

Základy radiofarmacie – definice a
přehled radiofarmak, způsob přípravy,
uskladňování a kontroly
radiofarmak pro vyšetření a léčbu v NM

MUDr. Otakar Kraft, Ph.D.

Bakalářské studium

Katedra vyšetřovacích metod a biologie

Katedra zobrazovacích metod

Zdravotní a sociální fakulta Ostravské
univerzity

Radiofarmaka

Pro diagnostické a terapeutické aplikace v nukleární medicíně používáme látky zvané radiofarmaka (Rf). Dle Českého lékopisu 1997 jsou radiofarmaka přípravky obsahující jeden nebo více radionuklidů.

V názvu jsou zdůrazněny hlavní charakteristické znaky, že jde o látky radioaktivní, které obsahují jako nedílnou součást radioaktivní zářič a současně, že jde o farmaceutické přípravky, které musí vyhovovat požadavkům aplikovatelnosti lidem.

Základní požadavky na radiofarmaka

Různorodým požadavkům diagnostiky musí odpovídat rozsáhlý výběr Rf, které se liší jak fyzikálními, tak chemickými vlastnostmi. Při volbě Rf se uplatňují následující faktory:

**1. Biologické chování –
farmakokinetika. Rf musí zaujmout
v těle místo v zájmovém orgánu,
nebo musí označovat určitou
metabolickou cestu při vstupu do
organismu nebo při výstupu
z organismu.**

**2. Radionuklid použitý při
značkování Rf musí mít vhodné
fyzikální charakteristiky.**

3. Dostupnost Rf závisí na způsobu výroby. Na charakteristických vlastnostech jednak vlastního radionuklidu, jednak neaktivních komponent Rf a na ekonomických nákladech na jejich přípravu.

4. Protože většina Rf je aplikována nitrožilně, musí odpovídat požadavkům inžektability.

Kontrola radiofarmak

Rf musí pochopitelně vyhovovat určitým normám. Proto lékopis předepisuje pro radiofarmaka řadu zkoušek před tím, než jsou nemocnému podána. Kontrolována je především:

Radionuklidová čistota, což je poměr aktivity daného radionuklidu a celkové aktivity zářiče, vyjádřený v procentech.

Radiochemická čistota, což je poměr aktivity daného radionuklidu přítomného v zářiči v určité chemické formě a celkové aktivity tohoto radionuklidu, vyjádřený v procentech.

Chemická čistota, což je poměr hmotnosti látky přítomné v určité chemické formě a celkové hmotnosti látek obsažených v zářiči po vyloučení pomocných látek nebo rozpouštědel, vyjádřený v procentech.

Hmotnostní aktivita (měrná aktivita), což je aktivita radionuklidu vztažená na jednotku objemu roztoku, ve kterém je přítomen.

Radiofarmaka určená pro parenterální podávání musí být připravena podle předpisů vylučujících mikrobiální znečištění a zaručující sterilitu. Pro určité přípravky předepisuje lékopis i zkoušky na pyrogenitu radiofarmaka.

Uchovávání radiofarmak

Radiofarmaka jsou uchovávána ve vzduchotěsných obalech na vhodně stíněném místě, aby pracovníci byli chráněni před primárním nebo sekundárním zářením, a které vyhovuje národním a mezinárodním předpisům týkajících se uchovávání radioaktivních látek.

Následkem ozařování mohou obaly a vzorky během uchovávání ztmavnout. Toto ztmavnutí však nutně neznamená zhoršení kvality přípravků. Radiofarmaka jsou preparáty určené k rychlé spotřebě.

Označování radiofarmak

Na obalu radiofarmak musí být uvedeno:

- název přípravku,
- jméno výrobce,
- identifikační číslo,

- pro kapalné přípravky: celková aktivita ve vnitřním obalu (lahvičce) nebo koncentrace aktivity v mililitru, vztažená k referenčnímu datu, a je-li třeba i k hodině, a objem kapaliny ve vnitřním obalu,

- pro tuhé přípravky, jako jsou lyofilizáty: celková aktivita vztažená k referenčnímu datu, a je-li třeba i k hodině,

- **pro tobolky: aktivita každé tobolky vztažená k referenčnímu datu, a je-li třeba i k hodině, a počet tobolek v obalu,**
- **že přípravek je určen do rukou lékaře,**
- **způsob podávání,**

- doba použitelnosti,
- název a koncentrace přidaných protimikrobiálních přísad,
- jakékoliv zvláštní podmínky skladování.

