



**MO**  
**U** Masarykův  
onkologický  
ústav

# RADIOFARMAKA

**Ing. et Ing. Jan Adam, Ph.D.**

**MOÚ / ÚJV Řež, a.s.**

 **Skupina ÚJV**  
LIDÉ | INOVACE | TECHNOLOGIE

# Svět radiofarmak

2



# CO JSOU TO RADIOFARMAKA

- **Radiofarmakum:** radioaktivní léčivo používané oborem nukleární medicíny při diagnostice a terapii lidských onemocnění. (Principem diagnostických metod je detekce ionizujícího záření vznikajícího při radioaktivní přeměně radionuklidů pomocí speciálních detekčních zařízení. Detekce je charakterizována prostorem, časem a radioaktivitou zdroje záření. Principem terapeutických metod nukleární medicíny je cílené lokální ozáření patologické tkáně v daném jejím objemu.)

## ▪ Historie

- 1923 – George de Hevesy – princip tracerů
- 1934 – umělá radioaktivita (F. Joliot & I. Joliot-Curie)
- 1946 – terapeutické využití  $^{131}\text{I}$  (rakovina štítné žlázy)
- 50. léta – vývoj emisní tomografie
- 60. léta – generátorové  $^{99\text{m}}\text{Tc}$
- 70. léta až současnost – zdokonalování vizualizačních metod





# RADIOFARMACIE A NUKLEÁRNÍ MEDICÍNA

**Nukleární medicína** je lékařský obor, který se zabývá diagnostikou a léčbou pomocí otevřených radioaktivních zářičů, které se ve formě radiofarmak (farmak značených radionuklidy) aplikují do vnitřního prostředí organismu. Je jedním z klinických oborů, které zprostředkují využití poznatků molekulární biologie a genetiky v klinické praxi. Diagnostické využití spočívá v kvantitativním, mimořádně citlivém zobrazení funkčních dějů na buněčné a molekulární úrovni. Léčebné aplikace využívají možnosti lokálního účinku radionuklidů emitujících záření, které působí na velmi krátkou vzdálenost. Nukleární medicína je multidisciplinární obor, ve kterém lékaři vedle středního zdravotnického personálu spolupracují s fyziky, techniky, farmaceuty, chemiky, molekulárními biology a genetiky, matematiky a počítačovými odborníky.

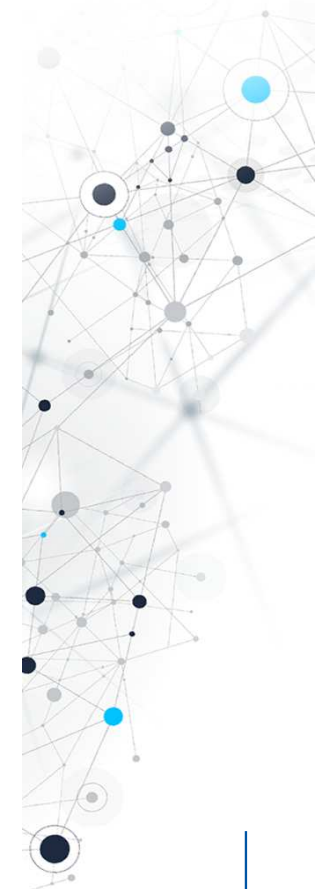
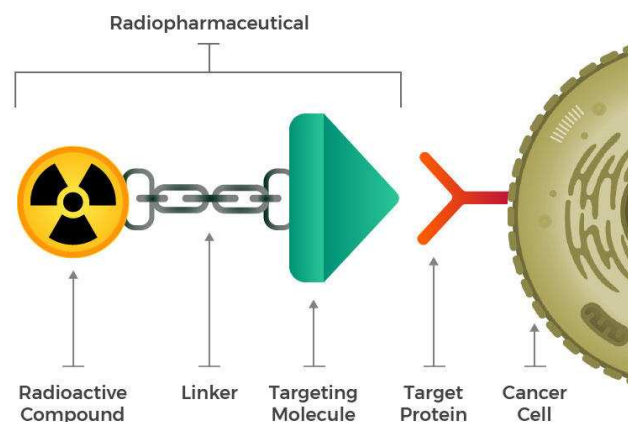
**Radiofarmacie je podpůrnou součástí nukleární medicíny - odvětví farmacie zabývající se přípravou radiofarmak a zacházením s nimi.**

# DĚLENÍ RADIOFARMAK

## Radiofarmakum

radionuklid + neaktivní nosná složka, která zpravidla zodpovídá farmakokinetické chování – transport na žádané místo, zadržování, metabolizace, vylučování

- Dle značení a způsobu výroby
  - Značená dlouhodobými nuklidy – produkce v reaktorech
  - Značená středně-krátkodobými nuklidy – produkce v generátoru
  - Značená krátkodobými nuklidy – produkce na cyklotronech
  
- Dle využití
  - Terapeutické účely – cílené lokální ozáření patologické tkáně - přibližně 5% radiofarmak
  - Diagnostické účely – radioaktivní značení za účelem vizualizace distribuce léčiva. Využití v pozitronové emisní tomografii (PET) či jednofotonové emisní CT (SPECT) - přibližně 95% radiofarmak



# A GUIDE TO DIFFERENT TYPES OF RADIATION

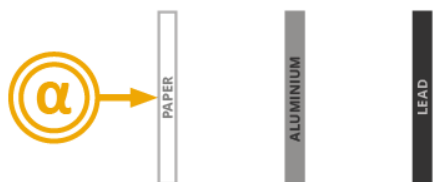
Ionising radiation commonly comes in three different forms: alpha, beta, and gamma radiation. Each of these has a differing composition, and they also differ in their penetration, ionisation ability, and uses. This graphic summarises each type in turn.

## $\alpha$ ALPHA

2 protons & 2 neutrons

IONISATION ABILITY:

HOW PENETRATING?



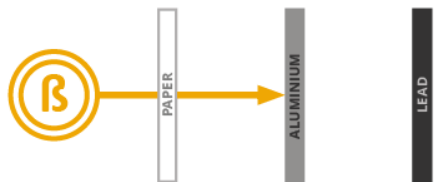
Many smoke detectors contain americium-241, which releases alpha radiation and helps detect smoke. Alpha radiation-emitting elements have also been used to power some heart pacemakers and some space probes, including the Mars Curiosity Rover.

## $\beta$ BETA

High energy electron

IONISATION ABILITY:

HOW PENETRATING?



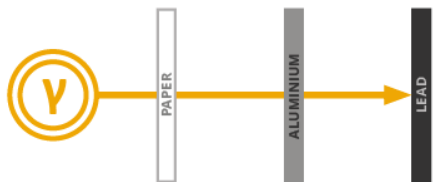
Beta-radiation emitters can be used as tracers in medicine to image inside the body, and have also been used in cancer treatment. In industry, they have been used to find leaks in underground pipes, and to gauge the thickness of materials during manufacture.

## $\gamma$ GAMMA

High energy EM radiation

IONISATION ABILITY:

HOW PENETRATING?



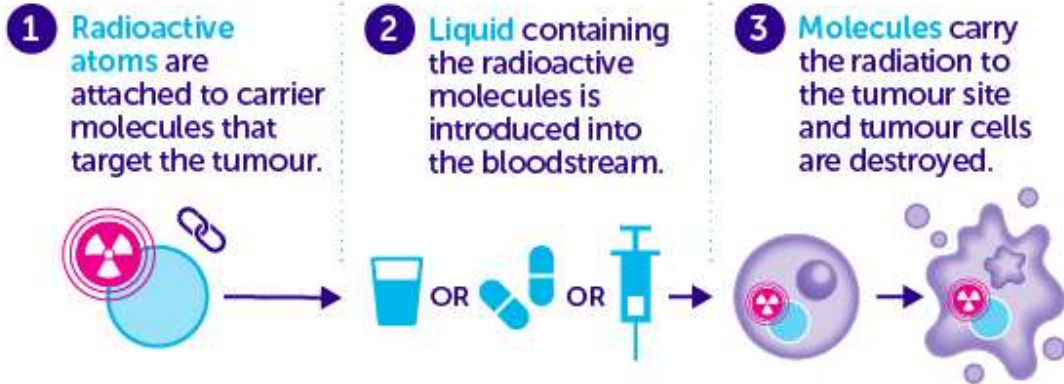
Gamma radiation is used to help sterilise medical equipment, and can also help sterilise packaged foods. Gamma ray detection is used by a number of telescopes to produce images. They have also been used in cancer treatment to help kill cancer cells.



