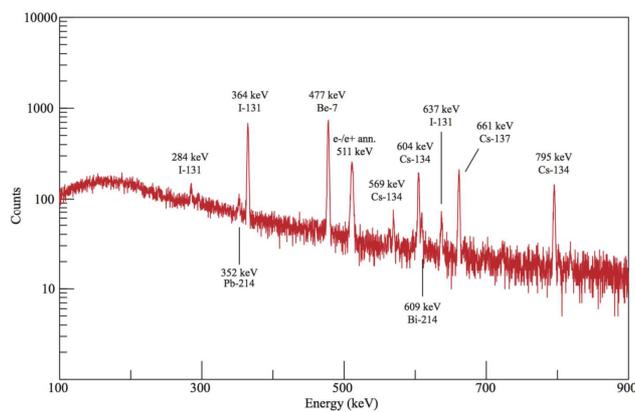
Période et nature du rayonnement du fluor-18 : voir le chapitre général 5.7. *Tableau des caractéristiques des radionucléides.*

IDENTIFICATION

- A. Essai A de pureté radionucléidique (voir Essai).
 B. Déterminez la période approximative en effectuant au moins 3 mesures de l'activité d'un échantillon dans les mêmes conditions géométriques et sur une durée appropriée (par exemple, 30 min).
Résultat : 105 à 115 min.
 C. Examinez les chromatogrammes obtenus dans l'essai A de pureté radiochimique (voir Essai).
Résultat : le pic principal du radiochromatogramme obtenu avec la solution à examiner est semblable

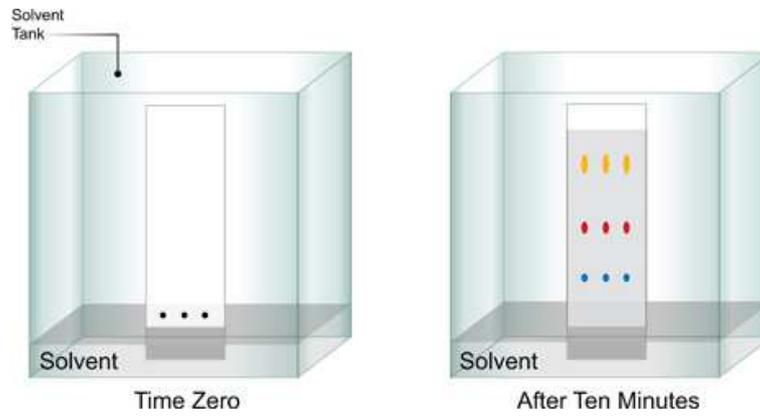
33

γ -spectromètre pour PRN



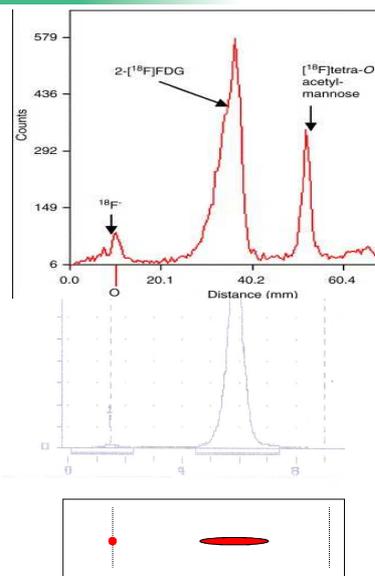
34

Chromatographie pour PRC



35

Chromatographie pour PRC

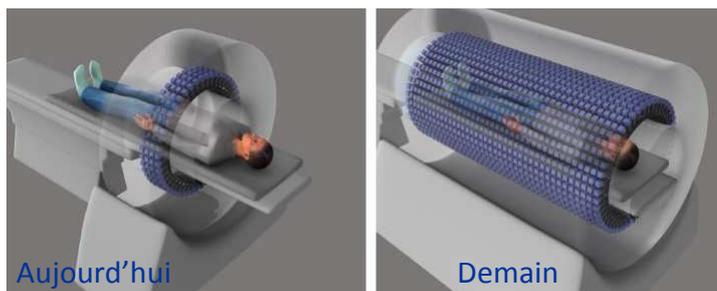


Référence utile



37

14 mars 2019



MERCI POUR
VOTRE ATTENTION