Za uvedené kontroly a označení radiofarmaka nese zodpovědnost výrobce, případně farmaceut, který radiofarmakum na oddělení nukleární medicíny připravil.



Těsně před podáním je korigována v závislosti na hmotnosti pacienta podávaná aktivita, která je změřena na měřičích aktivity, obvykle založených na principu ionizační komory. Dále je nutno sledovat nežádoucí reakce nemocného a v případě jejich výskytu je nutno o nich podat předepsané hlášení.

Lékové formy radiofarmak

Radiofarmaka používaná v diagnostice nebo terapii mohou být nemocným podána jako:

- **parenterální přípravky:** pravé roztoky, koloidní disperze
- **perorální přípravky:** roztoky, emulze, tuhé látky
- **inhalační přípravky:** plyny, aerosoly

Požadavky na radiofarmaka

Ideální radiofarmakum musí být snadno dostupné, musí mít přiměřenou cenu a dostatečně vysokou měrnou aktivitu, aby jeho podání nevyvolalo fyziologickou, farmakologickou nebo toxickou odpověď.

Pro zevní zobrazení distribuce radiofarmaka v určitém orgánu, případně sledování jeho kinetiky v tomto orgánu je zapotřebí, aby radioaktivním zářičem emitované fotony gama měly určitou energii. Ta musí být dostatečně vysoká, aby ji bylo možno z vnějšku detekovat, ale z důvodů kolimace nesmí být zase příliš vysoká.

Pro dnes používané scintilační kamery se za optimální považuje energie emitovaných fotonů kolem 150 keV.

Poločas přeměny radionuklidu musí být dostatečně dlouhý, aby se z něj dalo připravit radiofarmakon ad usum humanum.

**Pozitronová radiofarmaka
s krátkými poločasy rozpadu
(přeměny) jako je ^{11}C ($T_{1/2} = 20$
minut), ^{15}O ($T_{1/2} = 2$ minuty) nebo ^{13}N
($T_{1/2} = 10$ minut) jsou proto
k dispozici jen pracovištím, která
jsou blízko cyklotronu.**

Poločas radioaktivní přeměny by měl být několik hodin a neměl by výrazněji převyšovat dobu, která je k vyšetření zapotřebí. Zůstatková aktivita v organismu po vyšetření je nepotřebná a jen zvyšuje radiační zátěž nemocného.

Z některých radionuklidů se dají připravovat různá radiofarmaka, která potom slouží k vyšetřování různých orgánů. Typickým příkladem takového radionuklidu je technecium ^{99m}Tc , ze kterého se připravují desítky různých diagnostik.

Příprava radiofarmak

Podle přípravy můžeme radiofarmaka rozdělit na skupinu, která je vyráběna hromadně a na oddělení nukleární medicíny jsou dodána v hotové, obvykle koncentrované formě. U těchto preparátů se musí používat radionuklidy s dostatečně dlouhým poločasem přeměny.

Na pracovišti jsou potom jen vhodným způsobem naředěna a postupně používána (např. injekce s chloridem thalným ^{201}Tl , roztok s jodidem ^{131}I sodným pro perorální podávání).

Druhou skupinu pak tvoří radiofarmaka připravovaná magistraliter přímo na odděleních nukleární medicíny. K této přípravě slouží neradioaktivní soupravy (tzv. kity) vyráběné řadou renomovaných farmaceutických firem ke kterým se přidá na pracovišti radionuklid, dnes nejčastěji ^{99m}Tc -technecium získané elucí generátoru.

Po rozpuštění a promíchání složek soupravy (kitu) se preparát inkubuje předepsanou dobu při teplotě místnosti. Pokud je předepsána vyšší reakční teplota, je nutné následné ochlazení.

