

I Radiofarmaci nella Diagnostica per Immagini e in Radioterapia

Ulderico Mazzi

**Docente di Chimica Generale ed Inorganica,
Università di Verona**

TECNICHE DI IMAGING

Tecniche che permettono di ottenere immagini della
"mappatura" interna di un organismo in modo non invasivo.

Radiazioni non ionizzanti

MAGNETICHE:

IMMAGINI DI RISONANZA MAGNETICA

ELETTRICHE:

TOMOGRAFIA A IMPEDENZA ELETTRICA

ALTRE:

IMMAGINI A ULTRASUONI

IMMAGINI PER FLUORESCENZA o INFRAROSSI

Radiazioni ionizzanti

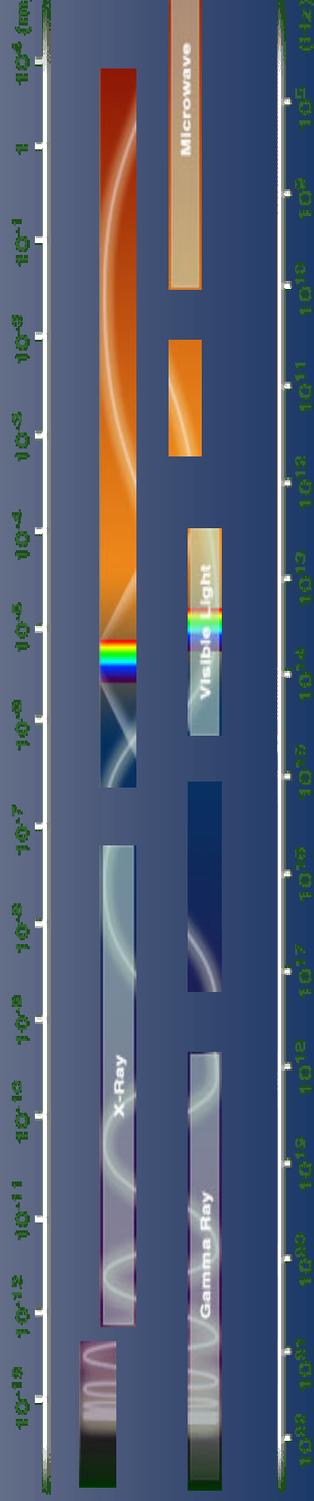
TRASMISSIONE

RADIOGRAFIA

: **EMISSIONE:**

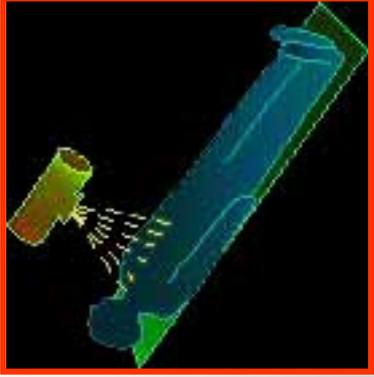
- TOMOGRAFIA ASSIALE COMPUTERIZZATA (TAC)
SCINTIGRAFIA: GAMMA CAMERA

- TOMOGRAFIA: SPECT o PET



TECNICHE CON RADIOAZIONI IONIZZANTI DI TRASMISSIONE

X-RAY IMAGING



Sorgente di radiazioni esterna al paziente
Basata sull'impiego di raggi X (a bassa E) che attraversano i tessuti a seconda del loro grado di compattezza e vengono deflessi in base alla loro densità elettronica

STRUMENTAZIONE:

Sorgente: tubo catodico riscaldato produce elettroni accelerati verso un anodo di tungsteno (ddp di 100KeV)

Distanza: ≥ 1 m dal paziente

Rilevamento: lastra con emulsione sensibile (sali di Ag)



IMMAGINI:

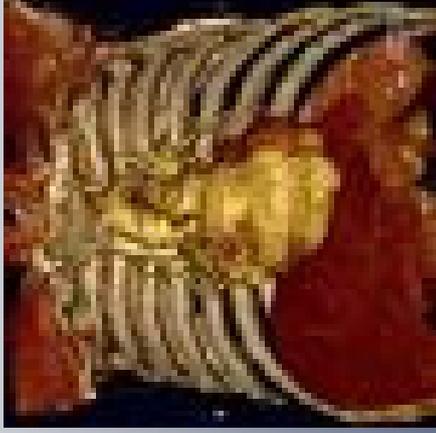
- zone chiare tessuti molli, polmoni
- mezzi di contrasto: sali di bario o ioduri
- immagini bidimensionali

X-RAY COMPUTED TOMOGRAPHY - TAC

Metà degli anni '70

STRUMENTAZIONE:

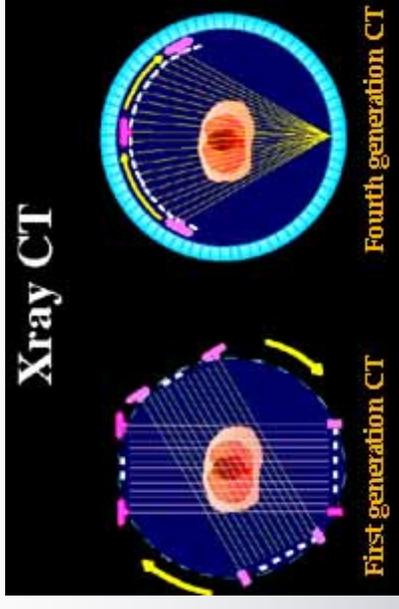
lettino scorrevole
sorgente rotante attorno alla parte in
esame
radiazioni trasmesse raccolte a diverse
angolazioni e trasformate in segnali elettrici



IMMAGINI:

- morfologico-strutturali
- tridimensionali
- molto dettagliate

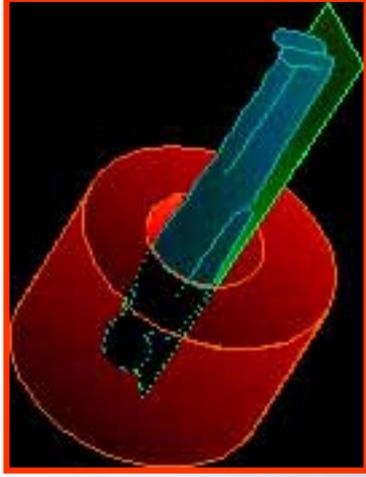
IMPIEGHI:
studi lesioni del SNC,
organi addominali,
apparato muscolo-scheletrico
diagnosi dei tumori



SVANTAGGI:

- costoso
- dose di radiazioni ionizzanti superiore

TECNICHE CHE UTILIZZANO RADIAZIONI NON IONIZZANTI



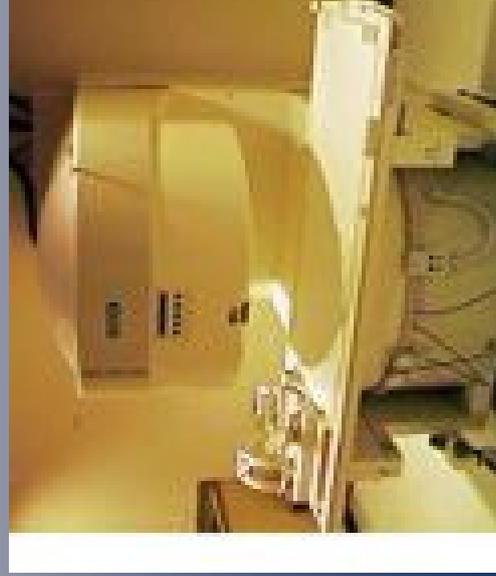
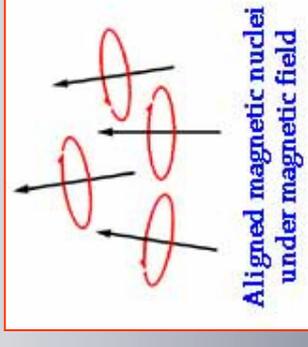
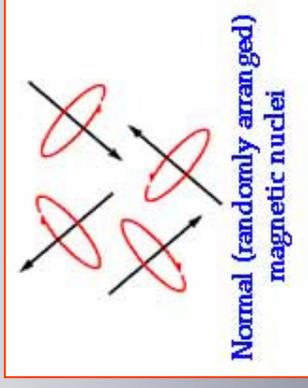
MAGNETIC RESONANCE IMAGING

- Recente sviluppo: 1980
- Basata sullo stesso principio dell’NMR impiegato per analisi strutturali
- Misurazione e mappatura delle proprietà magnetiche di un oggetto

Isotopi naturali:

^1H , ^{13}C , ^{23}Na , ^{31}P , ^{39}K

Isotopo ^1H : presente nell’ H_2O in tutte le parti dell’organismo



STRUMENTAZIONE:

Magnete: permanente o semiconduttivo, leghe di Nb-Ti, 0.15-2 T (allineamento)

Bobine a radiofrequenza di superficie: sagomate in base alla regione da studiare, generano brevi impulsi di RF a lunghezza d’onda e potenza precise (eccitazione) e rilevano “segnali di risonanza” emessi dagli atomi di H durante il rilassamento

MAGNETIC RESONANCE IMAGING

IMMAGINI:

- Tipo T_1 o T_2 (tempi di rilassamento nucleare)
 - Contrasto dovuto al diverso intorno magnetico del nucleo in esame nei vari tipi di tessuto e nei vasi sanguigni
- mezzi di contrasto: es. gadolinio

IMPIEGHI:

studi anatomici e morfo-strutturali,
studi del flusso sanguigno



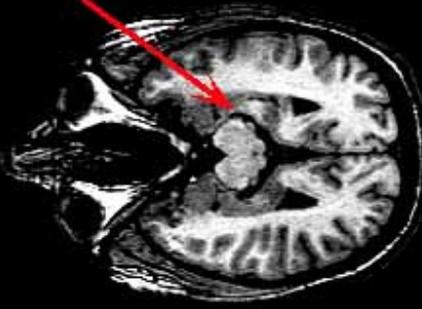
VANTAGGI:

- alta risoluzione
- indolore
- riscaldamento non $>0.5^{\circ}\text{C}$

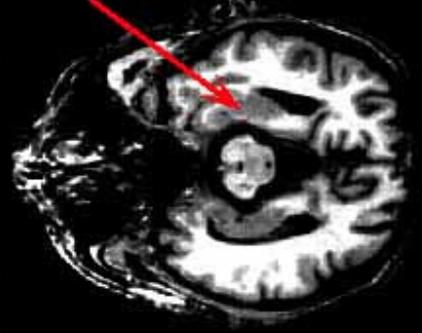
SVANTAGGI:

- costoso, immobilità e rumore
- non possibile per i portatori di pace-maker, preparati metallici intracranici, protesi dotate di circuiti elettronici etc.

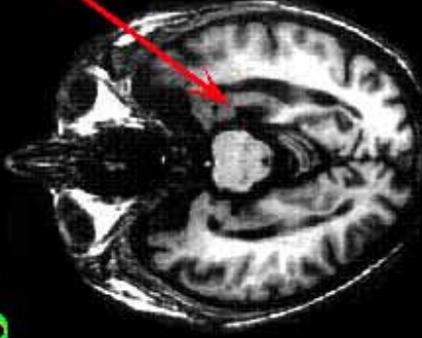
MRI Brain Images



Normal 25
year old



Normal Athlete
86 years old



Alzheimer's Disease
78 years old

IMMAGINI AD ULTRASUONI per trasmissione

- Suoni di frequenza superiore al limite percettivo umano (maggiori di 16-25 kHz)
- costituiti da onde elastiche di compressione e rarefazione longitudinali e, trasferendo energia meccanica, richiedono un mezzo per propagarsi.

Impedenza acustica del mezzo:

$$Z = \rho v$$

ρ densità del mezzo

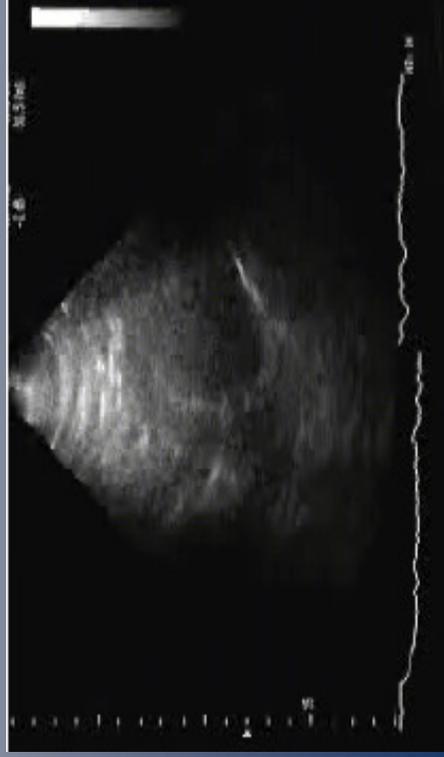
v velocità dell'ultrasuono nel mezzo

Il trasduttore:

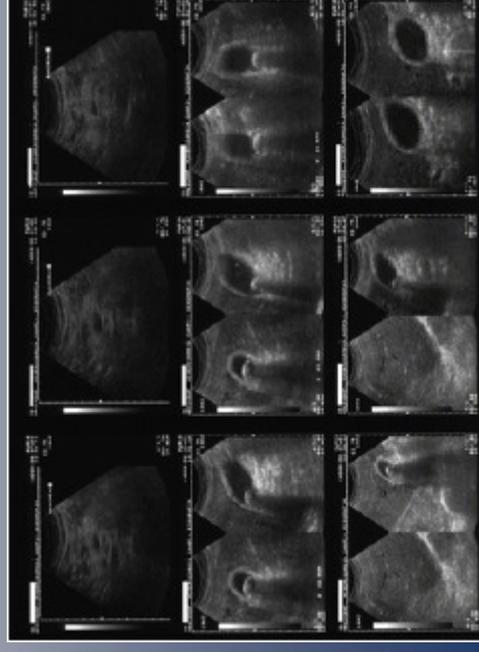
- viene appoggiato alla pelle con l'interposizione di un gel che assicura la trasmissione degli ultrasuoni
- genera l'onda ultrasonica che viene riflessa dal mezzo
- rivela l'onda riflessa

Mezzo di propagazione

	ρ (kg m ⁻³)	v (m s ⁻¹)	Z (kg m ⁻² s ⁻¹)
Aria	1.3	330	429
Acqua	100	1480	1.5x10 ⁶
Grasso	900	1450	1.3x10 ⁶
Muscolo	1080	1585	1.7x10 ⁶
Polmone	220	900	0.2x10 ⁶
Sangue	1030	1570	1.6x10 ⁶
Osso	1850	4000	7.4x10 ⁶



Ecografia cardiaca



Ecografie dell'addome

TECNICHE CON RADIOAZIONI IONIZZANTI DI EMISSIONE

- **Sorgente** di radiazioni **interna** al paziente
- Basate sull'impiego di **radiofarmaci** (radiodiagnostici)
- Radionuclidi emettitori di radiazioni γ o β^+
- Radionuclidi come tali o molecole biologicamente attive marcate o da marcare sotto forma di kit liofilizzati
- Somministrazione ev, per os

RADIAZIONI γ

^{99m}Tc	140 KeV, 6 h
^{111}In	170-340 KeV, 62h
^{123}I	27-159 KeV, 13 h
^{201}Tl	130-170 KeV, 73 h
^{67}Ga	90-180-300 KeV, 68 min

GAMMA CAMERE SPECT

(Single Photon Emission Computed Tomography)

RADIAZIONI β^+

^{15}O	2 min
^{13}N	10 min
^{62}Cu	10 min
^{11}C	20 min
^{68}Ga	68 min
^{18}F	110 min

PET

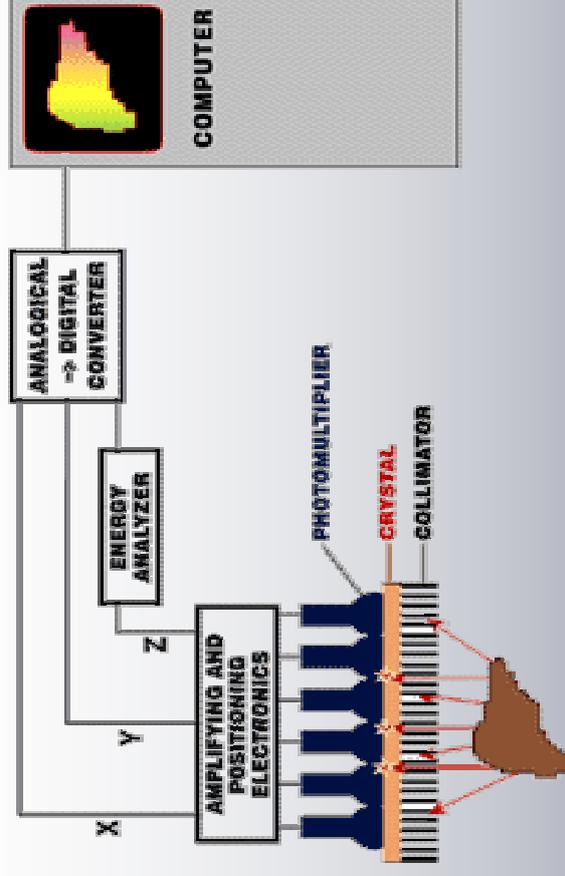
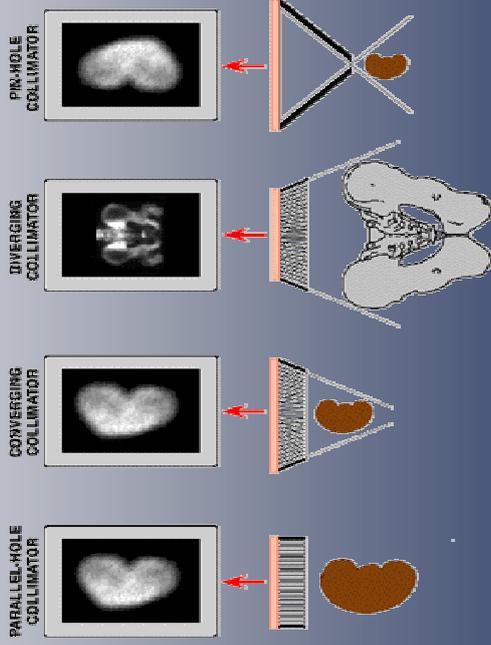
(Positron Emission Tomography)

TECNICHE RADIOATTIVE DI EMISSIONE

GAMMA CAMERE

STRUMENTAZIONE

Collimatore: focalizza le radiazioni per "assorbimento"; setti di metallo ad alto potere schermante (Pb); spessore setti varia a seconda dell'energia dei fotoni

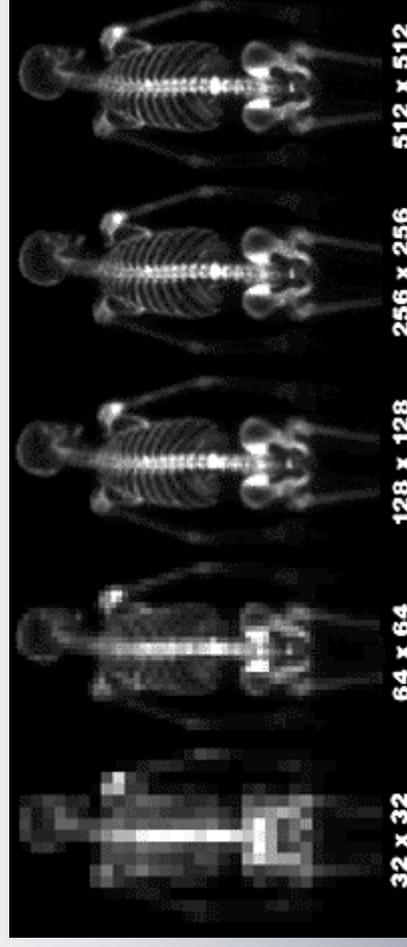


Cristallo rilevatore: centro di scintillazione; NaI(Tl); circolare o rettangolare; efficienza 80% per radiazioni < 200KeV

