



Radiofarmaka

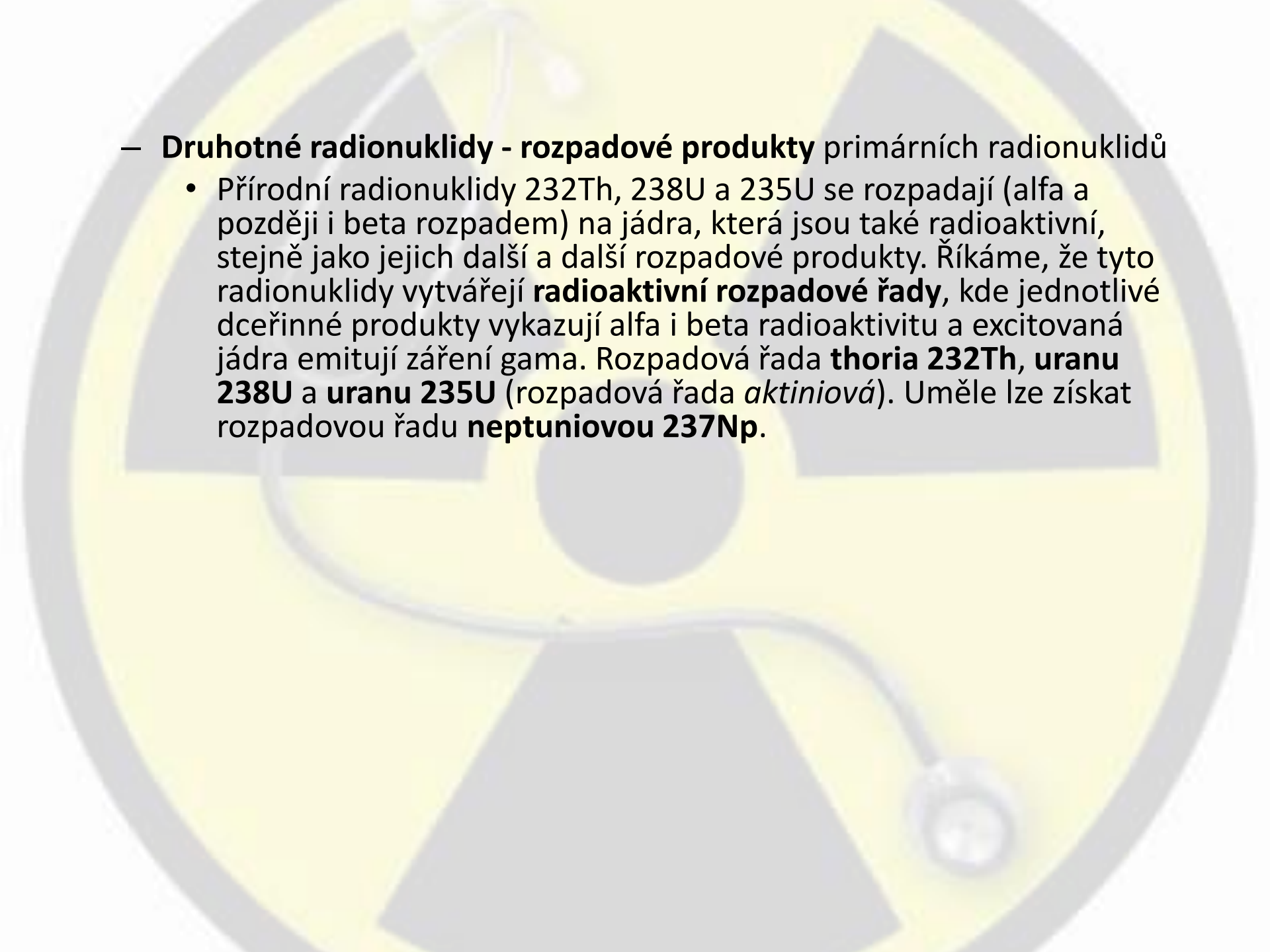
Bělíková H.

