

Radiofarmacia – domeniu de perspectivă în practica farmaceutică din România

RADIOPHARMACY – AN AUSPICIOUS FIELD IN ROMANIAN PHARMACEUTICAL PRACTICE

Prof. Dr. Doina Drăgănescu¹, Sorin Pompiliu Aburel², Ion Bogdan Dumitrescu¹

¹Facultatea de Farmacie, Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila”, București

²Radiation Research (NUK), The Hevesy Laboratory, Roskilde, Denmark

Rezumat

Radiofarmacia sau farmacia nucleară sunt termeni echivalenți care descriu activități ce aparțin aceluiași domeniu.

Medicamentele radiofarmaceutice sunt preparate, depozitate sau eliberate după reguli comune cu cele ale farmaciei de spital, având desigur, câteva aspecte specifice, determinate de prezența radioizotopilor în structura chimică a substanțelor folosite, aceasta fiind definitorie pentru toate etapele de utilizare a acestora în domeniul clinic sau în afara lui.

Cuvinte cheie: radiofarmacie, farmacie nucleară, radioizotopi

Abstract

Radiopharmacy or nuclear pharmacy are equivalent terms that describe the activities of the same field. Radiopharmaceutical medicines are prepared, stored and shared according to the rules issued by the hospital pharmacy, having, of course, some specific aspects, determined by the presence of radioisotopes in the chemical structure of the substances used, this being definitive for all stages of their use, both in clinical field or outside.

Key words: radiopharmacy, nuclear pharmacy, radioisotopes

Radiofarmacia este una din cele mai tinere ramuri a științelor farmaceutice. Ea s-a constituit ca un domeniu de graniță a științelor, combinând principii specifice fizicii nucleare cu cele biologice, ambele aplicate în diferitele etape ale studiului și ale utilizării medicamentului. Punctul de plecare al acestei științe îl

constituie proprietățile radionuclizilor care sunt încorporați într-o structură chimică, care este apoi formulată după principii tehnologice adecvate, controlată conform standardelor de calitate corespunzătoare, studiată din punct de vedere al efectelor adverse și interacțiunilor chimice.

Adresa de corespondență:

Prof. Dr. Doina Drăgănescu, Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila”, Str. Dionisie Lupu nr. 37, București

E-mail: doinadraganescu@yahoo.com

Din această cauză, deși acest domeniu poate fi considerat de nișă, sunt implicate echipe cu o educație profesională diversă, formate din fizicieni, radiochimisti, farmaciști, medici, biologi.

Utilizarea substanțelor radiofarmaceutice se face pe două direcții: în scop diagnostic și în scop terapeutic. Aplicațiile pentru diagnosticarea unei afecțiuni au la bază, utilizarea tehnicilor imagistice, prin intermediul cărora este detectată emisia de radiații în afara organismului uman determinată de prezența substanțelor radiofarmaceutice, emisie care are efecte negative minime asupra acestuia.

Utilizarea în scop terapeutic a radiofarmaceuticelor este determinată de capacitatea radiațiilor emise de acestea de a acționa selectiv asupra țesuturilor sau organelor țintă, afectând, la nivelul minim posibil, alte părți ale organismului.

Izotopi utilizați în scop diagnostic	În vitro	^{14}C , ^3H , ^{125}I
	În vivo	SPECT $^{99\text{m}}\text{Mo}$ / $^{99\text{m}}\text{Tc}$, ^{201}Tl , ^{123}I , ^{111}In , ^{67}Ga PET ^{18}F , ^{11}C , ^{15}O , ^{13}N , ^{124}I

Izotopi utilizați în terapie	Intern	Sistemic β^- : ^{131}I , ^{90}Y α : ^{223}Ra , ^{224}Ra Surse ^{92}Ir , ^{137}Cs , ^{182}Ta , ^{125}I , ^{90}Sr
	Extern	Cobaltoterapie ^{60}Co , radiații γ

Reglementarea activității din acest domeniu este dublă, pe de o parte fiind urmărite aspectele ce privesc activitatea de producție, utilizare, depozitare și eliminare a substanțelor radioactive, pe de altă parte trebuind respectate prevederile legislative specifice domeniului medicamentului, care sunt dedicate aceluiași etape menționate anterior.

Radiofarmaceuticele sunt deci, medicamente radioactive, cu două componente: un radionuclid, care emite radiații ionizate în urma dezintegrării lui, și o structură chimică, un ligand, de care este legat radioizotopul, pe care îl transportă la organul țintă sau la țesutul urmărit. Ambele componente sunt necesare, dat fiind că izotopii ca atare nu au o bună capacitate de a se concentra în țesuturi țintă, iar ligandul singur nu poate da informații despre organul în care se distribuie pentru a putea fi diagnosticată starea acestuia și nici nu are efectul de generare de radiații utile în terapie.