Fotomoltiplicatori: fotocatodo + serie di dinodi; trasformazione fotoni luminosi in segnali elettrici amplificati

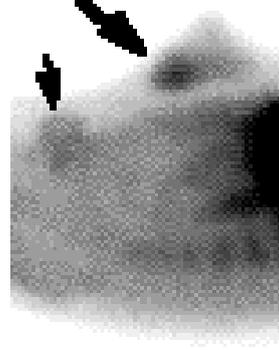
Circuiti di elaborazione: localizzano l'origine dell'evento; eliminano le radiazioni di scattering (finestra energetica prescelta); digitalizzazione (CAD)

Computer: memorizzazione dei dati sotto forma di matrici formate dai pixel; tanto più grande la matrice, tanto più piccoli i pixel, tanto maggiore è la risoluzione; 64x64, 128x128, 256x256, 512x512

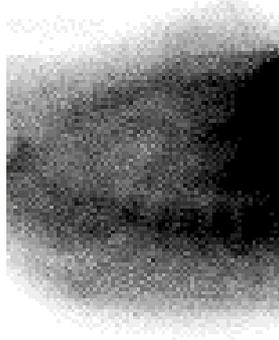


Immagini bidimensionali
Che schiacciano la
distribuzione tridimensionale
in due dimensioni

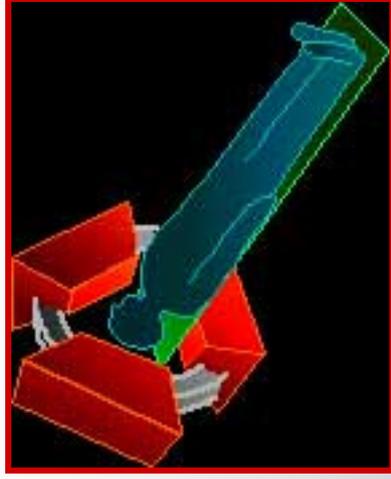
Pre-Therapy



Post-Therapy

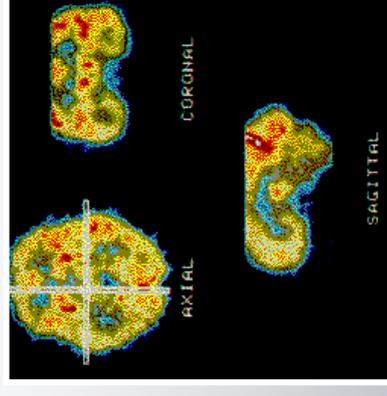


TECNICHE RADIOATTIVE DI EMISSIONE



SPECT (Single Photon Emission Computed Tomography)

- Sviluppata nei primi anni '60
- Emettitori di radiazioni γ : ^{99m}Tc (140 KeV, 6,02h)
- Ottenimento di immagini tridimensionali in forma trasversale, coronale e sagittale



STRUMENTAZIONI



Risoluzione 14-17 mm

Qualità delle immagini migliore perché i punti sorgenti di radioattività non risultano sovrapposti
Il rapporto segnale/rumore aumenta notevolmente

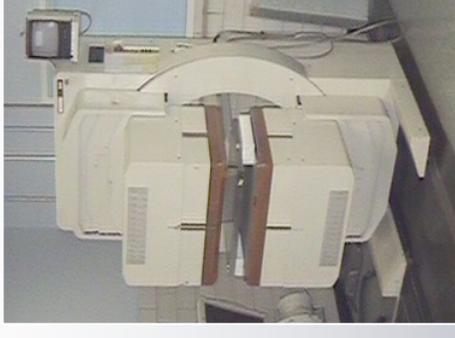
Rilevamento delle radiazioni con **GAMMA CAMERA SINGOLA ROTANTE** attorno alla regione di interesse che raccoglie immagini ad angolazioni predefinite con incrementi da 3 a 10°

Per aumentare la sensibilità, che dipende dal numero di fotoni primari rilevati, la risoluzione spaziale e, quindi, la qualità dell'immagine: **SISTEMI A PIU' TESTE**

SPECT (Single Photon Emission Computed Tomography)

SPECT a due teste

Raccolta di 2, 3 o 4 immagini contemporaneamente da angolazioni diverse con riduzione dei tempi di ottenimento dell'immagine tridimensionale



SPECT a tre teste

Ryng-type system



Risoluzione
5-10 mm

SPECT a quattro teste

Multidetectors system o annular detector (cristallo cilindrico)

SPECT (Single Photon Emission Computed Tomography)

APPLICAZIONI

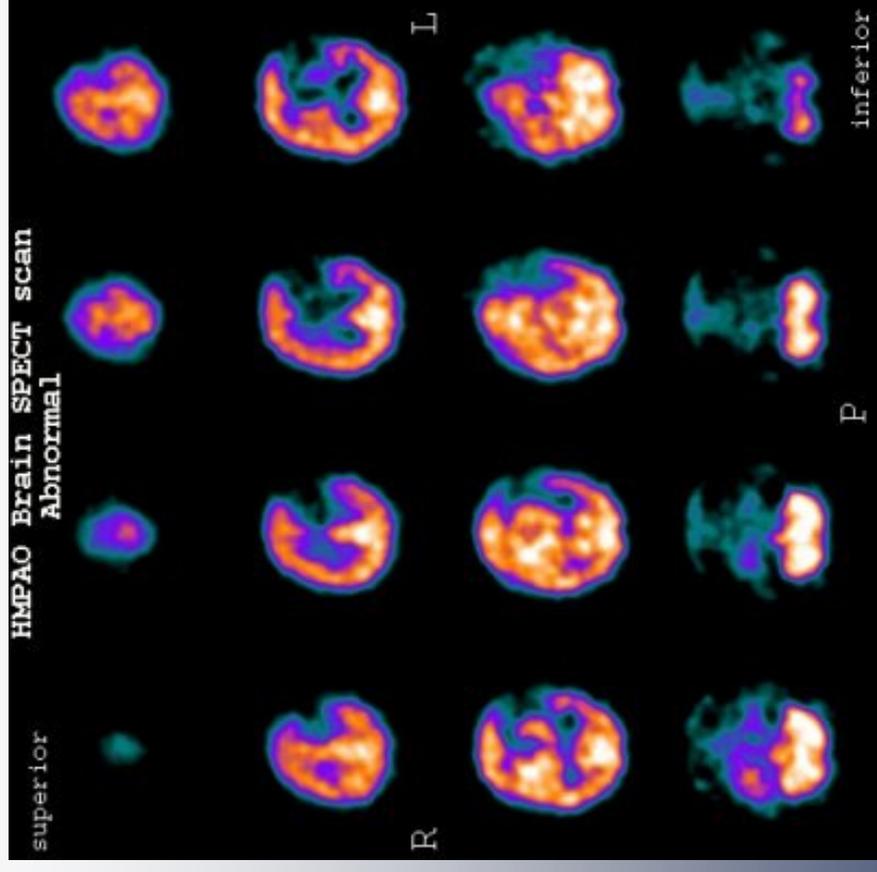
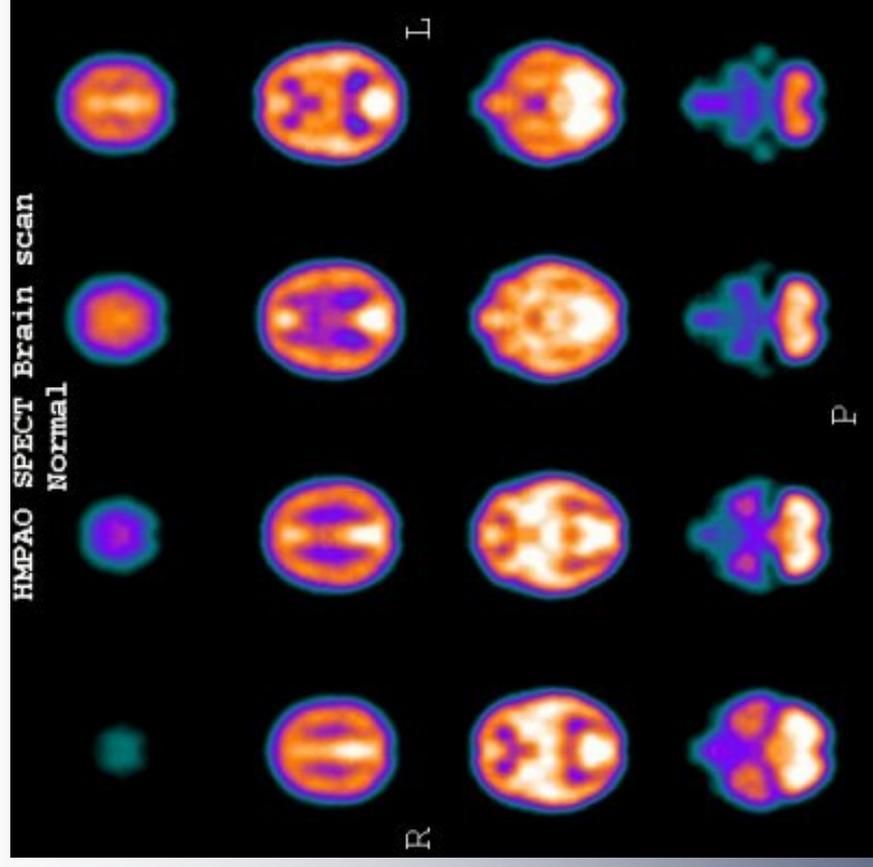
A differenza di RMI e TAC che permettono acquisizione di dati anatomici e morfo-strutturali, le tecniche di imaging radioattive di emissione forniscono anche dati di tipo FUNZIONALE e METABOLICO: possibile comprensione dei meccanismi fisiopatologici alla base di molte malattie, identificazione della malattia nello stadio precoce (assenti alterazioni strutturali) e valutazione delle caratteristiche biochimiche dei tessuti.

SPECT: studi di patologie coronariche, malattie SNC (Parkinson, Alzheimer, epilessia, demenza), epatopatie, nefropatie.

Possibile monitoraggio dell'efficacia terapeutica.

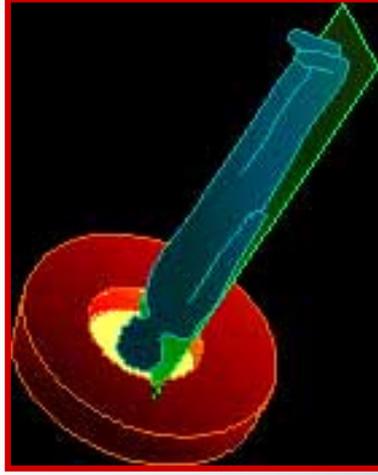
ACCOPPIAMENTO SPECT-TAC, SPECT-MRI:
singole immagini che forniscono direttamente
una correlazione morfologica e funzionale

SPECT (Single Photon Emission Computed Tomography)



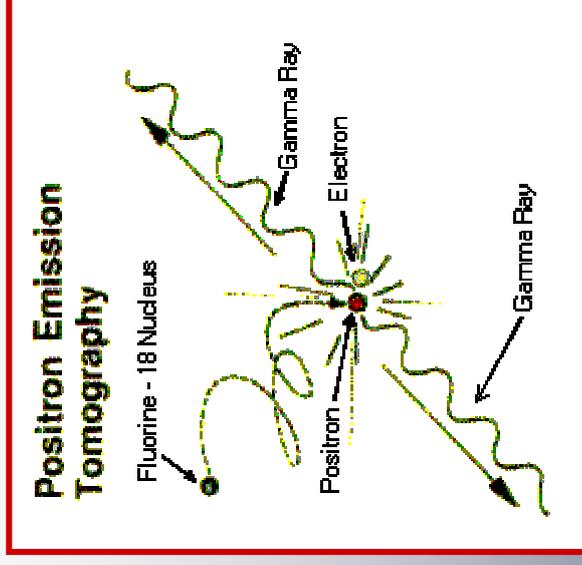
Immagini transassiali del cervello: a sinistra flusso sanguigno normale; a destra area frontale sinistra priva di flusso per emorragia sub-aracnoideale

TECNICHE RADIOATTIVE DI EMISSIONE



PEI (Positron Emission Tomography)

- Sviluppata negli inizi anni '50
- Emettitori di radiazioni β^+
- Ottenimento di immagini tridimensionali in forma trasversale, coronale e sagittale



Basata sul fenomeno dell'ANNICHILAZIONE
POSITRONE-ELETRONE:
produzione di 2 radiazioni gamma di 511 KeV
emesse a 180°; collisione generalmente a non più
di 1mm di distanza dal punto di emissione

STRUMENTAZIONE

Rivelatori a coppie posti a 180°: possono essere in serie disposti circolarmente oppure rotanti

Cristallo rivelatore: costituito da germanato di bismuto (BGO)

Circuito di coincidenza: seleziona gli eventi che sono visti dai due rivelatori accoppiati entro un breve intervallo di tempo (10-20 nsec)

PET (Positron Emission Tomography)

Efficienza e risoluzione maggiori (3-4 mm)

- possibilità di impiegare il circuito di coincidenza esclude la necessità del collimatore (collimazione elettronica)
- possibilità di localizzare l'evento sfruttando la differenza di tempo impiegato dai 2 raggi gamma per raggiungere i rivelatori

Radiofarmaci impiegati

• **PERFUSIONALI**

NH₃ marcata con ¹³N: perfusione miocardica e cerebrale;

H₂O marcata con ¹⁵O: perfusione cerebrale;

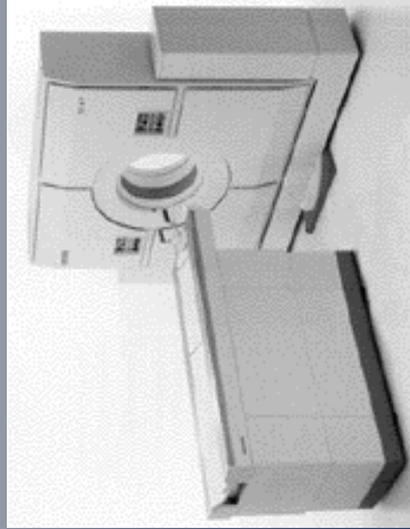
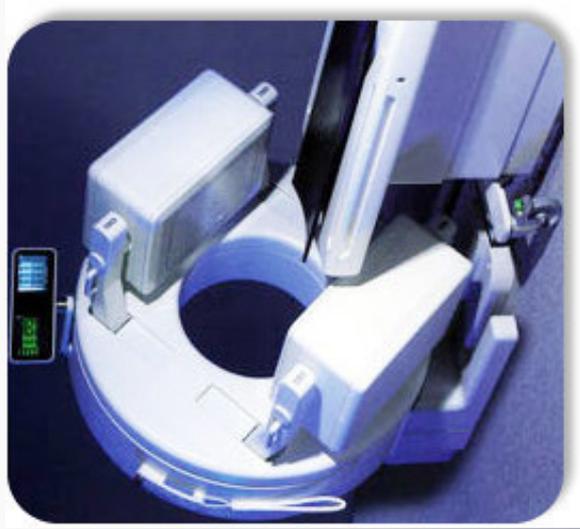
• **METABOLICI**

FDG marcato con ¹⁸F:

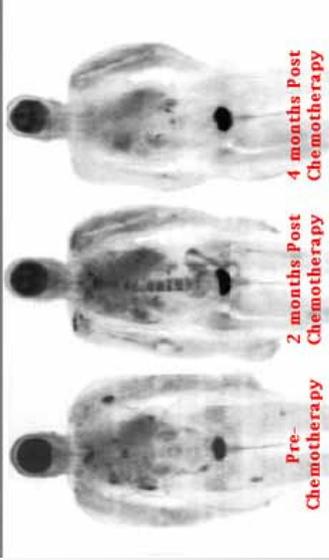
studio del metabolismo miocardico (zone ischemiche), cerebrale (zone di ridotto metabolismo per epilessia parziale, Parkinson, Alzheimer), tissutale (diagnosi neoplasie)

• **RECTORIALI**

sovraesposizione recettori in masse tumorali



Whole Body PET Study using ^{18}F FDG
(^{18}F -fluorodeoxyglucose)--60 minutes



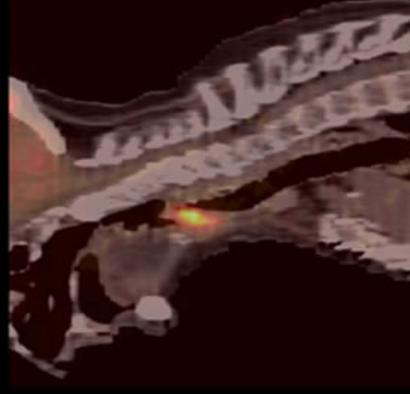
PET (Positron Emission Tomography)

Combinazione PET/TAC

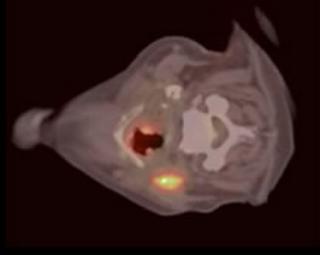
Head and neck cancer

CT: 160 mAs; 130 KV_p; pitch 1.6; 5 mm slices

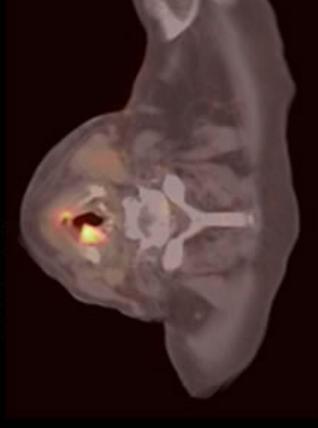
PET: 7 mCi FDG; 2 x 15 min; 3.4 mm slices



Sagittal



Transverse

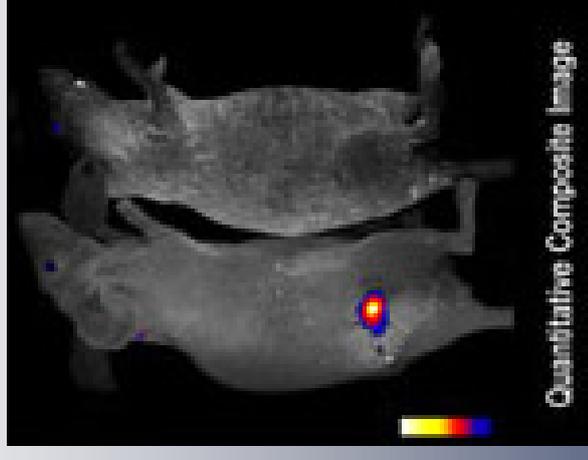
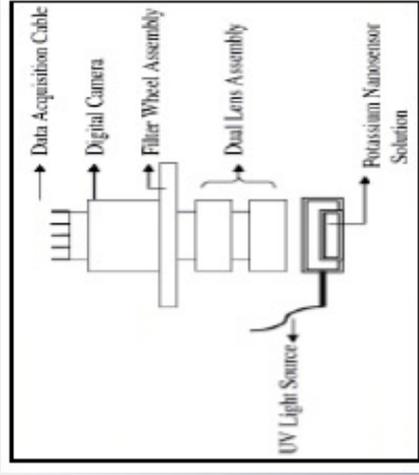


