

# Technologie a příprava radiofarmak na odděleních nukleární medicíny

Andrej Kováčik<sup>1</sup>, Barbora Vraníková<sup>1</sup>, Kateřina Žilková<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Katedra farmaceutické technologie, Farmaceutická fakulta UK v Hradci Králové

<sup>2</sup>Oddělení nukleární medicíny, Fakultní nemocnice Hradec Králové

Radiofarmaceutické přípravky (radiofarmaka) představují zvláštní skupinu léčivých přípravků nacházejících uplatnění zejména v diagnostice různých onemocnění, přičemž jejich aktivita je dána obsahem minimálně jednoho radioaktivního izotopu. Cílem tohoto článku je popsat způsoby získávání radionuklidů vhodných pro použití v nukleární medicíně, dále popsat možné cesty podání radiofarmak a v neposlední řadě také představit přípravu sterilních radiofarmaceutických přípravků na odděleních nukleární medicíny.

**Klíčová slova:** radiofarmakum, radioaktivita, nukleární medicína, sterilní příprava, diagnostika.

## Technology and preparation of radiopharmaceutical preparations at the departments of nuclear medicine

Radiopharmaceuticals represent a unique group of pharmaceutical preparations. They contain at least one radioactive isotope carrying the desired effect, and, therefore, radiopharmaceuticals are used mainly in diagnostics. This article aims to describe the methods used to obtain radionuclides suitable for nuclear medicine, to define the possible administration routes of radiopharmaceuticals, and to introduce the preparation of sterile radiopharmaceuticals at departments of nuclear medicine.

**Key words:** radiopharmaceutical preparation, radioactivity, nuclear medicine, aseptic preparation, diagnostics.

Radiofarmaka (z latinského *radius* – paprsek a řeckého *pharmakon* – léčivo) nebo také radiofarmaceutické přípravky jsou specifické léčivé přípravky určené pro použití v oboru nukleární medicíny, a to zejména pro určení diagnózy zpravidla závažných onemocnění. Radiofarmaceutické přípravky vždy obsahují jeden nebo více včleněných radioaktivních izotopů určitého prvku, tzv. radionuklidů. Radionuklid je označení pro nestabilní kombinaci definovaného počtu protonů a neutronů v jádře, která má tendenci se samovolně přeměnit (rozpadat) na další nuklidy. Tento exponenciální rozpad je charakterizován poločasem přeměny vyjadřujícím dobu, za kterou aktivita radionuklidu klesne na polovinu počáteční hodnoty. Tato přeměna na jiné radionuklidy je doprovázena uvolněním záření, které může být v podobě kladně nabitých iontů helia (záření  $\alpha$ ), pozitronů (záření  $\beta^+$ ), záporně nabitých

elektronů – negatronů (záření  $\beta^-$ ) nebo elektromagnetického záření, které je výsledkem deexcitace vzbuzeňných stavů dceřiného jádra radionuklidu (záření  $\gamma$ ) (1–4).

Na rozdíl od klinické diagnostické radiologie (rtg, ultrazvuk nebo magnetická rezonance), které jsou využívány především jako techniky pro zobrazení anatomie tkání a orgánů, radiofarmaka v nukleární medicíně slouží převážně ke sledování činnosti orgánů pacienta. Jinými slovy je po podání radiofarmaka zaznamenávána distribuce radiofarmaceutického přípravku v těle nemocného, na rozdíl od výše uvedených radiologických metod, kdy zdroj záření je umístěn mimo tělo pacienta (např. rentgenka) a k vyšetření se využívá prozařování (transmise) tkání. Po podání pacientovi je radiofarmakum distribuováno v těle a vznikající ionizační záření (např. emise záření  $\gamma$ ) prochází od vyšetřované tkáně k povrchu těla pacienta,

nad kterým je detekováno pomocí snímacího zařízení (např.  $\gamma$ -kamery) (2, 3).