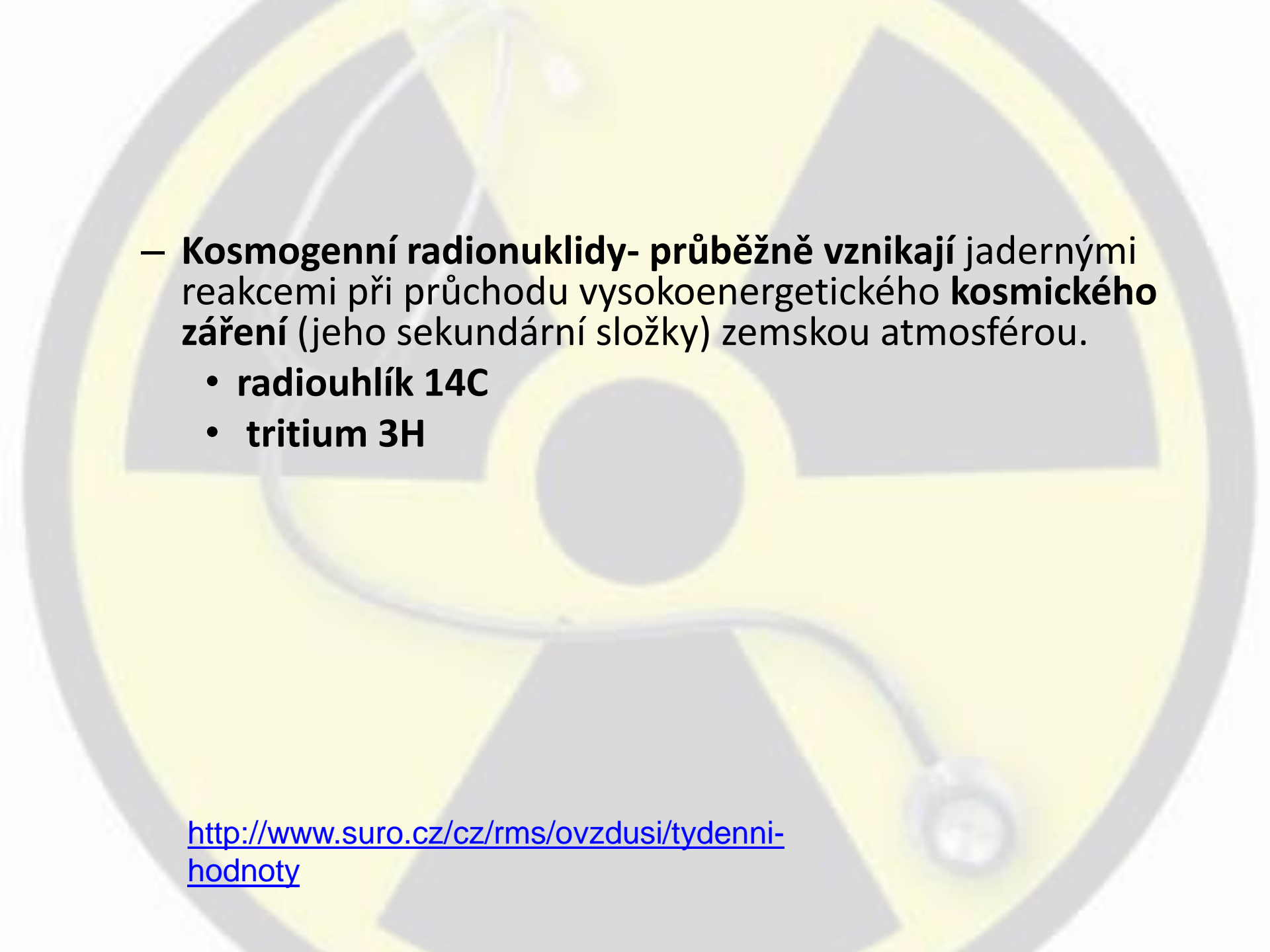
Radionuklidy

- Přírodní
 - **Primární radionuklidy** (původní, fosilní)
 - **Druhotné radionuklidy - rozpadové produkty** primárních radionuklidů
 - **Kosmogenní radionuklidy- průběžně vznikají** jadernými reakcemi
- Umělé
 - Výroba

– Primární radionuklidy (původní, fosilní)

- vznikaly spolu s ostatními (stabilními) jádry při kosmické nukleogenezi **termonukleárními reakcemi v nitrech hvězd**
- Součástí Země se staly již při formování Sluneční soustavy před cca 4-5 miliardami let. Do dnešní doby se ovšem zachovaly pouze ty radionuklidy, které mají velmi **dlouhý poločas rozpadu** - větší než cca 10na8roků.
- **draslík 40K** $T_{1/2} = 1,26 \cdot 10^9$ roků rozbíjí beta-rozpadem na argon ^{40}Ar (89%) a K-záchytem na vápník ^{40}Ca (11%); oba tyto izotopy jsou stabilní, další rozpad již nepokračuje.
- **thorium 232Th** s poločasem $T_{1/2} = 1,39 \cdot 10^{10}$ roků rozbíjí alfa-rozpadem postupně na řadu radionuklidů tzv. thoriové řady
- **uran 238U** $T_{1/2} = 4,51 \cdot 10^9$ roků, **uran 235U** $T_{1/2} = 7,1 \cdot 10^8$ roků Oba tyto izotopy uranu se alfa-rozpadem přeměňují postupně na řadu radionuklidů obou uranových rozpadových řad. Je to těžký (hustota 19g/cm^3) stříbřitý kov, na vzduchu oxidující tmavě šedým povlakem. Používal se k barvení skla. Na přírodní uranové rudě byla H.Becquerelem v r.1896 poprvé objevena radioaktivita. Pro svou vysokou hustotu se ^{238}U ("ochuzený uran") používá i pro některé "nejaderné" aplikace (např. projektily s vysokou průbojností, stínění a pod.). Hlavní využití má však uran v *jaderné technice* jako **štěpný materiál**

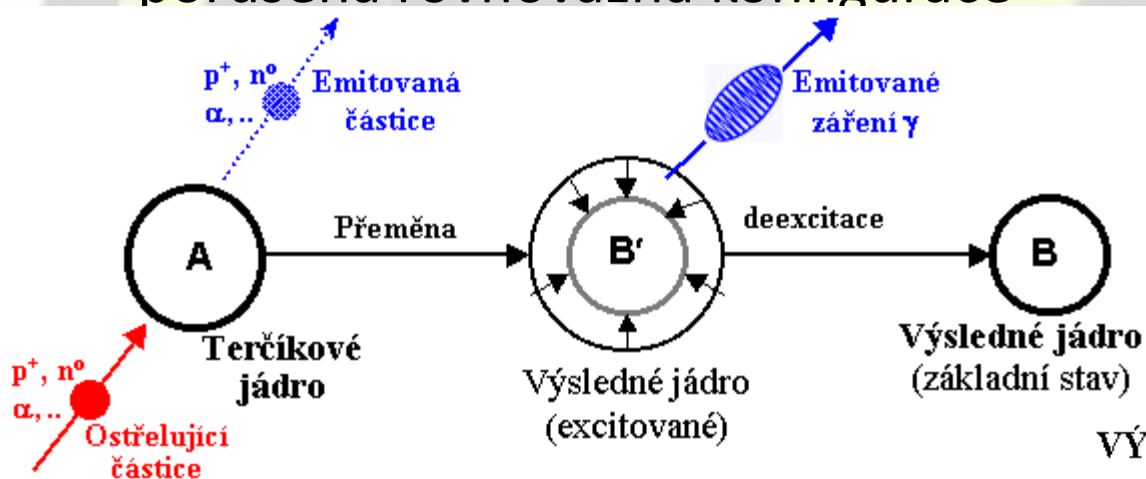
- 
- **Druhotné radionuklidy - rozpadové produkty** primárních radionuklidů
 - Přírodní radionuklidy ^{232}Th , ^{238}U a ^{235}U se rozpadají (alfa a později i beta rozpadem) na jádra, která jsou také radioaktivní, stejně jako jejich další a další rozpadové produkty. Říkáme, že tyto radionuklidy vytvářejí **radioaktivní rozpadové řady**, kde jednotlivé dceřinné produkty vykazují alfa i beta radioaktivitu a excitovaná jádra emitují záření gama. Rozpadová řada **thoria ^{232}Th** , **uranu ^{238}U** a **uranu ^{235}U** (rozpadová řada *aktiniová*). Uměle lze získat rozpadovou řadu **neptuniovou ^{237}Np** .

- 
- **Kosmogenní radionuklidy- průběžně vznikají** jadernými reakcemi při průchodu vysokoenergetického **kosmického záření** (jeho sekundární složky) zemskou atmosférou.
 - **radiouhlík ^{14}C**
 - **tritium ^3H**

<http://www.suro.cz/cz/rms/ovzdusi/tydenni-hodnoty>

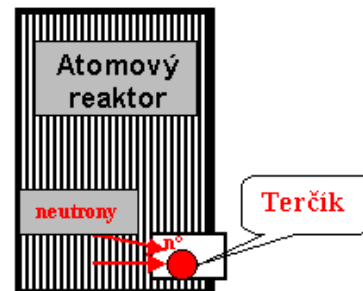
Výroba radionuklidů

- Abychom ze stabilního jádra vyrobili jádro radioaktivní, je nutno **změnit počet protonů či neutronů** tak, aby byla porušena rovnovážná konfigurace