PET/CT scanner

University of Pittsburgh Medical Center

OPTICAL IMAGING

Sonde bioluminescenti (cromofori appropriatamente attivati)



Intramuscular tumor detected with 610-nm fluorescently labeled antibody

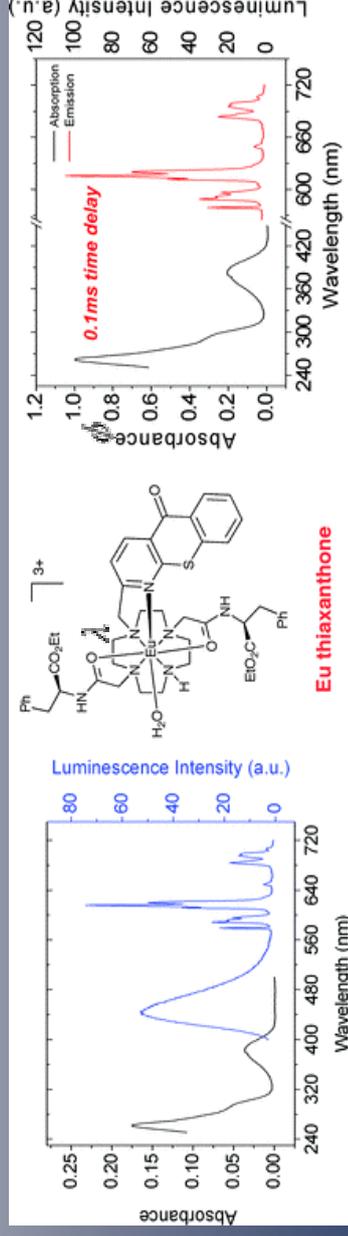
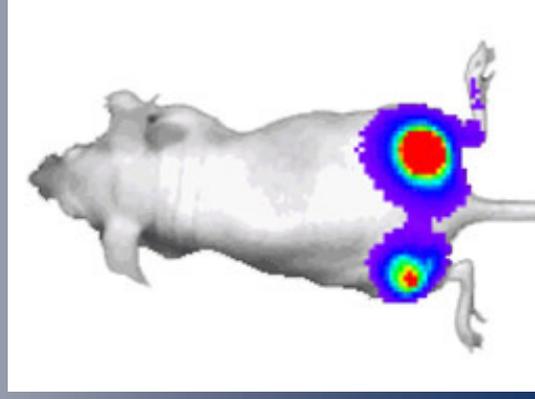


Fig. 1 Absorption and total emission spectra for the aqua-europium complex, **2**, λ_{exc} 384 nm Φ_{em} 9% H₂O) highlighting the short-lived ligand-based fluorescence and the long-lived europium luminescence, the latter being observed uniquely when a 100 μ s time delay is used (right).

OPTICAL Imaging



NanoSPECT-CT

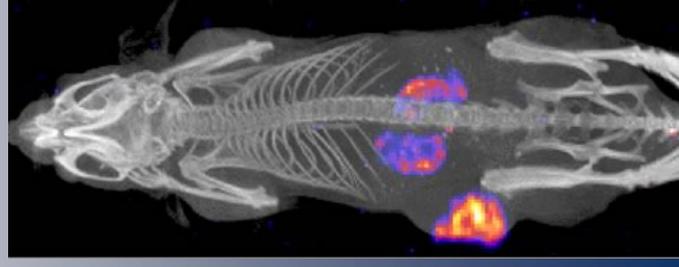


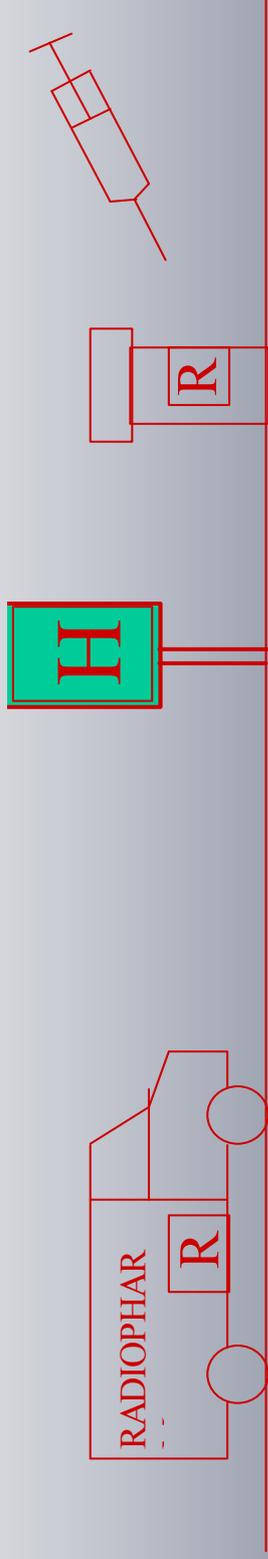
Immagine acquisita con PET-CT

RADIONUCLIDI PER APPLICAZIONI IN MEDICINA NUCLEARE

R A D I O N U C L I D E	$t_{1/2}$	R a d i a t. (E . , M e V)
^{11}C	20.4 m	β^+ (0.51)
^{13}N	10 m	β^+ (0.51)
^{15}O	122 s	β^+ (0.51)
^{18}F	110 m	β^+ (0.51)
^{32}P	14.3 d	β^- (1.71)
^{62}Cu	9.8 m	β^+ (0.51)
^{67}Cu	2.58 d	β^- (0.54), γ (0.185)
^{67}Ga	78,3 h	γ (0.09), γ (0.18), γ (0.3)
^{68}Ga	68.3 m	β^+ (0.51)
^{89}Sr	50.5 d	β^- (1.49)
^{90}Y	2.67 d	β^- (2.28)
$^{99\text{m}}\text{Tc}$	6.0 h	γ (0.14)
^{105}Rh	1.48 d	β^- (0.57), γ (0.320)
^{109}Pd	13.6 h	β^- (1.0)
^{111}In	2.8 d	γ (0.17), γ (0.34)
^{111}Ag	7.47 d	β^- (1.05), γ (0.34)
^{125}I	60.0 d	A u g e r, γ (0.027)
^{131}I	8.04 d	β^- (0.6), γ (0.364)
^{133}Xe	5.2 d	β^- (?)
^{153}Sm	1.95 d	β^- (0.8), γ (0.103)
^{169}Er	9.5 d	β^- (0.34)
^{177}Lu	6.7 d	β^- (0.497), γ (0.208)
^{186}Re	3.77 d	β^- (1.08), γ (0.131)
^{188}Re	16.95 h	β^- (2.13), γ (0.155)
^{198}Au	2,7 d	β^- (0.97), γ (0.411)
^{201}Tl	73 h	γ (0.13), γ (0.17)
^{211}At	7.2 h	α (6.8)
^{212}Bi	1.0 h	α (7.8), γ (0.72)

RADIOFARMACI

Prima generazione



$^{131}\text{I}^-$

^{131}I -Hyppuran

$^{99\text{m}}\text{TcO}_4^-$

$^{201}\text{Tl}^+$

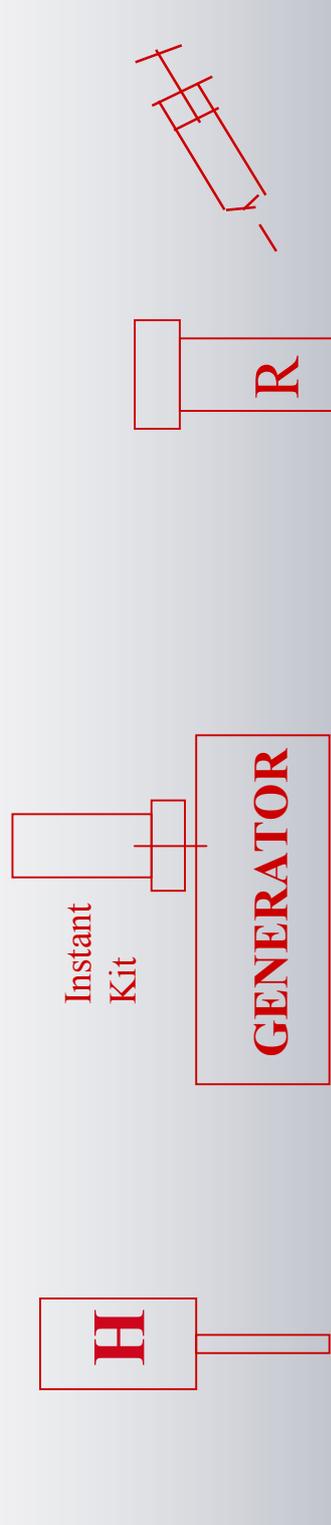
^{123}I -Derivatives

**Composti che arrivano in ospedale
già pronti da iniettare**

Anche quelli direttamente ottenuti da
generatore appartengono a questa generazione

RADIOFARMACI

Seconda generazione



^{99m}Tc -macro e microfere di albumina

^{99m}Tc - HIDA

^{99m}Tc - fosfonate

^{99m}Tc - DTPA

^{99m}Tc - DMSA

^{99m}Tc – monoclonali

^{111}In – monoclonali, etc.

Son stati scoperti attraverso studi di biodistribuzione su topi senza conoscere la loro struttura e le loro proprietà chimiche. Studi strutturali su queste molecole sono stati eseguiti dopo il loro utilizzo in Medicina Nucleare

Immagine del miocardio

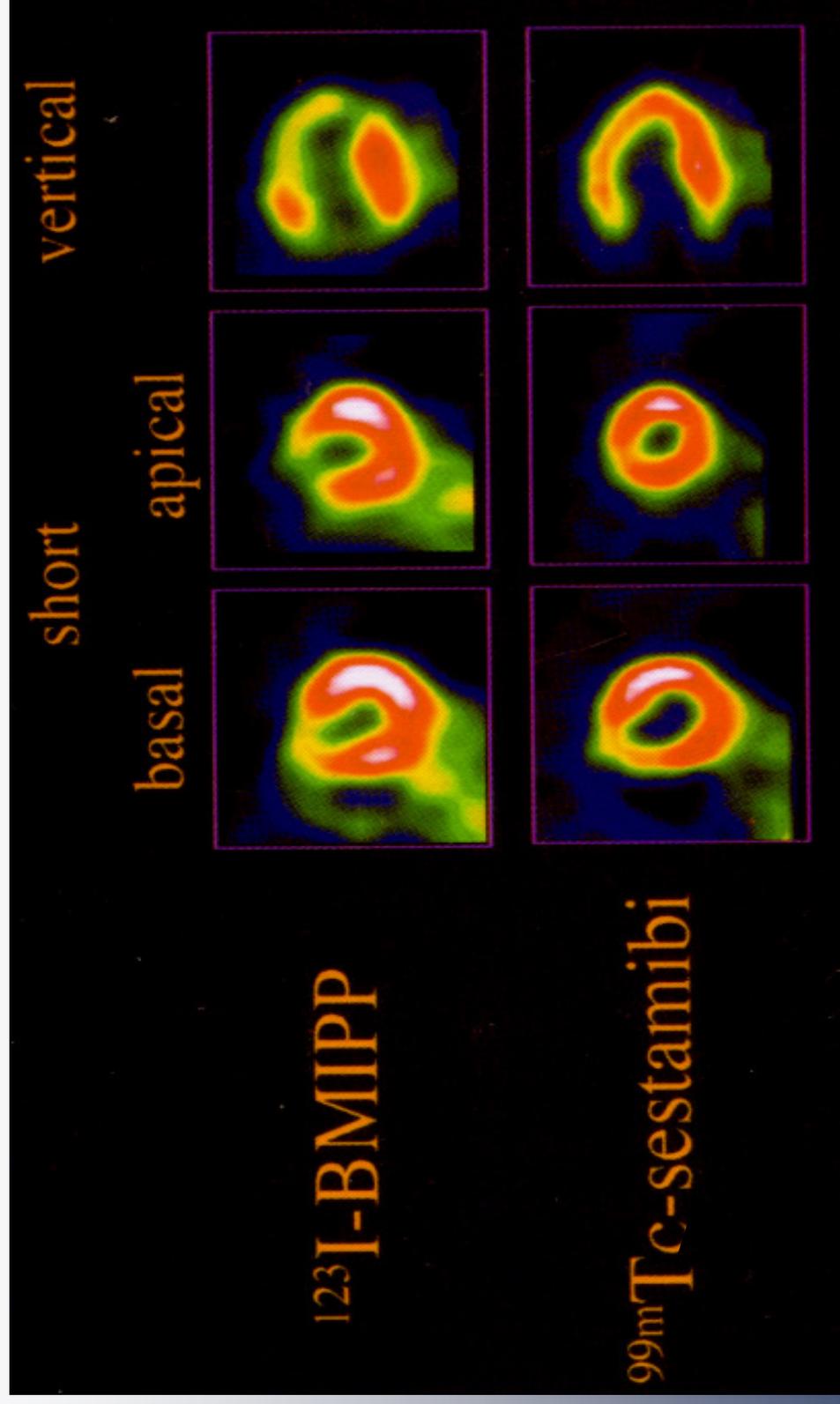
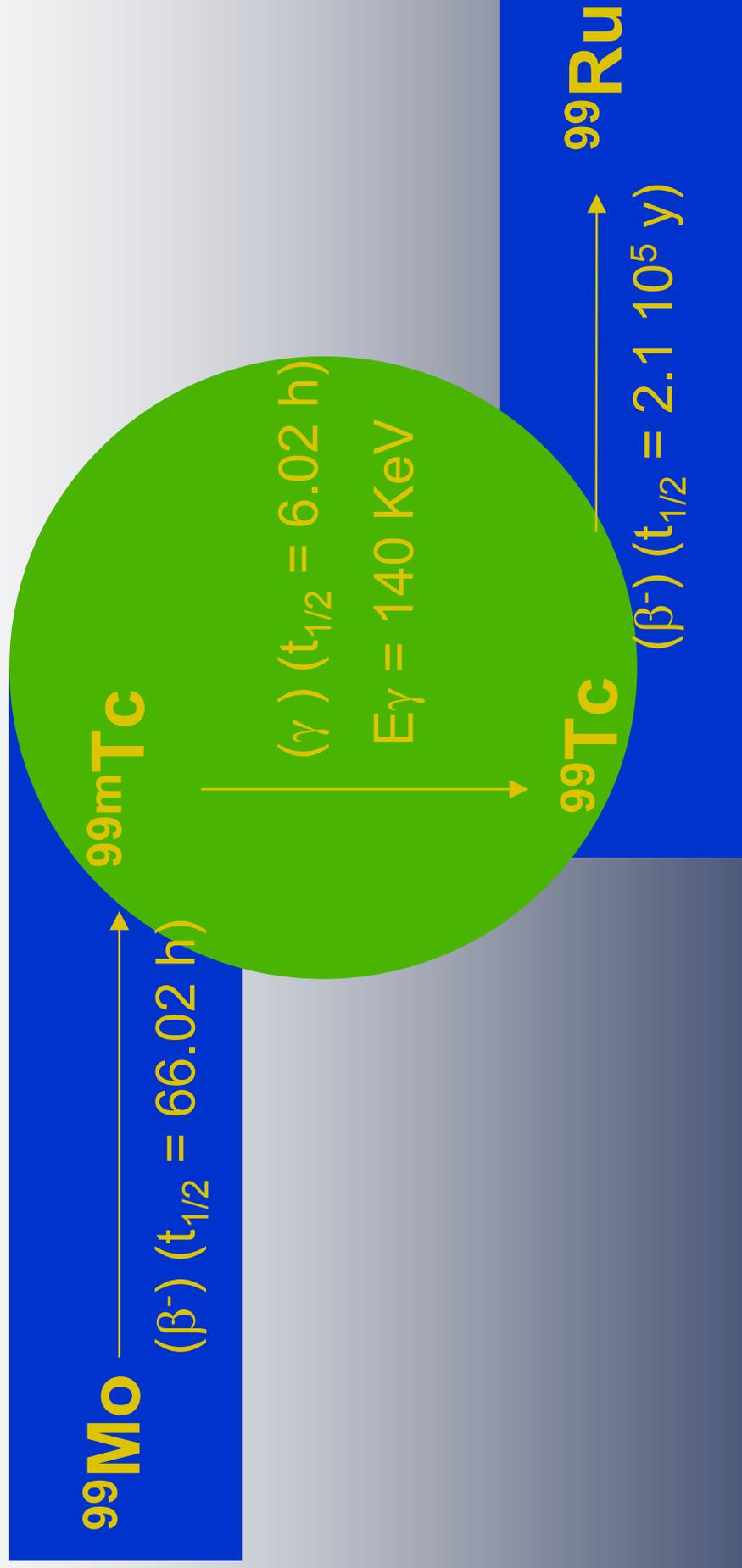


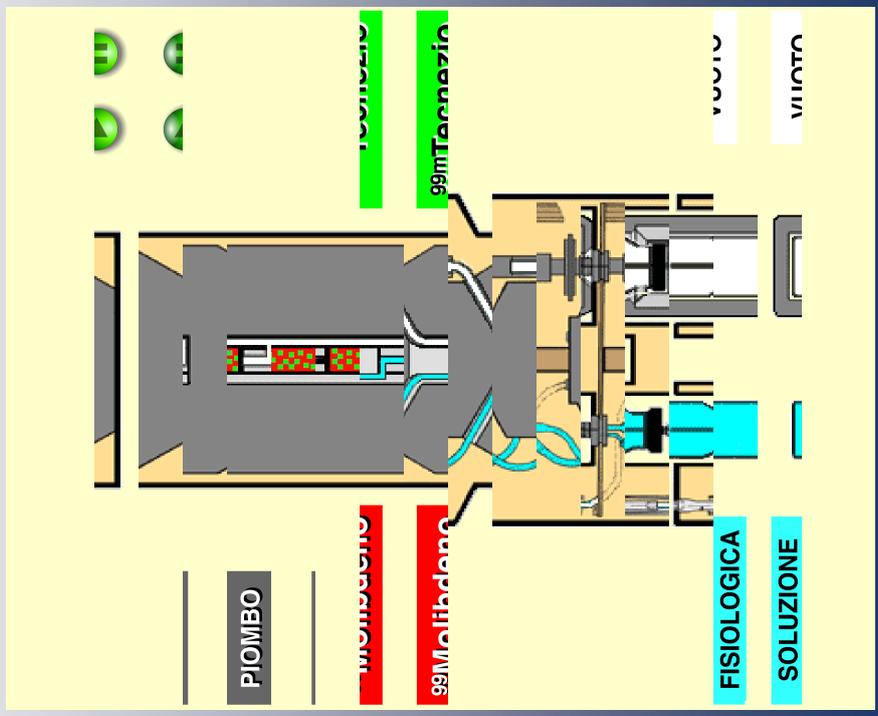
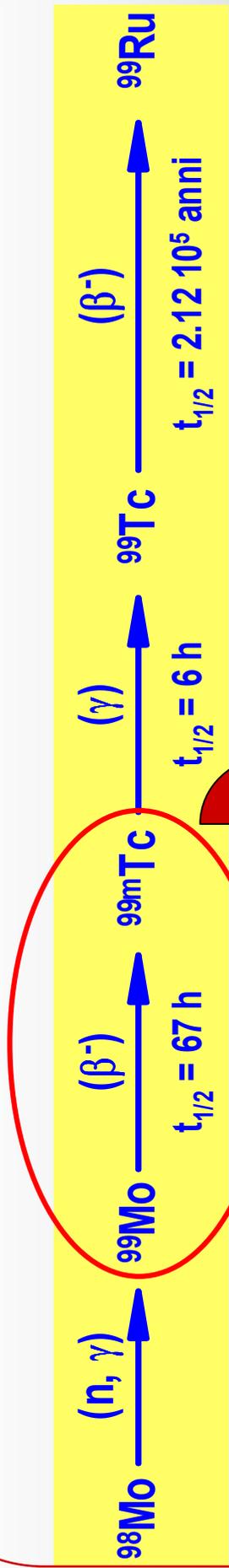
Immagine del miocardio acquisite con SPET dopo iniezione di $^{123}\text{I-BMIPP}$ (^{123}I -beta-metil-iodofenil acido pentadecanoico) o $^{99\text{m}}\text{Tc-MIBI}$

Decadimenti Radioattivi dal Mo-99 al Ru-99



Il Tecnezio-99m è il radionuclide più usato in medicina nucleare nelle diagnosi SPECT

GENERATORE DI TECNEZIO-99m



La soluzione fisiologica eluita contiene:

- $^{99\text{m}}\text{TcO}_4^-$ e $^{99}\text{TcO}_4^-$
- Possibili impurezze:
- prodotti di radiolisi
- Allumina
- $^{99}\text{MoO}_4^{2-}$

La Ditta produttrice garantisce che le impurezze sono al di sotto delle quantità che possono interferire con la resa e le capacità diagnostiche della molecola marcata.