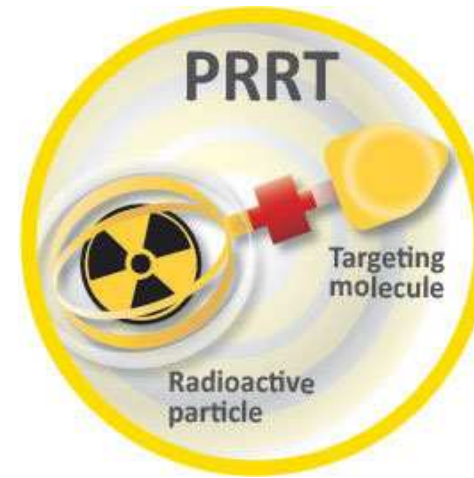
© COMPOUND INTEREST 2015 - [WWW.COMPOUNDCHEM.COM](http://WWW.COMPOUNDCHEM.COM) | Twitter: @compoundchem | Facebook: [www.facebook.com/compoundchem](http://www.facebook.com/compoundchem)  
This graphic is shared under a Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivatives International 4.0 licence.



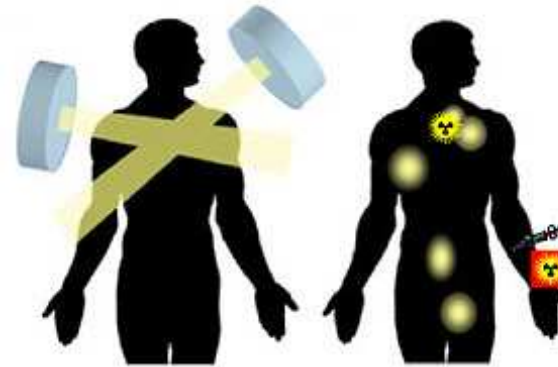
# HOW RADIOACTIVE LIQUID THERAPY TARGETS CANCER CELLS



LET'S BEAT CANCER SOONER  
cruk.org



External Beam      Targeted Radionuclide



Requires knowledge of tumor location

Requires knowledge of tumor biology





# RADIOFARMAKA DLE ZPŮSOBU VÝROBY

## ▪ „Reaktorová“ RF:

- dlouhodobé nuklidy, ozáření neutrony na dostupném reaktoru či separace ze štěpných produktů, příprava lékové formy probíhá většinou přímo v závodě a distribuována. Často beta+gama zářiče, terapeutické či paliativní využití. **příklad:**  $^{153}\text{Sm}$ ,  $^{131}\text{I}$ ,  $^{89}\text{Sr}$

## ▪ Generátorová RF:

- mateřský radionuklid (zpravidla reaktorový) s delším  $t_{1/2}$  umístěný v generátoru se postupně přeměňuje na dceřinný s kratším poločasem, který je eluován na místě použití generátoru. **Výhoda:** lze operovat s nuklidy s kratšími poločasy i dále od místa výroby generátoru. Často využívány pro diagnostiku - vizualizaci

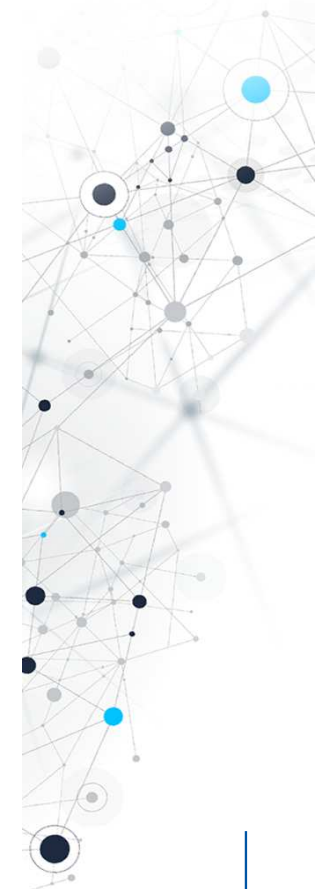
**Příklady:**  $^{99}\text{Mo} \Rightarrow ^{99\text{m}}\text{Tc}$  (SPECT),  $^{82}\text{Sr} \Rightarrow ^{82}\text{Rb}$  a  $^{68}\text{Ge} \Rightarrow ^{68}\text{Ga}$  (PET)

S těmito RF se často pojí výroba „kitů“ – lyofilizovaných práškových přípravků obsahujících neaktivní složku RF zodpovědnou za biodistribuci + pomocné látky – přidáním roztoku aktivního radionuklidu vzniká samotné radiofarmakum. Kity jsou distribuovány odběratelům, léková forma připravována na místě.

## ▪ Cyklotronová RF

- radiofarmaka značená krátkožijícími nuklidy využívaná – nutná příprava na urychlovači-cyklotronu, následována automatizovanou syntézou a přípravou lékové formy. Výroba možná jen ve specializovaných centrech, zpravidla blízce navázaných na nemocnice disponující vizualizačním zařízením. Využití v pozitronové emisní tomografii (PET).

**Příklady nuklidů:**  $^{18}\text{F}$ ,  $^{11}\text{C}$ ,  $^{13}\text{N}$ ,  $^{15}\text{O}$







# RADIOFARMAKA

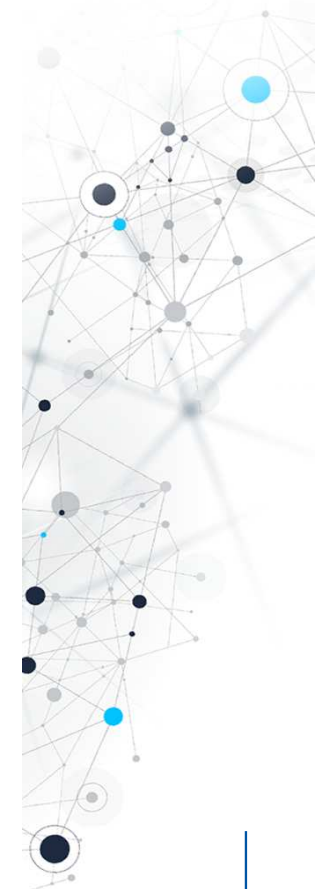
## ☐ Terapeutická radiofarmaka

– Nosná sloučenina zajišťuje transport na žádané místo, radionuklid ozáření nežádoucí tkáň. Používány pro ničení rakovinné tkáň (aplikace  $^{131}\text{I}$  na rakovinu štítné žlázy již 1946), či pro paliativní účely (zmírnění bolesti – zejména  $^{89}\text{Sr}$  a  $^{153}\text{Sm}$  pro pacienty s kostními metastázami)

## ☐ Diagnostická radiofarmaka

– *In vivo* neinvazivní monitorování biologických jevů, dějů, vlastností pomocí radiově značených radiofarmak s odpovídajícími vlastnostmi. Využívána pro scintigrafické a tomografické aplikace

- Scintigrafie – 2D (planární) imaging
- Single-photon emission tomography (SPECT) – 3D gamma-spektroskopie založená na přímé detekci fotonů vyzářených radionuklidem. Využívá ponejvíce generátorových RF. ( $^{99\text{m}}\text{Tc-MDP}$ )
- Pozitronová emisní tomografie (PET) – 3D spektroskopie využívající beta-minus zářičů a principu detekce simultánně vyzářených fotonů při anihilaci pozitronu s elektronem.





