

PSI Center for
Life Sciences



**RADIONUCLIDE
DEVELOPMENT**

Herstellung und Aufreinigung vom Radionuklid Terbium-161 für klinische Studien

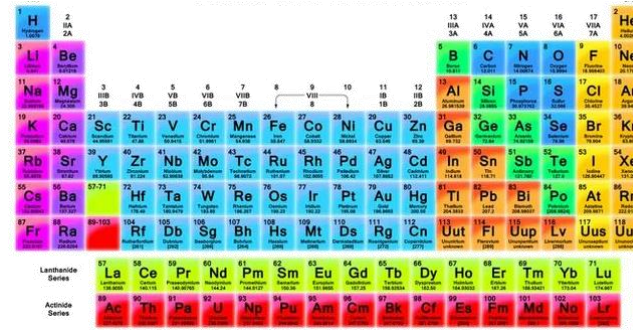
Pascal V. Grundler

*PSI Zentrum für radiopharmazeutische
Wissenschaften*

SVMTR Fortbildung Nuklearmedizin - Safety first

Zürich, 9. November 2024

Wozu Terbium-161?



Lu 177		
7 m	160.44 d	6.647 d
β^-	β^- 0.2	β^- 0.5...
γ	m_1	γ 208
1003	IT (116)	γ 414
89...	e^- , γ 414	113...
	319...	g
m_2	σ 3.2	σ 1000

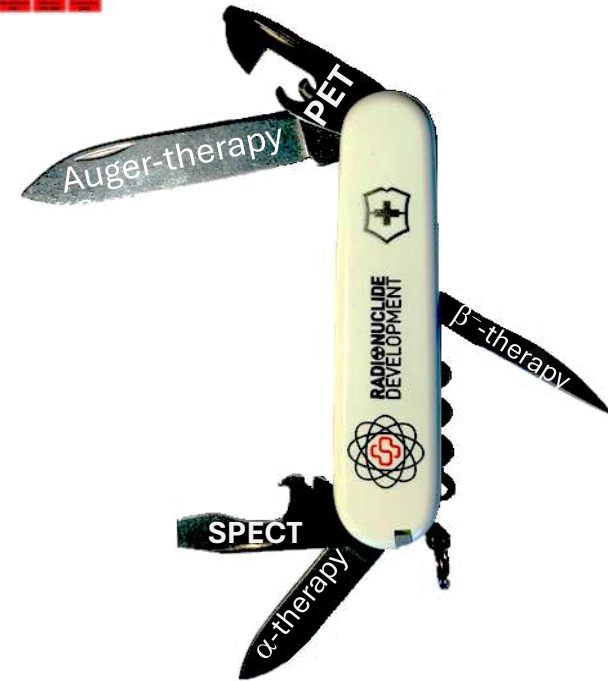
Tb 161
6.95 d
β^- 0.5, 0.6...
γ 26, 49, 75...
e^-

Zerfall-modus	β^- (134 keV)
Halbwertszeit	6.65 d
Hauptanwendung	β^- -Therapy

Zerfall-modus	β^- (154 keV) Auger e^-
Halbwertszeit	6.95 d
Hauptanwendung	β^- -Therapy

Tb 149
4.1 h
ϵ
α 3.97...
β^+ 1.8...
γ 352;
165...

α 3.97 MeV
β^+ mean 730 keV
α -therapy (PET)



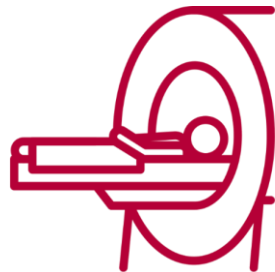
Ga 68
67.71 m
β^+ 1.9...
γ 1077, (1883...)

Tb 152
4.2 m / 17.5 h
IT 160, e^-
γ 283...
ϵ , β^+ ...
γ 344
411...

Tb 155
5.32 d
ϵ
γ 87, 105, 180
262...

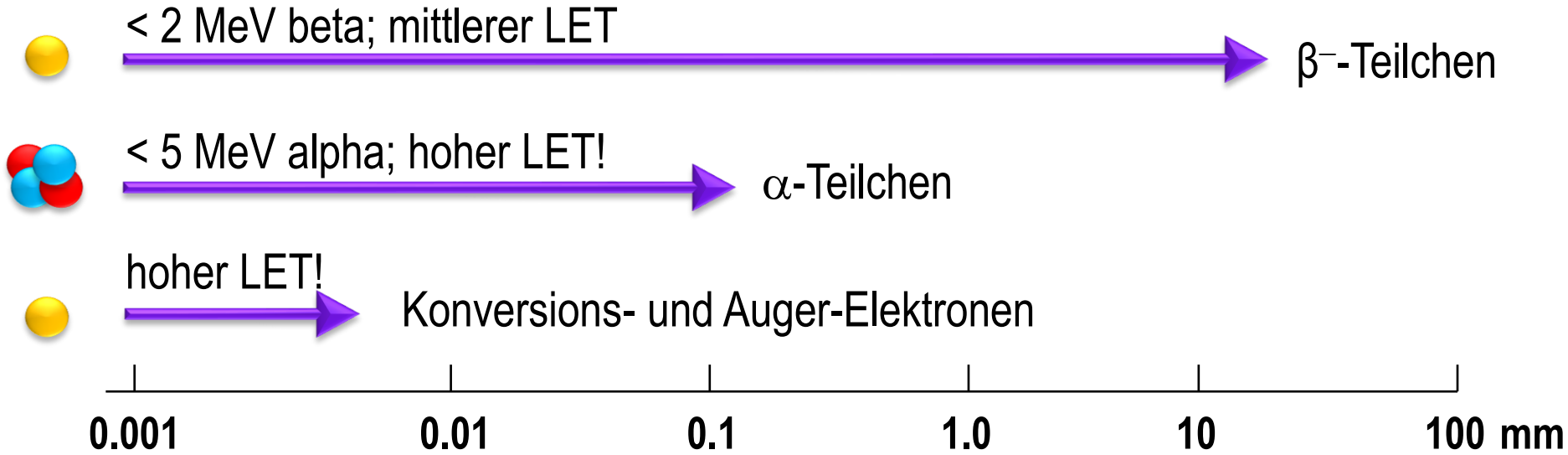
β^+	γ
1275 keV	87, 105 keV
PET	SPECT

Perfekte theranostische Kombination



Zielgerichtete Radionuklid-Therapie

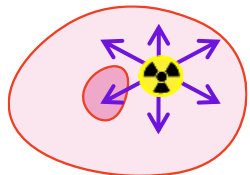
Targeted radionuclide therapy (TRT)



TRT ist eine hoch geschätzte Methode zur Behandlung von Krebs dank gezielter Zerstörung von Krebszellen.

Einzelne Zellen

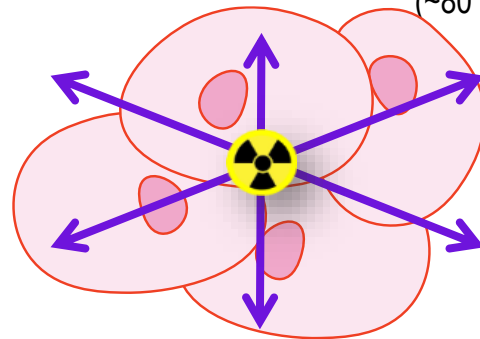
(4-26 keV/μm)



Konversions- & Auger-Elektronen

Kleine Metastasen

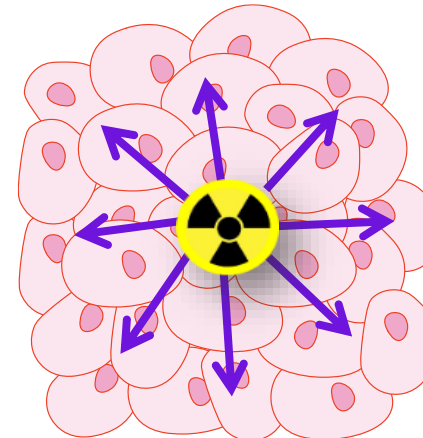
(~80 keV/μm)



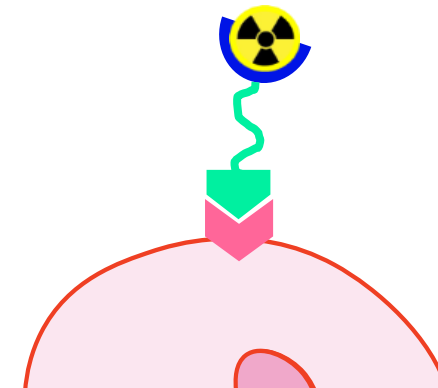
α-Teilchen

Grosse Metastasen

(0.2-2.0 keV/μm)