^{99m}Tc -MDP

NOME DELLA SPECIALITÀ MEDICINALE

Nome commerciale della specialità medicinale

MEDROCIS[®]

Kit per la preparazione della soluzione iniettabile di tecnecio [^{99m}Tc] medronato.

Composizione qualitativa e quantitativa

MEDROCIS[®], kit per la preparazione della soluzione iniettabile di tecnecio [^{99m}Tc]-medronato, comprende 5 flaconi multidosi, contenenti ciascuno il seguente prodotto sterile, apirogeno, liofilizzato sotto azoto :

Acido medronico : 10 mg
Cloruro stannoso diluito : 1 mg
Acido ascorbico : 1,8 mg

Il prodotto non contiene conservanti antimicrobici.

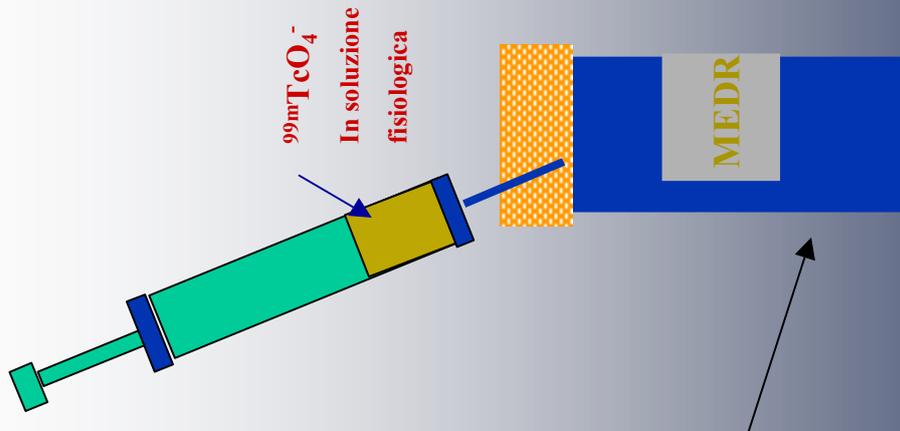
Il prodotto dev'essere utilizzato dopo ricostituzione con una soluzione iniettabile sterile, apirogena, isotonica di [^{99m}Tc] sodio pertechnetato, che consente la preparazione della soluzione iniettabile di tecnecio [^{99m}Tc]-medronato (tecnecio [^{99m}Tc]-metilen-difosfonato o tecnecio [^{99m}Tc]-MDP).

Natura e contenuto del contenitore

Flaconi di vetro soffiato tipo I secondo la Farmacopea Europea, da 15 ml, incolore, chiusi con tappi in gomma e capsula d'alluminio.

Forma farmaceutica

Polvere per iniezione.



$^{99m}\text{TcO}_4^-$

In soluzione
fisiologica

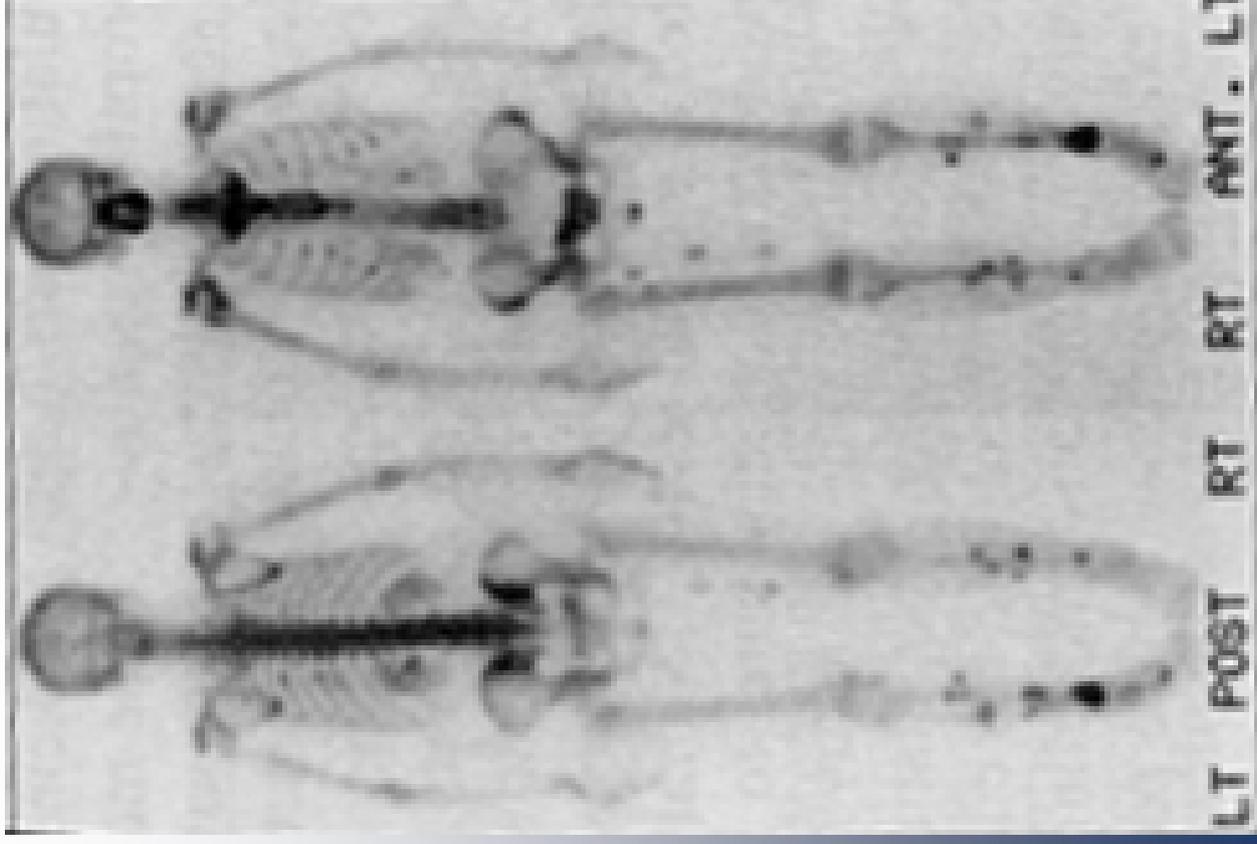
MEDR

^{99m}Tc -MDP

MDP =
Methyldiphosphonate

Image "total body",
posterior and anterior
of skeleton, after
injection of ^{99m}Tc -
MDP.

Bone neoplasms
are detected.



Nanocolloidi di Albumina

NANOCOLL

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

NANOCOLL

Kit for the preparation of ^{99m}Tc -albumin nanocolloid (nm) by labelling human serum albumin colloidal particles with ^{99m}Tc -sodium pertechnetate-SORIN.

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

Each vial contains a sterile, pyrogen free, freeze dried mixture under nitrogen atmosphere of:

- human albumin colloidal particles 0.5 mg
- stannous chloride, dihydrate 0.2 mg
- glucose, anhydrous 15.0 mg
- poloxamer 238 2.0 mg
- sodium phosphate, dibasic, anhydrous 0.5 mg
- sodium phytate, anhydrous 0.25 mg

At least 95% of human albumin colloidal particles has a diameter ≤ 80 nm.

NANOCOLL is prepared from human serum albumin derived from human blood donations tested according to the BEC Regulations and found non reactive for:

- hepatitis B surface antigen (HBsAg)
- antibodies to human immunodeficiency virus (anti-HIV-1/2)
- antibodies to hepatitis C virus (anti-HCV)

3. PHARMACEUTICAL FORM

Powder for injection.

4. CLINICAL PARTICULARS

4.1 Diagnostic indications

After labelling with sodium pertechnetate (^{99m}Tc) solution the agent may be used for:

Intravenous administration:

- Bone marrow scanning. (The product is not suitable to study the haematopoietic activity of the bone marrow).
- Inflammation scanning in areas other than the abdomen.

Subcutaneous administration:

- Lymphatic scanning to demonstrate integrity of the lymphatic system and differentiation of venous from lymphatic obstruction.

Microcolloidi di Albumina

ALBU-RES

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

ALBU-RES

Kit for the preparation of ^{99m}Tc -albumin microcolloid (μm) by labelling human albumin colloidal particles with ^{99m}Tc -sodium pertechnetate-SORIN.

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

Each vial contains a sterile, pyrogen free, freeze-dried mixture under nitrogen atmosphere of:

- Human albumin microcolloidal particles (0.2-3 μm) 2.5 mg
- Stannous chloride, dihydrate 0.4 mg
- Glucose, anhydrous 15.0 mg
- Poloxamer 238 2.5 mg
- Sodium phosphate, dibasic, anhydrous 0.5 mg
- Sodium phytate, anhydrous 0.25 mg

The product is prepared from human serum albumin derived from human blood donation tested and found non reactive for:

- hepatitis B surface antigen (HBsAg)
- antibodies to human immunodeficiency virus (anti-HIV 1/2)
- antibodies to hepatitis C virus (anti-HCV)

3. PHARMACEUTICAL FORM

Powder for injection.

4. CLINICAL PARTICULARS

^{99m}Tc -Pirofosfato

^{99m}Tc -MDP

IDENTIFICAZIONE DELLA SPECIALITÀ MEDICINALE

Nome commerciale della specialità medicinale

ANGICIS®

Kit per la preparazione di pirofosfato stannoso utilizzato per la marcatura in vivo di eritrociti con tecnecio [^{99m}Tc].

Composizione qualitativa e quantitativa

Il kit per la preparazione di pirofosfato stannoso utilizzato per la marcatura in vivo di eritrociti con tecnecio [^{99m}Tc] consiste in cinque flaconi contenenti in atmosfera d'azoto il prodotto sterile, apirogeno, liofilizzato con la seguente composizione:

Sodio pirofosfato decaidrato : 20,12 mg
Cloruro stannoso diluito : 1 mg
Acido cloridrico concentrato : q.b. per ottenere un pH 5,0 - 7,0

Il prodotto non contiene conservanti antimicrobici.

Natura e contenuto del contenitore

Flacone in vetro rullato tipo I Farmacopea Europea, da 15 ml, incolore, chiusa con un tappino in gomma grigia ed una capsula in alluminio.

Forma farmaceutica

Polvere per iniezioni.

Gruppo farmacoterapeutico

Preparato radiofarmaceutico per uso diagnostico

NOME DELLA SPECIALITÀ MEDICINALE

Nome commerciale della specialità medicinale

MEDROCIS®

Kit per la preparazione della soluzione iniettabile di tecnecio [^{99m}Tc] medronato.

Composizione qualitativa e quantitativa

MEDROCIS®, kit per la preparazione della soluzione iniettabile di tecnecio [^{99m}Tc]-medronato, comprende 5 flaconi multidosi, contenenti ciascuno il seguente prodotto sterile, apirogeno, liofilizzato sotto azoto:

Acido medronico : 10 mg
Cloruro stannoso diluito : 1 mg
Acido ascorbico : 1,8 mg

Il prodotto non contiene conservanti antimicrobici.

Il prodotto dev'essere utilizzato dopo ricostituzione con una soluzione iniettabile sterile, apirogena, isotonica di [^{99m}Tc] sodio peracetato, che consente la preparazione della soluzione iniettabile di tecnecio [^{99m}Tc]-medronato (tecnecio [^{99m}Tc]-metilen-difosfonato o tecnecio [^{99m}Tc]-MDP).

Natura e contenuto del contenitore

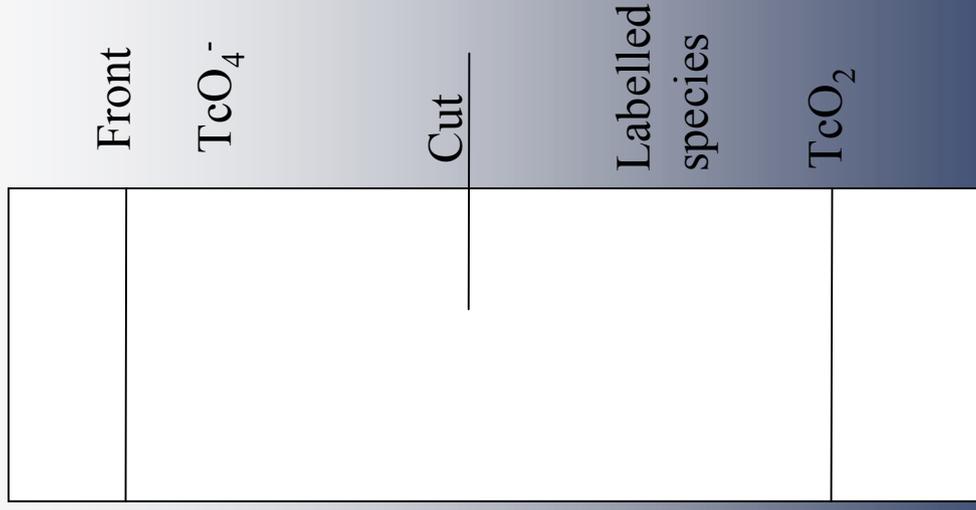
Flaconi di vetro soffiato tipo I secondo la Farmacopea Europea, da 15 ml, incolore, chiusi con tappi in gomma e capsule d'alluminio.

Forma farmaceutica

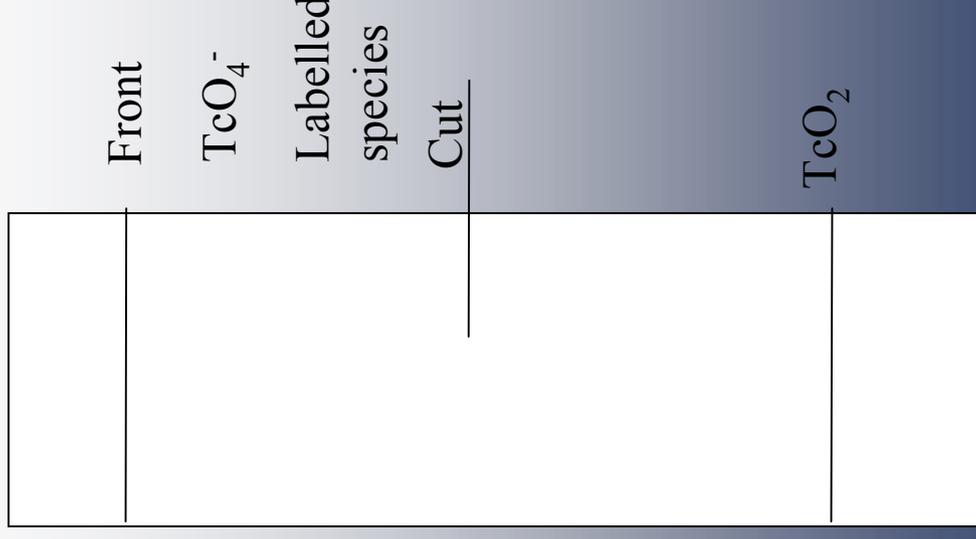
Polvere per iniezione.

QUALITY CONTROL OF ^{99m}Tc -RADIOPHARMACEUTICALS - I

By means of paper chromatography



Aceton (o EMK)



Saline Solution

- It determines the % of TcO_4^-
- It determines the % of TcO_2

^{99m}Tc -HIDA derivato

^{99m}Tc -DMSA

NOME DELLA SPECIALITA' MEDICINALE

Nome commerciale della specialità medicinale

CHOLECIS[®]

Kit per la preparazione della soluzione iniettabile di tecnezio [^{99m}Tc]-mebrofenina.

Composizione qualitativa e quantitativa

Il kit per la preparazione della soluzione iniettabile di tecnezio [^{99m}Tc]-mebrofenina, CHOLECIS[®], comprende 5 flaconi multidosi contenenti ciascuna il seguente prodotto sterile, apirogeno, liofilizzato sotto azoto :

Mebrofenina (I.N.N.) : 40 mg
Cloruro stannoso diidrato : 0,6 mg

Il prodotto non contiene conservanti antimicrobici.

Il prodotto dev'essere utilizzato dopo ricostituzione con soluzione iniettabile sterile, apirogena, isotonica di sodio pertecnato [^{99m}Tc], che consente la preparazione della soluzione iniettabile di tecnezio [^{99m}Tc]-mebrofenina (tecnezio [^{99m}Tc] acido iminodiacetico N-(2,4,6-trimetil-3-bromofenilcarbammil-metil), cioè tecnezio [^{99m}Tc]-trimetil-bromo-IDA).

Natura e contenuto del contenitore

Flaconi in vetro soffiato tipo I Farmacopea Europea, da 15 ml, incolore, chiusi con tappi in gomma clorbutilica e capsule d'alluminio.

Forma farmaceutica

Polvere per iniezione.

Gruppo terapeutico

Radiofarmaceutico per uso diagnostico

NOME DELLA SPECIALITA' MEDICINALE

Nome commerciale della specialità medicinale

RENOCIS[®]

Kit per la preparazione della soluzione iniettabile di tecnezio [^{99m}Tc]-acido dimercaptosuccinico.

Composizione qualitativa e quantitativa

RENOCIS[®], kit per la preparazione della soluzione iniettabile di tecnezio [^{99m}Tc]-acido dimercaptosuccinico, comprende 5 flaconi multidosi, contenenti ciascuno il seguente prodotto sterile, apirogeno, liofilizzato sotto azoto :

Acido dimercaptosuccinico : 1 mg
Cloruro stannoso diidrato : 0,36 mg
Inositolo : 50 mg
Acido ascorbico : 0,7 mg

Il prodotto non contiene conservanti antimicrobici.