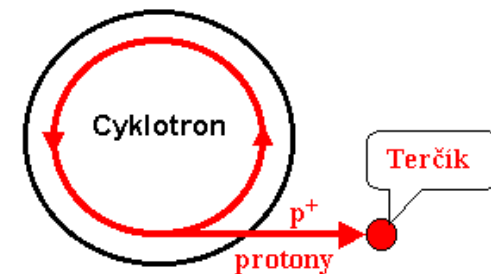
VÝROBA RADIOISOTOPŮ

Radionuklidy β^-



Reakce (n, γ) – záchyt neutronů
– výroba **β^- zářičů** v reaktoru :
 $^{99}\text{Mo} \rightarrow ^{99m}\text{Tc}$, ^{131}I , ^{59}Fe , ^{60}Co ,
 ^{137}Cs , ^{133}Xe ,

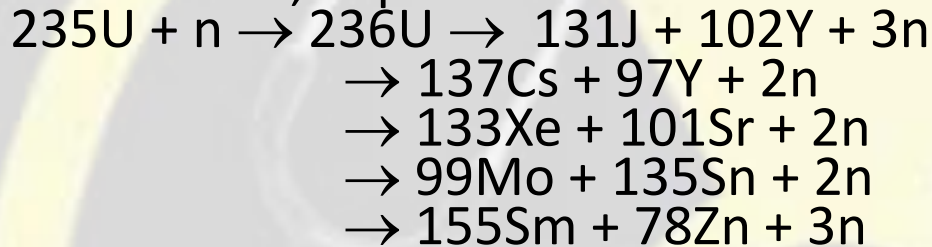
Radionuklidy β^+



Reakce (p, γ) – výroba **β^+ zářičů**
v urychlovači (cyklotronu) :
 ^{201}Tl , ^{67}Ga , ^{111}In , $^{81}\text{Rb} \rightarrow ^{81m}\text{Kr}$, ^{18}F ,
 ^{15}O , ^{11}C

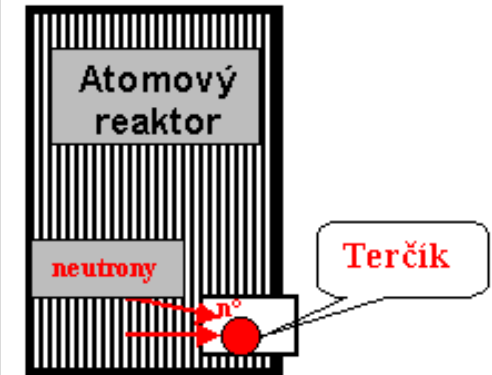
výroba radionuklidů v jaderném reaktoru

- ozařování uranu ^{235}U neutrony vyvolá **štěpení jader uranu** na menší jádra, která jsou radioaktivní, např.:



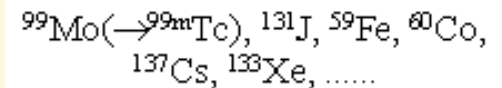
- Z těchto **štěpných produktů** se pak **izolují** potřebné radionuklidy (např. ^{131}I , ^{99}Mo , ^{133}Xe a další) pomocí radiochemických metod. Jelikož těžká jádra uranu mají podstatně větší procentuální zastoupení neutronů než středně těžká jádra vzniklá jejich rozštěpením, mají tyto radionuklidy přebytek neutronů a vykazují radioaktivitu β^- .

Radionuklidy β^-

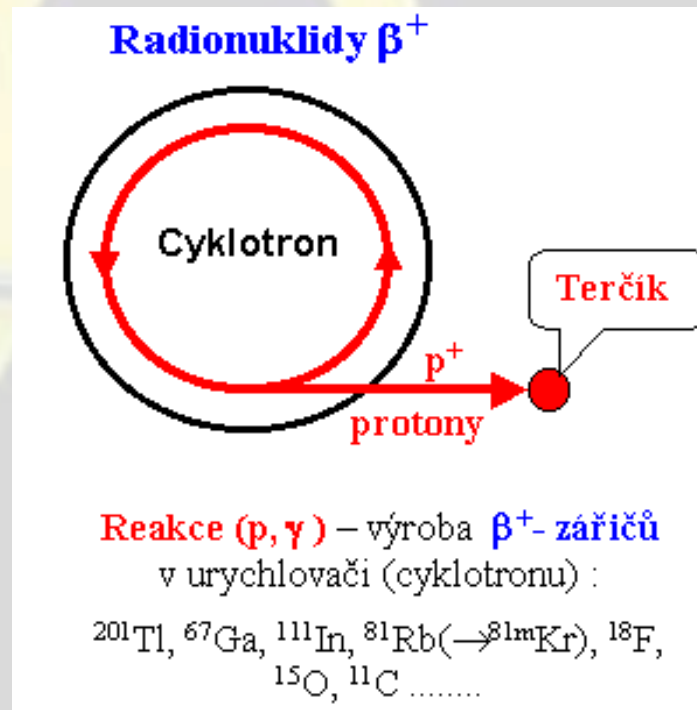


Reakce (n, γ) – záchyt neutronů

– výroba β^- zářičů v reaktoru :



- Pro výrobu **pozitronových** β^+ -radionuklidů je naopak potřeba do jádra dodat **protony**. K tomu, aby proton p^+ vstoupil do jádra, musí být **urychlen na vysokou energii** řádově stovky keV až několika MeV, aby svou kinetickou energií překonal odpudivou elektrickou Coulombovskou sílu kladně nabitého jádra.



Charakteristika radionuklidů

- Poločas rozpadu
- Druh emitovaného záření
- Energie emitovaného záření

Poločas rozpadu

- Diagnostika
 - od desítek sekund po stovky dnů. Optimální jsou radionuklidy jejichž poločas je řádově roven celkové době vyšetření.
- Terapie
 - dny až desítky dnů

Druh emitovaného záření

- Diagnostika
- gamma

- Terapie
- beta; přidružené gamma=
zbytečné ozáření zdravé
tkáně

energie emitovaného záření

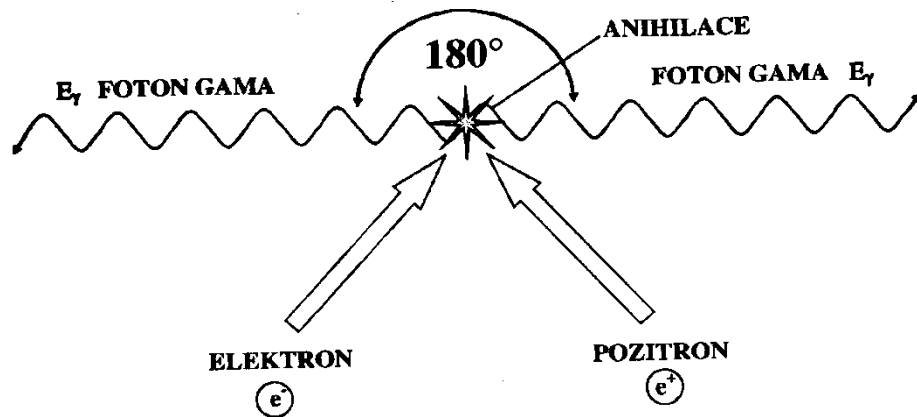
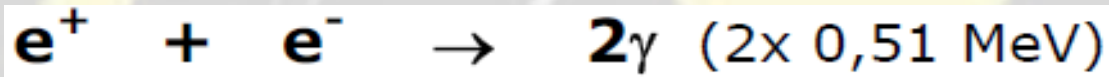
- Diagnostika
30keV- stovky keV
(absorpce ve tkáni (nízká E), průnik kolimátorem (vysoká E) X snížená kvalita vyšetření)
- Terapie
- beta záření, nejsou kladena omezení