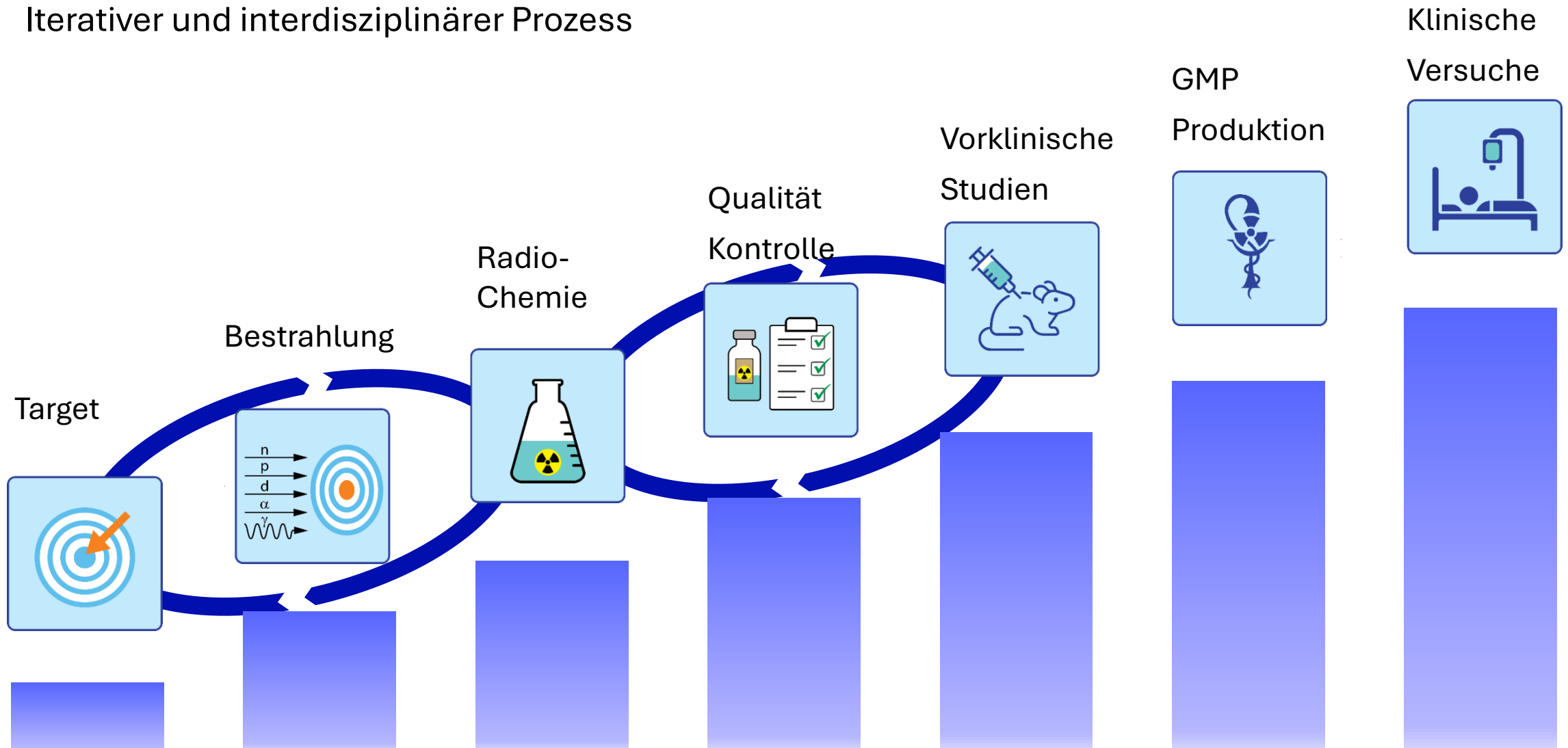


β-Teilchen



Radionuklid Entwicklung für die Nuklearmedizin

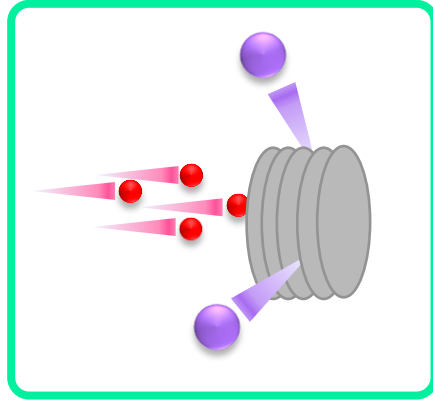
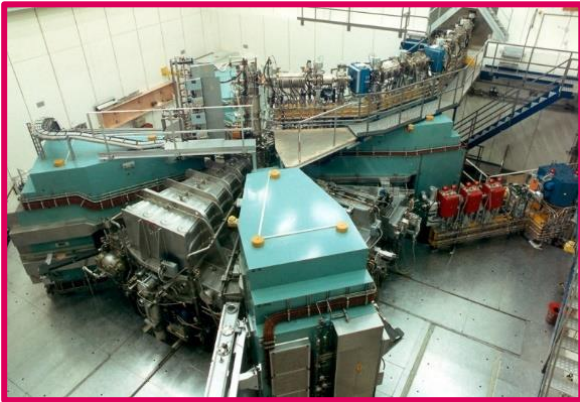
Iterativer und interdisziplinärer Prozess



Produktion Methoden



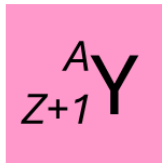
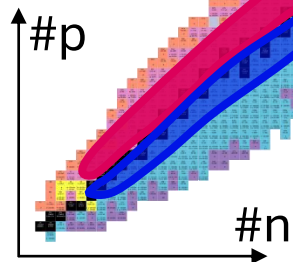
Geladene Teilchen
von Beschleunigern
(Zyklotron)



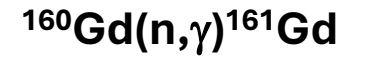
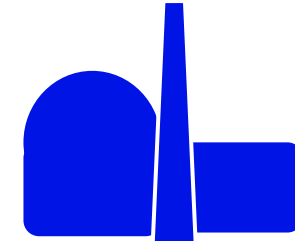
Spallation of
heavy targets



ISOLDE



Neutronen
aus
Reaktoren



^{161}Tb Ausgangsmaterial und Bestrahlung

Ausgangsmaterial (Target)

Angereichertes ^{160}Gd , i.e. >98%

Niedriger $^{\text{nat}}\text{Tb}$ Gehalt



Gadolinium hat 6 stabile isotopes,

2 davon mit massiven Neutron Querschnitten!

Weltweit begrenzte Produktionskapazitäten und Lagerbestände an angereichertem ^{160}Gd

Recycling ist unerlässlich

Bestrahlung

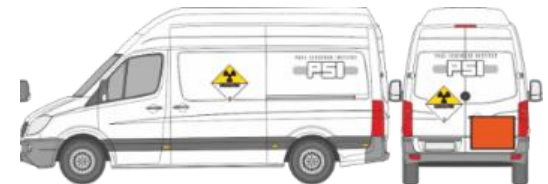
Hoher Neutronenfluss für maximale Ausbeuten aus kleinen Proben

Facility	Neutron flux $\text{n/cm}^2/\text{s}$
SINQ	$2.8 \cdot 10^{13}$
SAFARI-1	$2 \cdot 10^{14}$
ILL	$1.5 \cdot 10^{15}$