Il prodotto dev'essere utilizzato dopo ricostituzione con aggiunta di soluzione iniettabile sterile, apirogena, isotonica di sodio pertecnato [^{99m}Tc], che consente la preparazione della soluzione iniettabile di tecnezio [^{99m}Tc]-acido dimercaptosuccinico ([^{99m}Tc]-acido dimercaptosuccinico, cioè [^{99m}Tc]-tecnezio DMSA).

Natura e contenuto del contenitore

Flacone in vetro soffiato tipo I Farmacopea Europea, da 15 ml, incolore, chiusi con tappi in gomma e capsule d'alluminio.

Forma farmaceutica

Polvere per iniezione.

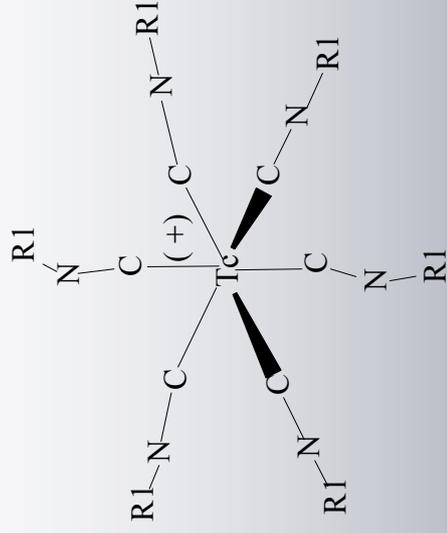
Gruppo terapeutico

Radiofarmaceutico per uso diagnostico.

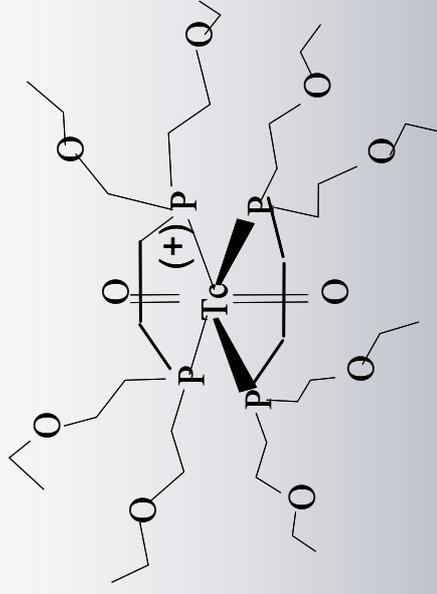
Chemistry Properties of Technetium Radiopharmaceuticals

Compound	Oxidation state. Core	Geometry	Coord. Number	Charge	Ref.
Gluconate	Tc(V)O ₃ ⁺	Square Pyr.	5	-1	17
Glucoheptonate	Tc(V)O ₃ ⁺	"	5	-1	18
Penicillamine	Tc(V)O ₃ ⁺	Octahedral	6	0	19
EDTA	Tc(V)O ₃ ⁺	Eptahedral	"	"	20
DMSA	TcO ₃ ⁺ or Tc(IV)	Octahedral	"	0 or -1	21,22
HM-PAO (CereteC™)	Tc(V)O ₃ ⁺	"	"	"	23
MRP20 (NeuroschantR)	Tc(V)O ₃ ⁺	"	"	"	24
DADS	Tc(V)O ₃ ⁺	Square Pyr.	5	0	25
DADT	Tc(V)O ₃ ⁺	"	"	"	26
ECD (Neuro-liteR)	Tc(V)O ₃ ⁺	"	"	"	27
MAG(MAG3™)	Tc(V)O ₃ ⁺	"	"	"	28
P53 (Myoview™)	Tc(V)O ₂ ⁺	Octahedral	6	+1	29
NOEt	Tc(V)N ²⁺	"	"	0	30
EDTA	Tc(IV) or Tc(III)	Dimeric	7 or 6	0 or -1	20,31
DTPA	Tc(IV) or Tc(III)	Monomeric	?	-1(?)	32
MDP	Tc(IV)	"	"	0	33
HIDA (CholletecR)	Tc(III)	Octahedral	6	-1	34
Diphosp	Tc(III)	"	"	+1	35
Q12(TechnecardR)	Tc(III)	"	"	+1	36
BATO.(CardioteC®)	Tc(III)	"	"	0	37
MIBI(CardioliteR)	Tc(I)	"	"	+1	38,39

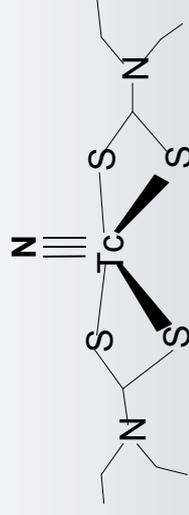
Chemical Structures of ^{99m}Tc -radiopharmaceuticals.



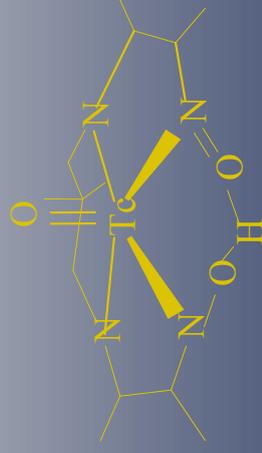
^{99m}Tc -SESTAMIBI



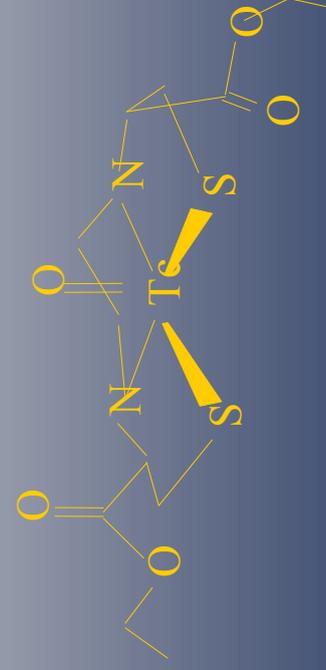
^{99m}Tc -Tetrafosmin



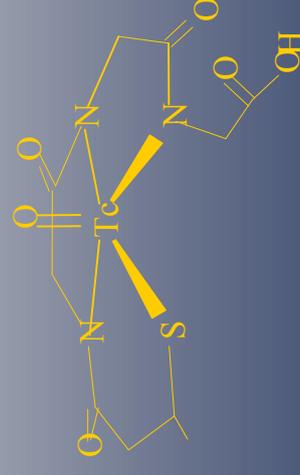
^{99m}Tc -NOEt



^{99m}Tc -HMPAO



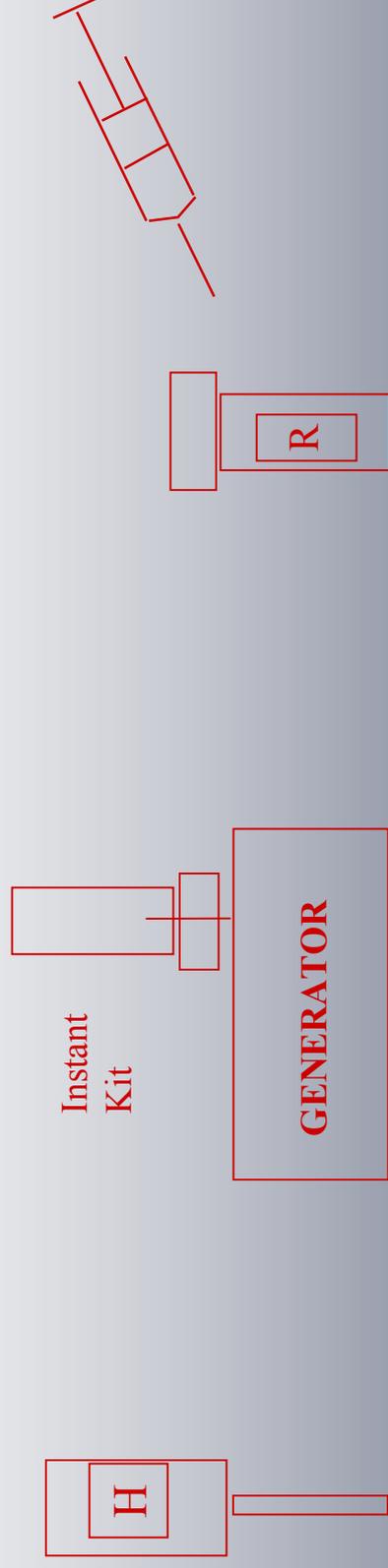
^{99m}Tc -ECD



^{99m}Tc -MAG₃

RADIOFARMACI

TERZA generazione



^{99m}Tc -HMPAO
 ^{99m}Tc -MAG3
 ^{99m}Tc -BATO
Etc.

Essi sono stati progettati sulla base delle loro proprietà chimiche. La relazione biodistribuzione – struttura viene quindi prevista così come il loro comportamento biologico. Essi appartengono alla serie degli agenti di perfusione.

99m Tc Labelling Reactions



TcO₄⁻
Reduction
reaction

1

Intermediate
99mTc-reduced
species suitable
for complexation

Complexing
reaction

2

99m Tc-complex
in a precise
oxidation state
and central core

99m Tc-RADIOPHARMACEUTICAL

Substitution
reaction
or Ligand
exchange

3

99m Tc- Labelled
Compound

99m Tc-RADIOPHARMACEUTICAL

Conjugation
reaction

Substitution reaction on a
chelating system already
conjugated to bioactive molecules

4

99m Tc- Labelled
bioactive
molecule

99m Tc-RADIOPHARMACEUTICAL

TcO₂

^{99m}Tc -HMPAO

Ceretec[®]

N109I

2 fiale – Kit per la preparazione di ^{99m}Tc -Esametazima
5 fiale – Kit per la preparazione di ^{99m}Tc -Esametazima

Nome della specialità medicinale
Ceretec[®]

Composizione qualitativa e quantitativa

Ogni fiala contiene 0.5mg di esametazima (HM-PAO o (RR,SS)-4,8-diaza-3,6,6,9-tetrametil undecano-2, 10-dione bisozima) (principio attivo), 7.6ug cloruro stannoso diidrato e 4.5mg di cloruro di sodio sotto forma di composto liofilo sigillato sotto azoto.

Forma farmaceutica

Liofilo iniettabile da ricostituire con 5ml di Sodio Pertecnolato [^{99m}Tc] iniettabile sterile Ph. Eur. con una concentrazione radioattiva di 74-222MBq/ml per ottenere ^{99m}Tc -esametazima iniettabile, come radiofarmaco diagnostico.

Sono disponibili confezioni da 2 e 5 fiale. Vengono fornite anche etichette per l'identificazione del prodotto ricostituito e tamponi sterilizzati (conteneri 70% alcool isopropilico B.P.).

Categoria farmacoterapeutica

Radiofarmaco diagnostico.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

Amersham Sorin Srl
Via Dei Giardini 7
20121 Milano
Italia

Produttore

Nycomed Amersham plc
Amersham Place
Little Chalfont, Bucks

^{99m}Tc -ECD

Nome della Specialità Medicinale

NEUROLITE[®]

Kit per la Preparazione del Tecnecio Tc-99m Bicisato

Composizione Quantitativa e Qualitativa

Fiala A contiene:

bicisato dicloridrato 0,9 mg e cloruro stannoso diidrato 0,072 mg, edetato disodico, mannitolo, acido cloridrico, azoto (spazio di testa).

Fiala B contiene:

fosfato disodico eptaidrato ($\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 7 \text{H}_2\text{O}$), fosfato biacido sodico monoidrato ($\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$), acqua per soluzioni iniettabili.

~~Le fiale non contengono conservanti.~~

Dopo ricostituzione del kit NEUROLITE[®] con una soluzione iniettabile sterile, apirogena e priva di sostanze ossidanti, di sodio pertecnato Tc-99m, si forma il complesso Tc-99m N,N'(1,2 etilendi)bis-L-cisteina dietilestere (Tc-99m Bicisato).

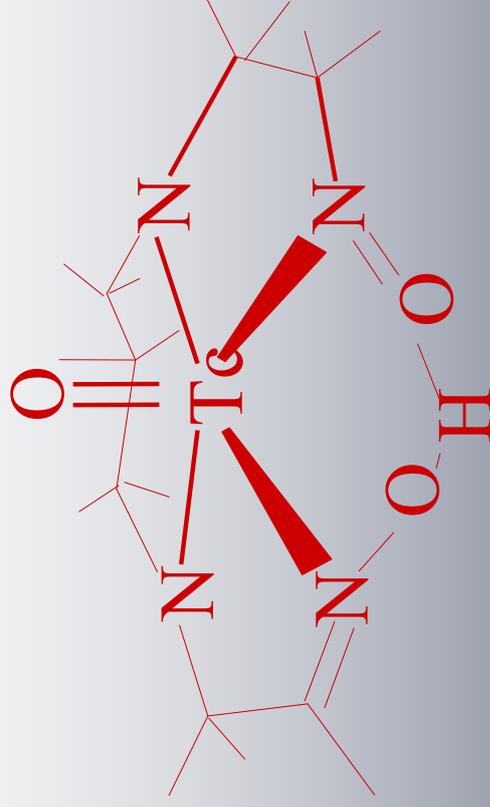
Forma Farmaceutica

Polvere e solvente per soluzione iniettabile, kit radiofarmaceutico.

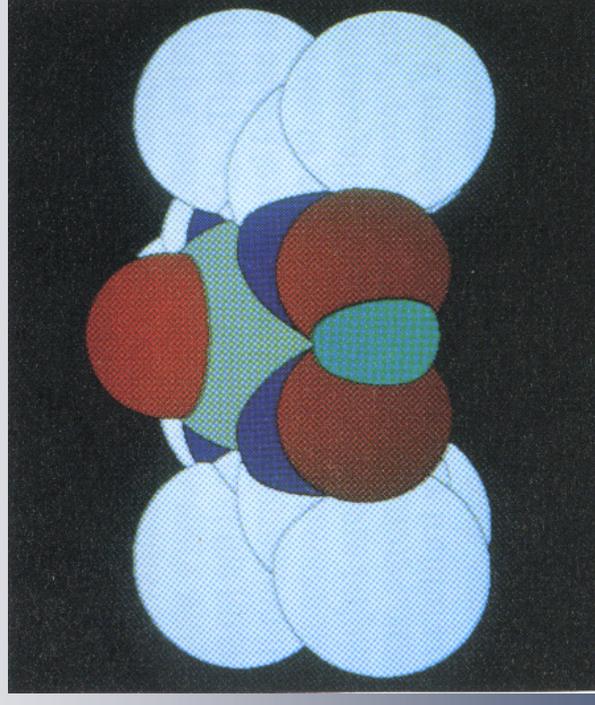
Categoria Farmacoterapeutica

Radiofarmaco (kit per la preparazione del Tecnecio Tc-99m Bicisato).

^{99m}Tc -HMPAO (Hexamethylpropyleneaminossime)



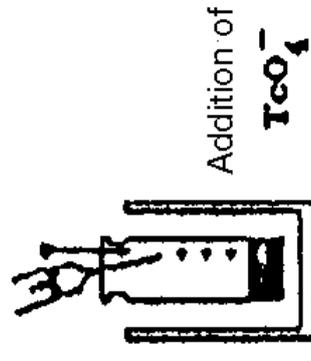
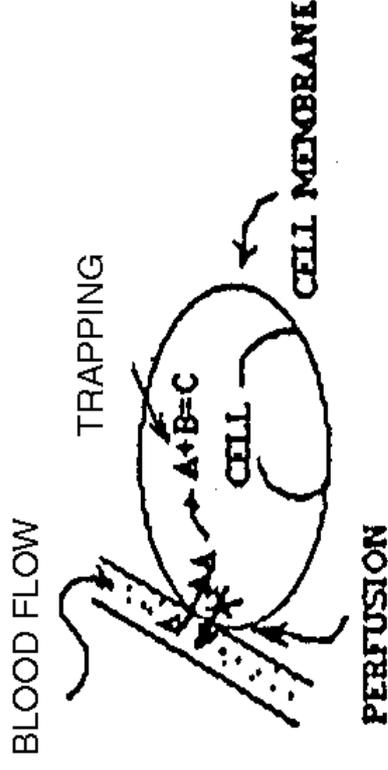
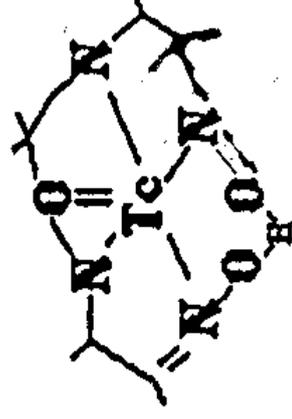
D, L- $\text{TcO}(\text{HM-PAO})$



Cerebral perfusion agent

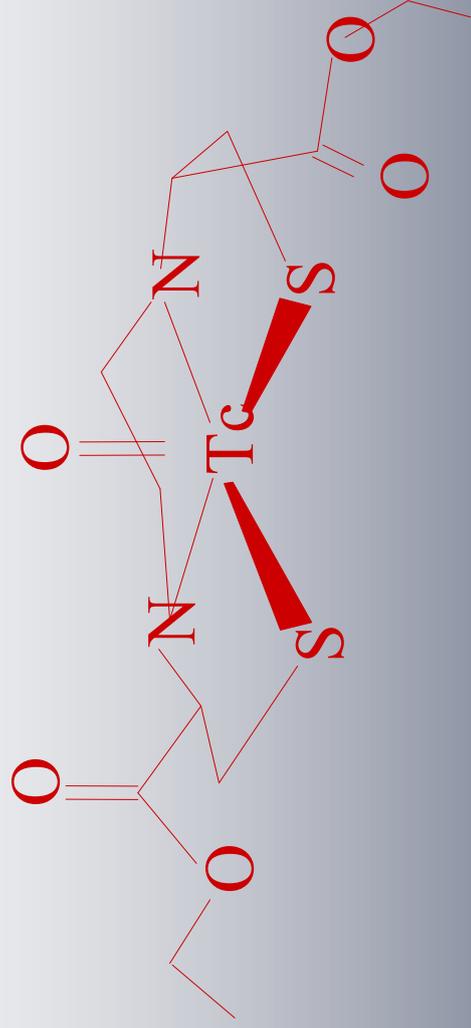
^{99m}Tc-HMPAO

CEREBRAL PERFUSION AND TRAPPING

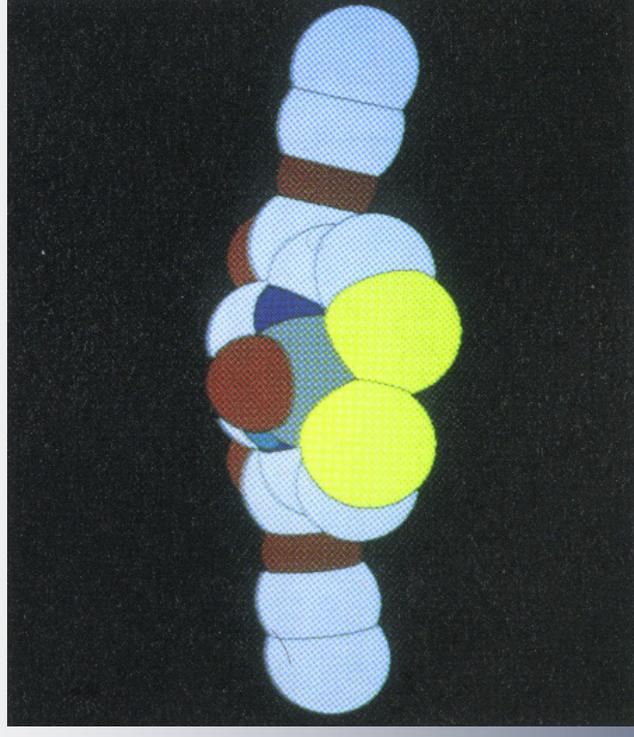


The compound is enough lipophilic to pass the blood-brain barrier; enough stable in the blood pool, but instable for decomposing inside the cell and allowing trapping

^{99m}Tc -ECD (ethylenecysteinate dimer)



L, L- TcO(ECD)



Cerebral perfusion agent

SESTAMIBI

CARDIOLITE®

HA5 221-12

COMPOSIZIONE

Ciascuna fiala contiene:

Principi attivi:

	Quantità
Tetrakis (2-metossi-isobutili-isomitrile)	1,0 mg
Cu(I) Tetrafluoroborato	0,075 mg
Cloruro stannoso diidrato	1,0 mg
L-cisteina-cloridrato-monoidrato	1,0 mg

Eccipienti: sodio citrato diidrato, mannitolo.

