



# Centrul de Cercetare Radiofarmaceutice



## Romania's Largest R&D Institute Purchases Cyclotron from Canadian Cyclotron Manufacturer

*Press Release July 2010*

### *ACSI TR19 cyclotron to further Europe's research in nuclear medical radioisotopes*

Vancouver, BC Canada – (October 4, 2010) – Advanced Cyclotron Systems Inc. (ACSI) a leading provider of cyclotron solutions, announced that it has sold a TR19 variable energy (14 - 19 MeV) cyclotron to Horia Hulubei National Institute of Physics and Nuclear Engineering (IFIN-HH), Magurele-Ifov, Romania.

"This purchase reinforces our position as the leader in cyclotron technology." said Richard Eppich, CEO & President, ACSI. "The TR19 is a very flexible cyclotron because of the variable energy beam extraction. We are very excited to partner with the IFIN-HH and their nuclear research program."

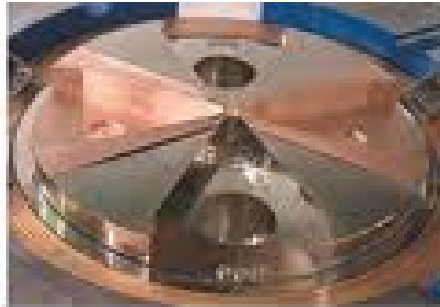


## Variable Energy

Energie de extractie variabila, 14-19 MeV pentru producerea izotopilor PET uzuali: F-18, N-13, O-15, C-11, Pd-103 si izotopi pentru cercetare

## Accessories

Tinte solide, lichide si gazoase, sisteme de procesare a tintelor iradiate



## Simultaneous Dual Target Irradiation

Permite producerea cu randament maxim a unui izotop sau producerea simultana a doi radioizotopi deferiti.

## Dual Particle Acceleration

TR 19/9 dual particle cyclotron accelereaza atat protoni cat si deuteroni.

## External Beam Lines

4 linii externe permit utilizarea a pana la 16 tinte.

**Advanced Cyclotron Systems** 7851 Alderbridge Way  
Richmond, BC Canada V6X 2A4

## Intentia de productie la IFIN-HH a radioizotopilor PET:

Fluor-18  $T_{1/2}=110$  min

Iod-124  $T_{1/2}= 4,2$  zile

Azot-13  $T_{1/2}=9,9$  min

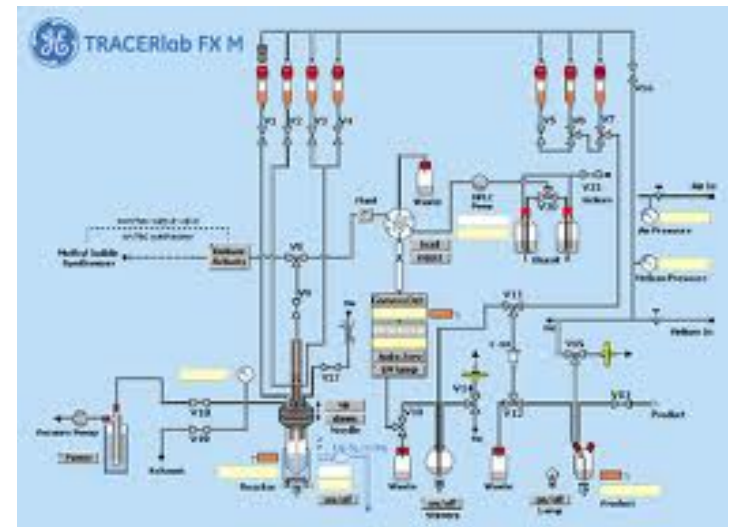
Carbon-11  $T_{1/2}=20,3$  min

Oxygen-15  $T_{1/2}=2$  min

Utilizarea acestor izotopi in aplicatii PET depinde de posibilitatea de legare a acestora de molecule cu activitate biologica cunoscuta, cu specificitate fata de un proces patologic.

Sintezele chimice trebuie realizate in timp foarte scurt, cu randament mare, fara etape de purificare, reproductibil, utilizand activitati mari.