Zdroje pro diagnostiku

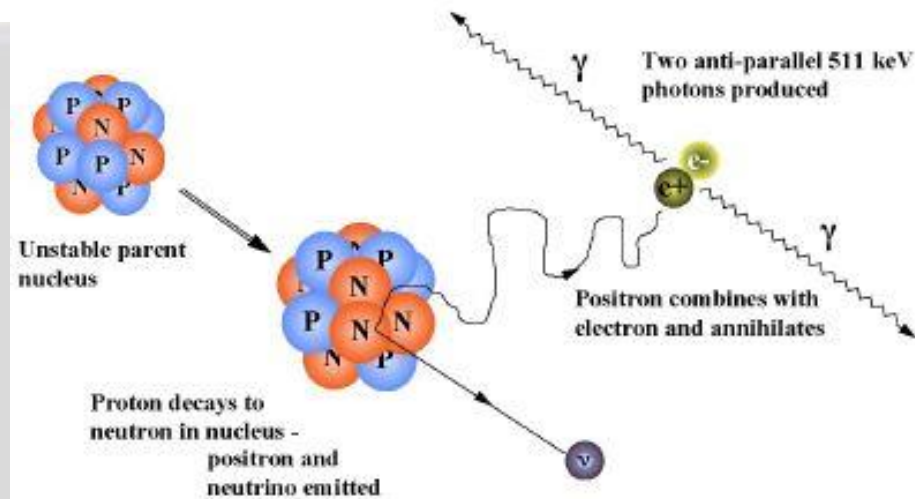
- ^{99m}Tc
- ^{111}In
- ^{123}I
- ^{131}I
- ^{67}Ga
- ^{51}Cr
- ^{81m}Kr
- ^{201}Tl

Zdroje pro PET

- Beta+ zářiče (e+ pozitrony)



- Fluor ¹⁸F
- Kyslík ¹⁵O
- Dusík ¹³N
- Uhlík ¹¹C
- Galium ⁶⁸Ga



Zdroje pro PET

radionuklid	Poločas (min)	E _b +max (keV)	Dolet v tkáni (mm)	forma
Fluor ¹⁸ F	110	633	0,9	
Kyslík ¹⁵ O	2	1732	3,5	Kyslík, voda, CO ₂
Dusík ¹³ N	10	1198	2,3	amoniak
Uhlík ¹¹ C	20,5	960	1,7	glukóza
Galium ⁶⁸ Ga	68	1900	4	citrát

Radionuklidy používané pro terapii

- znát **biologické** (biochemické, farmakokinetické) **vlastnosti** nádorové tkáně, aplikujeme vhodné **radiofarmakum**
- Lokalizaci nádorového ložiska v podstatě znát nemusíme, radiofarmakum se může vychytat i v ložiscích o nichž zatím nevíme (např. mikrometastázy).
- Záření **gama** (malý terapeutický účinek, nežádoucí ozáření jiných orgánů). U smíšených zářičů beta-gama -**scintigrafické zobrazení, monitorování průběhu terapie**
- K radiační zátěži dalších tkání- vychytávání RF při metabolickém zpracování a clearanci (krevními a močovými cestami).
- "**co nejvíce beta, co nejméně gama**"
 - požadavek přesně **opačný** než na radionuklidy pro diagnostiku (scintigrafii), kde hlavní složkou musí být záření gama a záření beta by mělo být zastoupeno co nejméně, nebo vůbec (jak je tomu ideálně u ^{99m}Tc)

- smíšenými terapeutickými radionuklidy
131I [γ 364keV(81%)],
153Sm [γ 70keV(5%) a 103 keV(28%)],
186Re [γ 137keV(9%)],
177Lu [γ 113keV(3%) a 208keV(6%)],
166Ho [γ 48-58keV(9%) a 81keV(6%)],
223Ra [řada linií γ 0,15-1 MeV].



Zdroje pro terapii

- ^{131}I
- ^{90}Y
- ^{223}Ra
- ^{192}Ir
- ^{32}P
- ^{89}Sr
- ^{153}Sm

Radiofarmaka

- Radiofarmakum- jakýkoliv léčivý přípravek, který obsahuje jeden nebo více radionuklidů
- Parenterální, perorální, inhalační
- Ideální radionuklid:
 - snadno dostupný
 - levný
 - s dostatečnou měrnou aktivitou
 - s optimální energií a typem záření
 - s dostatečně krátkým i dlouhým poločasem rozpadu
 - dobře se navazující na farmaka, afinita orgánu
 - s inertním chováním v organismu

Radifarmaka - požadavky

Obecné: sterilita, apyrogenita, toxicita

Specifické:

- Radionuklidová čistota – kontrola scintilačním spektrometrem
- Radiochemická čistota – kontrola tenkovrstvou chromatografií
- Měření aktivity – ionizační komora
- Správné vedení dokumentace – průvodní list radiofarmaka

- Nejvíce splňuje ^{99m}Tc
 - poločas 6,03 hodin
 - gama záření s energií 140 keV
 - výroba v generátoru přímo na pracovišti
- Výroba – jaderné reaktory, urychlovače, radionuklidové generátory – ^{99}Mo - ^{99m}Tc , ^{81}Rb – ^{81m}Kr
- Navázání radionuklidu na nosič – farmakum – výběr dle požadovaného vyšetření
- Sterilní, apyrogenní
- Kity – připravené farmakum, na oddělení NM se provede jen jeho navázání s radionuklidem. Expirační doba kitů řádově 1-2 měsíce, expirační doba zhotovených radiofarmak minuty až hodiny
- Dodání hotového radiofarmaka výrobcem – u radionuklidů s delším poločasem – ^{131}I