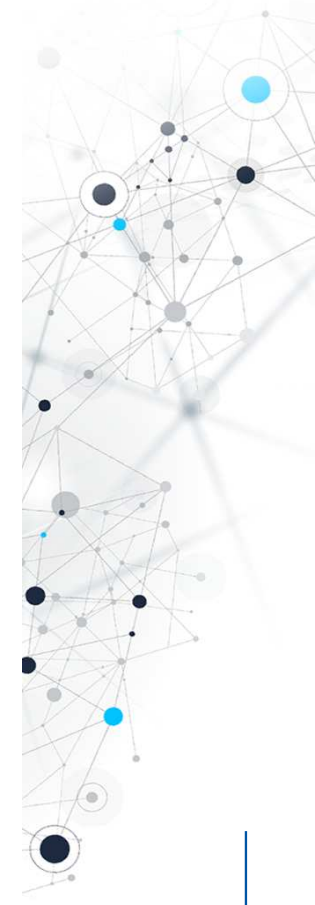
# NUKLEÁRNÍ MEDICÍNA VE SVĚTĚ

- 35 milionů vyšetření ročně
- 2. nejčastější vyšetřovací modalita (1. je CT)
  - USA 20 mil. vyšetření
  - Evropa 9 mil. vyšetření
  - Japonsko 3 mil. vyšetření
  - Zbytek 3 mil. vyšetření
- 28 milionů s využitím  $^{99m}\text{Tc}$  značených RF  
zdrojem  $^{99m}\text{Tc}$  je Mo-Tc generátor, životnost 7-14 dnů

$^{99m}\text{Tc}$  – primární radionuklid nukleární medicíny

- Vyšetření PET - 2 milióny s FDG

FDG - primární radiofarmakum pro PET



# Zobrazovací metody nukleární medicíny



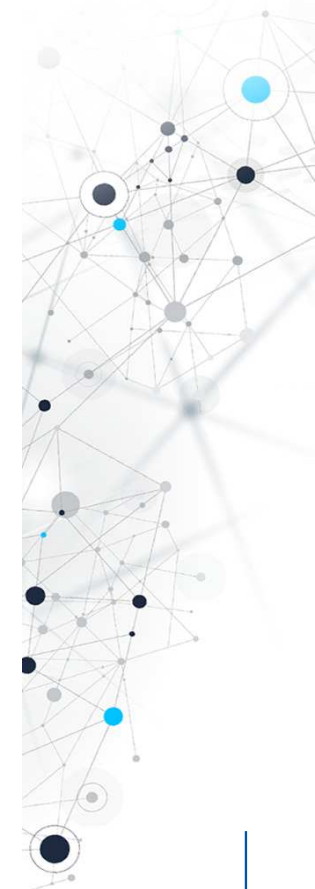


# ZOBRAZOVACÍ METODY

**Nukleární medicína** je lékařský obor, který se zabývá diagnostikou a léčbou pomocí otevřených radioaktivních zářičů, které se ve formě radiofarmak (farmak značených radionuklidy) aplikují do vnitřního prostředí organismu. Je jedním z klinických oborů, které zprostředkují využití poznatků molekulární biologie a genetiky v klinické praxi.

**Diagnostické využití spočívá v kvantitativním, mimořádně citlivém zobrazení funkčních dějů na buněčné a molekulární úrovni.** Léčebné aplikace využívají možnosti lokálního účinku radionuklidů emitujících záření, které působí na velmi krátkou vzdálenost. Nukleární medicína je multidisciplinární obor, ve kterém lékaři vedle středního zdravotnického personálu spolupracují s fyziky, techniky, farmaceuty, chemiky, molekulárními biology a genetiky, matematiky a počítačovými odborníky.

**Radiofarmacie** je podpůrnou součástí nukleární medicíny - odvětví farmacie zabývající se přípravou radiofarmak a zacházením s nimi.





# RADIOFARMAKA

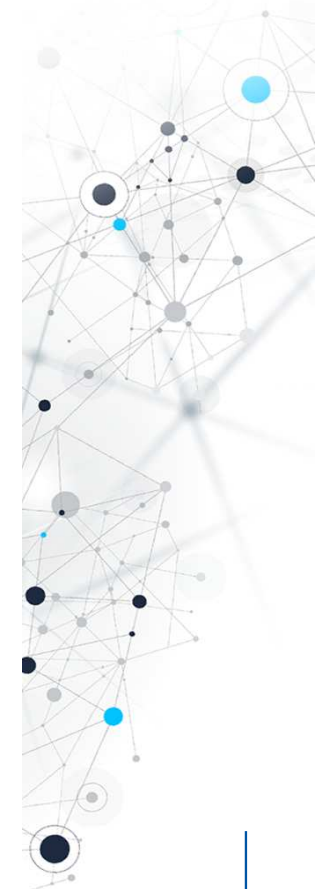
## ☐ Terapeutická radiofarmaka

– Nosná sloučenina zajišťuje transport na žádané místo, radionuklid ozáření nežádoucí tkáň. Používány pro ničení rakovinné tkáň (aplikace  $^{131}\text{I}$  na rakovinu štítné žlázy již 1946), či pro paliativní účely (zmírnění bolesti – zejména  $^{89}\text{Sr}$  a  $^{153}\text{Sm}$  pro pacienty s kostními metastázami)

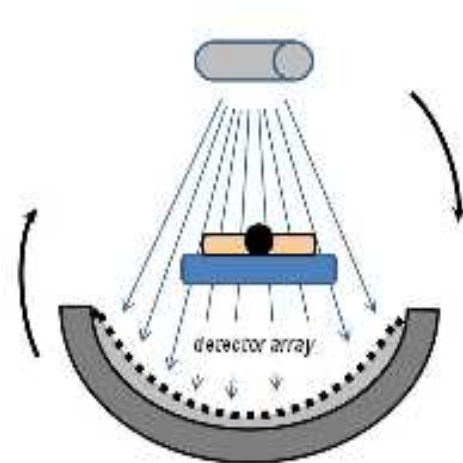
## ☐ Diagnostická radiofarmaka

– *In vivo* neinvazivní monitorování biologických jevů, dějů, vlastností pomocí radiově značených radiofarmak s odpovídajícími vlastnostmi. Využívána pro scintigrafické a tomografické aplikace

- Scintigrafie – 2D (planární) imaging
- Single-photon emission tomography (SPECT) – 3D gamma-spektroskopie založená na přímé detekci fotonů vyzářených radionuklidem. Využívá ponejvíce generátorových RF. ( $^{99\text{m}}\text{Tc-MDP}$ )
- Pozitronová emisní tomografie (PET) – 3D spektroskopie využívající beta-minus zářičů a principu detekce simultánně vyzářených fotonů při anihilaci pozitronu s elektronem.

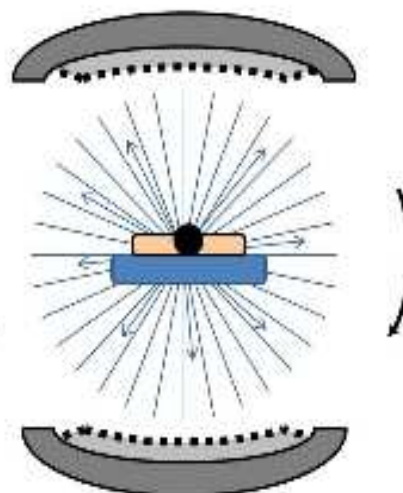


# TRANSMISNÍ VS. EMISNÍ TOMOGRAFIE



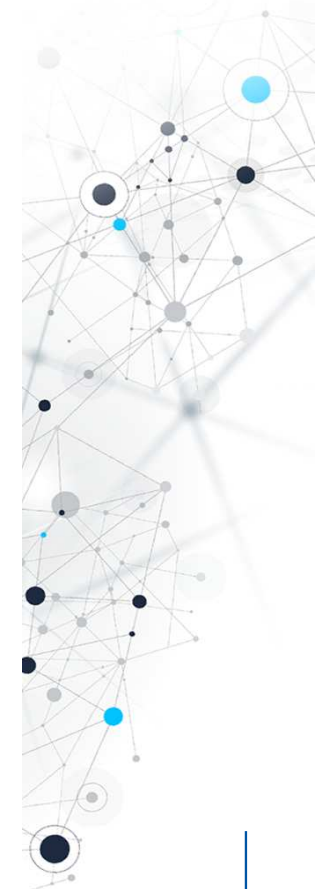
## Transmisní (CT)

