

RADIOFARMACIJA

Tanja Stopar

1. UVOD

Glavna razlika med radioaktivnimi pripravki in konvencionalnimi parenteralnimi raztopinami je v (dostikrat) zelo kratkem roku uporabnosti radioaktivnih pripravkov (običajno merjeno v urah) v primerjavi s konvencionalnimi injekcijskimi raztopinami (merjeno v mesecih ali letih). To je posledica uporabe kratkoživih izotopov in zelo visokih zahtev glede radiokemijske čistoče. Tako po končani proizvodnji oz. pripravi radioaktivnih pripravkov ne moremo zadržati za določanje vseh tesotv, ker bi v tem času radioaktivnost padla daleč pod mejo uporabnosti. Ko so dobljeni rezultati vseh testov, so običajno radiodiagnostiki oz. radioterapevtiki že davno odslužili svojemu namenu. Glede na to se za nadzor kakovosti pogosto uporablja set hitrih izključitvenih testov, ki se izvedejo po pripravi radioaktivnih pripravkov preden so le-ti sproščeni za uporabo na nuklearnomedicinski kliniki. Ti testi kot taki ne morejo in ne zagotavljajo kakovosti, so le člen v verigi, ki zagotavlja ustrezno kakovosten končni proizvod. Zaradi narave dela in pripravka ni mogoče preveriti vsake serije (vsak preparat je serija zase) preden gre v uporabo, zato so pravilno načrtovanje, validacija in zagotovitev kakovosti toliko bolj pomembni.

2. RADIOAKTIVNI PRIPRAVKI

Radioaktivni pripravki so namenjeni za diagnosticiranje (radiodiagnostiki) ali zdravljenje (radioterapevtiki). Večina je namenjena za parenteralno aplikacijo,

od tega vsaj 95% v diagnostične namene. Aplicirana količina je tako majhna, da ne povzročajo farmakološkega učinka, v čemer se razlikujejo od klasičnih zdravil. Kot pripravki za parenteralno uporabo morajo biti sterilni in apirogeni in morajo ustrezati istim predpisom in nadzoru kakovosti kot klasična zdravila.

Radioaktivni pripravek je lahko radioaktivni element oz. njegova raztopina (npr. $^{201}\text{TlCl}$) ali markirane spojine, kot so z $^{99\text{m}}\text{Tc}$ označene ali ^{131}I -iodirane komponente. Običajno radioaktivni pripravek sestavljata dve komponenti: radioizotopska in "farmacevtska". Lastnosti obeh definirata njegovo uporabnost. Pri razvoju se najprej izbere farmacevtska komponenta (na podlagi kopičenja v željenem organu ali vključevanja v fiziološki proces), nato pa se nanjo "pripne" primeren radioizotop, katerega lastnosti ne smejo vplivati na sam pripravek in ki po aplikaciji omogoča vizualizacijo preiskovanega organa ali fiziološkega procesa z ustreznim detekcijskim sistemom (gama kamera).

1.2. Izbira radioaktivnega izotopa

Radioaktivni pripravek ne sme biti toksičen in mora biti varen za uporabo na ljudeh, radioaktivno sevanje pa lahko merljivo in takšno, da je bolnikova prejeta radiacijska doza minimalna. Pri izbiri radioaktivne komponente moramo upoštevati:

- tip in energijo sevanja, ki naj omogoča vizualizacijo radiofarmaceutika v telesu po njegovi aplikaciji (sevanje gama, energija sevanja 100-300keV);
- razpolovno dobo izotopa, ki mora biti dovolj dolga, da omogoča spremljanje procesa v organizmu, v katerega se radiodiagnostik vključuje (običajno nekaj minut do nekaj ur), vendar ne sme biti predloga, da bolnika po aplikaciji ne izpostavljam sevanju po nepotrebnem;
- fizikalno-kemijske lastnosti, ki omogočajo popolno in dovolj stabilno vezavo izotopa na farmacevtsko komponento v času od priprave do aplikacije radiodiagnostika ter za čas, potreben za izvedbo preiskave.