Logistik

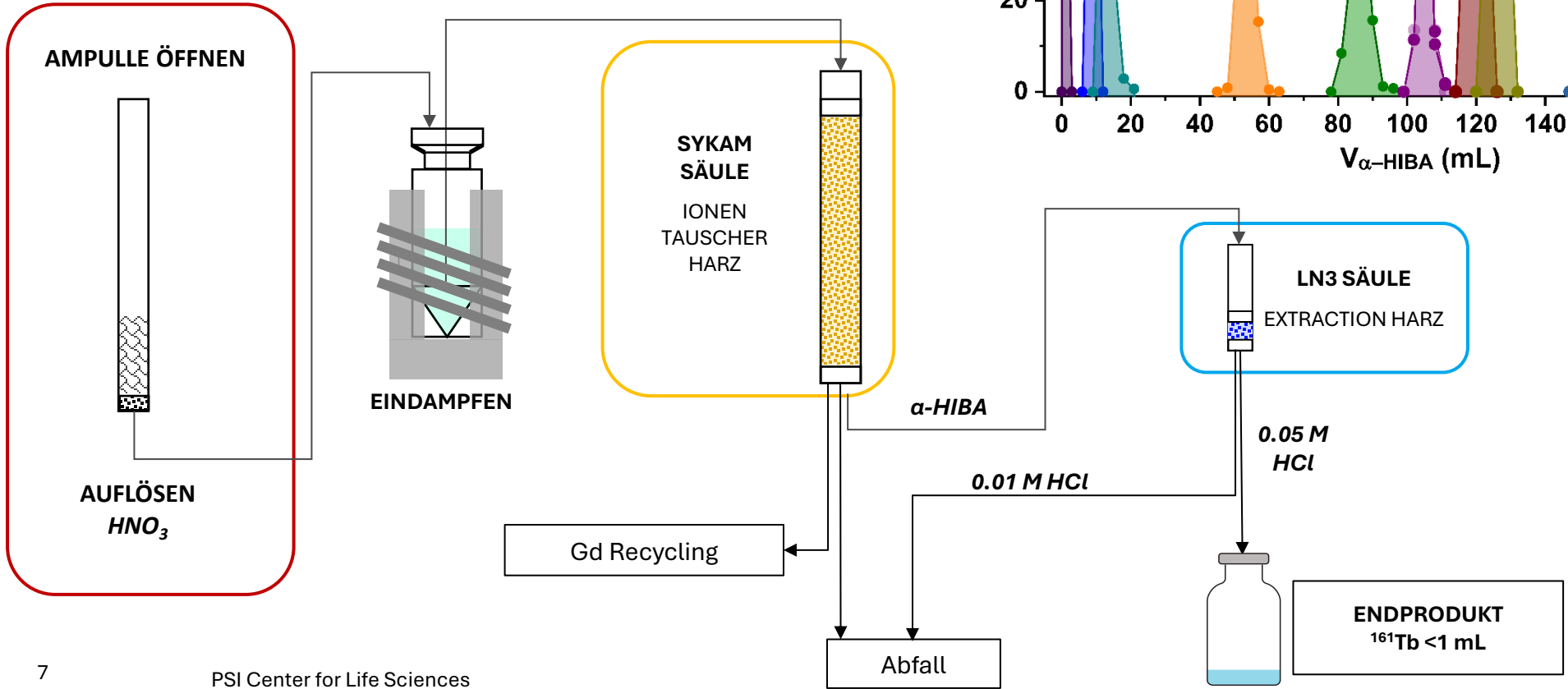
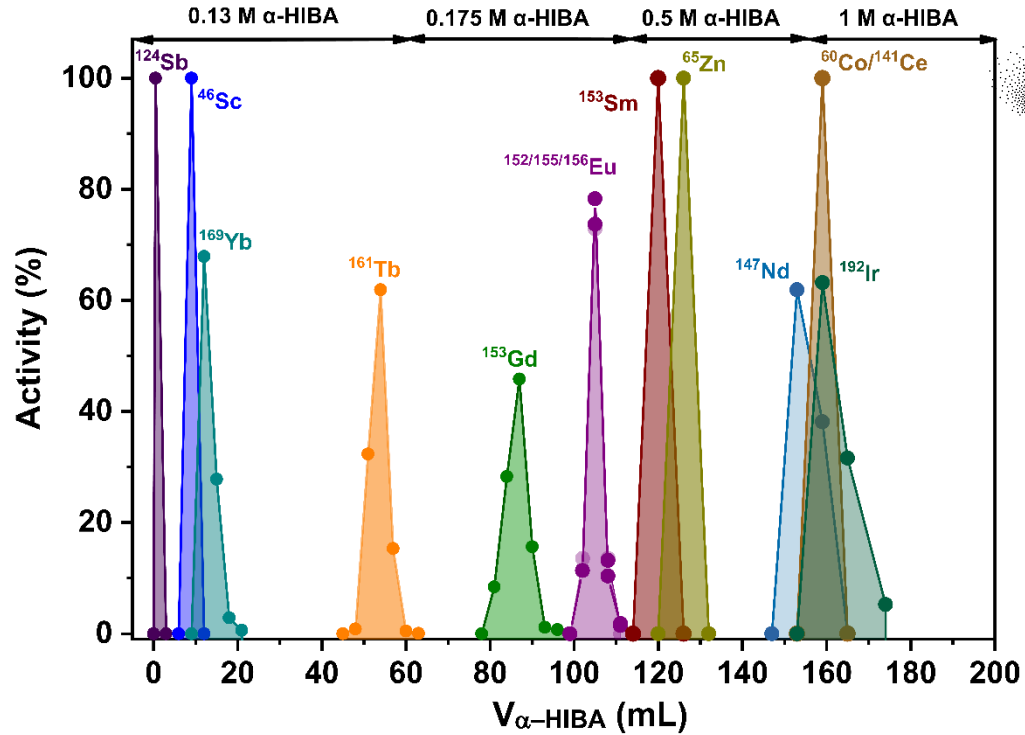
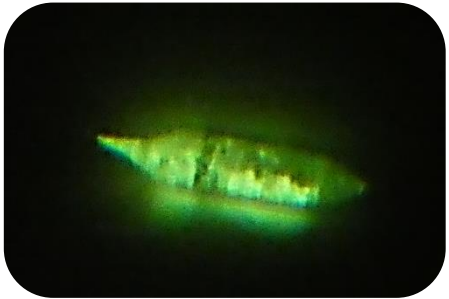
Die Reaktoren befinden sich im Ausland.

- Luftfracht
- Zollabfertigung
- Transport gefährlicher Güter



Tb 155 5.32 d IT 88 e ⁻ , g γ 87, 105, 180 262...	Tb 156 5.3 h 24.4 h 5.35 d IT 88 e ⁻ , g γ 534 199 β ⁺ ... β ⁻ ?	Tb 157 71 a ε γ (54), e ⁻	Tb 158 10.70 s 180 a γ 944 962 IT (110) e ⁻	Tb 159 100 σ 23.8	Tb 160 72.3 d γ 1.7... γ 19, 299 966... σ 570	Tb 161 6.95 d β ⁻ 0.5, 0.6... γ 26, 49, 75... e ⁻	Tb 162 7.76 m β ⁻ 1.4, 2.4... γ 160, 808 8...
Gd 154 2.18 σ 85	Gd 155 14.80 σ 60330 σ _{n,α} 8E-5	Gd 156 20.47 σ 1.8	Gd 157 15.65 σ 254000 σ _{n,α} 0.00055	Gd 158 24.84 σ 2.22	Gd 159 18.479 h β ⁻ 1.0... γ 364, 58...	Gd 160 21.86 σ 1.4	Gd 161 3.66 m γ 3.1, 315 102... σ 19000

Aufbereitung einer bestrahlten ^{160}Gd -Probe zur ^{161}Tb Gewinnung



Anforderung an die Trennung ^{161}Tb von ^{160}Gd

100 mg ^{160}Gd liefern 10-100 GBq ^{161}Tb e.g. 2.3-23 μg

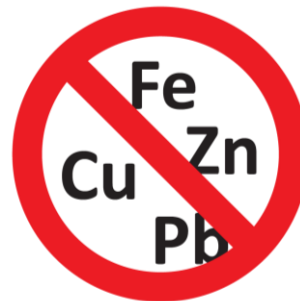
Target ist im Überschuss ≥ 5000 vorhanden

Als benachbarte Lanthanoide **sind Tb und Gd bekanntermaßen schwer zu trennen**

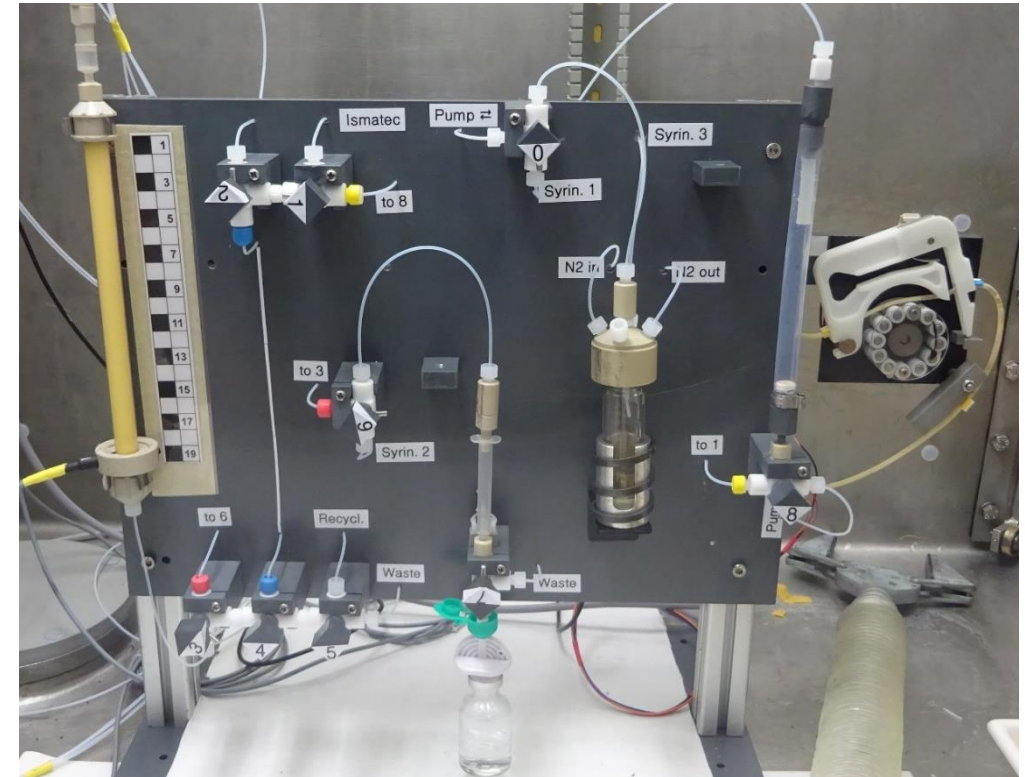
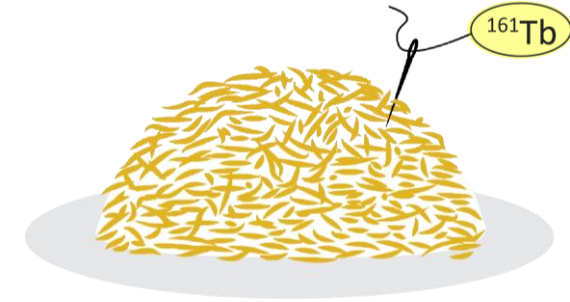
Trennungsverfahren geeignet für Fernarbeit in einer abgeschirmten Zelle. Die Trennung muss zuverlässig und effizient sein, **Einfachheit ist der Schlüssel zum Erfolg.**