Zdroje radionuklidů

Radionuklidy potřebné k přípravě radiofarmak se dají získat různými způsoby. Mezi jejich zdroje patří **jaderné reaktory, urychlovače částic a generátorové systémy.**

Jaderný reaktor

reakce (n, gama): ^{59}Fe , ^{60}Co , ^{75}Se ,
 ^{99}Mo , ^{113}Sn , ^{131}Te , ^{153}Sm , ^{90}Y ...

reakce (n, f): ^{99}Mo , ^{131}I , ^{132}Te , ^{133}Xe ,
 ^{137}Cs ...

Urychlovače částic

^{67}Ga , ^{201}Tl , ^{123}I , ^{111}In , $^{81\text{m}}\text{Kr}$...

pozitronové zářiče: ^{11}C , ^{15}O , ^{13}N ,
 ^{18}F ...

Generátorové systémy



Schéma přeměny ^{99}Mo přes $^{99\text{m}}\text{Tc}$ na ^{99}Ru

^{99}Mo β^-

$T_f = 66$ hodin

$^{99\text{m}}\text{Tc}$ γ

$T_{1/2} = 6$ hodin

^{99}Tc β^-

$T_{1/2} = 2,1 \cdot 10^5$ roků

^{99}Ru

stabilní

**Dnes se nejčastěji používá ^{99m}Tc .
Technecium ^{99m}Tc má velmi výhodné
vlastnosti. Jeho poločas radioaktivní
přeměny je 6 hodin a emitovaná
energie 140 keV je vhodná pro vnější
detekci. Jeho výhodné chemické
vlastnosti umožňují snadnou
přípravu radiofarmak.**

Rozdílné fyzikálně chemické vlastnosti umožňují od sebe v generátoru oddělit mateřský a dceřiný prvek. K separaci se dá použít rozdílů v sublimaci, případně se dá použít extrakce technecia do metyletylketonu. Většina generátorů ^{99m}Tc je však založena na principu eluce.

Vlastní eluční generátor si můžeme schematicky znázornit jako skleněnou kolonku, kde nad fritou je sorbent s mateřským molybdenem ^{99}Mo . Při eluci se tato kolonka propláchne fyziologickým roztokem a získá se roztok technecistanu sodného.

Celý systém je sterilní a je uzavřen, aby se jeho sterilita neporušila. Získané roztoky radionuklidů se jímají do sterilních lékovek a celá kolonka je umístěna do vhodného stínění.

Poločas přeměny používaného ^{99}Mo je 66 hodin, a proto se generátor běžně používá 2 týdny. Pak je dodán nový generátor a starý je z oddělení nukleární medicíny odvezen na přepracování. Obdobně vypadají i ostatní generátory, liší se jenom technické detaily.

V generátoru se přeměňuje mateřský prvek a po určité době se vytvoří rovnováha mezi mateřským a dceřiným prvkem. Elucí se získá jenom dceřiný prvek, který se použije k přípravě radiofarmak.

Radiofarmaka značená generátorovými radionuklidy

Elucí získaný technecistan sodný se v této jednoduché chemické formě používá k vyšetření jen v omezené míře. Většinou se používá ke značení různých látek organické nebo anorganické povahy.

Příprava se provádí převážně s použitím souprav (kitů), dodávaných řadou farmaceutických firem, nejčastěji s reakčními složkami v lyofilizované formě.

Sedmimocné technecium v eluátu (technecistan) se nejprve redukuje na nižší valenční formu (nejčastěji pomocí Sn^{2+} , který je součástí reakčních komponent), která se váže na vybranou látku určenou ke značení.

Reakce, při které dochází ke značení radionuklidem, probíhá v uzavřených, sterilních, skleněných lahvičkách umístěných v olověných kontejnerech.

**Injekční radiofarmaka se připravují
za aseptických podmínek
v prostorách třídy čistoty vzduchu A
(laminární boxy s olověným
stíněním).**

**Po kontrole celkové aktivity
preparátu a jeho radiochemické
čistoty se radiofarmakum
v přiměřeném olověném stínění
odesílá spolu s průvodním listem na
klinickou část oddělení k aplikaci.**

Ostatní radiofarmaka

V minulosti se velmi často používalo ke značkování radiofarmak radioaktivního jódu ^{131}I s poločasem radioaktivní přeměny 8,04 dne.