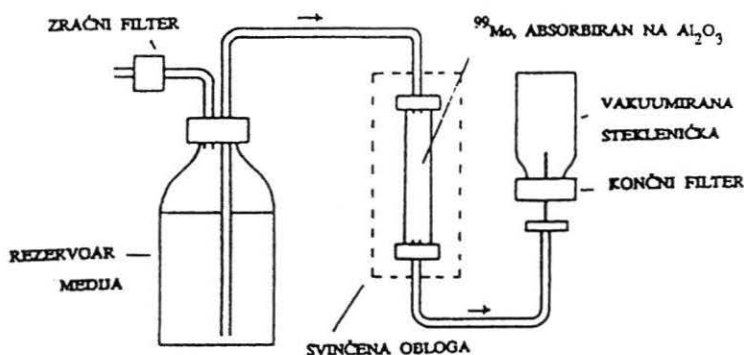
Kot idealna se je v zadnjih letih izkazala metastabilna oblika tehnecija $^{99\text{m}}\text{Tc}$, ki je gama sevalec z energijo sevanja 140 keV in razpolovno dobo 6.02 ure. Po porabi v nuklearni medicini je daleč pred vsemi ostalimi izotopi.

2.2. Vir kratkoživih izotopov

Uporaba kratkoživih izotopov v medicini omogoča povečanje aplicirane doze radiodiagnostika in s tem izboljšanje kakovosti dobljenih podatkov ob hkratni manjši obremenitvi bolnika s sevanjem (prejeta radiacijska doza je minimalna). Iz tega razloga se je v preteklih desetletjih uporaba kratkoživih izotopov (^{99m}Tc , ^{113m}In , ^{89}Kr , ...) močno povečala, kar je vodilo v razvoj radionuklidnih generatorjev, ki služijo kot vir kratkoživih izotopov v nuklearnomedicinskih centrih.

Srcce generatorja je steklena kolona, napolnjena z ionskim izmenjevalcem, na katerega je adsorbiran starševski izotop z relativno dolgo razpolovno dobo. Starševski izotop razpada na hčerinski izotop, ki je prav tako radioaktiven, a ima krajšo razpolovno dobo, njegove kemijske lastnosti pa se od starševskega izotopa toliko razlikujejo, da ju zlahka ločimo. Običajna metoda (eluiranje) temelji na dejstvu, da je hčerinski izotop topen v mediju, s katerim "spiramo" (eluiramo) kolono, med tem ko starševski ni in ostaja kot vir hčerinskega izotopa adsorbiran v koloni.

Kolona generatorja je na eni strani povezana z rezervoarjem medija za spiranje kolone (običajno fiziološka raztopina), v kateri je topen hčerinski izotop, na drugi strani pa z vakuumskim sistemom (običajno vakuumirana steklenička), ki potegne medij skozi kolono in s tem spere nastali hčerinski izotop (slika 1).



Slika 1: Shematski prikaz radionuklidnega generatorja

Starševski izotop ves čas radioaktivno seva in s tem razpada na hčerinski izotop. Z eluiranjem "speremo" hčerinski izotop iz kolone, njegova aktivnost pade na 0, nato pa začne s časom spet naraščati.

Generator je sterilen sistem, ki je namenjen za uporabo teden ali dva, zato je opremljen z vrsto filtrov, ki preprečujejo mikrobiološko kontaminacijo same kolone, ki je sterilna in apirogena. V času uporabe mora biti generator lociran v prostoru z najvišjo kvaliteto zraka. Kot zaščita pred sevanjem služi 3 do 5 mm debela plast svinca, ki obdaja kolono.

Daleč največ uporabljan v nuklearni medicini je tehnecijev generator, v katerem je starševski izotop ^{99}Mo z razpolovno dobo 67 ur adsorbiran na Al_2O_3 v koloni. 86% ^{99}Mo razpade na metastabilno obliko $^{99\text{m}}\text{Tc}$, ki je v obliki pertehnetata (TcO_4) topen v fiziološki raztopini, s katero eluiramo kolono.