Zulässige Gehalte an anderen Metallen, einschliesslich Gd:

im tiefen ppb-Bereich.
(1 GBq/mL \approx 230 ppb)



N.B. isotopische Beimengungen lassen sich chemisch nicht abtrennen

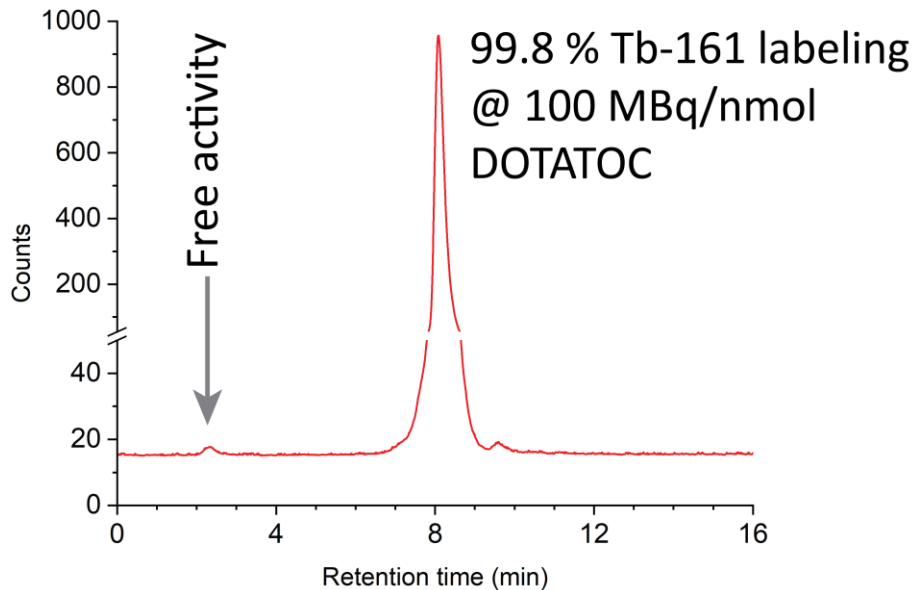


^{160}Tb : ein unerwünschtes Nebenprodukt

- Je nach Sorgfalt bei der Gewinnung, kann ^{160}Gd Spuren von ^{159}Tb enthalten
- ^{159}Tb kann leicht zu ^{160}Tb aktiviert werden
- ^{160}Tb ist aufgrund seiner 10-mal längeren Halbwertszeit ein **Problem für den Abfall**
- Der ^{160}Tb -Gehalt begrenzt auch die Haltbarkeit von Radiopharmaka
- Die derzeitige Spezifikation für die Radionuklid-Reinheit liegt bei: $^{160}\text{Tb} \leq 0.1 \%$
- Das Problem lässt sich lösen durch Vorreinigung vom ^{160}Gd
- Recyceltes ^{160}Gd hat dieses Problem nicht
- Mehrfacher Neutroneneinfang bei anderen Gd-Isotopen ergibt ebenfalls Spuren von ^{160}Tb

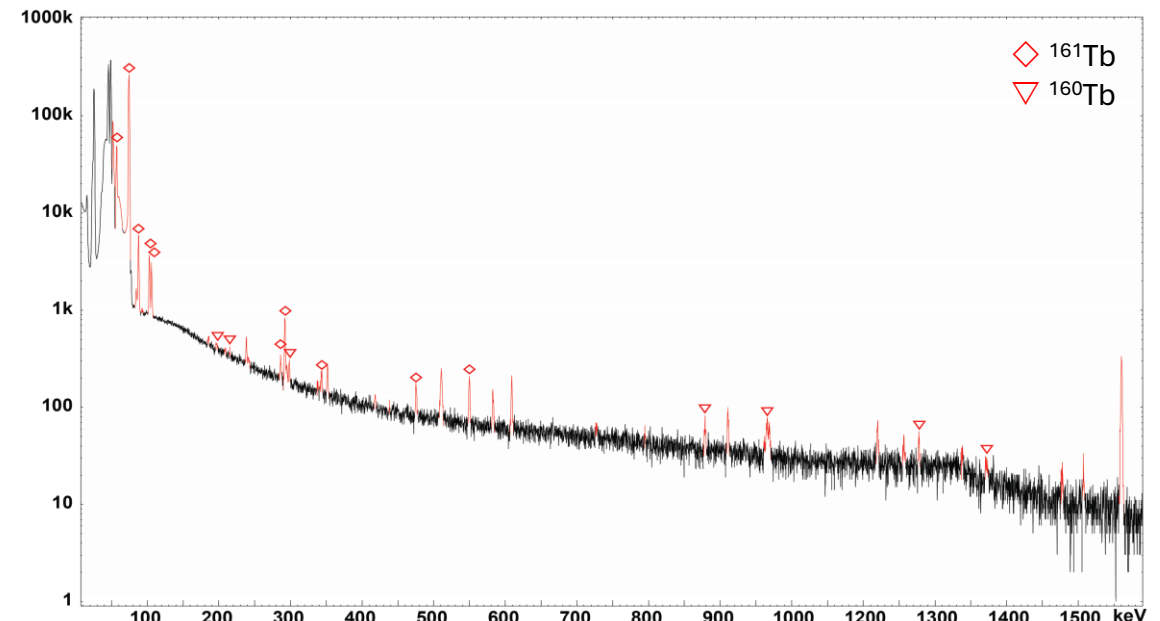
	γ 58, e ⁻	σ 55	σ 600, $\sigma_{n,\alpha} < 3\text{E-}5$	σ 194	σ 134, $\sigma_{n,\alpha} < 2\text{E-}5$	σ
7	Tb 158 10.70 s 180 a ϵ γ 944 962 IT (110) $80\text{...}, e^-$ e^- β^- 0.9...	Tb 159 100 σ 23.8	Tb 160 72.3 d σ 570 β^- 5, 1.7... γ 29, 299 966...	Tb 161 6.95 d β^- 0.5, 0.6... γ 26, 49, 71... e^-	Tb 162 7.76 m β^- 1.4, 2.4... γ 260, 808 88...	β^-
6	Gd 157 15.65 σ 254000 $\sigma_{n,\alpha}$ 0.00055	Gd 158 24.84 σ 2.22	Gd 159 18.479 h β^- 1.0... γ 364, 58...	Gd 160 21.86 σ 1.4	Gd 161 3.66 m β^- 1.7... γ 3, 315 102...	β^-
5	Fu 156	Fu 157	Fu 158	Fu 159	Fu 160	γ

- Radiochemische Reinheit (RCP) bestimmt durch Testmarkierung von DOTATOC



- RCP > 99% @ apparent molar activity (AMA) 100 MBq/nmol

- Radionuklidische Identität und Reinheit bestimmt durch γ -Spektrometrie
- Auswahl einer Linienkombination, die spezifisch für ^{161}Tb ist
- Bei grossem ^{161}Tb Überschuss ist der ^{160}Tb Gehalt schwierig zu bestimmen (starker Hintergrund)