Radiofarmaceutické přípravky s  $\gamma$ -radionuklidy v nukleární medicíně nacházejí využití v technice známé jako SPECT zobrazení (angl. *single photon emission computed tomography*), pozitronová radiofarmaka jsou zase používána v modernějším zobrazení PET (z angl. *positron emission tomography*). V dnešní nukleární medicíně se nejčastěji využívá technika hybridního zobrazení, tedy kombinace výše zmíněných technik s technikou výpočetní tomografie (z angl. *computed tomography*; CT) nebo magnetickou rezonancí (angl. *magnetic resonance*; MR), tj. techniky SPECT/CT, PET/CT nebo PET/MR v jedné hybridní kameře. Díky těmto kombinacím lze lokalizovat místa změn metabolismu a zároveň získat anatomický pohled na sledovanou tkáň. Radiofarmaka nacházejí uplatnění zejména při sledování metabolické

aktivity novotvarů (nádorů) nebo stavů nádorových antigenů. Nezastupitelné místo mají také v paliativní léčbě a léčbě nádorových onemocnění. Pomocí radiofarmak lze dosáhnout cílené distribuce a kumulace léčiva v chorobné tkáni, což vede k následné likvidaci ložiska ionizujícím zářením radionuklidu (5–7).

Radionuklid může být ve formě samostatného atomu ( $^{133}\text{Xe}$ -xenon), molekuly ( $^{15}\text{O}$ - $\text{O}_2$ -molekulární kyslík), iontu ( $^{131}\text{I}$ -jodid,  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -technecistan) nebo je vázaný na různé látky (tzv. nosiče neboli ligandy), jako jsou např. molekuly, peptidy, protilátky, krevní elementy či buňky, jež určují mechanismus distribuce. Typ spojení s organickou látkou může být kovalentní (2- $^{18}\text{F}$ -fluor-2-deoxy-D-glukóza) nebo koordinačně kovalentní (tzv. chelatace), kdy nuklid může být inkorporován či adsorbován na organický neradioaktivní nosič (oxinát zinečnatý značený [ $^{111}\text{In}$ ]-indiem) (8).

## Aktivita radionuklidů a radiofarmak

Aktivita radionuklidu je fyzikální veličina charakterizující intenzitu jeho radioaktivní přeměny. Jednotkou aktivity je Bq (becquerel), tedy kvantitativní vyjádření jedné přeměny radionuklidu za sekundu. Z praktického hlediska se však aktivita radionuklidů vyjadřuje jako hmotnostní, objemová, popřípadě molární aktivita [ $\text{Bq/g}$ ,  $\text{Bq/ml}$  nebo  $\text{Bq/mol}$ ]. Hmotnostní aktivita, známá také jako specifická nebo měrná, popisuje aktivitu radionuklidů vztaženou na jednotku hmotnosti prvku nebo sloučeniny s radionuklidem. V případě radiofarmak se nejčastěji používá objemová aktivita vztažená na jednotku objemu radiofarmaka ( $\text{Bq/l}$ , resp.  $\text{Bq/ml}$ , přičemž v praxi se nejčastěji vyjadřuje jako  $\text{MBq/ml}$ ) a dále celková aktivita, která představuje aktivitu radionuklidu vztaženou na určitou jednotku, např. lahvičku, toboleku, ampuli, generátor atd. (6).

Radiofarmaka mají zvláštní postavení mezi ostatními léčivými přípravky, jelikož jejich účinek, na rozdíl od klasických léčiv, je dán délkou poločasu přeměny jednotlivých radionuklidů. Z tohoto důvodu lze radiofarmaka rozdělit na přípravky s dlouhým poločasem (týdny, dny), které lze hromadně vyrábět, a dále přípravky s krátkým poločasem přeměny (hodiny, minuty, sekundy). Ty mají přirozeně krátkou dobu použitelnosti, a proto se nejčastěji připravují individuálně na odděleních nukleární medicíny (8, 9).

## Výroba (generování) radionuklidů

Radionuklidy je možné získat z vyhořelého jaderného paliva, častěji se však k výrobě radionuklidů využívá jaderný reaktor, díky němuž lze materiál ozařovat tokem neutronů. Jaderné reaktory slouží k výrobě radionuklidů s dlouhým poločasem přeměny, např.  $^{131}\text{I}$ ,  $^{99}\text{Mo}$ ,  $^{51}\text{Cr}$ ,  $^{32}\text{P}$ ,  $^{59}\text{Fe}$  nebo také  $^{133}\text{Xe}$ . Dalším zdrojem radionuklidů jsou tzv. cyklotrony, tedy zařízení pracující na principu reakce urychlených nabitých částic v uzavřeném systému. Cyklotrony jsou využívány nejen ke generování radionuklidů do hromadně vyráběných radiofarmak, ale také k výrobě tzv. ultrakrátkodobých radionuklidů nacházejících své uplatnění v produkci pozitronů (1, 6).