Pentru ca o substanță să poate fi inclusă în categoria radiofarmaceuticelor, trebuie să aibă următoarele

caracteristici fundamentale: un timp de înjumătățire potrivit (timpul necesar scăderii radioactivității la jumătate din valoarea inițială); o radiație utilizabilă medical în scop diagnostic (fotoni sau radiație γ) sau terapeutic (particule α sau β), o modalitate simplă de producție și cu disponibilitate mare (prin extracția din deșeuri nucleare sau prin bombardare cu neutroni sau particule ionizate) și aplicarea unor reacții chimice pentru legarea izotopului la structura chimică a ligandului farmaceutic care să prezinte randament bun.

Radionuclizii, de asemenea, pentru a putea fi utilizați în domeniul medical, trebuie să aibă: timp de înjumătățire mic (de ordinul orelor sau al zilelor), o modalitate de producție simplă și să poată fi utilizați imediat, ca radiotrasori. Din punct de vedere al valorii energiei radiațiilor generate de radionuclizi, acestea sunt radiații de joasă energie, când se aplică în tehnicile imagistice de diagnostic (aproximativ 100 KeV), iar pentru terapie se lucrează cu radiații cu valori mari ale energiei (aproximativ 1 MeV).

O categorie aparte o constituie radionuclizii cu emisie pozitronică (radiație β^+). Aceștia au timp de înjumătățire foarte mic și sunt dedicați utilizării în tomografia de emisie pozitronică (PET). Metoda are în această perioadă o dezvoltare rapidă, devenind una din tehnicile imagistice cu cea mai largă aplicație în practica medicală.

Liganzii, pentru a putea fi utilizați ca trasori, au legătură covalentă între izotop și ligand, o specificitate unică, și sunt ușor detectabili. Aceste proprietăți au determinat utilizarea din ce în ce mai largă în biologie și medicină, radioactivitatea lor fiind ușor detectabilă, nefiind afectată de alte proprietăți ale acestora.

Producția medicamentelor radiofarmaceutice are la bază principiile GMP (Good Manufacturing Practice) recomandate și respectate la nivel mondial în toate unitățile care activează în domeniul sintezei și producției de produse farmaceutice. Eliberarea acestor produse se face doar prin intermediul farmaciilor intraspitalicești, neexistând aprobare pentru eliberarea medicamentelor radiofarmaceutice într-un alt tip de farmacie, ci doar în clinici de medicină nucleară sau departamente de radioterapie, în care administrarea se realizează sub supravegherea directă a personalului specializat în acest sens.

Farmacia nucleară este deci, pentru spital, locația din care sunt eliberate medicamentele radiofarmaceutice, după ce dețin toate certificatele de control al calității cerute de reglementările în vigoare. Operațiunile care au loc în farmacie sunt deci împărțite în două linii

distincte: aprovizionarea sau producția de radiofarmaceutice și respectarea standardelor de calitate (materiale, mediu, locații și persoane).

Din punct de vedere al căii de administrare, pentru medicamentele radiofarmaceutice se folosește cel mai adesea calea parenterală, intravenoasă, deoarece asigură timpul optim în care se ajunge la organul țintă sau țesuturi, evitând reacțiile adverse digestive (reflux sau vomă) sau absorbția incompletă din tractul gastro-intestinal. Acest tip de administrare impune obținerea unor produse care să fie sterile și la care să se țină seama și de faptul că sunt materiale radioactive, care trebuie să fie manipulate conform principiilor de radioproducție.

Aplicațiile radioizotopilor sunt diferite și foarte diverse, de la diagnostic la diferite modalități de terapie, toate acestea fiind utile în domeniul medical.

Variatatea aplicațiilor în care pot fi utile medicamentele radiofarmaceutice derivă pe de o parte din timpul de înjumătățire al izotopilor, precum și din proprietățile chimice intrinseci ale speciilor implicate. În aplicațiile *in vitro* (radio immune assay) se utilizează izotopi cu timp de înjumătățire mare și cu acțiune biogenică. Din punct de vedere al utilizării *in vivo*, cel mai potrivit este ^{99m}Tc (cu timp de înjumătățire de 6h), ceea ce face ca acesta să aibă frecvența cea mai mare a utilizării lui în medicina nucleară în scop diagnostic, lucru care este posibil prin realizarea de generatori și kituri de administrare.