FORMA-FARMACEUTICA E CONTENUTO

5 fiale da 5 ml contenenti polvere per iniezioni.

CATEGORIA FARMACOTERAPEUTICA

Radiofarmaco (kit per la preparazione di Tecnezio Tc-99m-Sestamibi).

INDICAZIONI DIAGNOSTICHE

Dopo ricostituzione con una soluzione di Sodio Pertecnolato (Tc-99m), CARDIOLITE® può essere usato per via endovenosa nelle seguenti indicazioni:

- diagnosi strumentale della patologia ischemica del miocardio;
- diagnosi strumentale e localizzazione di infarto del miocardio;
- valutazione della funzione globale ventricolare con tecnica di primo passaggio (per la determinazione della frazione di eiezione e/o della cinesi parietale biventricolare);
- supporto per la diagnosi di malignità in pazienti con sospetto cancro alla mammella;
- supporto diagnostico per lo studio di pazienti con iperparatiroidismo anche recidivante o persistente.

CONTROINDICAZIONI

Ipersensibilità nota verso il preparato contenente Tc-99m. Gravidanza. Allattamento.

PRECAUZIONI DI IMPIEGO

I prodotti radiofarmaceutici devono essere usati solo da personale qualificato e abilitato a norma di legge all'uso e alla manipolazione di radionuclidi.

Questo radiofarmaco deve essere preso in consegna, usato e somministrato al paziente solo da persone autorizzate in appropriato ambiente sanitario. Ricevimento, stoccaggio, uso, trasferimento e smaltimento sono soggetti a norme di legge e/o particolari autorizzazioni rilasciate da organizzazioni ufficiali competenti.

I radiofarmaci devono essere preparati dall'utilizzatore in modo da soddisfare i requisiti di sicurezza radiologica e qualità farmaceutica. Devono essere prese appropriate precauzioni per l'asepsi, in conformità ai requisiti delle Norme di Buona Fabbricazione per i prodotti farmaceutici.

MAG 3

① ISTRUZIONE PER L'USO/INFORMAZIONE SCIENTIFICA

Kit per la preparazione di tiatide (mercapto-acettil-triglicidina) marcata con ^{99m}Tc.

Dopo la marcatura il preparato è somministrato per via endovenosa.

COMPOSIZIONE E CONFEZIONE

Un flacone contiene un liofilizzato sterile apirogeno con la composizione seguente:

- Betiatide (Benzolimercapto - acetiltriglicina)	1,0 mg
- Tartrato bisodico	16,9 mg
- Cloruro stannoso	0,04 mg

Una confezione contiene 5 flaconi di liofilizzato sterile ed apirogeno per la preparazione di MAG3 marcato con ^{99m}Tc. Dopo la marcatura il flacone contiene una soluzione acquosa da limpida a leggermente opalescente.

pH:

5,0-6,0

resa di marcatura: ^{99m}Tc-MAG3

≥ 96% immediatamente dopo la marcatura

≥ 95% per 4 ore dopo la marcatura

La soluzione, contenuta in un flacone, dopo la marcatura può essere usata per una o più somministrazioni.

PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE E FARMACOCINETICHE

Dopo somministrazione per via venosa il tiatide viene eliminato rapidamente dal sangue per via renale. Da questo punto di vista esso ha un comportamento escretorio simile all'acido o-tioilgipirico.

La registrazione della radioattività a livello renale permette la valutazione del flusso ematico, del tempo di transito tubulare e l'escrezione, per ogni singolo rene.

Non vi è altra significativa via di escrezione.

Durante la procedura di marcatura si possono formare minime quantità (1-2%) di impurezze marcate con ^{99m}Tc. Alcune

di queste si accumulano nel fegato e vengono eliminate attraverso la cistifellea.

Indicazioni e posologia

Prodotto diagnostico indicato, dopo marcatura con ^{99m}Tc, per lo studio di alterazioni in campo nefrologico e urologico.

Dosi consigliate

37-740 MBq (1-20 mCi) in funzione della patologia da studiare e del metodo utilizzato.

Gli studi di flusso ematico renale o di trasporto attraverso gli ureteri richiedono generalmente dosi più elevate rispetto a studi di trasporto intrarenale.

La renografia richiede dosi minori rispetto alla scintigrafia sequenziale.

Controindicazioni

Ipersensibilità nota verso i componenti. Gravidanza e allattamento.

Effetti secondari

Sono stati riportati alcuni casi di reazioni anafilattoidi.

Sebbene questa sia un'evenienza molto rara, durante l'esame dovrebbero essere a disposizione, per uso immediato, adrenalina, corticosteroidi ed antistaminici.

Procedura di marcatura

Per la marcatura si deve utilizzare un eluato con concentrazione più alta possibile in radioattività poiché la quantità di impurezze marcate che si formano è minima usando il minimo volume possibile di eluato.

Inoltre si devono utilizzare solo eluati ottenuti da un generatore di ^{99m}Tc che sia in uso da non più di una settimana.

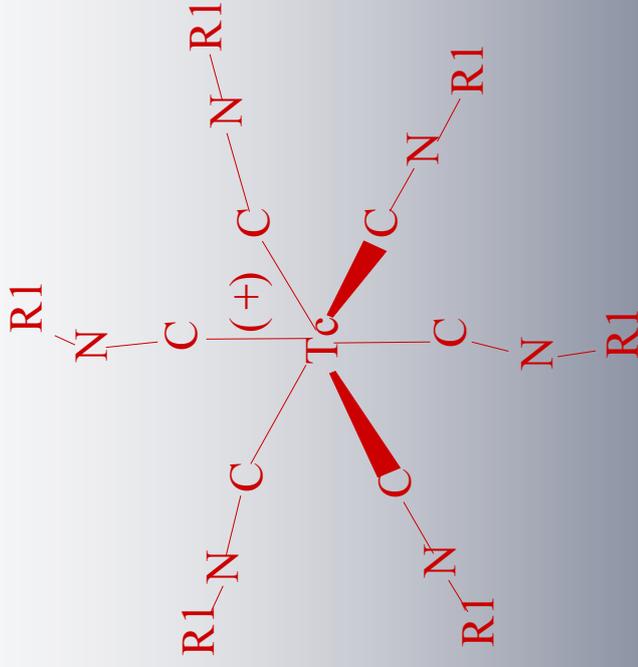
Eluire l'attività desiderata in 5 ml di eluato dal generatore secondo la tecnica di eluizione frazionata (seguire le istruzioni per l'uso del singolo generatore).

Utilizzare al massimo 3 ml di eluato.

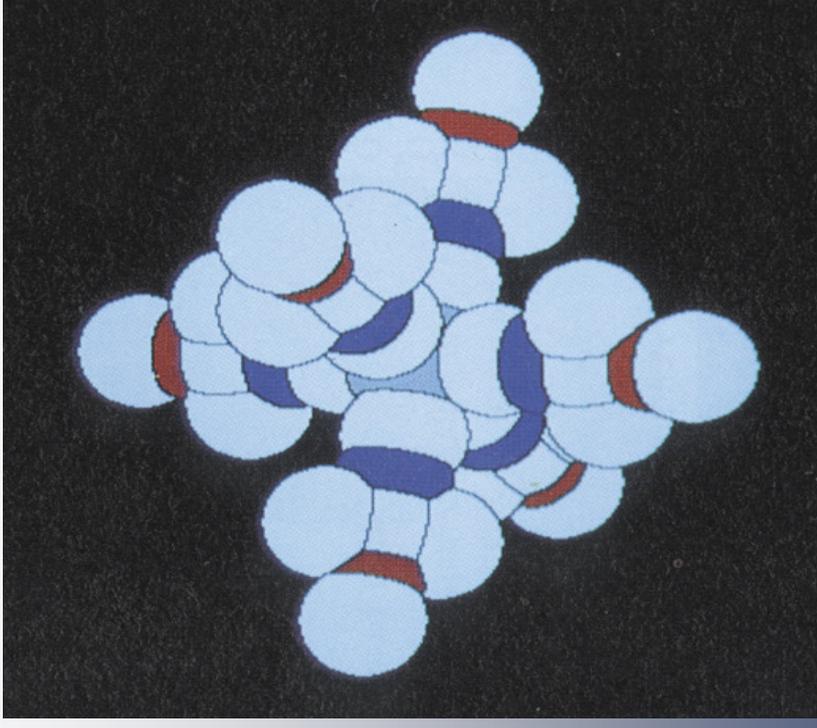
La quantità di ^{99m}Tc occorrente (massimo 1110 MBq, 30

mCi) deve essere portata ad un volume di 10 ml con una soluzione di cloruro di sodio 0,9%.

^{99m}Tc -SESTAMIBI (hexakis(methoxyisobutylisonitrile))



Tc-MIBI ($\text{R1} = -\text{C}(\text{CH}_3)_2(\text{CH}_2\text{OMe})$)



Miocardial Perfusion Agent

^{99m}Tc-MIBI
(CARDIOLITE)

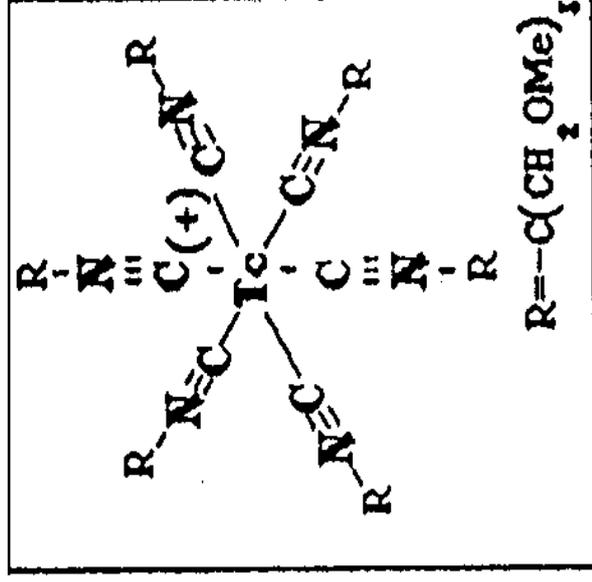
MIOCARDIAL PERFUSION

Uptake and retention
in myocardial tissue

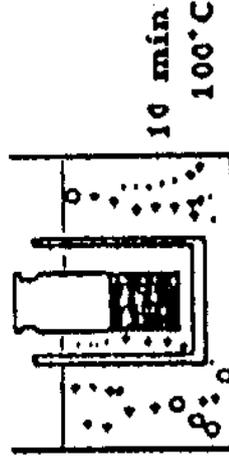
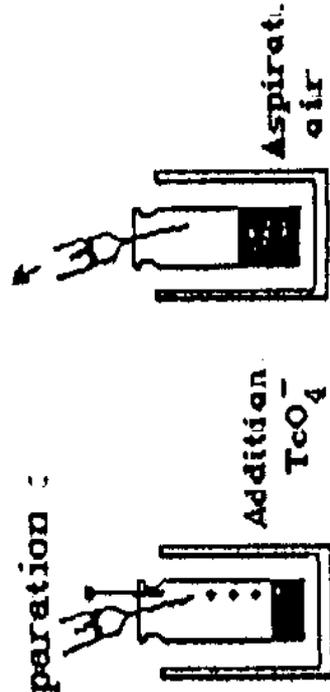
Rapid clearance of

blood
lung
liver

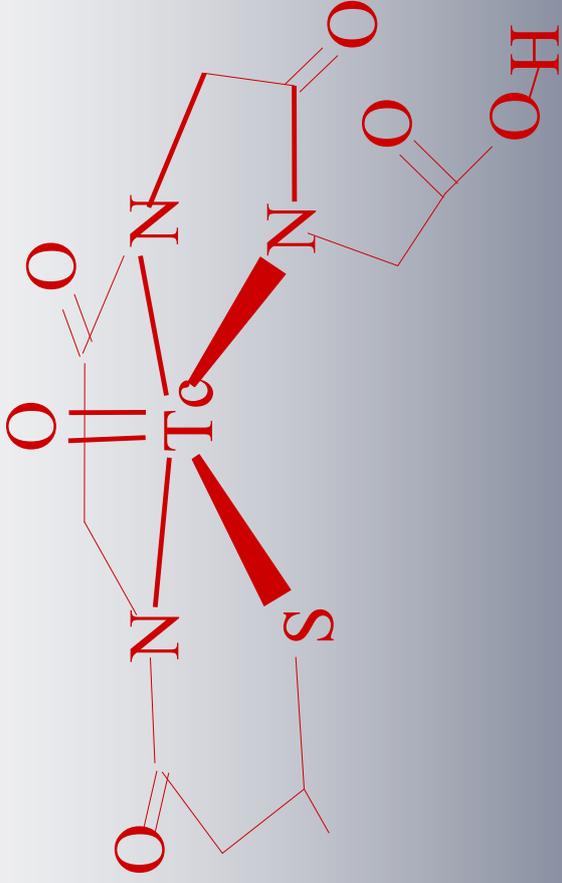
Uptake to mitochondria of the myocardial cell.
Washout from the liver due to liver catabolite
hydrolysis of ether functional groups



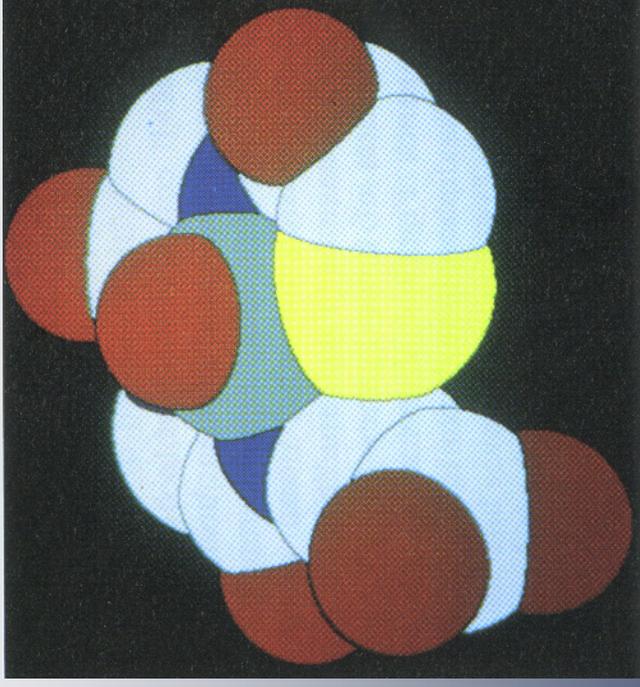
Preparation :



^{99m}Tc -MAG3 (mercaptoacetyltriglycine)



$\text{TcO}(\text{MAG}_3)$



Renal perfusion agent

APPLICAZIONI MEDICO NUCLEARI DEI RADIOFARMACI

Passato: Diagnostica clinica relativa a disfunzioni a carico di

Tiroide, Ossa, Reni, Fegato, Cuore, Cervello

Agenti di perfusione

Futuro: Diagnostica di Infiammazioni, Infezioni, Trombosi,

Attività cerebrale e Diagnosi e Terapia dei Tumori

Molecole Recettoriali

Approccio della Coniugazione prima della maratona

Esso consiste in:

- una modificazione della bio-molecola con un legante bifunzionale, seguita da marcatura con ^{99m}Tc

Essa è usata quando:

- è possibile coniugare gruppi funzionali ad una bio-molecola (essi possono anche appartenere alla bio-molecola stessa) adatti a produrre complessi di tecnezio stabili.

A volte possono servire co-leganti

- Il sistema chelante deve possedere la più alta affinità per il tecnezio rispetto a tutti gli altri set coordinativi presenti nella bio-molecola

Approccio della marcatura prima della coniugazione

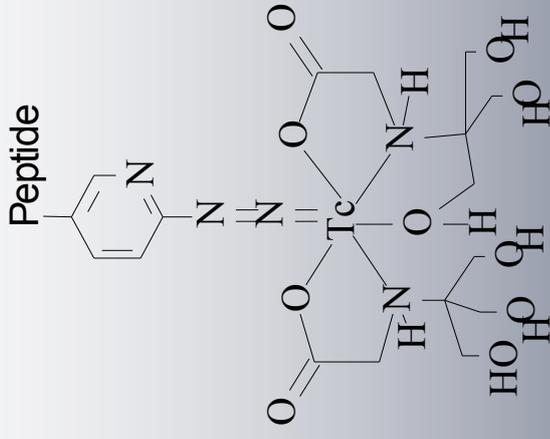
Essa consiste nella:

- marcatura di un legante bifunzionale con ^{99m}Tc , seguito da una reazione di coniugazione con una bio-molecola.
Alcune volte servono anche dei co-leganti.