Posledním typem výrobníků jsou generátory radionuklidů označované také jako sekundární zdroje radionuklidů. Tyto zdroje oddělují dceřiné radionuklidy vzniknuvší přeměnou tzv. mateřských radionuklidů. Výhodou tohoto uzavřeného systému je možnost získat a okamžitě použít radionuklidy s krátkým poločasem přeměny. Generátory radionuklidů, jako je např. generátor  $^{99}\text{Mo}$ - $^{99\text{m}}\text{Tc}$  umožňující získávání dceřiného technecia přeměnou mateřského molybdenu, nachází nezastupitelné místo v individuální přípravě radiofarmak v nemocnicích. Podle zvolené separační operace pro oddělení mateřského a dceřiného radionuklidu bylo vyvinuto několik druhů komerčně vyráběných  $^{99}\text{Mo}$ - $^{99\text{m}}\text{Tc}$  generátorů, jako jsou extrakční, sublimační či chromatografický (eluční). Mezi nejčastěji používaný  $^{99}\text{Mo}$ - $^{99\text{m}}\text{Tc}$  generátor v nukleární medicíně patří eluční typ (6).

## Lékové formy a cesty podání radiofarmak

### Inhalační podání

K inhalačně podávaným radiofarmaceutickým přípravkům lze zařadit aerodisperzní lékové formy. Jedná se o pravé nebo koloidní roztoky určené k podání pacientům pomocí upravených ultrazvukových inhalátorů, ve kterých se před inhalací disperguje odpovídající radiofarmakum. Druhým typem inhalačního podání je vdechování radioaktivního plynu, který se získává např. promýváním generátoru ( $^{81}\text{Rb}$ - $^{81\text{m}}\text{Kr}$ ) inhalovaným vzduchem. Pacient tak vdechuje vzduch obohacený o aktivní atomy

kryptonu, které vznikly přeměnou rubidia a ve formě plynu se smísily se vzduchem (6, 8).

### Perorální podání

Pro perorální podání radiofarmak lze využít pravé roztoky, které musí splňovat standardní požadavky kladené na perorální kapalnou lékovou formu. Radionuklidové částice se v tomto případě dostávají do tkáně pomocí prosté difuze přes biologické membrány, pasivním (lipofilní nosiče radionuklidu) nebo také aktivním transportem, např.  $^{201}\text{TlCl}$  pomocí  $\text{Na/K-ATP}$  pumpy v srdečním svalu. Mezi podávané kapalnou lékovou formu patří mimo jiné roztoky se značným kyanokobalaminem ( $^{57}\text{Co}$  nebo  $^{58}\text{Co}$ ), tedy vitamínem  $\text{B}_{12}$ , používané např. v diagnostice megaloblastové anémie. Častější využití však nacházejí toboleky, které mají shodnou technologii výroby s klasickými tvrdými želatinovými tobolekami. Pro rozpuštění radioaktivní složky se obvykle využívá ethanolu jako technické pomocné látky; vzniklý roztok se nanáší na vnitřní povrch toboleky a následným odpařením alkoholu zde vzniká souvislý film. Toboleky jsou poté plněny neradioaktivními plnivými, jako jsou např. laktóza-monohydrát, deriváty celulózy apod. Nejklasičtější příkladem perorální lékové formy radiofarmaceutického přípravku jsou toboleky s obsahem [ $^{131}\text{I}$ ]-natriumjodidu sloužící k léčbě nádorů štítné žlázy nebo terapii příliš vysoké aktivity štítné žlázy, např. Gravesova-Basedowovy choroby (8).