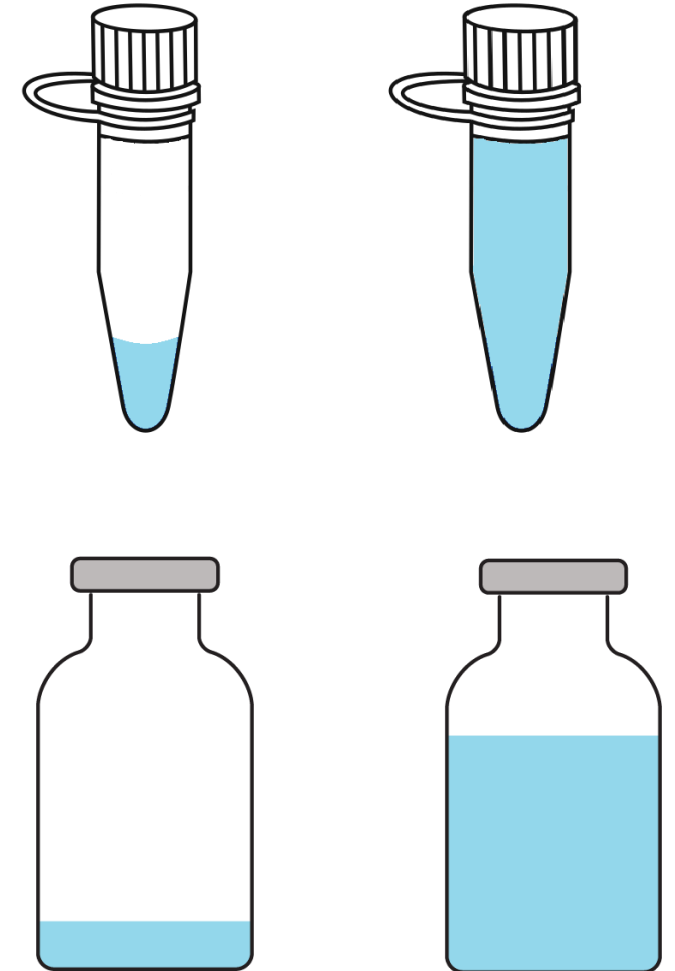
Qualität: ^{161}Tb vs ^{177}Lu

Test	$^{177}\text{LuCl}_3^*$ Spezifikation	$^{161}\text{TbCl}_3$ Spezifikation
Aussehen	Klare und farblose Lösung	Klare und farblose Lösung
Identität (γ-spectrometry)	113 \pm 1 keV 208 \pm 1 keV	74.6 \pm 1 keV 87.9 \pm 1 keV 103.1 \pm 1 keV 106.1 \pm 1 keV 292.4 \pm 1 keV
pH	1–2	1–2
Chemische Reinheit(ICP)	Cu: \leq 1.0 $\mu\text{g}/\text{GBq}$ Fe: \leq 0.5 $\mu\text{g}/\text{GBq}$ Pb: \leq 0.5 $\mu\text{g}/\text{GBq}$ Zn: \leq 1.0 $\mu\text{g}/\text{GBq}$	Cu: \leq 1.0 $\mu\text{g}/\text{GBq}$ Fe: \leq 0.5 $\mu\text{g}/\text{GBq}$ Pb: \leq 0.5 $\mu\text{g}/\text{GBq}$ Zn: \leq 1.0 $\mu\text{g}/\text{GBq}$
Radiomarkierung Ausbeute	100 MBq/nmol with RCP \geq 99%	100 MBq/nmol with RCP \geq 95%
Sterilität	Not required	Not required
Bacterial endotoxins (LAL Test)	<175 IU/V (injectable dose)	<175 IU/V (injectable dose)
Radionukl. Reinheit (γ-spectrometry)	$^{177\text{m}}\text{Lu} \leq 0.07 \%$	$^{160}\text{Tb} \leq 0.1 \%$
Radiochemische Reinheit (TLC)	$\geq 99.0 \%$ as $^{177}\text{LuCl}_3$	$\geq 99.0 \%$ as $^{161}\text{TbCl}_3$
Spezifische Aktivität	> 3.0 GBq/ μg	> 3.5 GBq/ μg

* European Pharmacopoeia, *Lutetium (^{177}Lu) Solution for Radiolabelling* (2016)
ITM, EndolucinBeta (^{177}Lu) *Certificate of Analysis*

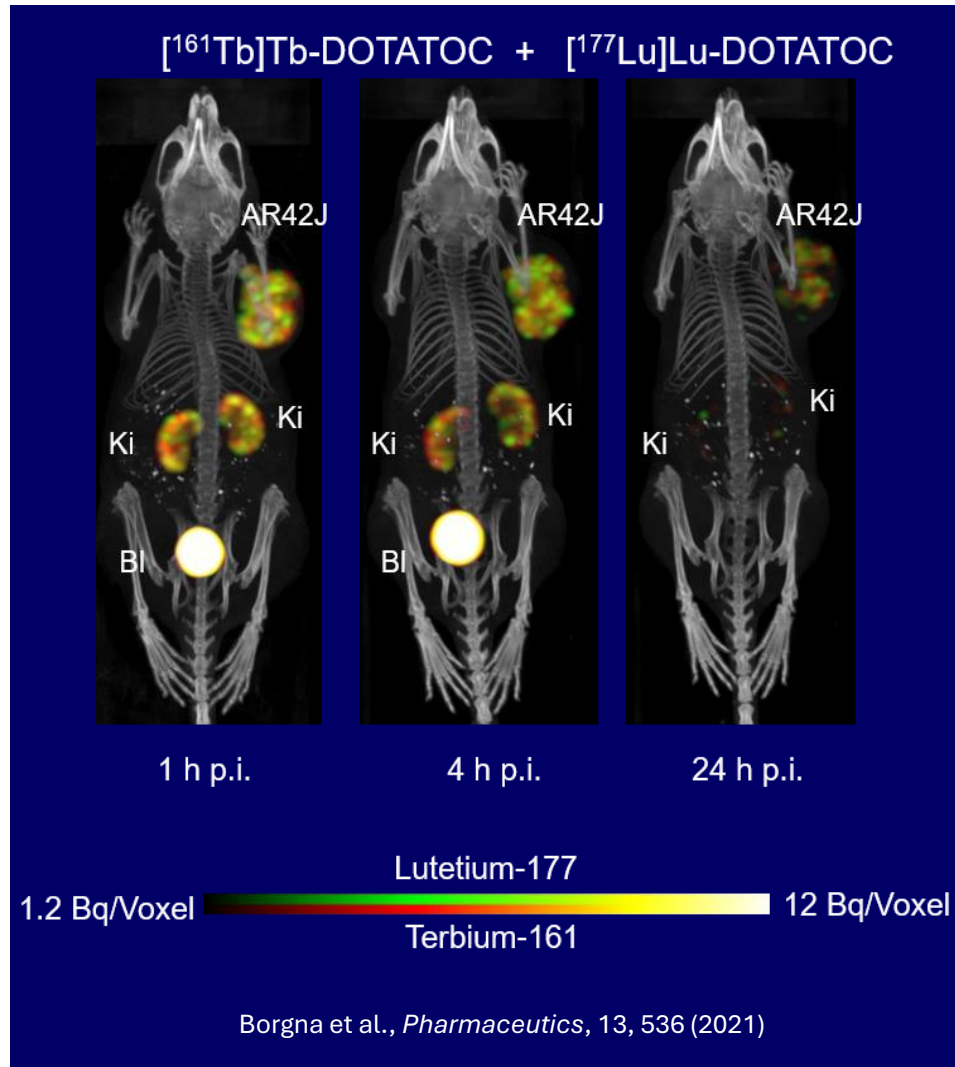
Auf die Form kommt es an

- 99 % der γ -Strahlung von ^{161}Tb liegt unter 100 keV
- Niedrig energetische γ -Strahlung wird erheblich durch Behälter absorbiert, Selbstabsorption ist auch ein Faktor.
 - Aktivitätsunterschiede von bis zu 14 % zwischen Behältern aus verschiedenen Materialien und mit unterschiedlicher Dicke
 - Aktivitätsunterschied von bis zu 2% je nach Volumen bei gleichem Behälter
- **Es ist unerlässlich, ein geeignetes Set von Faktoren für die betreffende Ionisationskammer zu definieren!**