2.3. Enote in merjenje radioaktivnosti



Radioaktivnost izražamo s številom radioaktivnih razpadov v časovni enoti. Osnovna enota je bequerel (Bq) - razpad v sekundi. V praksi navadno operiramo z megabequereli (MBq - 10^6Bq), oziroma kilobequereli (kBq - 10^3Bq).

Specifična radioaktivnost je definirana kot radioaktivnost v enoti volumna (MBq/ml) ali mase (MBq/g).

- V nuklearni medicini je najpogosteje uporabljan instrument za merjenje radioaktivnosti kalibrator radioaktivnih doz, ki je prirejen za merjenje različnih izotopov. Radioaktivno sevanje povzroči sunek električnega toka, ki steče med nabito cilindrično elektrodo in ozemljitvijo v ionizacijski celici in je odvisen od koncentracije in energije sevanja merjenega izotopa. Različni izotopi imajo različne specifične faktorje ionizacije. Kalibratorji radioaktivnih doz, ki so na tržišču, imajo za najpogosteje uporabljane izotope te faktorje že vgrajene, tako da električni sunek direktno prevedejo v digitalni izpis radioaktivnosti v ustreznih enotah.

2.4. Priprava radiodiagnostikov

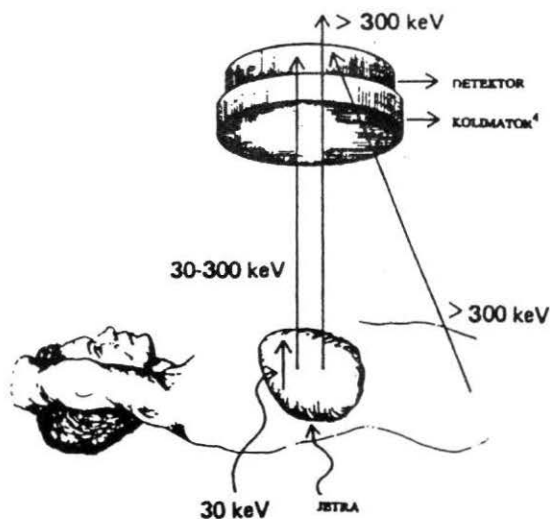
je v bistvu postopek, pri katerem registriran, neradioaktiven farmacevtski pripravek markiramo z registriranim, radioaktivnim izotopom v končni proizvod - radiodiagnostik, ki pa kot tak ni registriran. Ustrezno informacijo o stanju bolnika nam omogoča le radiodiagnostik visoke radiokemijske čistoče - vezava radioaktivnega izotopa na nosilec organotropnosti (farmacevtski pripravek) mora biti popolna (navadno najmanj 90 do 95%). Sam postopek dodajanja ingredientov navadno od proizvajalca ni predpisana. V uporabi sta klasičen in "mokri" postopek.

KLINIKA ZA NUKLEARNO MEDICINO LJUBLJANA	
^{99m}Tc-DMSATEC I.V.	
BOLNIK: _____	rojen: _____
Aktivnost: _____ MBq	
Datum: _____	Ura: _____
 RADIOAKTIVNO 	

Slika 2: Signatura za označevanje individualne doze radiodiagnostika

Pri klasičnem postopku eluat željene aktivnosti in volumna (po potrebi razredčen s fiziološko raztopino) dodamo v liofilizat, premešamo in po potrebi inkubiramo v vreli vodi. Pri "mokrem" postopku liofilizat najprej raztopimo v fiziološki raztopini, ga razdelimo na individualne doze, namenjene posameznim bolnikom in v raztopine šele nato dodamo radioaktivni izotop (in po potrebi inkubiramo). Kot del priprave štejemo tudi razdeljevanje radioaktivnih pripravkov na individualne doze predpisane aktivnosti. Za posamezen tip preiskave je določena standardna aktivnost (doza). Glede na le-to in specifično aktivnost pripravka izračunamo volumen, katerega izvlečemo v brizgo. Individualni dozi izmerimo aktivnost, jo zaščitimo s svincem in opremimo z ustrezno signaturo, ki vsebuje informacije o preparatu, njegovi radioaktivnosti, podatke o bolniku, uro in datum priprave, opozorilni znak "radioaktivno sevanje" in naziv institucije (slika 2). Tako opremljena doza je pripravljena za izdajo in aplikacijo. Po aplikaciji se radiodiagnostik porazdeli v telesu in iz njega seva (slika 3). S posebnim detekcijskim sistemom,