O tehnică imagistică modernă este tomografia de emisie pozitronică (PET), care se bazează pe un principiu fizic care permite determinarea cantitativă *in vivo* a concentrației de radioizotop. Dat fiind că timpul de înjumătățire pentru toate speciile care emit pozitroni este foarte mic (^{11}C , ^{13}N , ^{15}O și ^{18}F) de 20, 10, 2 și respectiv 110 minute, această proprietate fizică a lor a dus la necesitatea instalării unui ciclotron în incinta unităților spitalicești.

Structurarea unei farmacii cu specific nuclear presupune câteva aspecte: protecția personalului în contact cu radiațiile, evitarea contaminării spațiului de lucru și a instrumentelor de detectare în timpul activității, asigurarea unei ventilații continue a zonei în care se face dispensarea produselor și depozitarea deșeurilor cu potențial radioactiv. Aceste detalii sunt cuprinse, ca și în cazul activității farmaceutice din farmacia de spital, în proceduri și protocoale operaționale, care au scopul de a asigura corectitudinea maximă a etapelor cu cele mai mici riscuri din punct de vedere al contaminării radioactive.

Aceste etape constau în recepția materialelor radioactive, prepararea radiofarmaceuticelor, controlul de calitate al produselor radiofarmaceutice, depozitarea, eliberarea, depozitarea deșeurilor radioactive și pe a celor cu potențial infecțios. Suplimentar, înainte de a începe orice alte operațiuni, radiofarmacistul are în atribuțiile sale verificarea funcționării echipamentelor dedicate supravegherii condițiilor de lucru din punct de vedere al radiațiilor.

Prepararea radiofarmaceuticelor se face în flux continuu de aer laminar și, bineînțeles, în condiții aseptice. În plus, activitatea se desfășoară în spatele ecranelor de plumb, cu mănuși de protecție. Cele mai multe din radiofarmaceutice, pe baza de technetiu, sunt preparate zilnic pentru a fi administrate în scop diagnostic. Etapele de preparare, constând în eluarea generatorului de molibden, măsurarea activității totale eluatului, precum și testarea prezenței molibdenului, pH-ului, a purității radiochimice prin metode cromatografice. Operațiunea de preparare constă în utilizarea unor kituri care conțin substanțele necesare metodei de diagnostic, cărora li se adaugă soluție de eluat, a cărui activitate trebuie să fie suficientă pentru a fi administrată pacienților programați. Cel mai adesea prepararea se face prin simpla amestecare a substanțelor cu soluția care conține radionuclidul. Înainte de a fi eliberat pentru a fi administrat pacienților, sunt obligatorii câteva teste de control al calității. Acestea constau în controlul sterilității, apirogenității și a purității radiochimice.

Depozitarea preparatelor radiofarmaceutice trebuie să respecte câteva condiții care să prevină degradarea acestora din cauza temperaturii sau luminii. Un aspect particular al preparatelor din farmacia nucleară este prevenirea expunerii la radiații a personalului care manipulează flacoanele / fiolele respective. Din această cauză fiolele și seringile care conțin produse radioactive sunt menținute în containere de plumb sau în spatele unor ecrane plumbate.

Eliberarea produselor radiofarmaceutice se face pe baza unei prescripții medicale sau a unei condici din spital, iar la momentul eliberării fiecărei doze se notează toate datele specifice pacientului, precum și cele care se referă la caracteristicile produsului radiofarmaceutic administrat.

În concluzie, radiofarmacia ca știință se constituie în acest moment ca o unealtă deosebită pentru clinicieni, dându-le posibilitatea obținerii unor diagnostice clare și posibilitatea terapiei pentru afecțiuni variate, iar din punct de vedere al farmacistului este un domeniu complex, în care poate să pună în aplicare cunoștințele sale interdisciplinare.

BIBLIOGRAFIE

1. Handbook of Radiopharmaceuticals. Radiochemistry and Applications, 2003, John Wiley @Sons Ltd., ISBN 0 471 49560 3
2. Physics for Medical Imaging Applications edited by Yves Lemoigne, Alessandra Canner, Ghita Rahal, 2007, Springer , ISBN-10 1-4020-5650-8
3. Physics and Radiobiology of Nuclear Medicine, Gopal B. Saha, 2006, Springer, ISBN-10: 0-387-30754-0
4. Fundamentals of Nuclear Pharmacy, Gopal B. Saha, 2004, Springer, ISBN-10: 0-387-40360-4