– zdrojem záření je rentgenový zdroj, detekce prošlých/zachycených paprsků

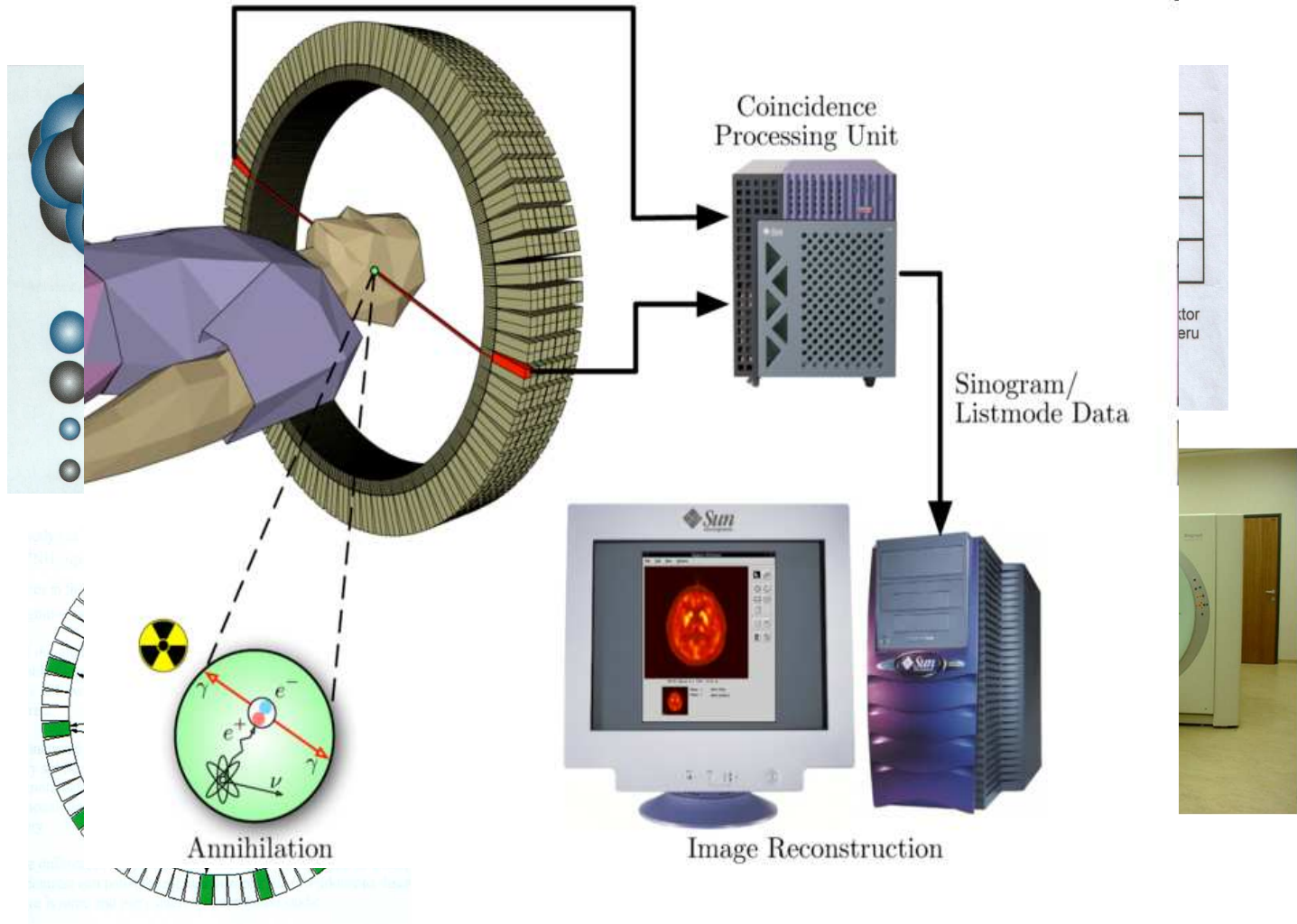


## Emisní (SPECT, PET)

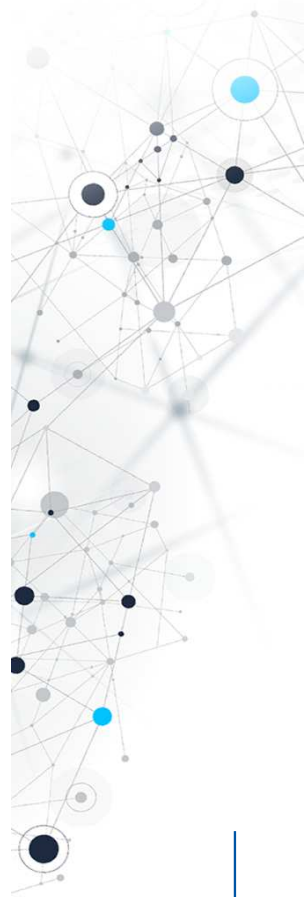
- zdrojem záření je radiofarmakum, detekce paprsků vyzářených radiofarmakem v pacientově těle



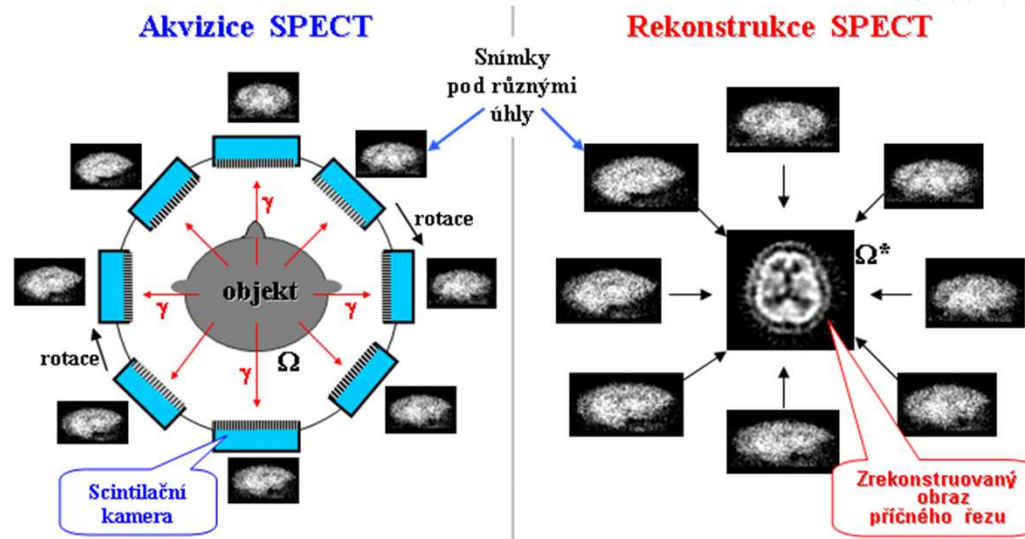
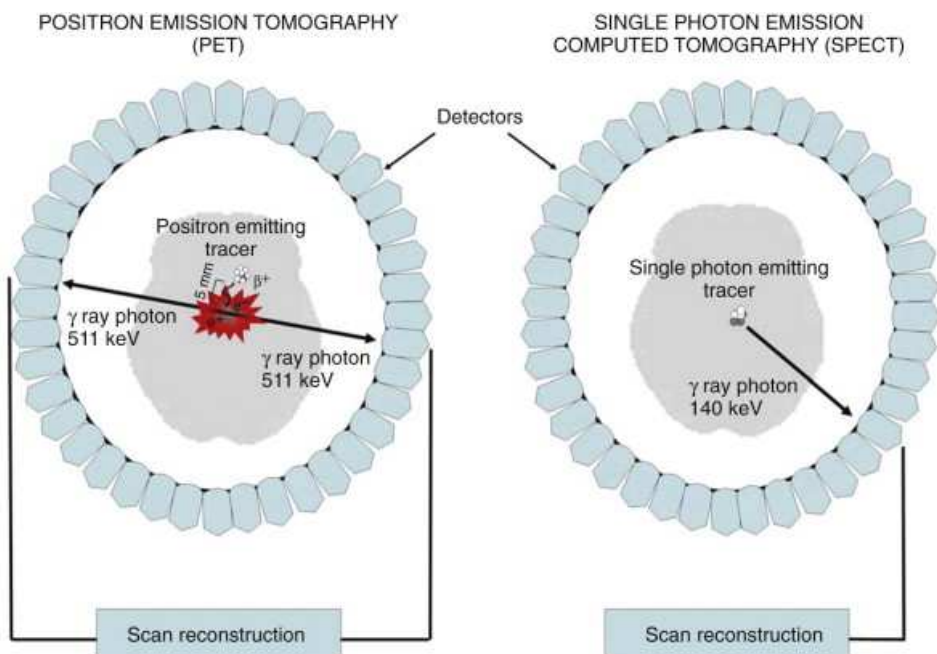
# Princip PET