povezanim z računalniškim sistemom, zaznavamo to sevanje in ga spreminjamo v slikovni zapis.



Slika 3: Porazdelitev radiodiagnostika v preiskovani organ

Sistem priprave mora zagotavljati, da končni proizvod - v našem primeru individualna doza radioaktivnega pripravka predpisane aktivnosti - ustreza predpisanim standardom. Kot injekcijska raztopina mora biti:

- **sterilna:** popolna odsotnost vseh živih organizmov; stanje sterilnosti je absolutno; stopenj sterilnosti ni;
- **apirogena:** odsotnost substanc, ki pri parenteralni aplikaciji v organizmu povzročajo povišanje telesne temperature;
- **ustrezne radiokemijske čistoče:** odstotek radioaktivnosti, ki jo v vzorcu doprinaša izotop v obliki deklarirane kemijske oblike, glede na celotno radioaktivnost vzorca in
- **radionuklidne čistoče:** odstotek radioaktivnosti, ki jo v vzorcu doprinaša deklariran izotop, glede na celotno radioaktivnost vzorca.

Za ugotavljanje radiokemijske čistoče uporabljamo set preprostih, hitrih izključitvenih testov, ki so za posamezen preparat predpisane v farmakopeji (najpogosteje izvajamo planarno kromatografijo, za katero uporabljamo posebne kromatografske plošče). Radiokemijska čistoča se določa po pripravi radioaktivnih pripravkov preden se le-ti smejo uporabljati za nuklearnomedicinsko diagnostiko in terapijo. Z njo ugotavljamo, koliko je v vzorcu radionuklida v prosti obliki ali vezanega na drugo kemijsko obliko (npr. koloid).

Radionuklidno čistočo določamo z merjenjem fizikalne razpolovne dobe in/ali z gama spektroskopijo, kjer primerjamo čas in/ali spekter emitiranih žarkov vzorca s spektrom standardne raztopine oz. deklarirano razpolovno dobo. Z določanjem radionuklidne čistoče ugotavljamo, koliko je v radioaktivnem pripravku prisotnih drugih izotopov (istega elementa, drug element). Prisotnost drugih izotopov je lahko posledica slabe separacije pri proizvodnji (npr. prisotnost ^{200}Tl in ^{202}Tl v raztopini talijevega 201-klorida) ali pa je lahko v vzorcu prisoten starševski izotop (npr. prisotnost molibdena-99 v raztopini pertehnetata). Prisotnost neželenih radionuklidov povečuje obsevanost bolnikov in lahko tudi vpliva na kakovost posnetkov.

2.5. Uporaba radioaktivnih pripravkov

Za uspešno izvedbo preiskave ali zdravljenje in vrednotenje rezultatov mora biti uporabljen pripravek kar najbolj specifičen za proučevani organ. Popolno specifičnost je težko doseči, saj se radiodiagnostiki pogosto kopičijo tudi v organih, ki jih ne proučujemo ali zdravimo. Na specifičnost vplivata tako organotropnost (ki je pogojena z mehanizmom lokalizacije), kot tudi način aplikacije. Mehanizmov biodistribucije je več in so bolj ali manj podrobno poznani in razloženi. Najpogostejši mehanizmi distribucije radioaktivnih pripravkov so:

- **pasivna difuzija:** $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -DPTA pri scintigrafiji možgan, izločanje $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -DPTA skozi ledvica z glomerularno filtracijo;
- **ionska izmenjava in transport:** kopičenje $^{99\text{m}}\text{Tc}$ - polifosfatov v kosteh, $^{99\text{m}}\text{TcO}_4$ v ščitnici;
- **blokada kapilar:** i.v. aplikacija z $^{99\text{m}}\text{Tc}$ označenih delcev premera 60 do 90 mikronov povzroči embolizacijo pljučnih prekapilar;

- **fagocitoza:** celice retikuloendotelnega sistema v jetrih, vranici in kostnem mozgu odstranjujejo ^{99m}Tc -kolooidne delce;
- **aktivni transport:** kopičenje $^{123,131}\text{I}$ - v ščitnici, ^{201}Tl v miokardu, izločanje ^{99m}Tc - MAG_3 ali ^{131}J -hipurana s tubularno sekrecijo, kopičenje $^{123,131}\text{I}$ -MIBG v presinaptičnih granulah adrenergičnega sistema;
- **sekvestracija celic:** vranica iz obtoka izloči s toploto poškodovane ^{99m}Tc -eritrocite;
- **razredčevanje v anatomskem prostoru oz. predelku:** ^{125}J - humani albumin za določanje volumna plazme, ^{51}Cr - eritrociti za določanje mase eritrocitov;
- **vezava na bolj ali manj specifične receptorje:** ^{111}In - oktreoid se veže na receptorje za somatostatin, ki so prisotni na nekaterih tumorjih; **ali antigene:** ^{99m}Tc -anti CEA protitelesa za scintigrafijo tumorjev, ^{111}In - antimiozinska protitelesa za scintigrafijo miokarda.

Večinoma so radioaktivni pripravki namenjeni za intravensko aplikacijo (redkeje tudi za intramuskularno, intraarterijsko, subkutano, intratekalno, intrakavitarno ali peroralno). V bolnikovem telesu se razporedijo glede na razlike v organotropnosti. S pomočjo detektorjev sevanja ugotavljamo in zasledujemo porazdelitev radioaktivnosti v času in prostoru.

2.6. Zaščita pred sevanjem

Osnovni fizikalni faktorji, katerih se poslužujemo pri zaščiti pred ionizirajočim sevanjem in s tem zmanjšujemo obsevalno dozo so:

- čas: s krajšanjem časa izpostavljenosti ionizirajočemu sevanju se manjša prejeta doza;
- razdalja: jakost sevanja pada s kvadratom razdalje;
- zaščita s svincem, v katerem se žarki absorbirajo.

Vsi trije faktorji so enako pomembni in pri načrtovanju postopka je potrebno vse tri primerno uskladiti. Primer: če pri rokovanju z radioaktivnimi pripravki uporabljamo za zaščito debelejšo plast svinca, se skupna masa močno poveča. Rokovanje je otežkočeno in čas rokovanja in s tem izpostavljenosti se na ta način

poveča. Pri rokovanju z viri ionizirajočega sevanja pazimo, da je razdalja do operaterja vedno kar največja. Kjer se le da, uporabljamo posebne ščipalke, s katerimi povečamo razdaljo med operaterjem in virom ionizirajočega sevanja. Pri rokovanju z radioaktivnimi pripravki operater stoji za zaslonom, kombiniranim s svincem in svinčnim steklom. Vsi viri ionizirajočega sevanja morajo biti ves čas (tudi med rokovanjem) shranjeni v posebnih svinčenih kontejnerjih in ščitnikih (izjema je le čas, v katerem merimo radioaktivnost).

Literatura:

1. Sampson CB. Textbook of Radiopharmacy Theory and Practice. Amsterdam: OPA B.V.;1994.
2. Saha GB. Fundamentals of Nuclear Pharmacy. New York: Springer; 1992.
3. RemonJ. Technology and artificial feeding technique. Gent: Fac. Pharmaceutical Sciences, Lab. Galenica; 1992.
4. Cvelbar F, V Fidler, M Praprotnik. Nuklearnomedicinska tehnologija. Medicinski razgledi; Ljubljana; 1992.



**MEDNARODNI
MEJNI PREHOD
VRTOJBA**