De aceea este necesara automatizarea proceselor de sinteza





Centrul va fi utilat cu celule fierbinti si module de sinteza automate pentru prepararea radiofarmaceuticelor pentru PET in conditii de RBPF (GMP)



Vor fi instalate celule fierbinti pentru:

- Prepararea F-18 FDG
- Prepararea altor RFM marcate cu F-18
- Prepararea I-123 MIBG si I-124 MIBG
- Celula pentru cercetare: radiomarcari cu alti izotopi de viata scurta cu aplicatii in diagnostic/terapie



## Laboratorul de Control de Calitate

Servește la testarea purității radionuclidice, chimice și radiochimice a RFM precum și a altor parametri critici pentru utilizarea acestora în subiecți umani: sterilitatea, pirogenitatea, solvenți organici etc

### Dotari

HPLC, TLC, GC

Hota sterilă, Hota radiochimie, Calibrator, balanță, pH-metru, osmometru, sistem apă ultrapură etc

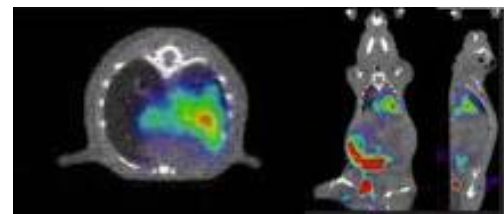
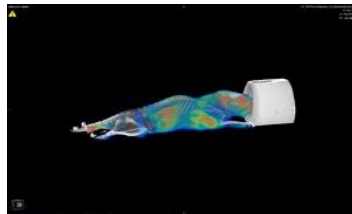


Testarea tuturor materialelor ce intră în procesul de fabricație  
Spații de depozitare în condiții de siguranță farmaceutică a materialelor destinate fabricării produselor farmaceutice, a produselor finite



## MicroPET

Acest echipament ofera oportunitatea de testare preclinica, in modele animale patologice a RFM sintetizate. Este o modalitate imagistica ce coboara la nivel molecular si ofera imagini valoroase a proceselor biochimice, fiziologice, patologice sau farmacologice in vivo. Datele pot fi obtinute in mod neinvaziv, repetitiv si cantitativ in acelasi animal.



# Directii de cercetare in cadrul CCR



# 1. Prepararea RFM in GMP pentru testare clinica

O serie de compusi radiomarcati cu radionuclizi medicali au fost testati in perioada 2000-2010 ca potenziale RFM

Au fost studiate molecule cu activitate biologica si specificitate tumorala precum anticorpi, somatostatine, peptide

Desi rezultatele au recomandat testarea clinica a unora dintre acestea, lipsa unei facilitati de preparare conform RBPF a impiedicat continuarea acestor testari



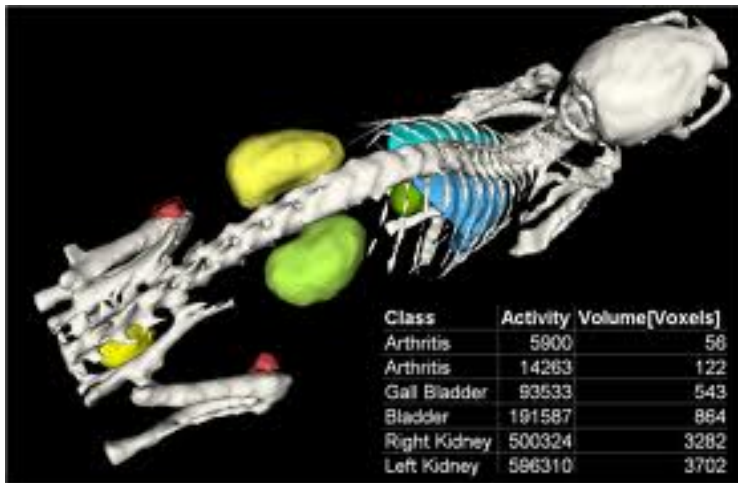
Re-188 antiVEGF  
Lu-177 DOTA-TATE  
Tc-99m-DP  
Re-188 antiCEA  
antiSelectin  
Lu-177 DOTAM-EGF  
99m-folate  
Re-188 antiMUC1  
Lu-177 DOTA-NT

Ga-68 DOTA-VIP Tc-99m-DCM  
Ga-68 NOTA-TOC  
Tc-99m-  
I-131 MIBG Tc-  
I-125 MIBG

Pentru acest tip de studii este necesara prepararea RFM conform RBPF si colaborarea cu centre medicale pentru testare clinica, faza III. Prepararea se va face utilizand celula fierbinte de cercetare si laboratorul de control calitate.

## 2. Cercetare si dezvoltare farmacologica utilizand imagistica PET

Utilizarea imagisticii PET pentru examinarea proprietatilor terapeutice, distributie, metabolism si eliminare, toxicitate ale medicamentelor sau unor substante administrate abuziv reprezinta un nou instrument stiintific. PET ofera o noua perspectiva in cercetarea medicamentului prin abilitatea sa de testare atat a evenimentelor farmacocinetice cat si farmacodinamice



Acest instrument aduce o rezolutie ce permite contributia semnificativa la dezvoltarea farmaceutica prin intelegerea mecanismelor moleculare si oferind astfel raspunsuri la intrebari practice precum determinarea dozelor efective pentru testarea clinica a medicamentelor noi, determinarea duratei de actiune sau examinarea potentialelor interactiuni