tor  
eru



# SPECT – SINGLE PHOTON EMISSION TOMOGRAPHY





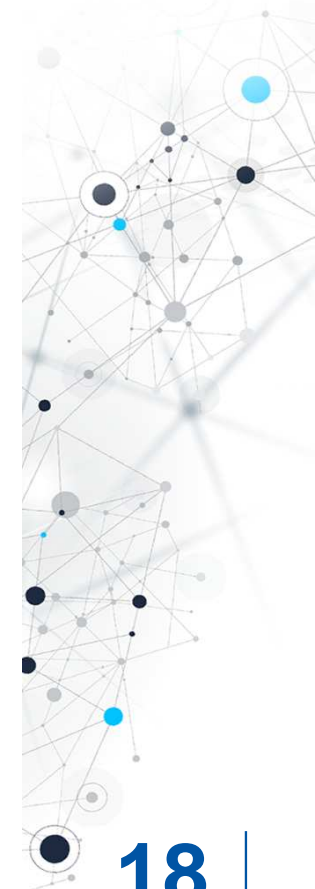


# | SPECT VS PET



# SPECT VS PET – INSTRUMENTACE A RADIOFARMAKA

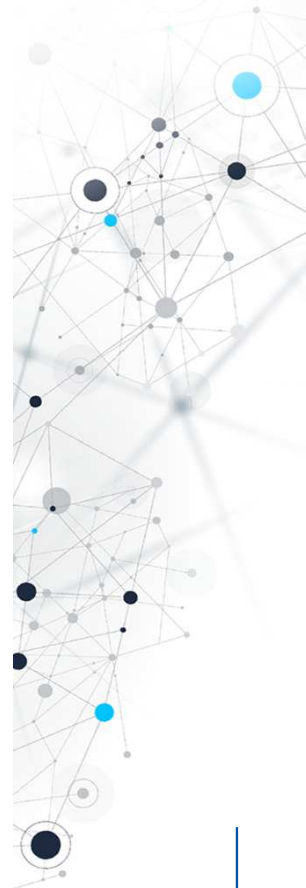
- SPECT využívá určitých gama zářičů, nejvíce  $^{99m}\text{Tc}$ , dále například  $^{67}\text{Ga}$  nebo  $^{111}\text{In}$ 
  - Komerčně dostupnější a logisticky méně náročné, většinou na bázi generátor + kit
  - SPECT scannery jsou levnější
  - SPECT radiofarmaka jsou levnější, nemocnice mají větší prostor pro vlastní přípravu
  - SPECT je obecně rozšířenější metoda (scinti či SPECT kameru má téměř každá diagnostická nukleární medicína v ČR)
- Menší přesnost, menší prostorové rozlišení.
  
- PET využívá pozitronových zářičů
- Nutná příprava na cyklotronech a distribuce, krátký poločas přeměny, nutná dobrá logistika a hustá síť výrobních míst
- PET scannery jsou dražší
- PET radiofarmaka jsou dražší, většinou nakupována nemocnicemi již hotová
- PET je mladší a méně rozšířená
- Vyšší přesnost a specializace.



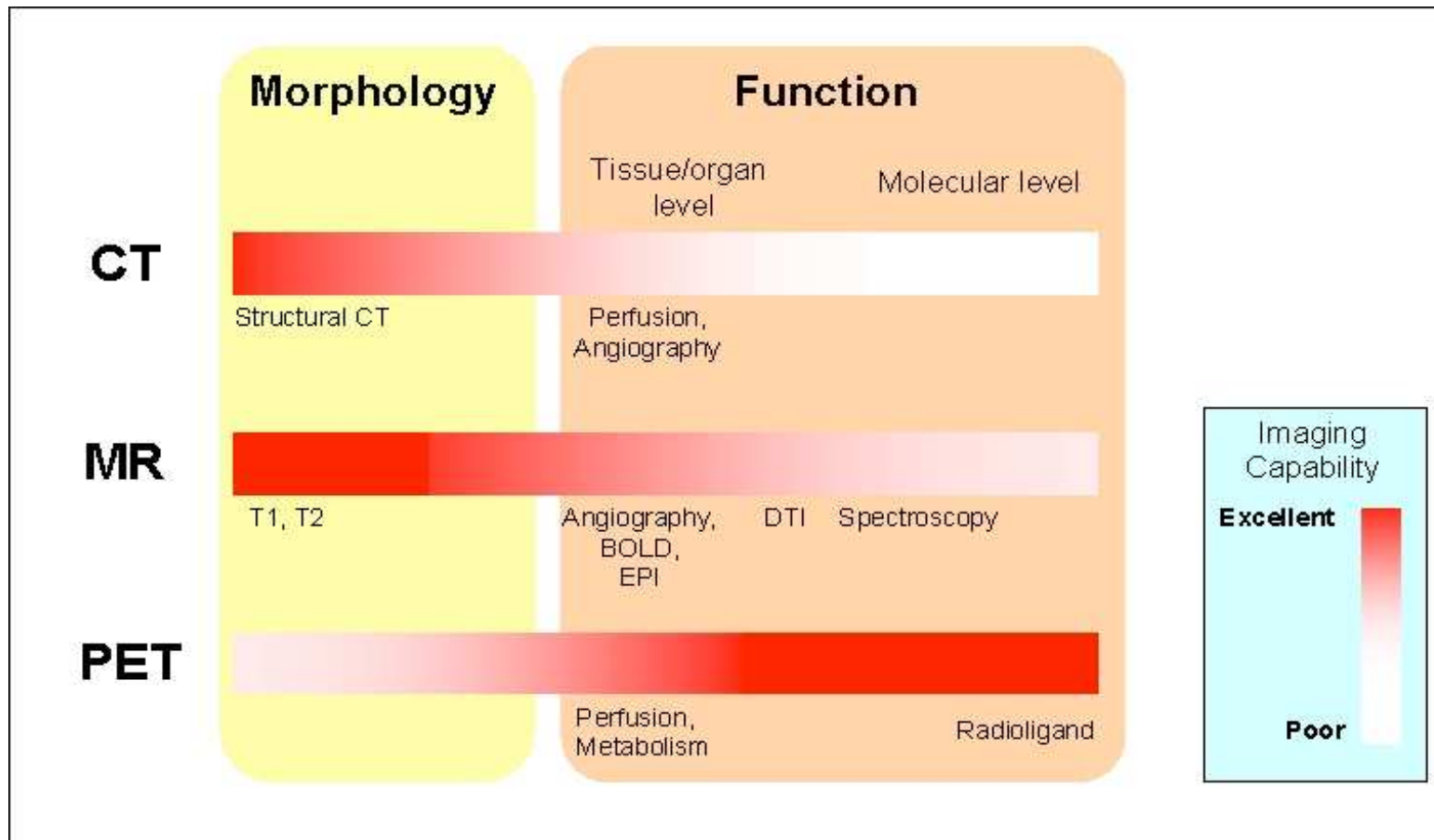
# POZITRONOVÁ EMISNÍ TOMOGRAFIE



- ❑ Využití: onkologie, kardiologie, neurologie a další
- ❑ Instrumentace PET
  - Počátky již v 50. letech
  - V 90. letech zahájena integrace s počítačovou tomografií
  - 1998-2000 – zrod PET/CT (vynález roku 2000) – hybridní zobrazování - spojení funkční a anatomické informace
- ❑ PET radiofarmaka
  - Značená většinou radionuklidy s poločasem v řádu hodin, výroba v drtivé většině vyžaduje urychlovač částic - cyklotron
  - 70. léta: Zásadní PET radiofarmakum 18F-fluordeoxyglukosa /FDG/
  - Během uplynulých 35 let vyvíjena další, zpravidla specifitější radiofarmaka