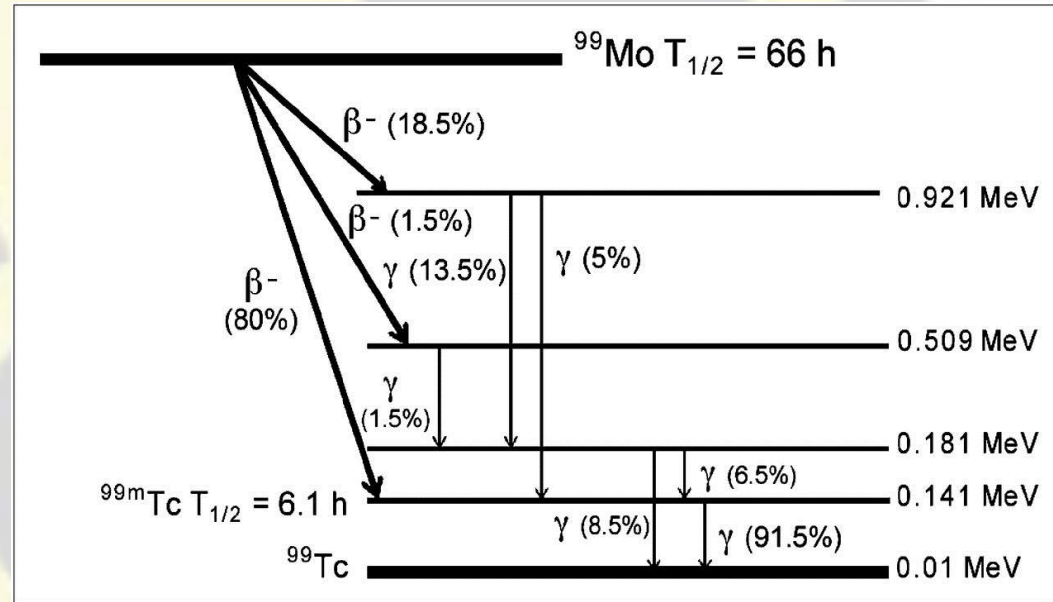
- Zářiče alfa – vysoká energie, krátký dolet v tkáni – pro terapii - ^{226}Ra
- Zářiče beta⁻ - rovněž terapie - ^{90}Y , smíšený zářič s gama – ^{131}I
- Zářiče beta⁺ - pozitronové zářiče pro PET - ^{18}F
- Zářiče gama – pro diagnostiku - $^{99\text{m}}\text{Tc}$
- Charakteristické záření X – diagnostika – ^{201}Tl

Fyzikální poločas, biologický poločas, efektivní poločas

Technetium ^{99m}Tc

$T_{1/2} = 6\text{ h}$,
Izomerní přechod
Energie: 140keV (90%)

Výroba:
 $^{99}\text{Mo} (n, \gamma) - ^{99m}\text{Tc}$
(^{99}Mo ($T_{1/2} = 66\text{ hod.}$) v generátoru)



Pro nukleární medicínu je vůbec nejdůležitějším radionuklidem ^{99m}Tc výhody:

1. Čistý gama-zářič s krátkým poločasem rozpadu 6 hod. umožňuje, bez rizika významně zvýšené radiační zátěže, aplikovat pacientům značně **vysokou aktivitu** ^{99m}Tc (řádu stovek MBq až jednotek GBq) potřebnou pro získání kvalitních obrazů u SPECT či dynamické scintigrafie.

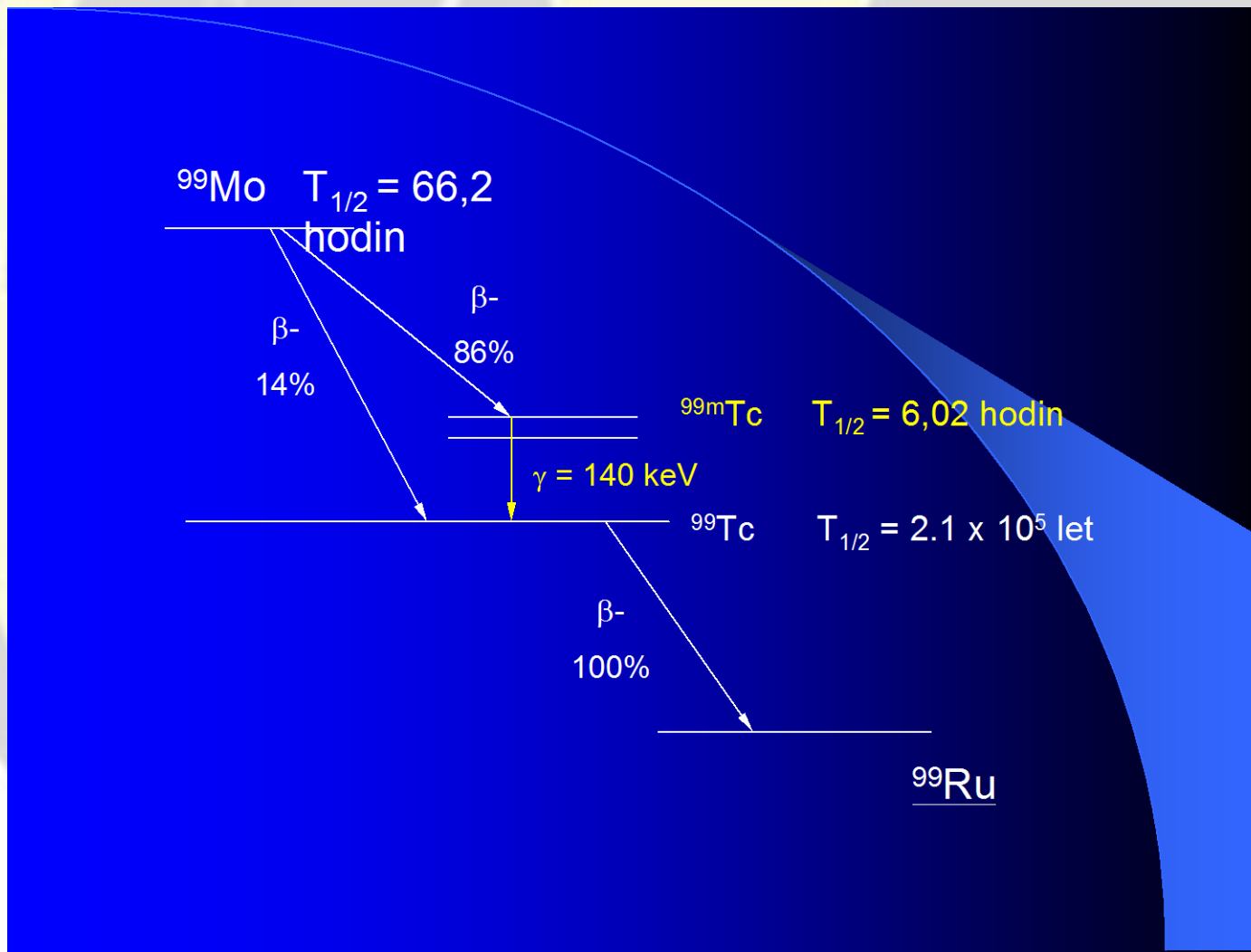
2. Záření γ o energii 140 keV lze velmi **dobře kolimovat** a **účinně detekovat** v tenkém velkoplošném scintilačním krystalu kamery, což poskytuje obrazy s relativně dobrým rozlišením a citlivostí.