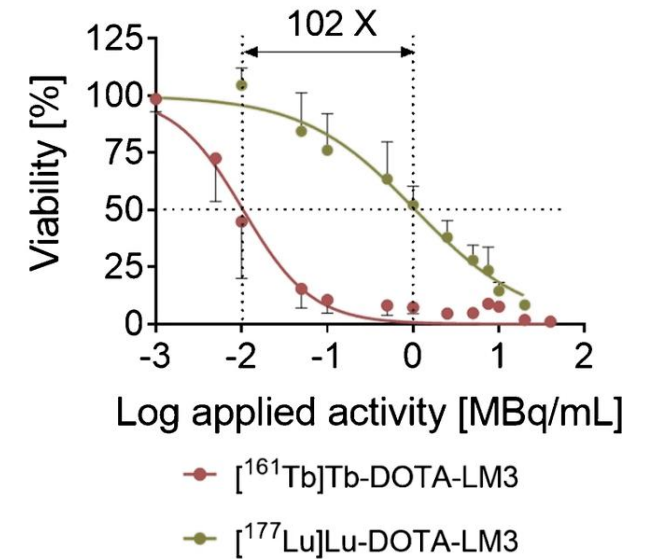
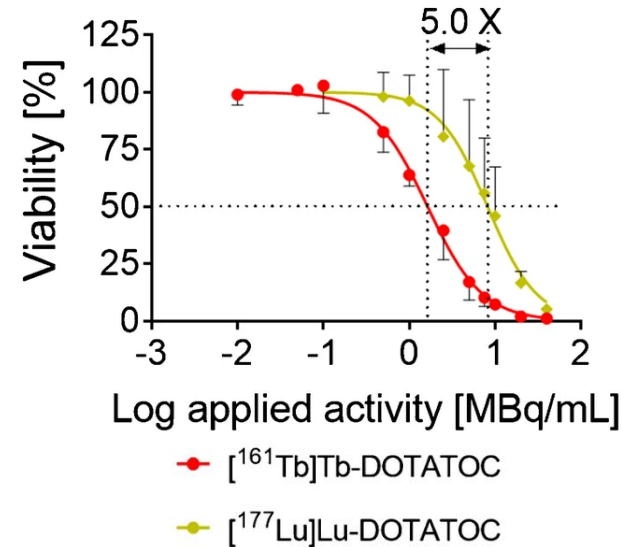


Juget, F., et al. (2022). EJNMMI Physics 9(1): 19.

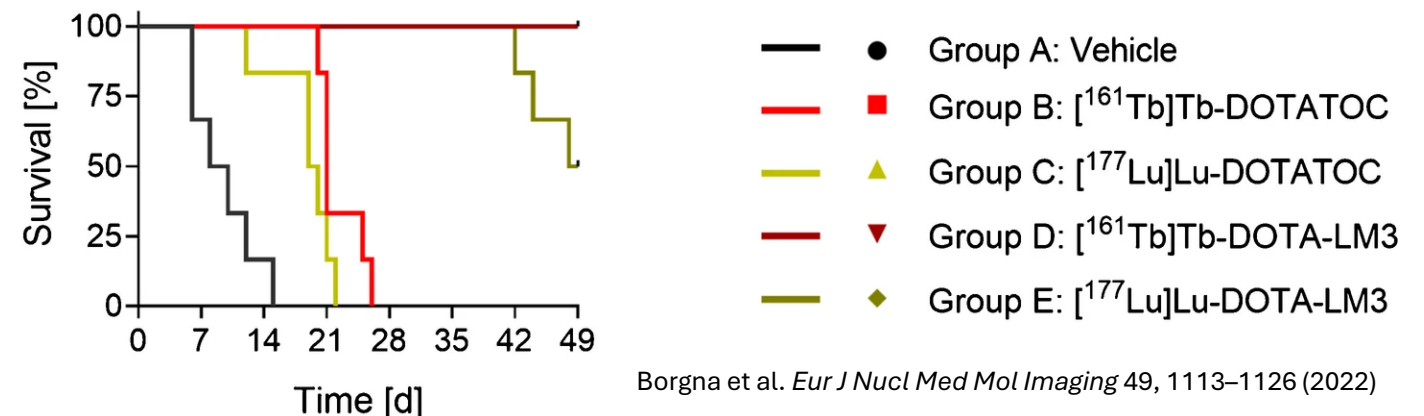
Klinische Versuche: ^{161}Tb vs ^{177}Lu



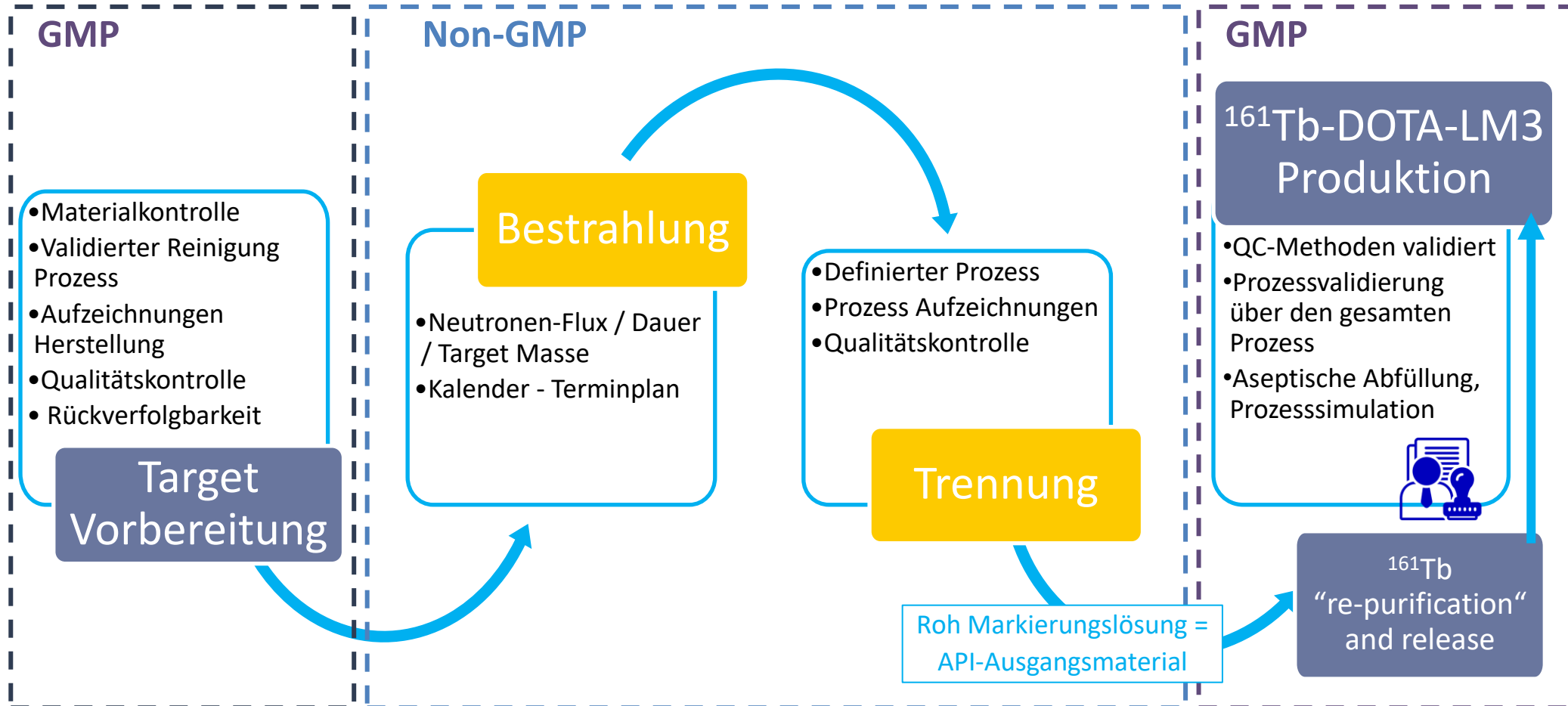
Lebensfähigkeit der AR42J Tumorzellen nach der Behandlung