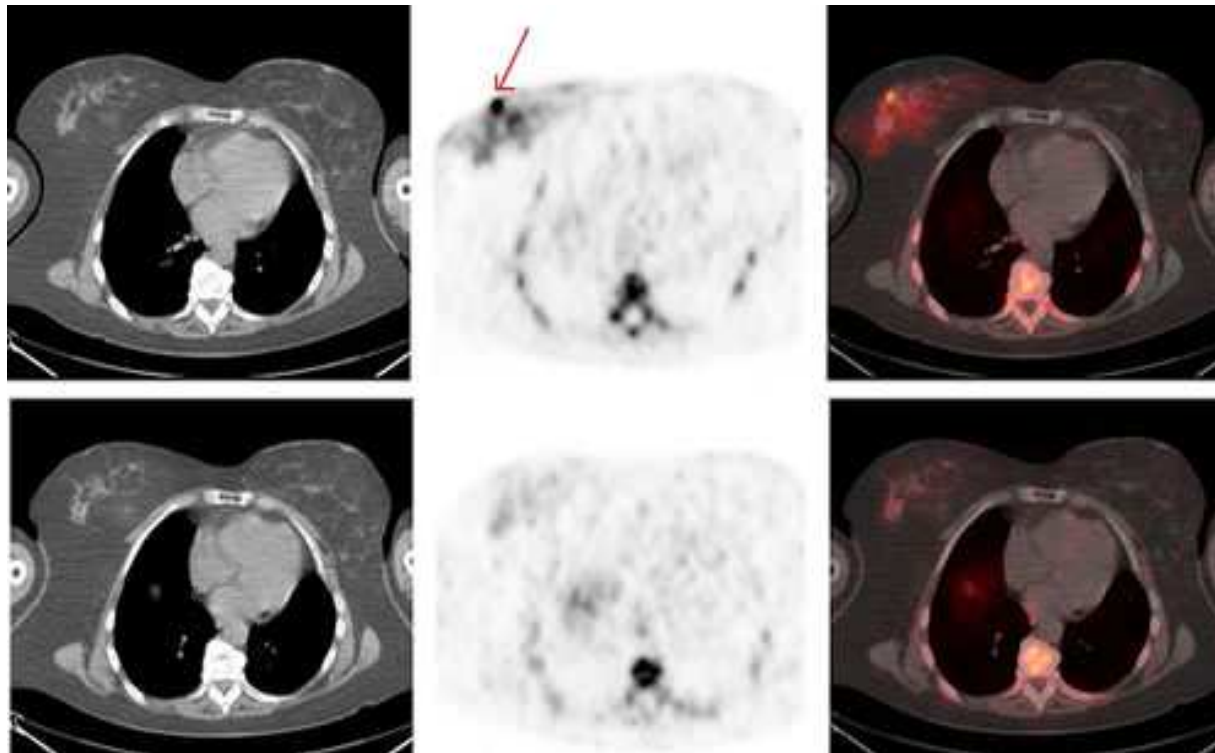


# PROČ HYBRIDNÍ ZOBRAZOVÁNÍ



**PET je schopna téměř dokonalého „molekulárního“ zobrazování, ale neposkytuje příliš dobrou anatomickou informaci – proto hybridní zobrazování**

## PET/CT : SPOJENÍ FUNKČNÍ (BIOCHEMICKÉ) A ANATOMICKÉ (MORFOLOGICKÉ) INFORMACE



Horní řada : CT, PET, fúzovaný obraz. Rakovinné ložisko v prsu zvýrazněno šipkou.

Dolní řada: CT, PET, fúzovaný obraz, po léčbě. Proliferace po léčbě silně snížena, patrné díky PET obrazu, na CT nerozeznatelné. Hodnocení responze na léčbu možné díky PET a hybridnímu zobrazení.



# Radiofarmaka - produkce

22



# SPECT radiofarmaka

23



# SPECT RADIONUKLIDY

**Technecium-99m (6 hodin)**

- generátorový

**Jod-123 (13 hodin)**

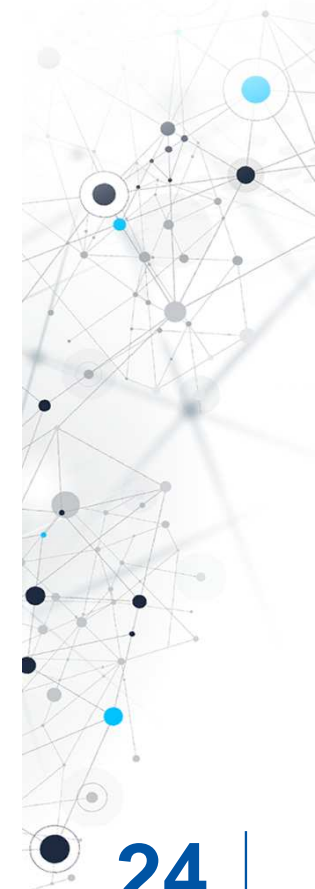
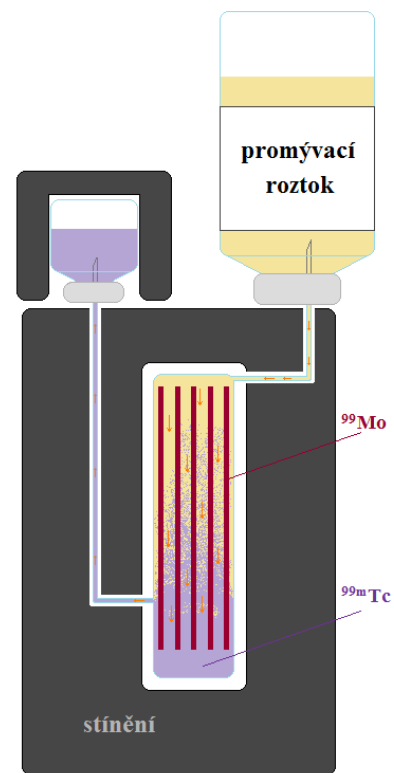
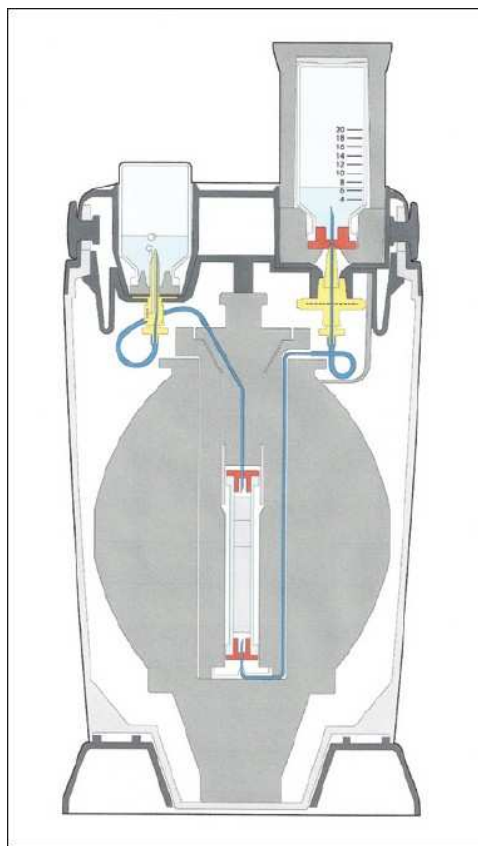
**Indium-111 (67 hodin)**