### Parenterální podání

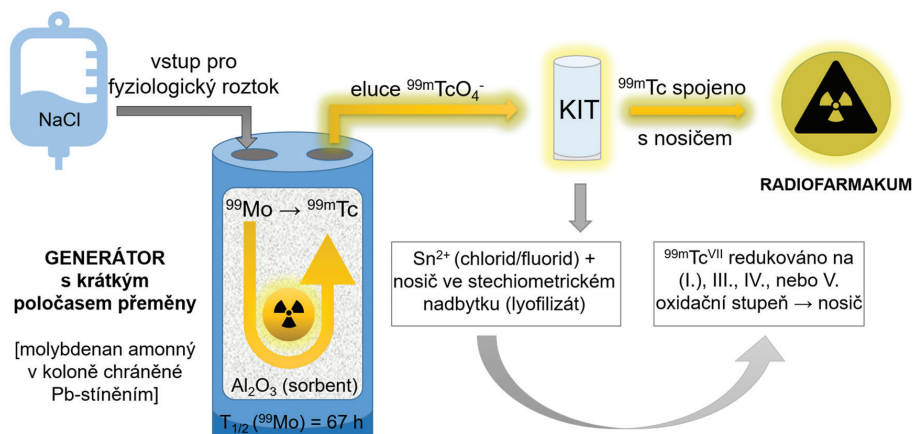
K nejčastěji podávaným parenterálním lékovým formám radiofarmak patří injekce, zpravidla v podobě pravých roztoků. Tyto přípravky na bázi vody pro injekci musí splňovat všechny požadavky kladené na parenterální přípravky; jsou tedy sterilní, izotonické a izoacidní. Toho se docílí díky látkám upravujícím osmotický tlak (zejména chlorid sodný), volbě vhodné přísady upravující pH (především fosfátový a citrátový pufr) a přípravou za aseptických podmínek, popřípadě optimální sterilizační metodou. Vedle pravých roztoků lze injekčně dále podat koloidní roztoky nebo také suspenzní formy obsahující dispergované radionuklidové částice s průměrem větším, než je průměr krevních kapilár, kde jsou částice zachyceny (např. v plicích). Příkladem takovýchto radiofarmak může být denaturací získaný lidský albumin značený

$^{99m}\text{Tc}$  nebo také krevní elementy (autologní erytrocyty, leukocyty či trombocyty) značené  $^{99m}\text{Tc}$ , popřípadě  $^{111}\text{In}$  (5).

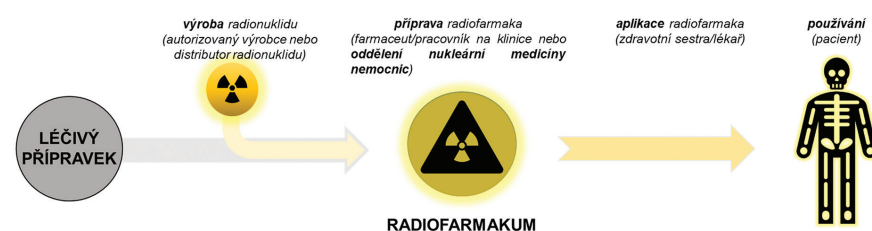
Významné postavení v rámci injekčně podávaných radiofarmak mají přípravky se značeným pozitronovým radionuklidem fluoru- $^{18}\text{F}$ , jehož poločas přeměny na stabilní kyslík (za současného vyzařování pozitronů a zářením gama) je přibližně 110 minut. Tento radionuklid je nejčastěji vázán v analogu cukru glukózy. Radiofarmakum 2-deoxy-2- $^{18}\text{F}$ -fluor-D-glukóza, zkráceně  $^{18}\text{F}$ -FDG, nachází uplatnění při zobrazování patologických ložisek s intenzivním metabolismem glukózy. Slouží především k diferenciální diagnostice maligních a benigních tkání, sledování průběhu a výsledků léčby zejména u nádorů a k včasnému odhalení recidiv. Dalším příkladem intravenózně podávaného radiofarmaka je  $^{18}\text{F}$ -fluorid sodný používaný pro topografickou analýzu regionálních změn ve skeletu a pro *in vivo* určení celkového metabolického obratu v kostním systému. Intravenózní radiofarmakum na bázi  $^{18}\text{F}$ -fluodeoxythymidinu je vhodné pro diagnostiku rychle se množící nádorové mozkové či plicní tkáně (10).