Essa si usa quando:

- le condizioni di marcatura distruggono la bio-molecola
- Il complesso di tecnezio lascia libero da coordinazione un gruppo adatto alla coniugazione della biomolecola
- la resa della reazione di coniugazione è maggiore di quella di marcatura (la marcatura necessita di purificazione)

HYNIC

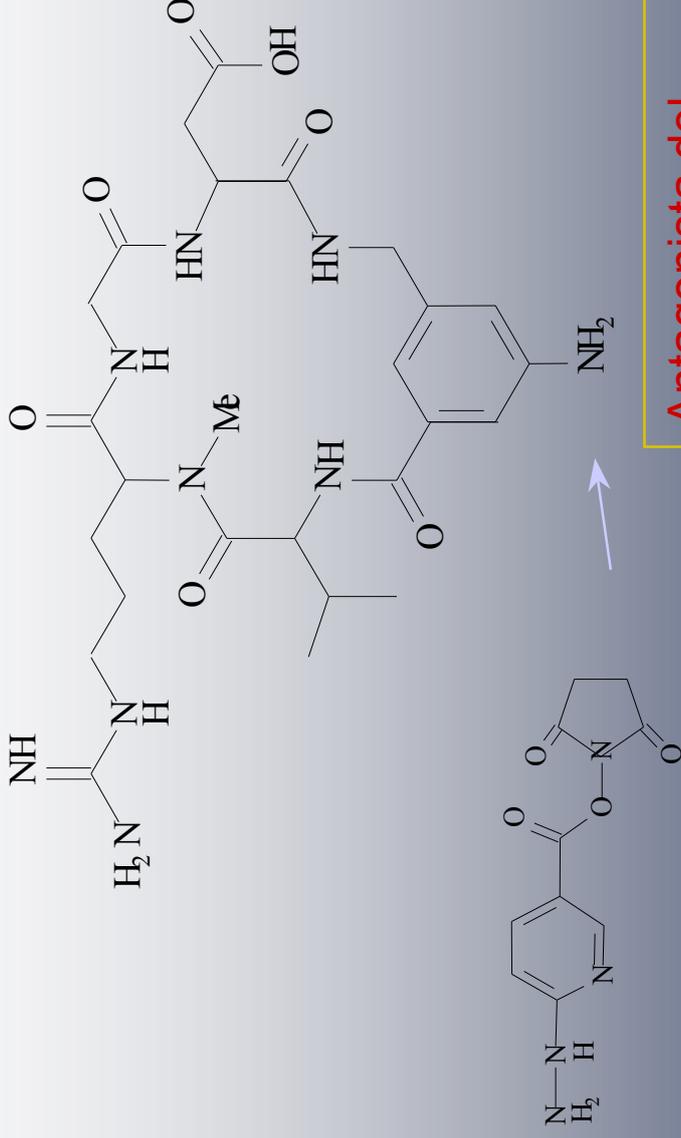


$^{99m}\text{Tc}(\text{HYNICTide})(\text{tricine})_2$

USO: Imaging di Trombi

D.S.Edwards, S.Liu, J.A.Barrett, A.R.Harris, R.J.Looby et al., Bioconj. Chem., 1997, 8, 146-154

Sequenza R G D



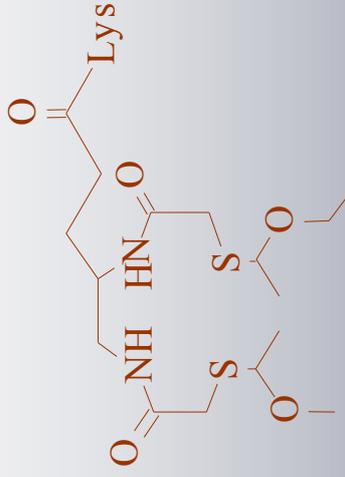
Antagonista del
recettore GPII b/ IIIa

Ester succinimidico di
Idrazinicotinamide

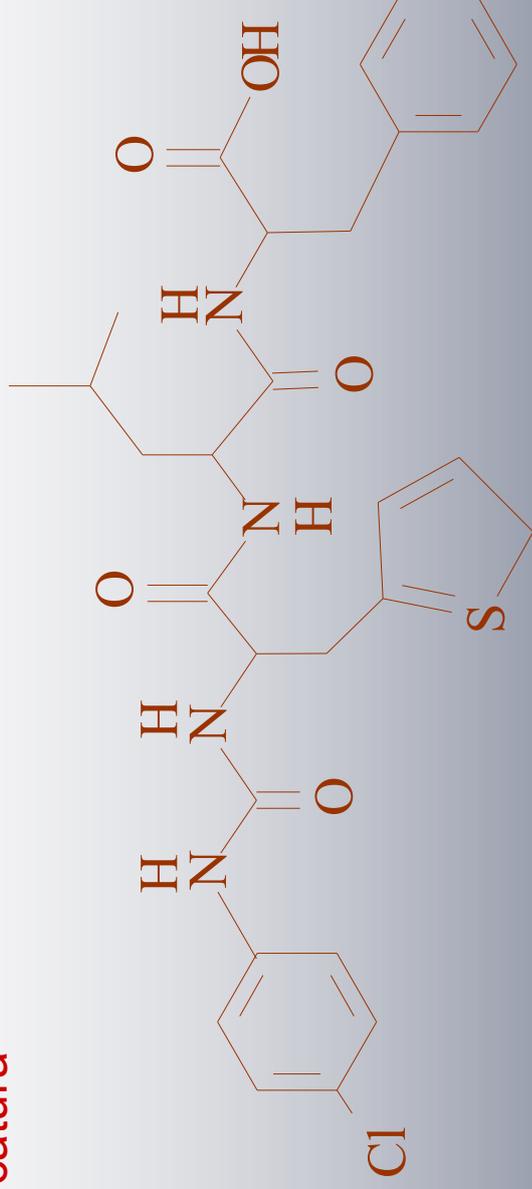
Metodo generale per la coniugazione a biomolecole di un complesso di Tecnezio. I **co-leganti** possono essere cambiati senza una variazione sostanziale nella stabilità del complesso

PEPTIDI CHEMOTATTICI

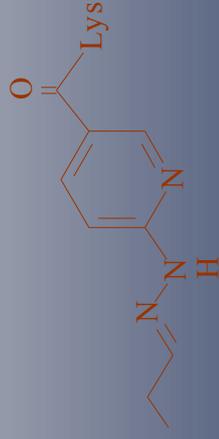
Due diversi metodi di marcatura



mapt ($^{99m}\text{TcO}(\text{N}_2\text{S}_2)$)



fMLF peptide chemotattico per la diagnosi di infezioni

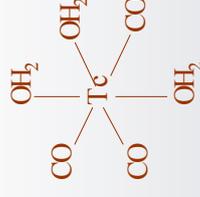


pr-HYNIC ($^{99m}\text{Tc}(\text{tricina}, \text{TPPTS})$)

Tricarbonile

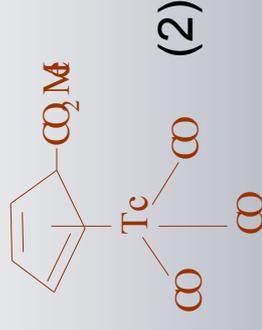


CO 1atm, reduc., 75°C, 30 min



(1)

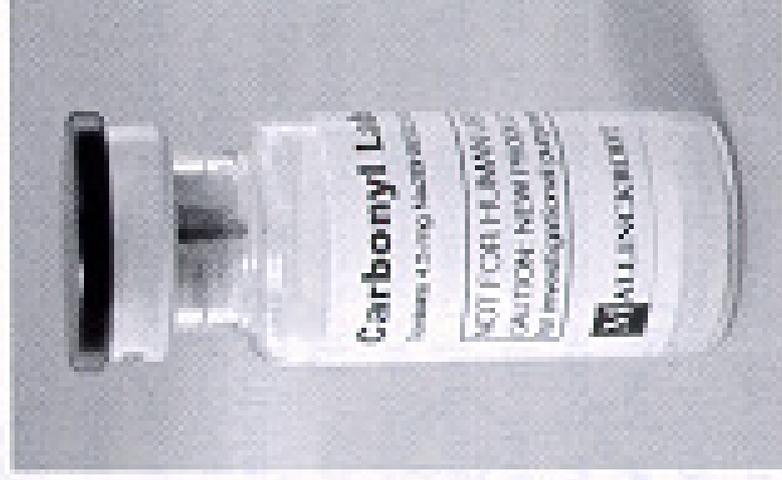
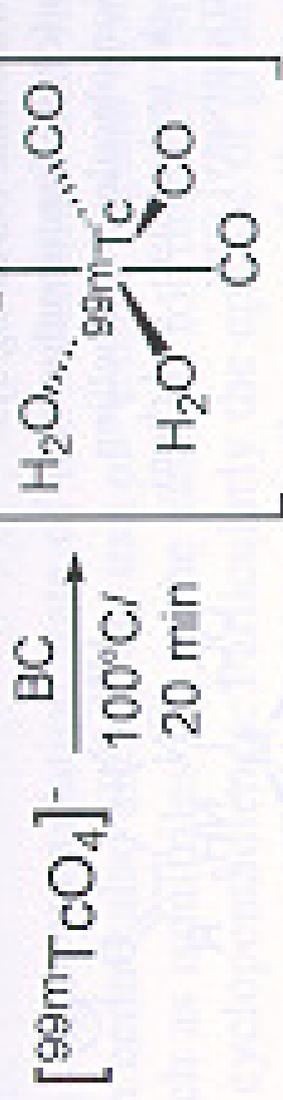
Fe(Cp-CO₂Me)₂ Cr(CO)₆, 185°C, 30 min



(2)

- 1 Produce complessi stabili con: istidina, idrosazoni, idrazidi, tioeteri, fosfine, ecc.
- Quando questi sistemi chelanti sono coniugati a biomolecole il gruppo Tc-tricarbonile consente la sua marcatura.
- 2 Può essere coniugato alle biomolecole per mezzo di un legame ammidico.

-- R.Alberto, R.Schibli, A.Egli, U.Abram, et al., Symp.Radiopharm.Chem., Uppsala, 1997
-- T.W.Spradau, W.B.Edwards, C.J.Aderson, M.J.Welch, J.A.Katzenellerbogen, ibid., 1997

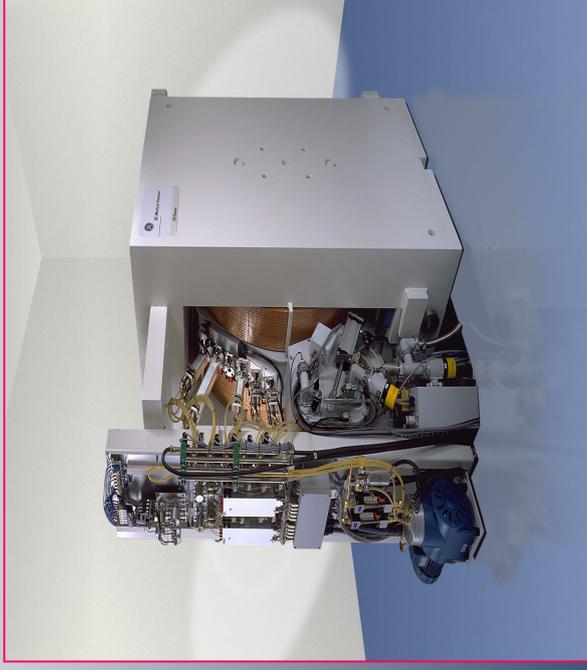


Primo kit per la preparazione di $[^{99m}\text{Tc}(\text{H}_2\text{O})_3(\text{CO})_3]^+$ partendo da pertecnetato in soluzione salina

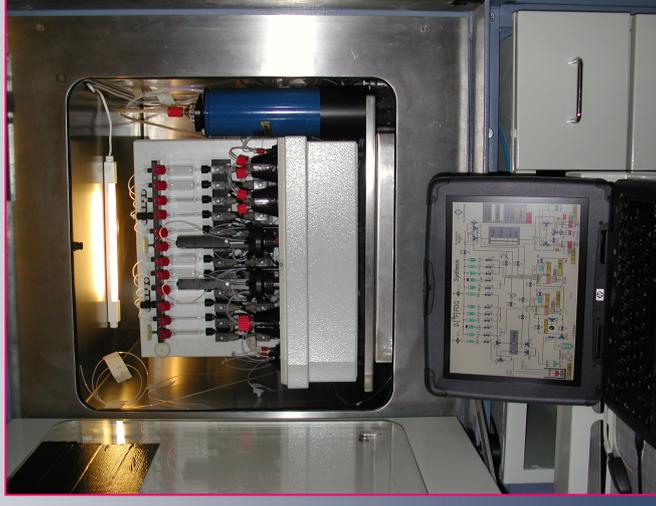
RADIONUCLIDI β^+ EMETTITORI PRODOTTI DA CICLOTRONE

^{15}O	$T_{1/2}$	= 2 min
^{13}N	$T_{1/2}$	= 10 min
^{62}Cu	$T_{1/2}$	= 10 min
^{11}C	$T_{1/2}$	= 20 min
^{68}Ga	$T_{1/2}$	= 68 min
^{18}F	$T_{1/2}$	= 110 min

Ciclotrone dedicato

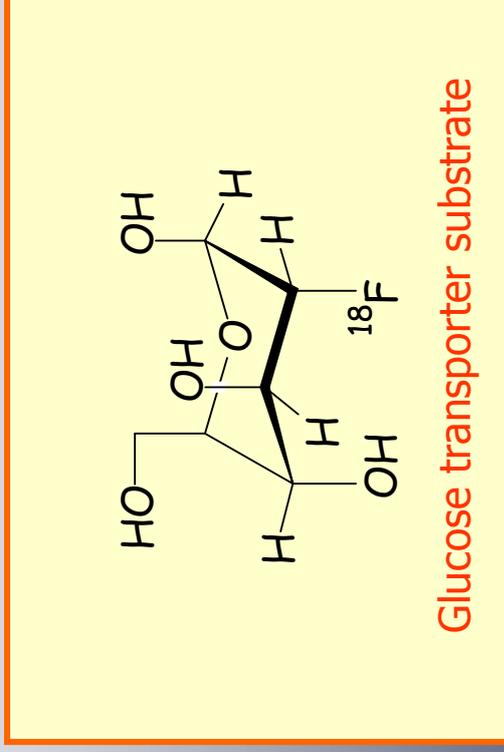
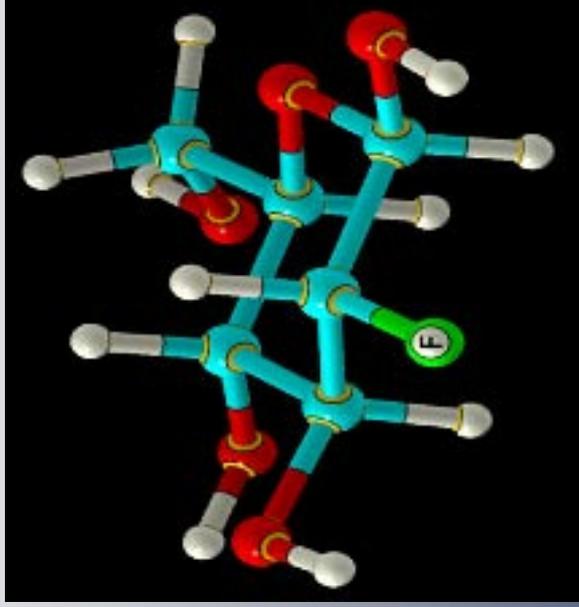


Sintetizzatore di ^{18}F -FDG



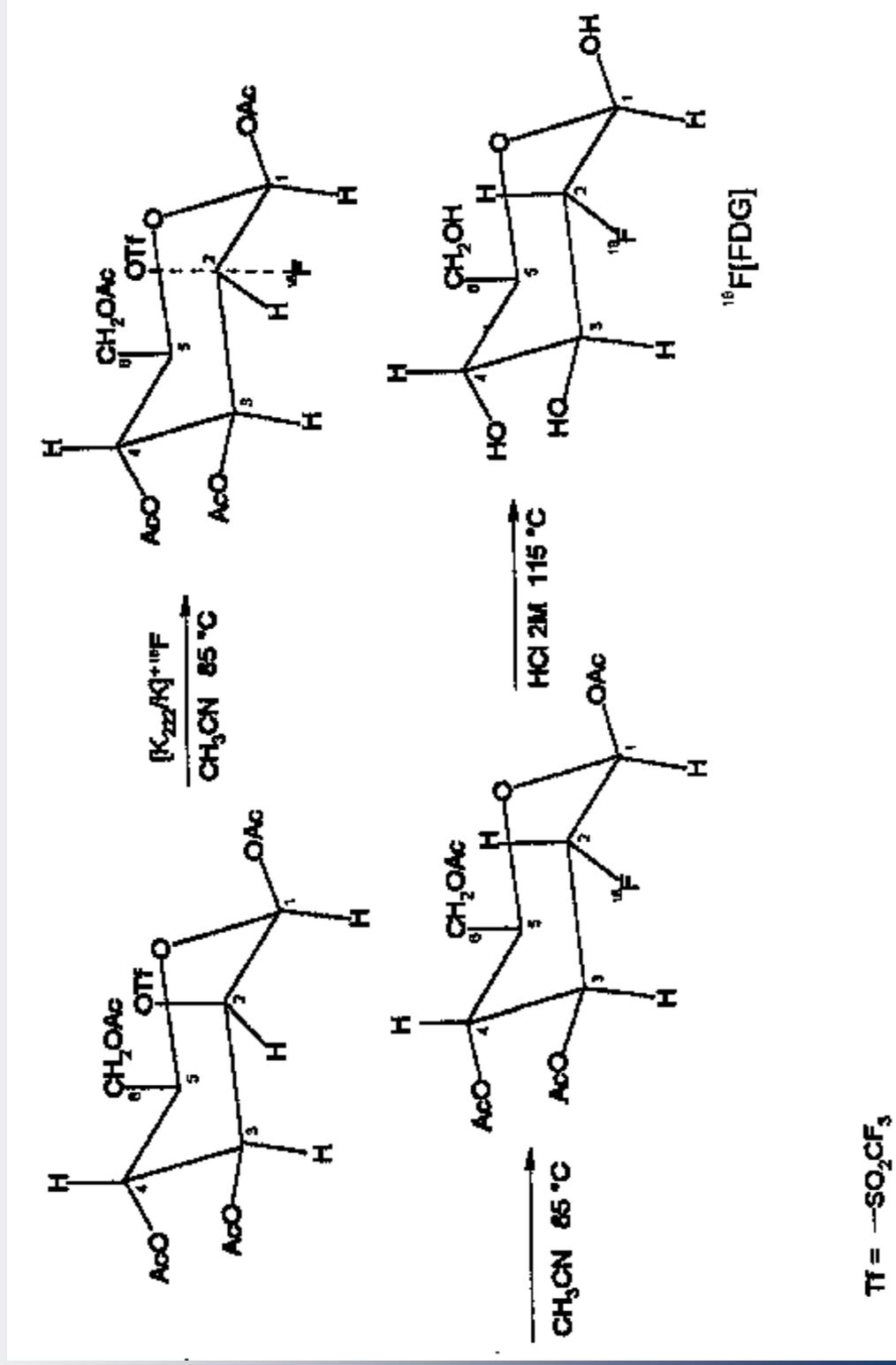
POSITRON EMISSION TOMOGRAPHY - PET

RADIONUCLIDE PER ECCELLENZA: FLUORO-18

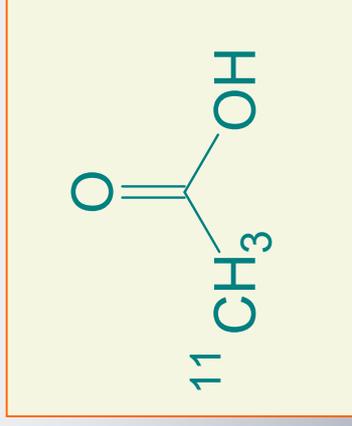


18F-Fluorodeoxyglucose

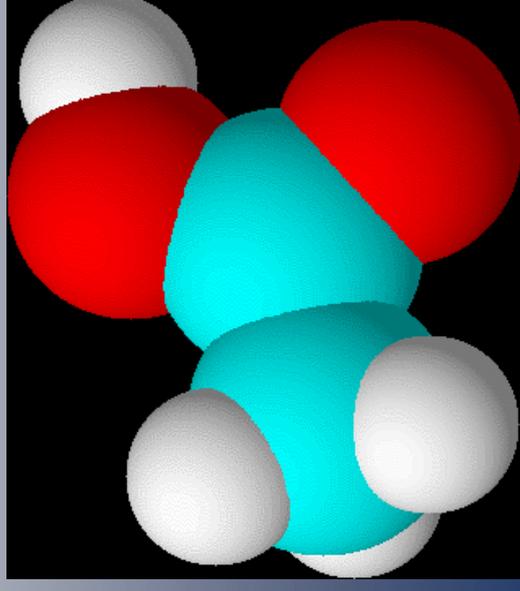
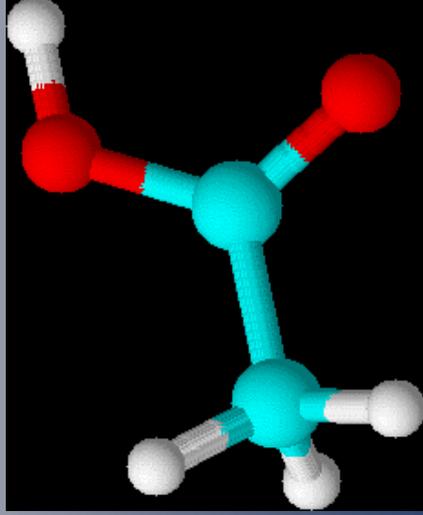
SINTESI DI ^{18}F -FDG