**Gallium-67 (78 hodin)**

- Na cyklotronu nebo v reaktoru, lépe transportovatelné)

**Další minoritní**

- např. generátor Rb-81/Kr-81m







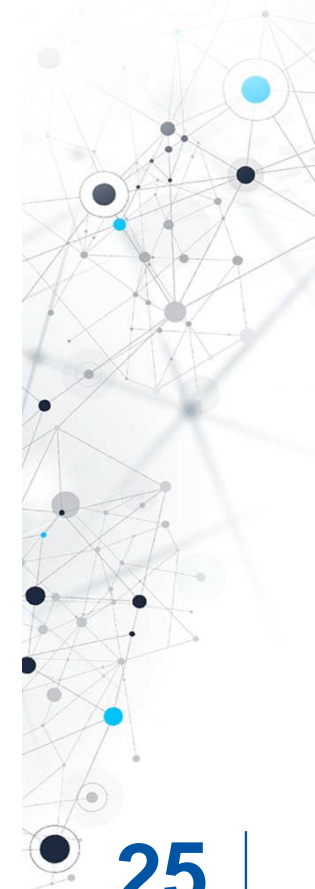
# SPECT RADIOFARMAKA

**Mo-99 má poločas 66 hodin, Tc-99m poločas 6 hodin**

**Prakticky se generátor pro Tc-99m pořizuje každý týden nový, RF se připravují dle potřeby z komerčně dostupných kitů.**

**Jiná RF se dodávají kompletně připravena (např. Ga-67 citrát), nebo odděleně nuklid a kit ke značení (Octreoscan, aneb In-111 pentetretid), nebo pouze nuklid, který se dá kombinovat s více kity (jod-123)**

<b>Indication</b>	<b>Tracer</b>	<b>Mechanism</b>
Bone metabolism	$^{99m}\text{Tc}$ medronate	Exchange at surface of bone
Myocardial perfusion	$^{99m}\text{Tc}$ tetrofosmin	Trapped in mitochondria of myocytes
Left ventricular function	$^{99m}\text{Tc}$ erythrocytes	Gated blood pool study
Lung perfusion	$^{99m}\text{Tc}$ macro aggregated albumin	Impacted in pulmonary capillaries
Lung ventilation	$^{99m}\text{Tc}$ pentetate	Administered as aerosol
Renal function	$^{99m}\text{Tc}$ mertiatide	Cleared by glomerular filtration and tubular secretion
Renal structure	$^{99m}\text{Tc}$ succimer	Trapped in renal cortex
Thyroid function	$^{123}\text{I}$ iodide	Sodium iodide symporter
Parathyroid adenoma	$^{99m}\text{Tc}$ sestamibi	Accumulates in parathyroid tissue
Sentinel node localisation	$^{99m}\text{Tc}$ nanocolloid	Lymphatic channels following interstitial injection
Parkinson's disease	$^{123}\text{I}$ ioflupane	Binds to dopamine transporter
Neuroendocrine tumours	$^{123}\text{I}$ iobenguane	Enters noradrenergic pool
Neuroendocrine tumours	$^{111}\text{In}$ pentetretide	Somatostatin receptor
Infection/ inflammation	$^{111}\text{In}$ leukocytes	Migration of leukocytes



# PŘÍPRAVA SPECT RADIOFARMAK



- Generátor (komerčně dostupný)
- Stíněný laminární box
- Přípravu (konjugaci na příslušný kit u Tc) provádí radiofarmaceut
- V kompetenci nemocnice



# PET radiofarmaka

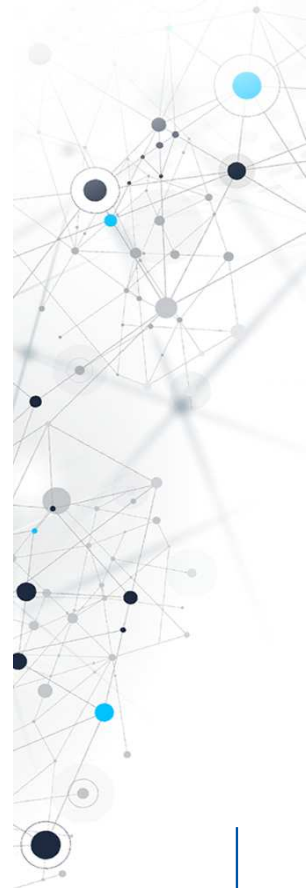
27



# PET RADIOIZOTOPY



- Fluor [ $^{18}\text{F}$ ] – poločas rozpadu 109 minut
  - Radiofarmaka transportovatelná na delší vzdálenosti
  - Fluor se ve většině případů v značené molekule přirozeně nevyskytuje
- Uhlík [ $^{11}\text{C}$ ] – poločas rozpadu 20 minut
  - uhlík v molekulách přirozeně – nenarušení chemismu
  - možno pouze v zařízeních disponujících scannerem a cyklotronem
- Dusík [ $^{13}\text{N}$ ] (10 min), kyslík [ $^{15}\text{O}$ ] (2 min)
  - ultrakrátké, používané k měření perfuze, zásobení tkání kyslíkem
  - pouze nejjednodušší molekuly (amoniak,  $\text{H}_2\text{O}$ )
- Izotopy přechodných kovů a těžkých prvků ( $^{68}\text{Ga}$ ,  $^{64}\text{Cu}$ ,  $^{124}\text{I}$ )
  - Poločas od několika hodin po dny
  - Značení peptidů a proteinů
  - Většinou pro specifické receptor-ligandové interakce



# [<sup>18</sup>F]FLUORDEOXYGLUKOSA (FDG)

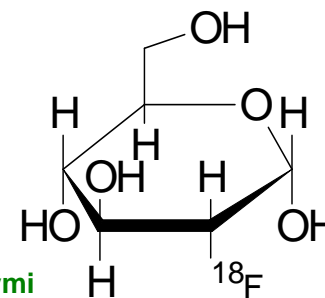


## □ Primárně používané PET radiofarmakum

- 1968, UK Praha (Pacák, Černý), původně zamýšlena jako supresor proliferace rakovinných buněk
- 1976-78, La Jolla – úspěšné označení <sup>18</sup>F, revoluce pro PET
- Proč?
  - Snadno a rychle proniká do buněk
  - Přednostně vychytávána buňkami s vysokou potřebou energie (tumor)
  - Fluor zabraňuje metabolizaci
    - Vysoká retence
    - Hromadění v buňkách

## □ Primárně používané onkologické PET radiofarmakum

- Širokospektrálnost (zobrazuje metabolismus glukosy)
- „levná“ výroba
  - nicméně:
- Nevhodnost pro některé typy nádorů či orgánů
- Nižší specifita (glukosa se spotřebovává všude, vyšší příjem způsoben např. zánětlivými nebo reparativními procesy, nikoli tumorovou aktivitou)

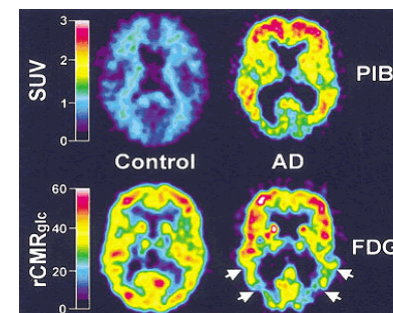
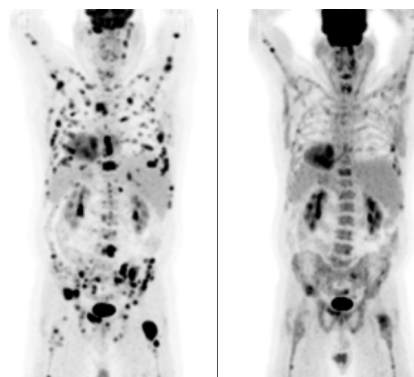