Drtivou většinu klinicky používaných parenterálně podávaných radiofarmak tvoří tzv. kitová radiofarmaka. Kit lze definovat jako neradioaktivní přípravek určený k rekonstrukci nebo spojení s radionuklidem. Je vyráběn hromadně v podobě injekčních lahviček s propichovací zátkou (pryžovým septem) k opakovanému aseptickému odběru. Lahvička je tvořena lyofilizovaným ligandem, redukčním činidlem (např. chloridem/fluoridem cínatým) a dalšími pomocnými látkami. Značení kitů probíhá za pomoci generátorů radionuklidů, nejčastěji  $^{99}\text{Mo}$ - $^{99m}\text{Tc}$ . Generátor má podobu přenosné nádoby s olověným stíněním, která obsahuje kolonu na bázi oxidu hlinitého s adsorbovaným molybdenanem amonným. Napojením zásobního fyziologického roztoku na generátor se spouští eluce (vymývání) vzniklého dceřiného radionuklidu technecia. Kapalina vytéká do evakuované lahvičky, čímž se získá sterilní roztok  $^{99m}\text{Tc}$ -technecianu sodného vhodného ke značení nosiče (ligandu). Poté se z lahvičky odebere požadovaný objem v odpovídající aktivitě a eluát je poté přidán do kitu. V kitu se rozpouští lyofilizované součásti, zejména

Obr. 1. Schematické znázornění přípravy kitových radiofarmak za pomoci generátoru radionuklidů



Obr. 2. Schematické znázornění přípravy radiofarmak na odděleních nukleární medicíny



redukční činidlo, jehož úlohou je chemická přeměna radionuklidu do takového oxidačního stupně, aby mohlo dojít k navázání nuklidu na nosič a vzniklo plnohodnotné radiofarmakum. Zjednodušený popis přípravy kitového radiofarmaka zobrazuje obrázek 1. Techneciem- $^{99m}\text{Tc}$  značená radiofarmaka mají široké diagnostické spektrum. Lze je použít na zobrazení skeletu, vyšetření ledvin, mozku, plic, srdce a dalších orgánů (11).

### Příprava radiofarmak na odděleních nukleární medicíny

Příprava radiofarmak pro jednotlivé pacienty probíhá nejčastěji na odděleních nukleární medicíny nebo ve specializovaném prostoru lékárny, pokud tato splňuje věcné a technické požadavky pro přípravu radiofarmak. Takovéto zařízení musí schválit Státní úřad pro jadernou bezpečnost (SÚJB), který uděluje pracovišti povolení pro nakládání se zdroji ionizujícího záření. Pracoviště oprávněné k přípravě radiofarmak musí splňovat požadavky atomového zákona na radiohygienická opatření. Tato opatření zahrnují kategorizaci radiofarmak a jednotlivých pracovišť, měření a detekci radioaktivity, postup při příjmu radioaktivních látek/přípravků, likvidaci radioaktivního odpadu a v neposlední řadě také havarijní plán. Dále

musí pracoviště dodržovat pokyny Státního ústavu pro kontrolu léčiv (SÚKL) a řídit se požadavky zákona o léčivech a platného Českého lékopisu. Na oddělení nukleární medicíny připravují radiofarmaka zpravidla farmaceuti nebo také vysokoškolské odborníci se specializací v přípravě radiofarmak (12, 13). Proces přípravy radiofarmaka na oddělení nukleární medicíny popisuje obrázek 2.

Operace bezprostředně spjaté s přípravou radiofarmaka (např. plnění kitů technecianem) vyžadují intenzivní trénink přípravy a měly by být optimálně jednoduché a rychlé. Přípravující pracuje v čistých prostorech, jejichž vybavení odpovídá požadavkům na technické a věcné vybavení laboratoří zdravotnických zařízení. Pro přípravu sterilních léčivých přípravků v lékárnách a dalších zdravotnických zařízeních byl vypracován dokument LEK-17 (14). Přípravující osoba pracuje v podmínkách aseptické přípravy s využitím laminárních boxů (třída čistoty A). Ty většinou pracují na principu podtlaku vzduchu, tj. vzduch je z boxu odsáván a není recirkulován, na rozdíl od aseptické přípravy neradioaktivních přípravků využívající přetlak v boxech.