3. ^{99m}Tc

- se snadno získává elucí z **Mo-Tc-generátoru** v chemické formě aniontu technecistanu $^{99m}\text{TcO}^{4-}$,
- se relativně snadno váže na řadu biologicky důležitých látek (po předchozí redukci technecistanu většinou cínatými ionty).
- Je schopno vytvářet cheláty s funkčními skupinami různých organických látek a poskytovat tak celou řadu radioaktivních preparátů lišících se svou kinetikou v organismu a vychytáváním v jednotlivých orgánech.

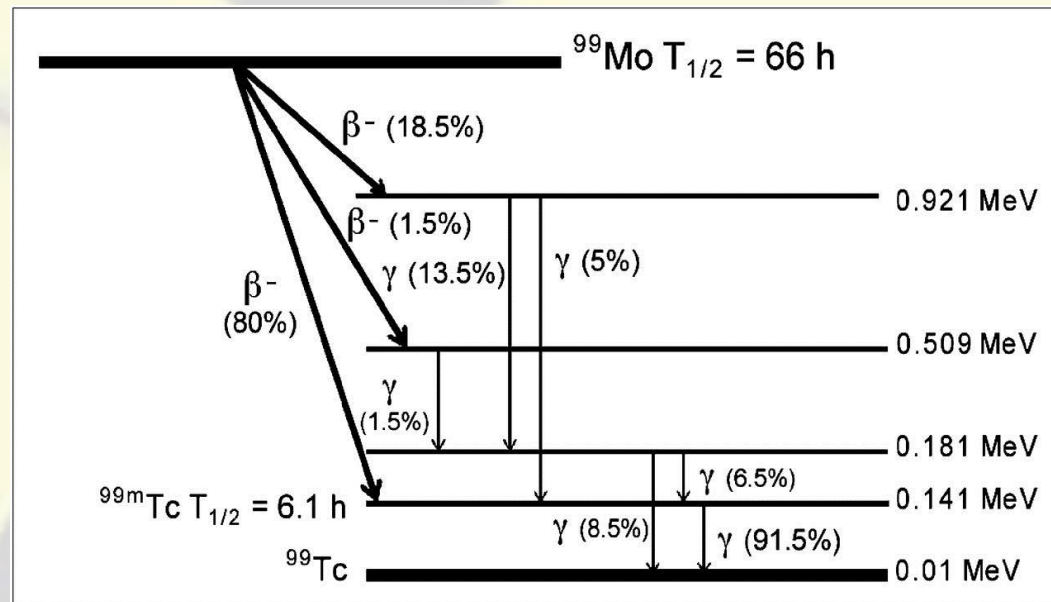
Molybden-techneciový generátor

Princip přeměny



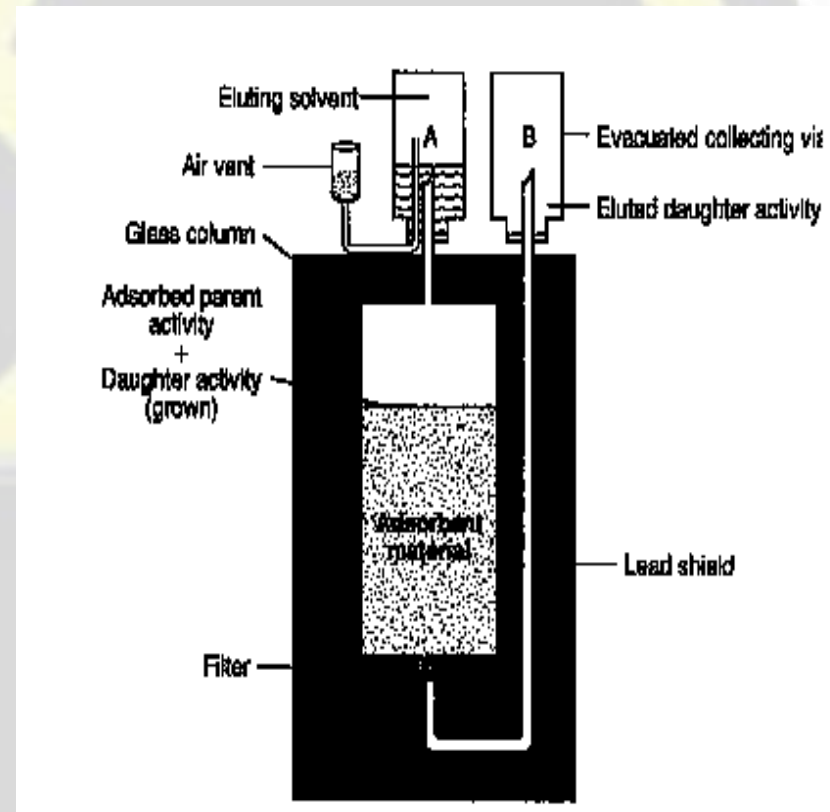
Radionuklidový Generátor

- Některé radionuklidy se přeměňují na dceřinná jádra, která nejsou stabilní, ale jsou opět radioaktivní - **sekundární radioisotopy**.
- Obzvláštní důležitost má tato metoda u **krátkodobých radionuklidů**, které vznikají jako dceřinná jádra radionuklidů s podstatně delším poločasem rozpadu. Příslušný mateřský radioisotop, připravený ozářením na urychlovači nebo reaktoru, lze bez obtíží dopravit do vzdálené laboratoře, kde z něj lze průběžně **separovat** dceřinný krátkodobý radionuklid, který je tak k dispozici po značně delší dobu (danou poločasem rozpadu mateřského radionuklidu)