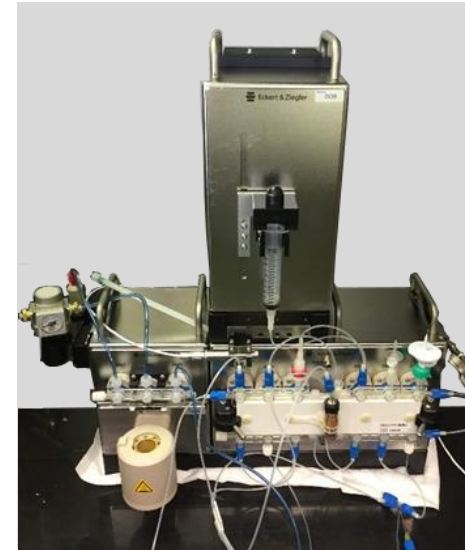
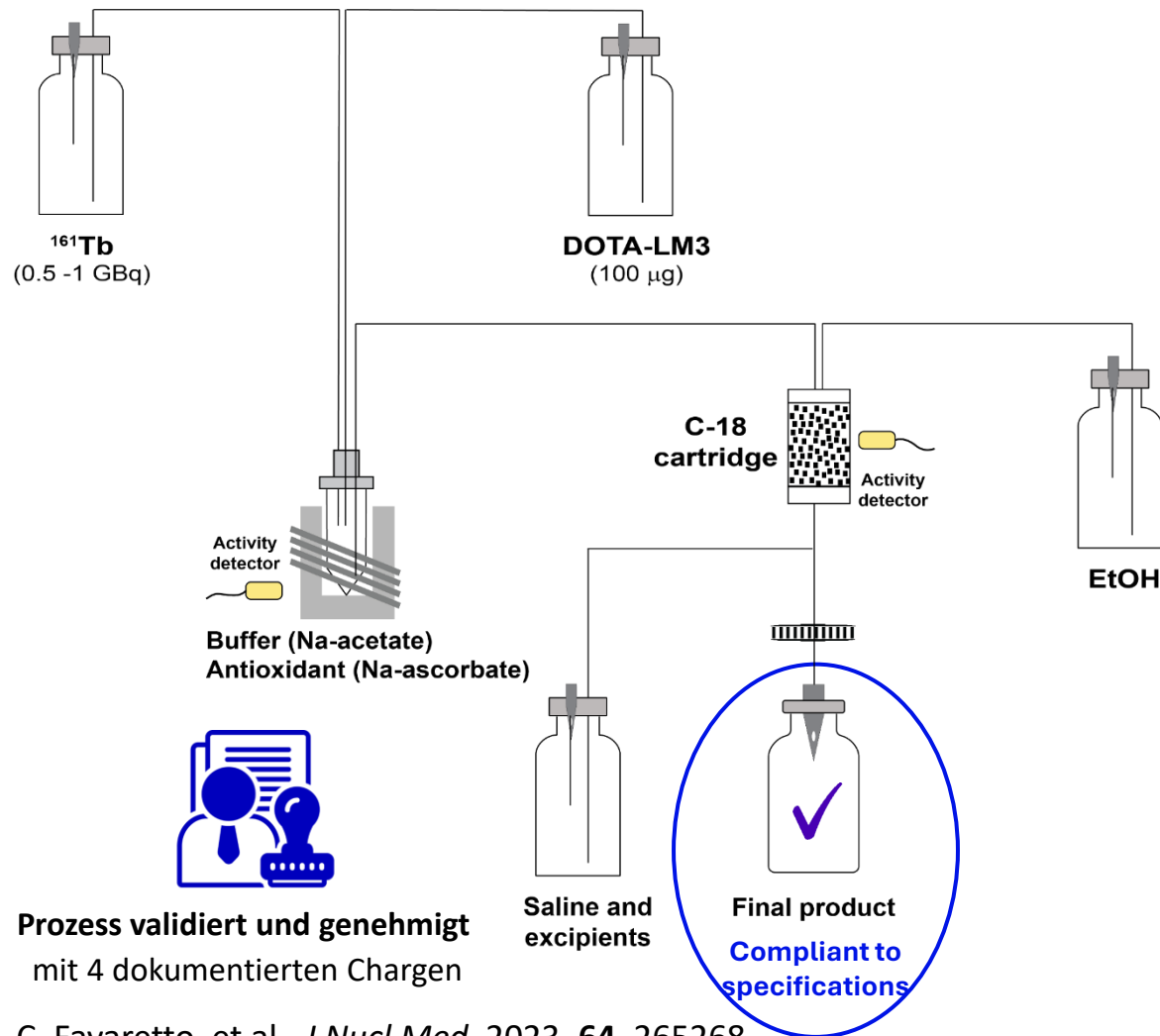
Überlebensrate der Mäuse (Kaplan–Meier plot)



Herstellung und Charakterisierung von ^{161}Tb -Radiopharmaka



Radiomarkierung von ^{161}Tb -DOTA-LM3 in GMP mit vollautomatischem Kassettenmodulsystem



Produkt Zusammensetzung

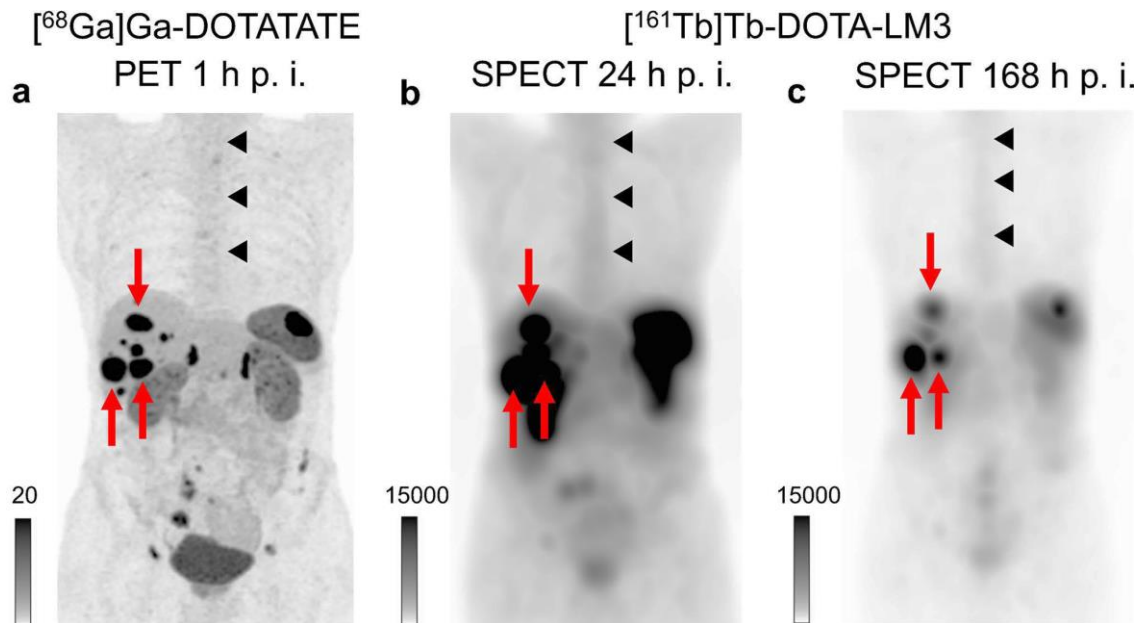
^{161}Tb Activity (SLED)	$0.5 \pm 0.05 \text{ GBq} - 4.5 \pm 0.45 \text{ GBq}$ (re-purified)
DOTA-LM3	< 100 μg
Ascorbic acid	250 mg (2.5 mL 100mg/mL solution)
DTPA	19.5 mg (0.1 mL 195mg/mL solution)
EtOH	1.25 mL
Saline	18 mL

C. Favaretto, et al., *J Nucl Med*, 2023, **64**, 265268

Erste klinische Versuche

[¹⁶¹Tb]Tb-DOTA-LM3 - Beta Plus Studie

NCT05359146



Phase 0A (Dosimetrie) der Studie abgeschlossen
(8 Patienten, 17.04.23 – 27.02.24)

Zweite Studie: Phase 1 mit ¹⁶¹Tb-SibuDAB am laufen


NCT06343038

European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging

IMAGE OF THE MONTH



First-in-human administration of terbium-161-labelled somatostatin receptor subtype 2 antagonist ([¹⁶¹Tb]Tb-DOTA-LM3) in a patient with a metastatic neuroendocrine tumour of the ileum

Julia Fricke¹ · Frida Westerbergh² · Lisa McDougall¹ · Chiara Favaretto^{1,3} · Emanuel Christ^{4,5} · Guillaume P. Nicolas^{1,4} · Susanne Geistlich³ · Francesca Borgna³ · Melpomeni Fani⁶ · Peter Bernhardt^{2,7} · Nicholas P. van der Meulen^{3,8} · Cristina Müller^{3,9} · Roger Schibli^{3,9} · Damian Wild^{1,4} 

Received: 21 December 2023 / Accepted: 31 January 2024
© The Author(s) 2024

Here, we report on the first patient (78-year-old man) with a metastatic, hormone-active (carcinoid syndrome) ileal neuroendocrine tumour (G1, Ki-67, < 3%), who received a test infusion of 1 GBq [¹⁶¹Tb]Tb-DOTA-LM3 in an ongoing prospective Phase 0 study. So far, the patient received long-acting octreotide, which was stopped 2 months before [¹⁶¹Tb]Tb-DOTA-LM3 infusion.

quantities of Auger electrons (1213%) with a high linear energy transfer over a short distance (< 40 keV/μm). Somatostatin receptor subtype 2 antagonists such as DOTA-LM3 bind to many more binding sites, which leads to a much higher tumour accumulation compared to somatostatin receptor subtype 2 agonists [2]. The preclinical evaluation confirmed the superior therapeutic efficacy of [¹⁶¹Tb]