Osoba, která je odpovědná za přípravu radiofarmaka, vypočítá dávky pro jednotlivé podání, upraví objemovou aktivitu a nakonec

radiofarmakum zhotoví a provede kontrolu. Kontrola hotového přípravku je velmi důležitá, jelikož byl připraven zcela nový léčivý přípravek. Radiofarmakum musí kvalitativně odpovídat požadavkům Českého lékopisu. Zásadní je také kontrola radiochemické čistoty, tedy kvantitativní zhodnocení navázání radionuklidu na nosič, která se nejčastěji provádí pomocí chromatografických metod. Ověření aseptických postupů a aseptického prostředí se kontroluje mikrobiologickým monitoringem daným dokumentem LEK-17 (14). V neposlední řadě se také odebírají vzorky radiofarmaka na kontrolu sterility léči-

vého přípravku (7, 11). Signatura přípravku musí obsahovat datum přípravy a aktivitu vztahenou k danému datu a času. Každé připravené radiofarmakum je opatřeno průvodním listem, který obsahuje název radiofarmaka, chemický symbol radionuklidu, dále celkovou aktivitu, objem v mililitrech, způsob podání a další náležitosti podobné informacím uvedeným na signatuře připravovaných léčivých přípravků (12).

## Závěr

Příprava radiofarmak v České republice v současné době probíhá na 46 pracoviš-

tích nukleární medicíny. Jejich zhotovování je natolik specifické, že vyžaduje speciální přístrojové vybavení i řádně proškolené pracovníky. Příprava těchto individuálně připravovaných léčivých přípravků spadá dle platné legislativy do rukou zdravotnických pracovníků se specializovanou způsobilostí. Cílem této práce bylo přiblížit specifika přípravy v nukleární medicíně nezastupitelných léčivých přípravků, a zvýšit tak povědomí, že příprava radiofarmak spadá do rukou farmaceutů a farmaceutických asistentů.

## LITERATURA

1. Zákon č. 378/2007 Sb., o léčivech a o změnách některých souvisejících zákonů.
2. Tichý L. Vyšetřovací metoda – PET/CT Med. Pro Praxi. 2009; 6(1): 46–49.
3. Bělohávek O, Fencel P. Hybridní zobrazování výpočetní a pozitronovou emisní tomografií. Int. Med. Pro Praxi. 2004; 2: 61–63.
4. Maecke HR. Radiolabelled Peptides in Nuclear Oncology: Influence of Peptide Structure and Labeling Strategy on Pharmacology. In: Bogdanov AA, Licha K (ed.). Molecular Imaging. Berlin, Heidelberg: Springer, 2005.
5. Kupka K, Kubinyi J, Šámal M. Nukleární kardiologie. In.: Urbánek J (ed.). Nukleární medicína. Praha: G3K, 2000.
6. Komárek P, Rabišková M. Technologie léků: galenika. Praha: Galén, 2006.
7. Český lékopis 2017: Pharmacopoea Bohemica MMXVII (Ph. B. MMXVII). 1. díl, Evropská část. Praha: Grada Publishing, 2017.
8. Komárek P. Radiofarmaka v nemocniční praxi. Prakt. Lék. 2006; 2(5): 231–235.
9. Mysliveček M, Kamínek M, Koranda P, Husák V. Nukleární medicína – 1. díl. Olomouc: Univerzita Palackého v Olomouci, 2007.
10. Pacák J, Černý M. Deoxyfluoroglukosa, mezník ve vývoji pozitronové emisní tomografie (historie jednoho výzkumu). Chem. Listy. 2002; 96: 1784–1788.
11. Guidelines on Good Radiopharmacy Practices for Radiopharmaceuticals (GRPhP). Eur J Nucl Med Mol Imaging 2003; 30: 63–72.
12. Vyhláška č. 84/2008 Sb., o správné lékárenské praxi, bližších podmínkách zacházení s léčivy v lékárnách, zdravotnických zařízeních a u dalších provozovatelů a zařízení vydávajících léčivé přípravky.
13. Vyhláška č. 422/2016 Sb., o radiační ochraně a zabezpečení radionuklidového zdroje.
14. LEK-17 (Příprava sterilních přípravků v lékárně a zdravotnických zařízeních): Státní ústav pro kontrolu léčiv dostupné z: [www.sukl.cz](http://www.sukl.cz)