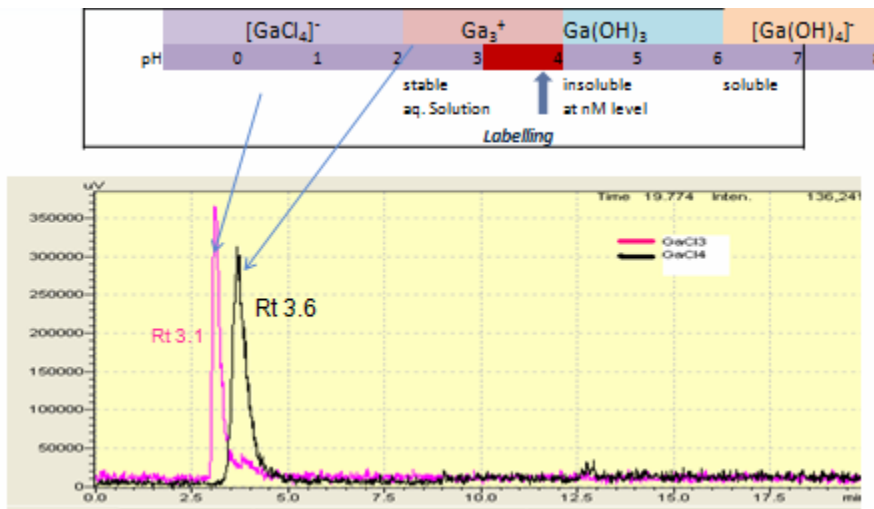
Pentru acest tip de studii este necesara producerea C-11, O-15 sau F-18 si sinteza de substante active marcate specific cu acestea, achizitionarea de modele animale (normale, patologice sau modificate) si utilizarea microPET

# 3. Cercetare si dezvoltare de noi radiofarmaceutice pentru imagistica PET

Producerea cu ajutorul TR19 a radionuclidului F-18, care va fi incorporat in substante biologic-actieve si injectate in vivo, furnizand informatie utila pentru diagnostic oncologic precoce. Acesti radiotrasori se bazeaza pe un mecanism de captare mai specific si constituie preocupari actuale in cercetare

Cu Fluor-18 vor fi marcati aminoacizi, estrogeni, somatostatine, substraturi implicate in sinteza acizilor grasi, sinteza proteinelor, transportul aminoacizilor si trasori implicati in sinteza acizilor nucleici (pe baza experientei de marcare a acestora cu Re-188, Lu-177). Alti radiotrasori non-FDG pot fi marcati cu Ga-68, Cu-64 si testati ca potentiale RFM in detectia hipoxiei, metabolismul osos sau imagistica receptorilor. Orientarea actuala este spre compusi destinati managementului cancerului in care FDG are rol limitat.

*Exista in derulare un proiect ref la marcare cu Ga-68 (IAEA 16500, 2010-2013)*

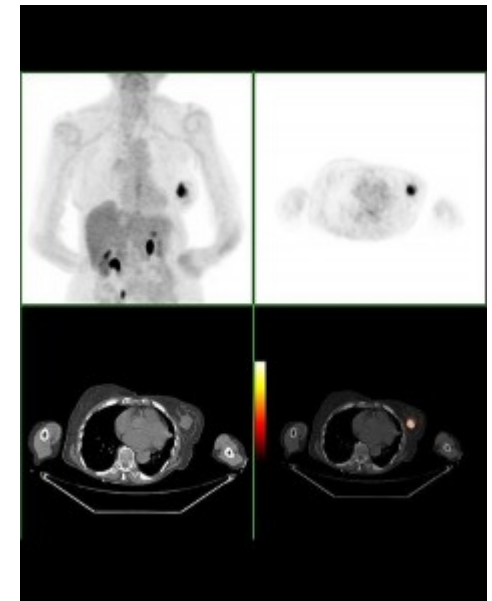
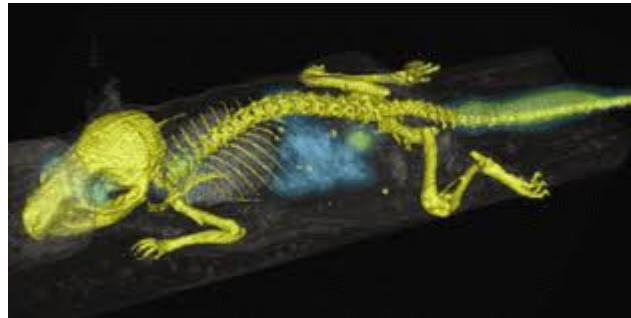
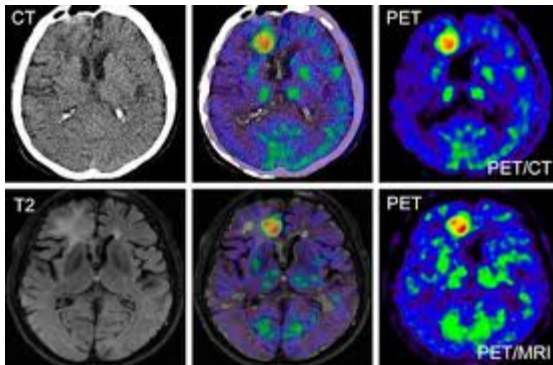