Jeho význam však výrazně poklesl s nástupem generátorů ^{99}Mo - $^{99\text{m}}\text{Tc}$ v šedesátých a sedmdesátých letech a ve většině aplikací byl nahrazen techneciem $^{99\text{m}}\text{Tc}$, jehož některé chemické vlastnosti a biologické chování je jódu blízké.

^{131}I má kromě delšího $T_{1/2}$ nevhodně vysokou energii emitovaných částic gama a má ve svém spektru i korpuskulární emisi, která zvyšuje radiační zátěž při vyšetření.

V současné době se jódu ^{131}I používá zejména ke značkování protilátek pro imunoscintigrafická vyšetření, která vyžadují provádět vlastní scintigrafii i za několik dní po podání značkové protilátky.

Dále se tento radionuklid používá pro značkování fibrinogenu pro lokalizaci trombů, zřídka pak pro vyšetření štítné žlázy akumulacním testem a scintigrafií.

**I zde je však tendence nahrazovat jej
cyklotronovým radionuklidem ^{123}I
s krátkým poločasem přeměny (13,2
hodiny).**

Nezastupitelnou roli má však radioaktivní ^{131}I v terapii radioaktivním jódem při hypertyreozách, léčbě karcinomů štítné žlázy a zmenšovací terapii strum, kde se uplatňuje zejména záření beta.

Chlorid thalný ^{201}Tl se používá k vyšetření perfuze srdečního svalu.

Indium ^{111}In ve formě chloridu inditého se využívá ke značkování krevních elementů a protilátek při imunoscintigrafii.

Při vyšetřování resorpce vitamínu B₁₂ se používá cyanocobalamin značkováný radioaktivním kobaltem ⁵⁷Co. Připravuje se bakteriální biosyntézou na substrátě, který obsahuje radioaktivní ⁵⁷Co.

Radiofarmakon	Příklady jeho použití
^{18}F FDG	viabilita myokardu, CNS, scintigrafie nádorů
^{32}P fosfát	terapie
^{51}Cr erytrocyty	přežívání erytrocytů
^{57}Co vitamín B ₁₂	vyšetření resorpce vitamínu B ₁₂
^{59}Fe citrát	vyšetření ferrokinetiky
^{67}Ga citrát	zobrazení nádorů a abscesů
$^{81\text{m}}\text{Kr}$ plyn	vyšetření ventilace plic
^{90}Y chlorid	terapie
^{89}Sr chlorid	terapie
$^{99\text{m}}\text{Tc}$ značené erytrocyty	radionuklidová ventrikulografie
$^{99\text{m}}\text{Tc}$ značené a tepel. denatur. erytrocyty	scintigrafie sleziny
$^{99\text{m}}\text{Tc}$ koloid	scintigrafie jater a sleziny
$^{99\text{m}}\text{Tc}$ technecistan sodný	sc.št.žlázy, statická.sc.mozku, vyš. Meckel. divertiklu
$^{99\text{m}}\text{Tc}$ HMPAO	perfuze mozku
$^{99\text{m}}\text{Tc}$ isonitrily	perfuze myokardu, sc.příští.tělísek
$^{99\text{m}}\text{Tc}$ DTPA	dyn. sc. ledvin, inhalační aerosol.sc.plic
$^{99\text{m}}\text{Tc}$ MAG3	dynamická scintigrafie ledvin
$^{99\text{m}}\text{Tc}$ značené makroagregáty albuminu	perfuzní scintigrafie plic
$^{99\text{m}}\text{Tc}$ DMSA	statická scintigrafie ledvin
$^{99\text{m}}\text{Tc}$ MDP, $^{99\text{m}}\text{Tc}$ HDP	scintigrafie skeletu
$^{99\text{m}}\text{Tc}$ HIDA	cholescintigrafie
^{111}In značené krevní elementy	hematologické studie
^{111}In značené protilátky	imunoscintigrafie
^{131}I jodid sodný	akumulační test štítné žlázy, th štítné žlázy
^{131}I značené protilátky	imonoscintigrafie
^{133}Xe plyn	vyšetření ventilace plic
^{153}Sm EDTMP	terapie
^{198}Au	koloid terapie
^{201}Tl chlorid	perfuze myokardu

**Radioaktivní železo ^{59}Fe se používá
při hematologických studiích ve
formě chloridu nebo citrátu a síranu.**

Radioaktivní chróm ^{51}Cr ve formě chromanu sodného se používá ke značkování erytrocytů při zjišťování přežívání erytrocytů a k lokalizaci jejich destrukce. Dále se někdy používá ke značkování lidského sérového albuminu při vyšetřování ztrát plazmatických bílkovin.