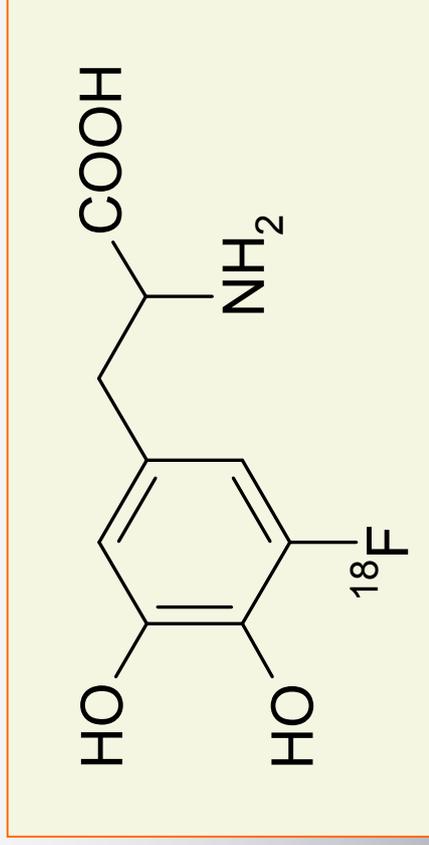
Radiofarmaci per la PET = ^{11}C -Acetato



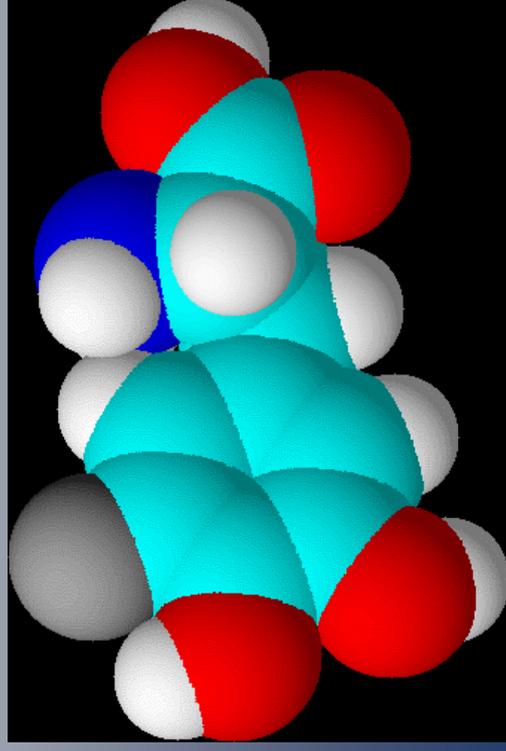
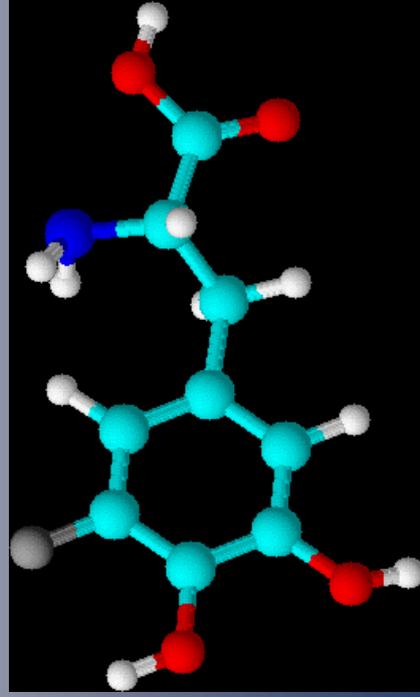
^{11}C -Acetate



Radiofarmaci per la PET = ^{18}F -dopa



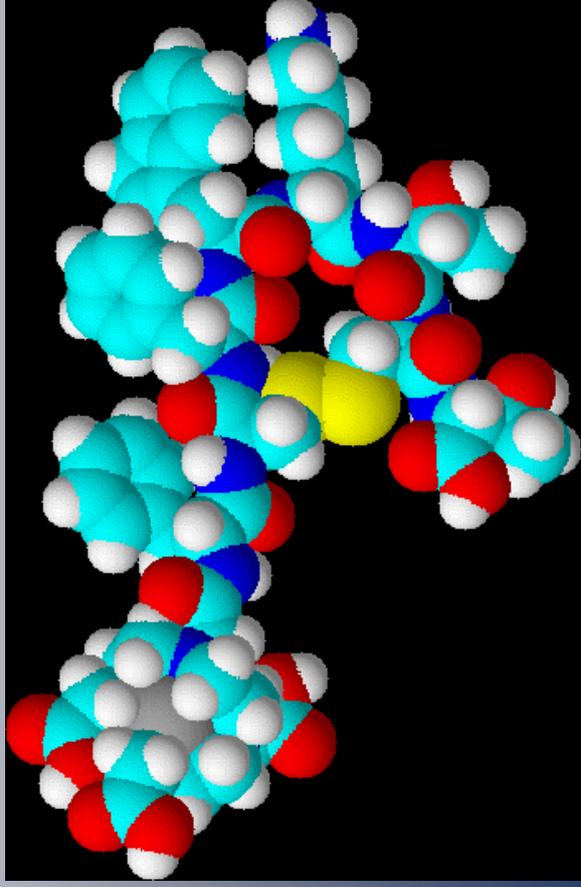
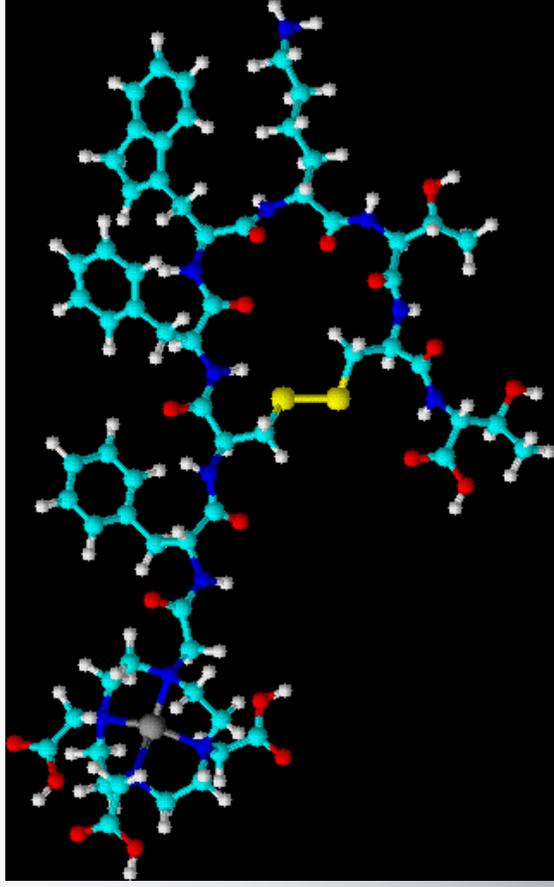
^{18}F -Fluoro-dopa



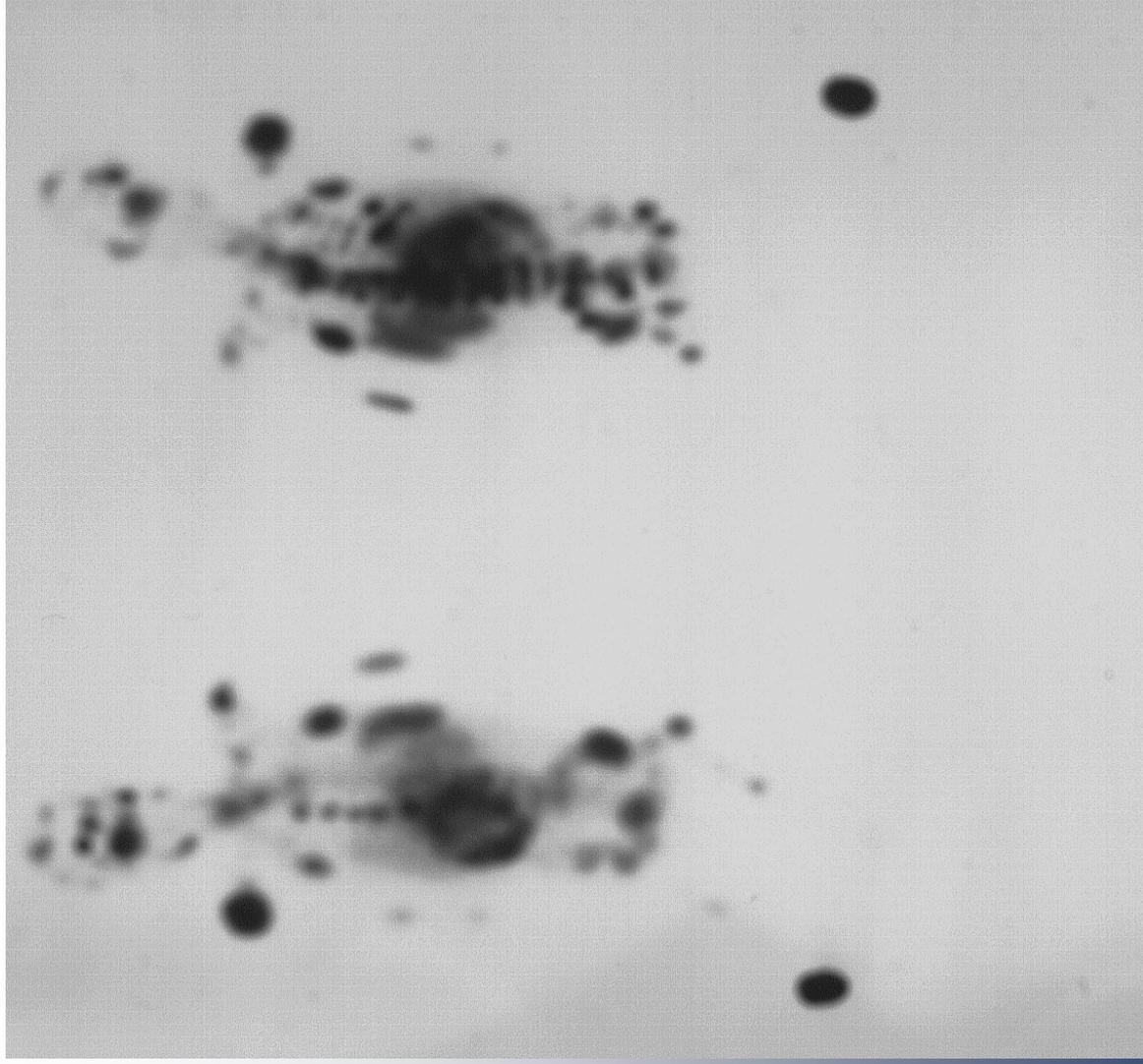
^{68}Ga , un ideale emittitore di positroni!

- Prodotto da Generatore($^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$)
- Emittitore di positroni quasi puro (90%)
- Emivita di 68 minuti
- Chimica ormai ben definita

Radiofarmaci per la PET = ^{68}Ga -DOTATOC



^{68}Ga -DOTATOC

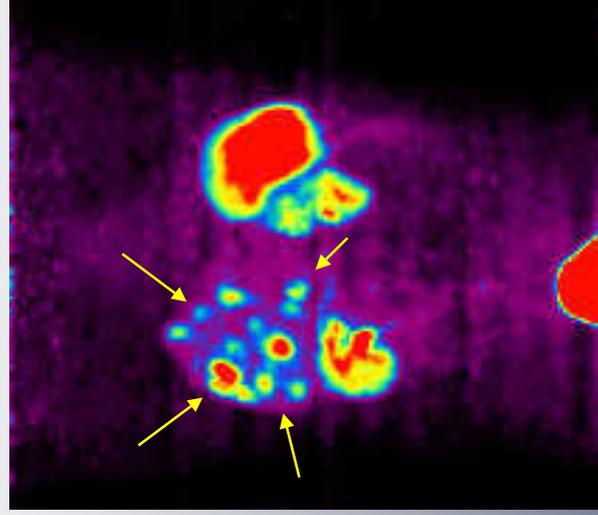


^{111}In / ^{90}Y -DOTATOC; 24 h

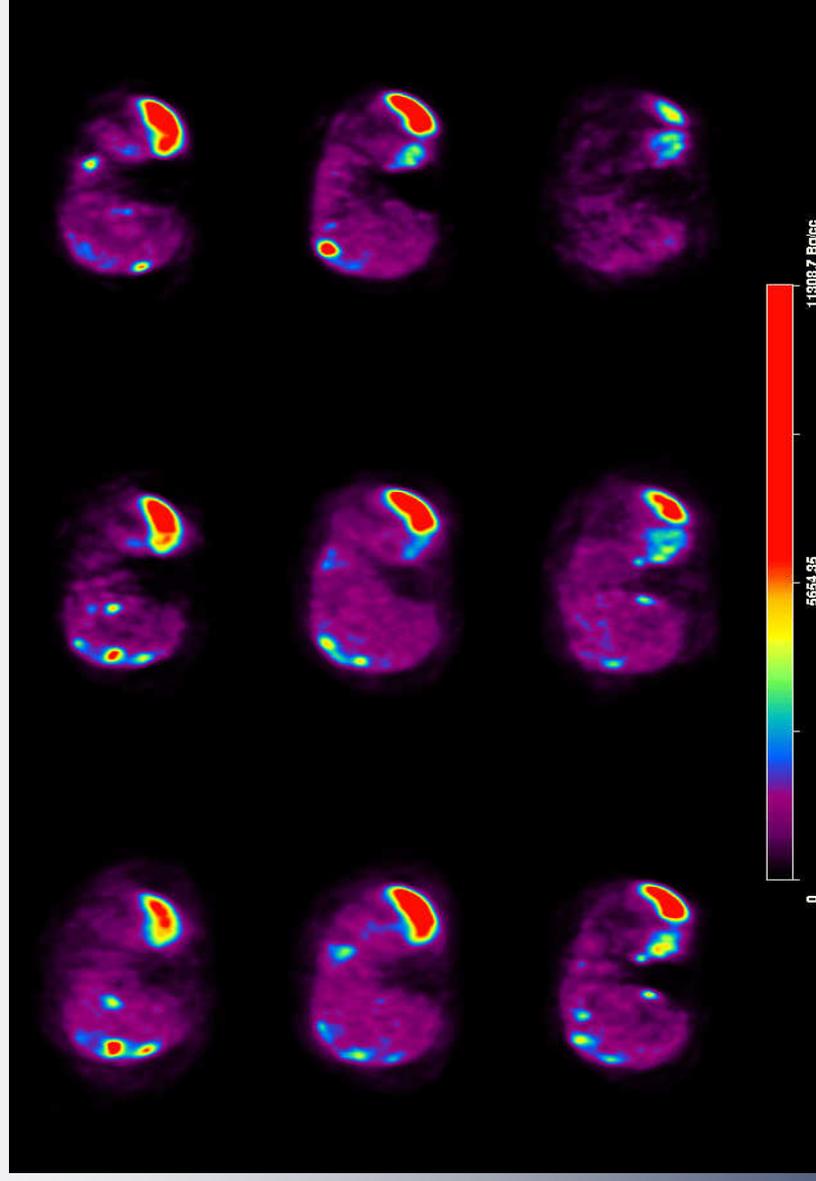
- Per gentile concessione del prof. Helmut Maecke, Università di Basilea, Svizzera

Tumore carcinoide con metastasi al fegato

21.5 MBq ^{68}Ga -DOTATOC



Projection



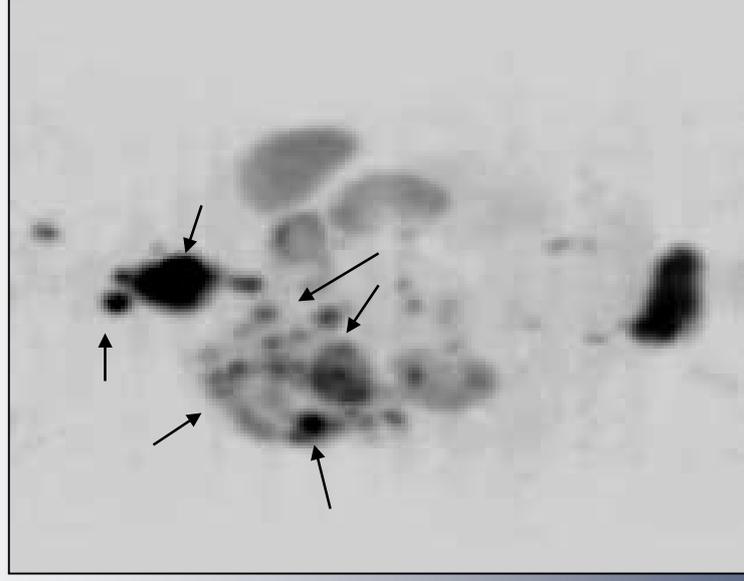
transaxial

Uppsala Research Imaging Solutions AB

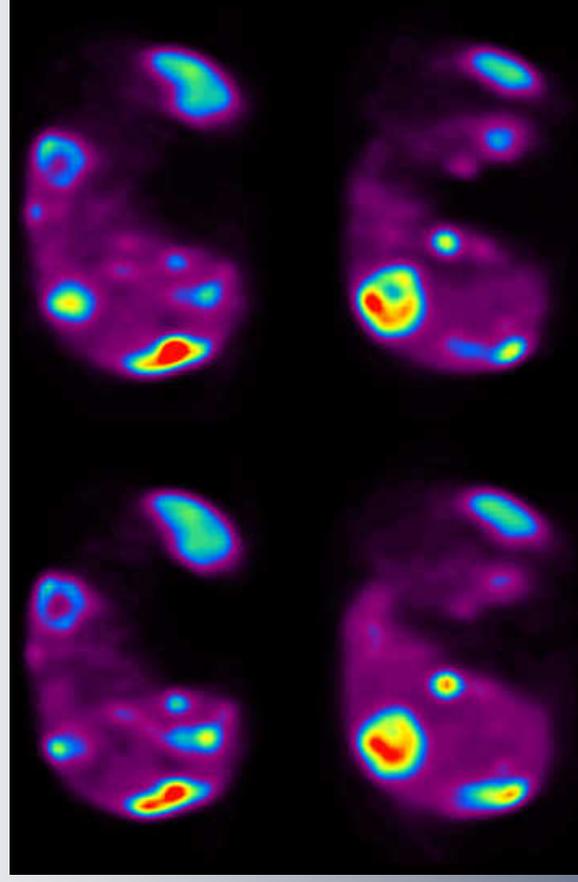
- Per gentile concessione del prof. Helmut Maecke, Università di Basilea, Svizzera

Tumore Carcinoide con metastasi multiple

32 MBq ^{68}Ga -DOTATOC



Projection



transaxial (liver)

Uppsala Research Imaging Solutions AB