Pentru acest tip de studii este necesara prepararea RFM conform RBPF in celula fierbinte dedicata marcarii cu F-18 si utilizarea unui modul de sinteza pentru cercetare (sau manual) si laboratorul de control calitate. Pentru marcare cu Ga-68 se va utiliza celula fierbinte pentru cercetare.

# 4. Imagistica moleculara PET PET/CT si PET/RM

Noi metode pentru determinari cantitative si informatii functionale prin fuziunea imaginilor obtinute prin diverse tehnici imagistice. Se urmareste corectarea volumului in leziuni mici , activitatea metabolica globala pentru stadializarea corecta.

Pentru acest tip de studii este necesara sinteza de substante active marcate specific si utilizarea microPET/CT sau microPET/MRI

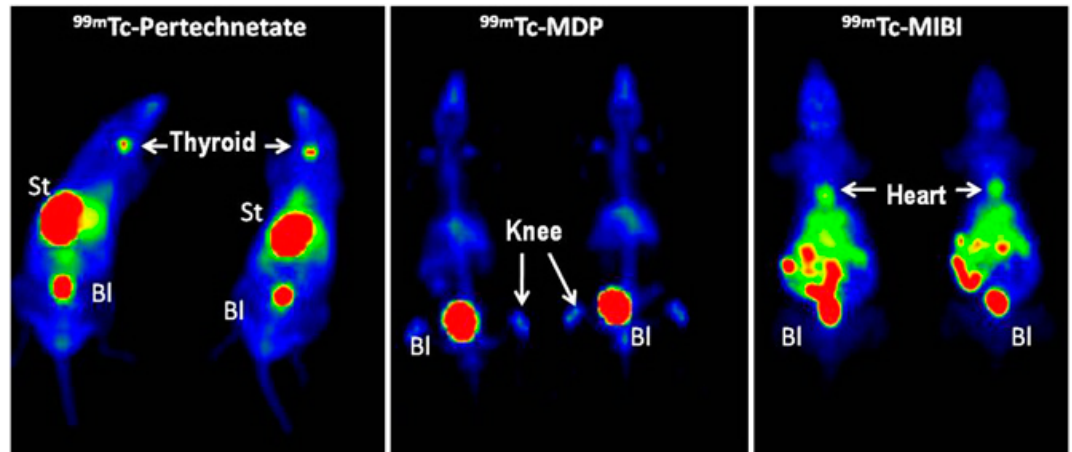
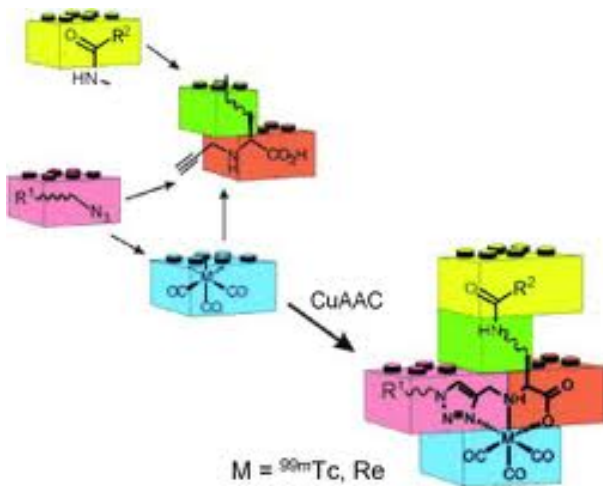


# 5. Cercetari privind producerea de radioizotopi SPECT

TR19 poate reprezenta o solutie de rezolvare a crizei de Mo-99 prin producerea Tc-99m necesar sustinerii cercetarilor in medicina nucleara si diagnostic

$^{100}\text{Mo} (p,2n) ^{99m}\text{Tc}$

In acest scop trebuie stabilite conditiile de obtinere, randamentul, puritatea chimica si radiochimica si proprietatile biologice precum si conformitatea cu cerintele Farmacopeei Europene.



Pentru acest tip de studii este necesar obtinerea Tc-99m in prepararea RFM conform RBPF in celula fierbinte dedicata marcarii cu F-18 si utilizarea unui modul de sinteza pentru cercetare (sau manual) si laboratorul de control calitate. Pentru marcarea cu Ga-68 se va utiliza celula fierbinte pentru cercetare.