Chlorid draselný s radioaktivním ^{42}K , chlorid sodný s ^{22}Na nebo ^{24}Na , případně roztok bromidu sodného s ^{82}Br se používá ke studiu směnitelných iontů v plazmě.

Kromě uvedených radiofarmak se v nukleární medicíně používá celá řada jiných radionuklidů, jak v diagnostice, tak v terapii.

Jedná se o méně časté aplikace – radiofarmaka: ^{67}Ga citrát v onkolog. diagnostikách a průkazu zánětu.

Radionuklid ^{186}Re k léčbě – aplikaci do kloubů a léčbě bolestí u kostních metastáz, erbium a holmium k léčebné aplikaci do kloubů.

Pozitronové zářiče

V posledních letech dochází ve světě k explozivnímu nárůstu počtu vyšetření prováděných pomocí pozitronových zářičů. Z těchto radionuklidů se nejčastěji používají: ^{11}C (poločas přeměny 20 min.), ^{13}N (10 min.), ^{15}O (2 min.), ^{18}F (110 min), ^{76}Br (16 hod.).

Radionuklidy vyrobené na cyklotronu jsou ve velmi jednoduché chemické formě jako $^{11}\text{CO}_2$, $^{13}\text{NH}_3$ nebo H^{18}F , která se používá ke značení složitějších molekul (látek).

V důsledku rychlé přeměny radionuklidu musí být radiochemická syntéza rovněž velmi rychlá a označená molekula musí být izolována, přečištěna, vysterilizována, otestována na pyrogeny a připravena jako isotonický roztok během dvou až tří poločasů přeměny použitého radionuklidu.

Pro tyto syntézy byly proto vyvinuty nové postupy a vzhledem k intenzivní radiaci je celý proces vysoce automatizován. Dnes nejčastěji používaným pozitronovým radiofarmakem je ^{18}F -fluorodeoxyglukóza.

V České republice je vyrábí Ústav jaderné fyziky AV ČR v Řeži u Prahy a v současné době jsou v provozu čtyři PET centra – v Praze v Nemocnici Na Homolce (s vlastním cyklotronem), v Masarykově onkologickém ústavu v Brně (taktéž s cyklotronem), na KNM FN Olomouc a KNM FN Plzeň.

**Metabolismus ^{18}F -
fluorodeoxyglukózy (2-deoxy-2[^{18}F]-
fluoro-D-glukózy) je poněkud odlišný
od metabolismu normální glukózy.
Glukóza i ^{18}F -fluorodeoxyglukóza
(FDG) se dostává z krve přes
extracelulární prostor k buněčné
membráně.**

Transportní bílkoviny pro glukózu na buněčné membráně ji přenesou do buňky a tam je glukóza i FDG konvertována hexokinázou na glukózo-6-fosfát a FDG-6-fosfát. Poté může být glukóza konvertována na glykogen nebo metabolizována na vodu a oxid uhličitý.

Toho však FDG není schopna. Pro FDG existuje jediná cesta zpět s pomocí glukózo-6-fosfatázy. Protože se glukózo-6-fosfatáza vyskytuje ve velmi omezené míře v buňkách myokardu, je koncentrace FDG v těchto buňkách funkcí spotřeby glukózy.

Tím je také vymezena hlavní oblast diagnostického používání FDG při vyšetření mozku, srdce a vyhledávání malignit.

Na druhé straně játra, ledviny, střevo a kosterní sval obsahují hodně glukózo-6-fosfatázy, takže akumulace FDG v těchto tkáních je nižší, než odpovídá metabolismu glukózy.