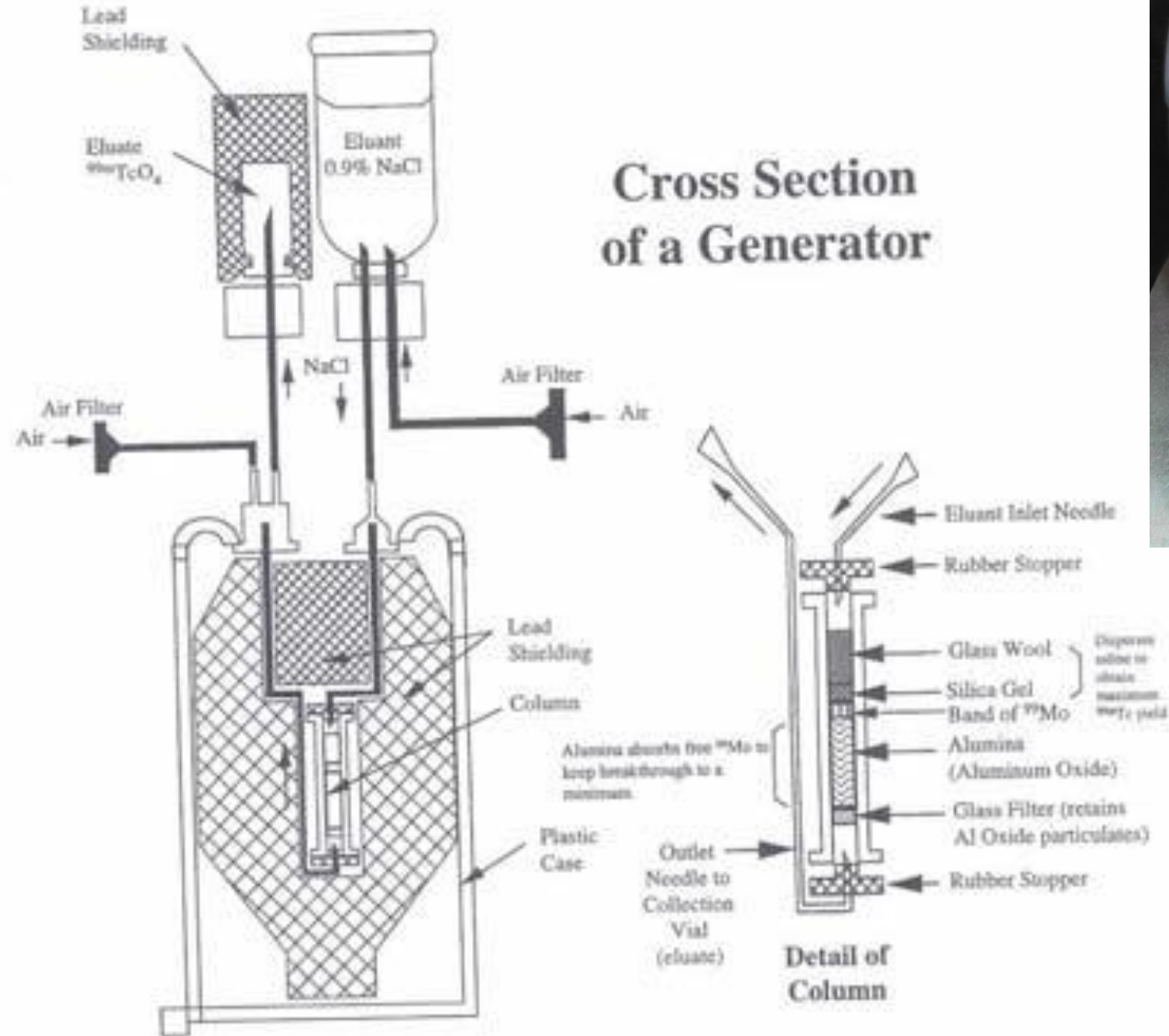


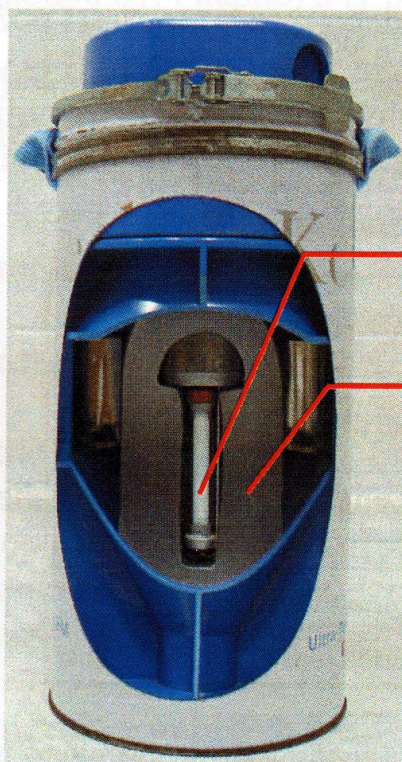
Princip generátoru

Skleněný váleček s malou "chromatografickou" kolonkou- na vhodném sorbentu v nerozpustné chemické formě oxidu nanesen dlouhodobější mateřský izotop (^{99}Mo). Radioaktivní přeměnou z něj vzniká krátkodobý radionuklid technecium ($^{99\text{m}}\text{Tc}$)- se uvolní z nerozpustné vazby a propláchnutím vodou, resp. Fyz. roztokem – tzv. elucí – se z kolonky vymývá roztok technecistanu sodného. Plynulá přeměna mateřského ^{99}Mo vede po eluci opět k nahromadění $^{99\text{m}}\text{Tc}$ v generátoru= eluci lze opakovat.