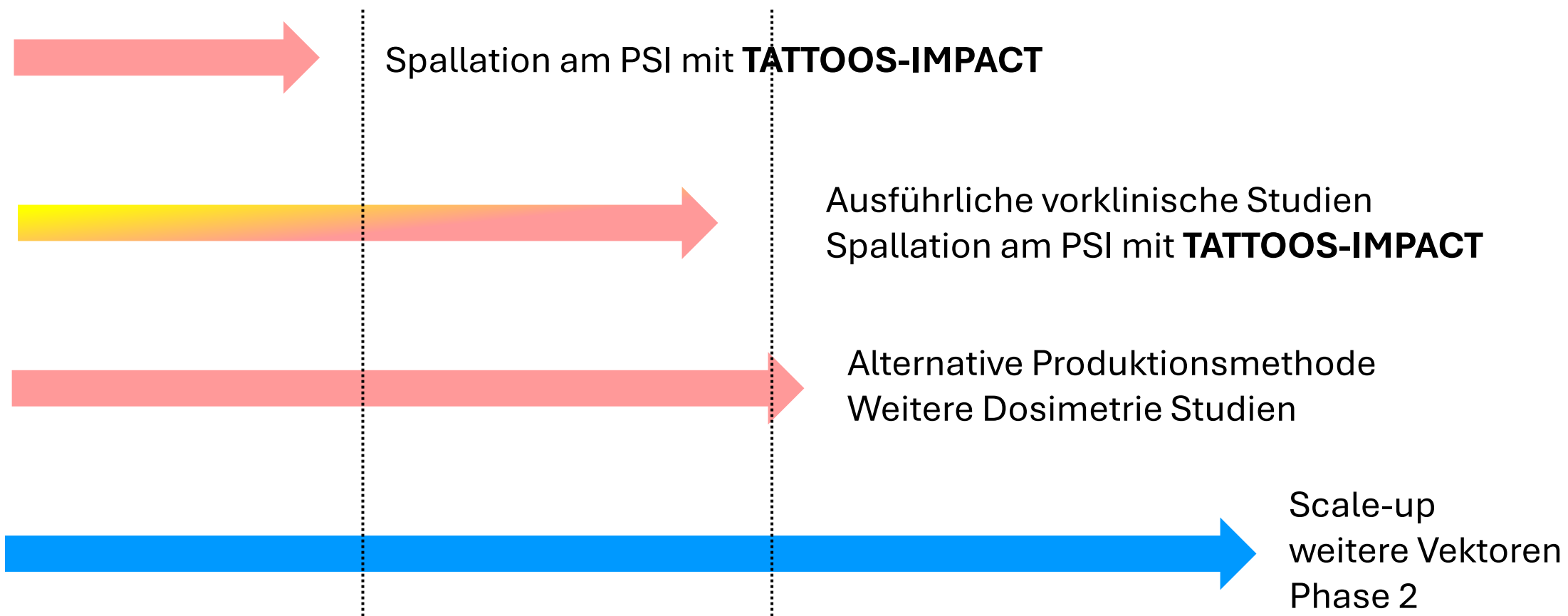
Ausblick: was kommt als Nächstes?

Tb 152
 4.2 m 17.5 h
 IT 160, e⁻ ε
 γ 283... β⁺ 3.0...
 ε, β⁺... γ 344, 271
 γ 344 586...
 411... α?

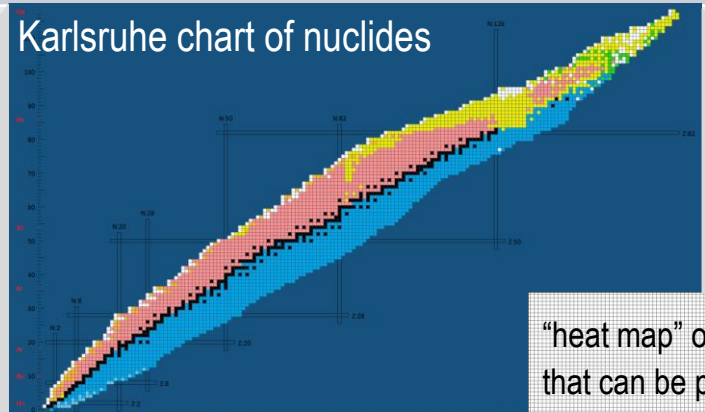
Tb 149
 4.1 h
 ε
 α 3.97...
 β⁺ 1.8...
 γ 352;
 165...

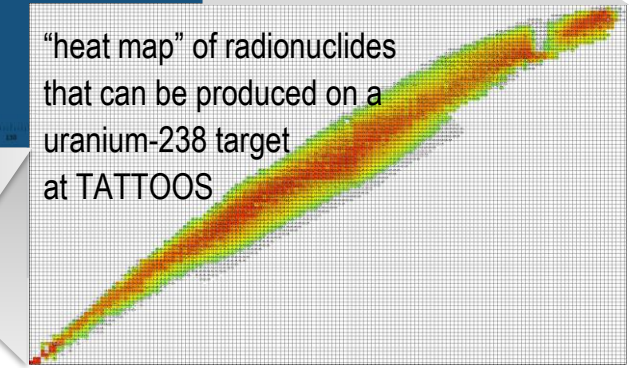
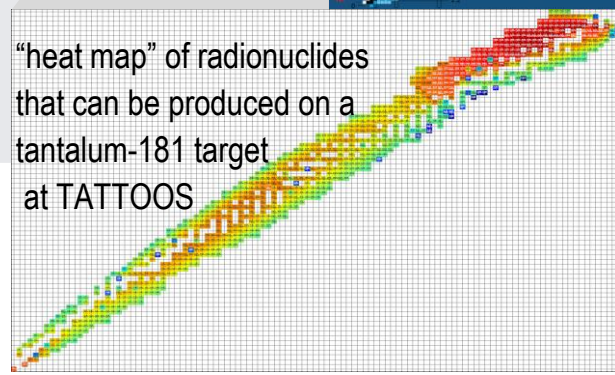
Tb 155
 5.32 d
 ε
 γ 87, 105, 180
 262...

Tb 161
 6.95 d
 β⁻ 0.5, 0.6...
 γ 26, 49, 75...
 e⁻



Neue Produktionskapazitäten für medizinisch relevante Radionuklide in der Schweiz und Europa

Facilities	18 MeV cyclotrons	Injector II	SINQ Reactors	Spallation reaction including on-line and off-line mass separation
Location	Insel/Uni Bern, USZ, HUG, ETHZ	PSI	PSI ILL, NECSA	CERN-ISOLDE/MEDICIS/IMPACT-TATTOOS
Radionuclides produced	^{11}C , ^{13}N , ^{15}O , ^{18}F , ^{44}Sc , ^{61}Cu , ^{68}Ga	$^{43/44}\text{Sc}$, ^{64}Cu , ^{155}Tb ^{67}Cu , ^{165}Er , ^{167}Tm	^{47}Sc , ^{161}Tb , ^{169}Er , ^{175}Yb	 <p>Karlsruhe chart of nuclides</p>



Weltweit führende Protonenstrahlintensität wird noch nie dagewesene Aktivitäten von schwer herstellbaren Radionukliden erzeugen!

Aknowledgements



**RADIONUCLIDE
DEVELOPMENT**

Radionuclide Development group

Dr. Nicholas van der Meulen

Dr. Chiara Favaretto

Dr. Anzhelika Moiseeva

Dr. Zeynep Talip

Colin Hillhouse

Edoardo Renaldin

Radionuclide - Production and Maintenance group

Roger Geissmann

Alexander Sommerhalder

Muhamet Djelili

Dr. Hui Zhang

Clinical Drug Supply group

Susanne Geistlich

Stefan Landolt

David Schmid

Nuclide Chemistry group

Prof. Dr. Cristina Müller

Dr. Francesca Borgna

Fan Sozzi

Susan Cohrs

Prof. Dr. Roger Schibli

Prof. Dr. Robert Eichler

IRA-CHUV

Dr. Frédéric Juget

Dr. Teresa Durán

CERN-ISOLDE

Dr. Karl Johnston

Prof. Dr. Ulli Koester

CERN-MEDICIS

Dr. Thierry Stora

Laboratory of High Energy Physics (Unibe)

Prof. Dr. Saverio Braccini

Dr. Gaia Dellepiane

Necsa

Prof. Dr. Jan Rjin Zeevaart

Institut Laue-Langevin

Prof. Dr. Ulli Koester

University of Gothenburg

Prof. Dr. Peter Bernhardt

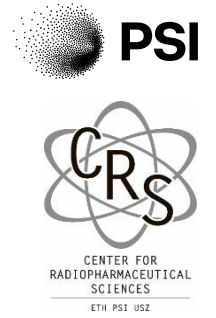
Frida Westerbergh

University Hospital Basel

Prof. Dr. Damian Wild

Dr. Julia Fricke

Dr. Lisa McDougall



UNIVERSITY OF
GOTHENBURG



itm



Universitätsspital
Basel