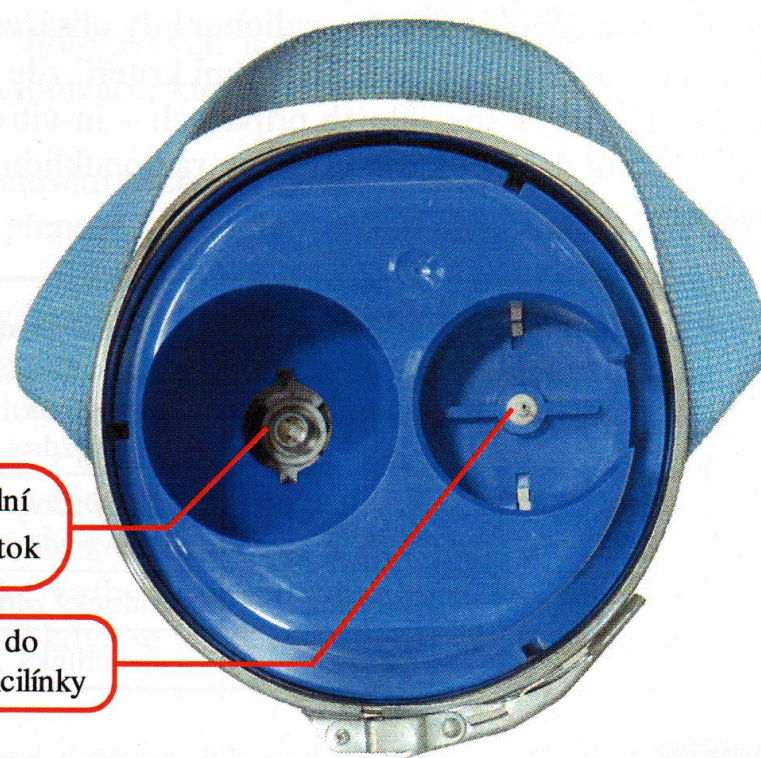
Radionuklidový generátor





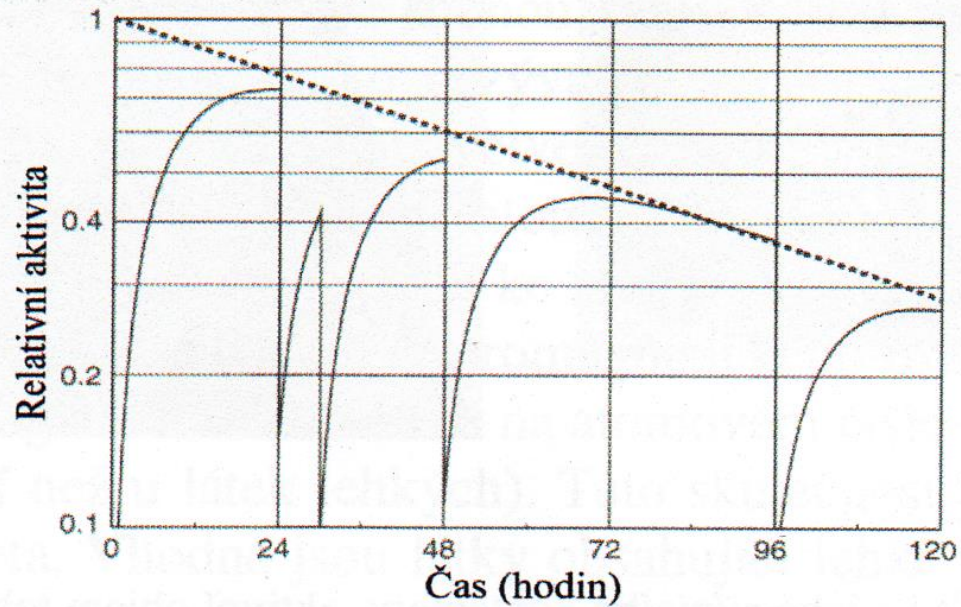
adsorbovaný ^{99}Mo
přeměňující se na $^{99\text{m}}\text{Tc}$

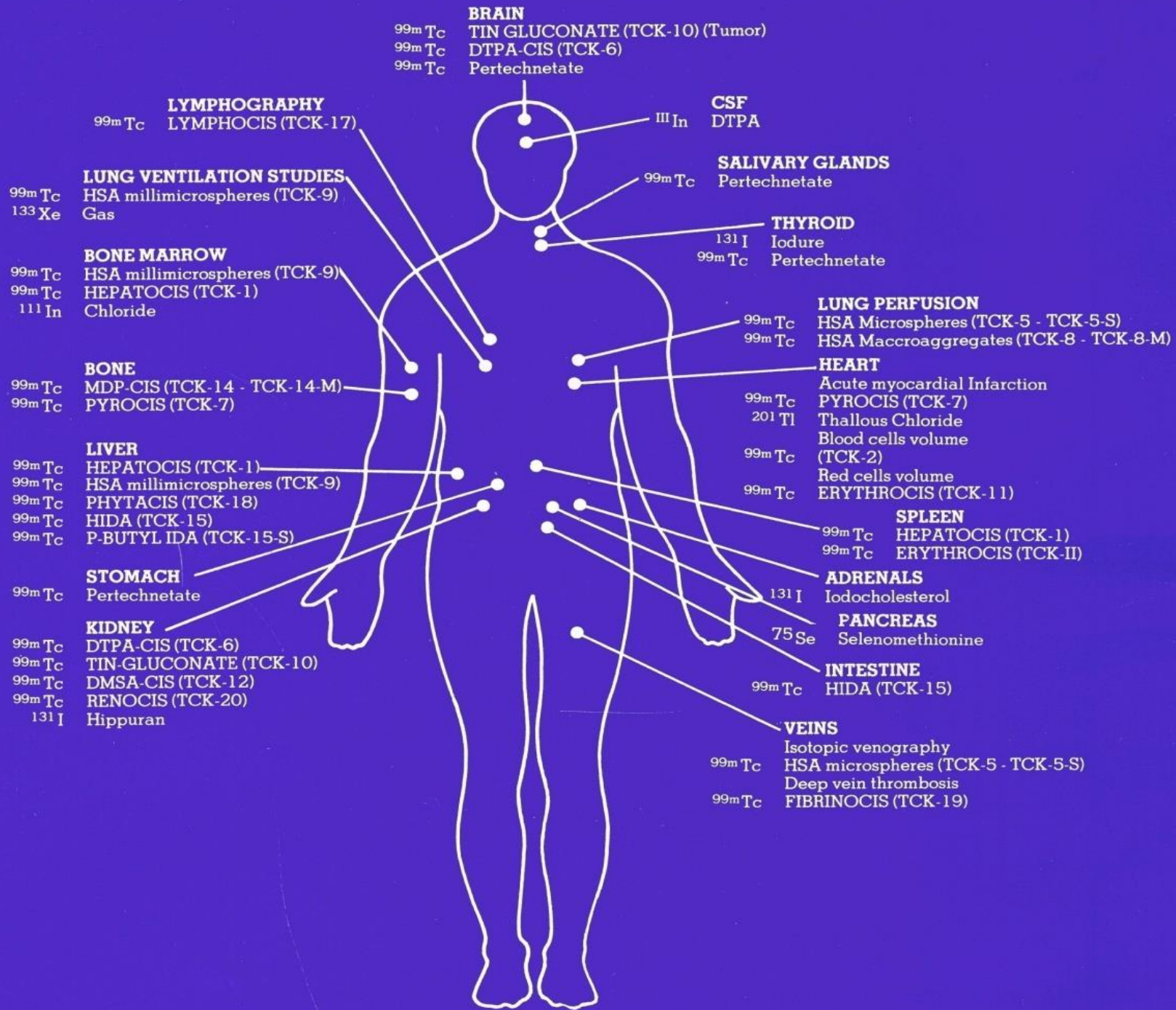
olověné stínění



vstup pro sterilní
fyziologický roztok

výstup $^{99\text{m}}\text{Tc}$ do
evakuované penicilínky





Nejčastěji používané radionuklidy:

- Diagnostika: ^{99m}Tc , ^{123}I , ^{111}In , ^{131}I , ^{51}Cr , ^{57}Co , ^{67}Ga , ^{201}Tl ,
- Terapie: ^{90}Y , ^{32}P , ^{153}Sm

- Příklady radiofarmak:
 - ^{99m}Tc -MAG3, ^{99m}Tc -HIDA, ^{99m}Tc -HMPAO
 - ^{99m}Tc -MAA, ^{201}Tl -Cl, ^{67}Ga -citrát, ^{111}In -octreotid, ^{51}Cr -erythrocyty

The image features a large, semi-transparent yellow radiation warning symbol (a trefoil) centered on a white background. A silver stethoscope is overlaid on the symbol, with its chest piece in the lower right and its earpieces in the upper left. The text "Děkuji za pozornost" is written in a purple, italicized font across the center of the radiation symbol.

Děkuji za pozornost



Literatura:

- Obrazová informace FN Brno
- V. Ullmann – www.astronuklfyzika.cz
- Nukleární medicína - Karel Kupka a kol.