- Visualizace jiných dějů/parametrů/stavů ⇒ úžeji zaměřená, ale specifitější RF

# CO VŠECHNO DOKÁŽE PET VISUALIZOVAT



- Metabolismus
  - **Spotřeba energie**
  - **Spotřeba stavebních látek (obnova kostí)**
- Proliferace (dělení buněk)
  - **Skrze syntézu nukleových kyselin**
  - **Skrze syntézu proteinů**
    - **Zvýšený příjem určitých AMK**
    - **Zvýšený příjem stavebních prvků (membrán)**
- Hypoxie (nedostatek zásobené kyslíkem) – neuro, kardio (infarkty, cévní příhody)
- Metabolické a signální dráhy
  - **Neurotransmitery, mastné kyseliny (Parkinson, kardio)**
- Receptor-ligandové děje neimunologického charakteru
  - **Značení jednoduchých ligandů**
  - **Značení peptidů (buněčná smrt, reakce na léčbu)**
- Jiné
  - **Visualizace amyloidových depozitů (Alzheimer)**



02.03.  
2022

# PET RADIOFARMAKA

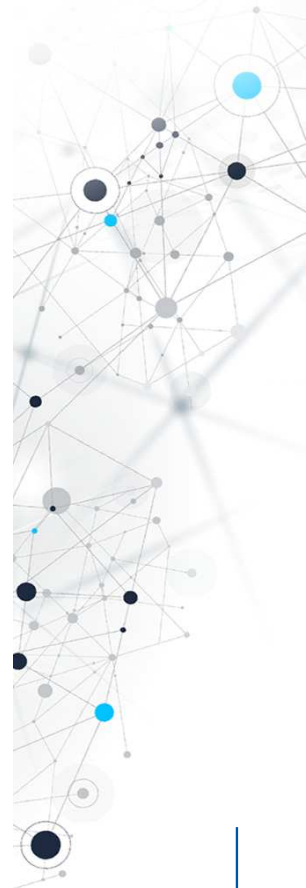


Zkratka / obchodní název	název	Cíl	aplikace
[ <sup>18</sup> F]-FLT	fluoro-L-thymin	Proliferace (syntéza DNA)	Onkologie (širokospektrální), zhodnocení účinnosti terapie
[ <sup>18</sup> F]-FCH	fluorocholin	Proliferace (inkorporace do membrán)	Onkologie (prostata, prs, mozek)
[ <sup>18</sup> F]-FES	fluoroestradiol	Densita estrogenových receptorů	Onkologie (rakovina prsu a žen. orgánů)
[ <sup>18</sup> F]-FET	fluoroethylthiosin	Proliferace (proteosyntéza)	Onkologie (zjm. nádory mozku)
[ <sup>18</sup> F]-FMISO	fluoromisonidazol	Hypoxie (nespecifická interakce)	Onkologie (hypoxie obecně, hlava a krk)
[ <sup>18</sup> F]-FDOPA	fluoroDOPA	Densita dopaminových receptorů, AMK transport	Onkologie (mozek, neuroendokrinní) Neurologie (Parkinson)
Vizamyl, Neuraceq, Amyvid	Flutemetamol, florbetaben, florbetapir	Visualizace beta- amyloidových ložisek v mozku	Neurologie (Alzheimer)
68Ga/64Cu - DOTATOC	Oktreotidové	Somatostatinové receptory	Neuroendokrinní tumory (karcinoidy)
[ <sup>18</sup> F]-FACBC / Axumin	fluciclovin	Proteotransportní systémy (analog leucinu)	Rakovina prostaty

# CO JE ZAPOTŘEBÍ K VÝROBĚ PET RADIOFARMAK

- zdroj vhodných nuklidů pro značení
  - **Urychlovač (cyklotron)**
  - **generátor**
- Čisté prostory pro výrobu léčiv s polohorkými komorami a syntézními moduly
- LKK – laboratoř kontroly kvality
- Povolení (splnění požadavků SÚJB a SÚKL)
  - **Někdy nejsou požadavky zcela kompatibilní**
  - **Specifika radiofarmaceutické výroby oproti „standardní“ farmaceutické**

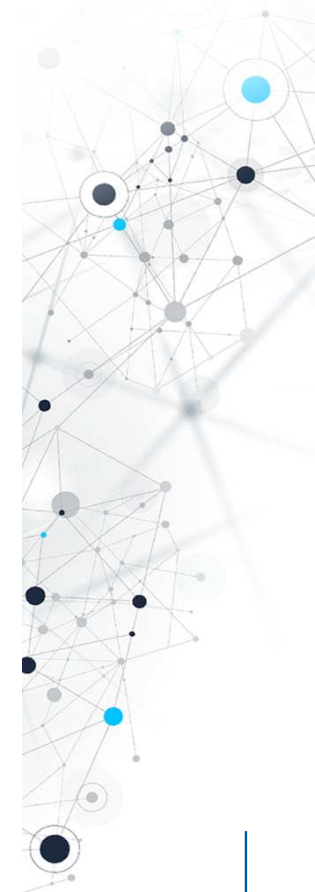
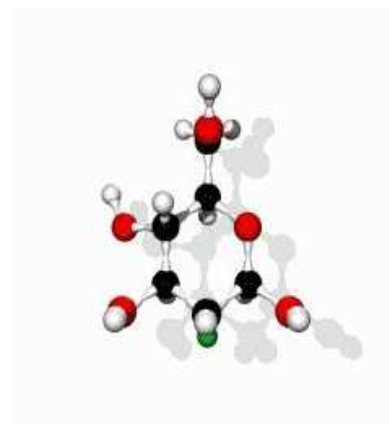
Plánování výroby a distribuce





# CO MUSÍ PET RF SPLŇOVAT

- Dobře dostupný prekurzor
  - Dostatečná dokumentace
- Syntéza musí poskytovat látku
  - **V dostatečném výtěžku**
  - **V dostatečné čistotě pro klinické použití**
- Použitý izotop musí zohledňovat
  - **Dobu syntézy**
  - **Dobu transportu k pacientovi**
  - **Farmakokinetiku**
  - **Záměr interakce RF**
- Širokospektrálnost, nebo specifita?



# ZDROJ PET RADIONUKLIDŮ - CYKLOTRON

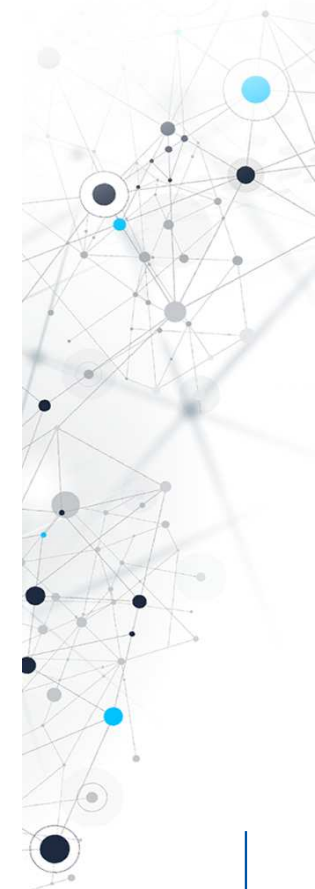


Pozitronové zářiče se v současné době vyrábí ponejvíce na tzv. cyklotronu. Cyklotron je urychlovač částic, který produkuje urychlené protony nebo deuterony, které se směřují na terč ve kterém je umístěna neradioaktivní látka určená k ozařování.

**Fluor-18:** terčovým  
materiálem kapalina,  $^{18}\text{O}$ -  
obohacená voda



**Uhlík-11:** terčovým  
materiálem plyn, směs  
oxidů dusíku





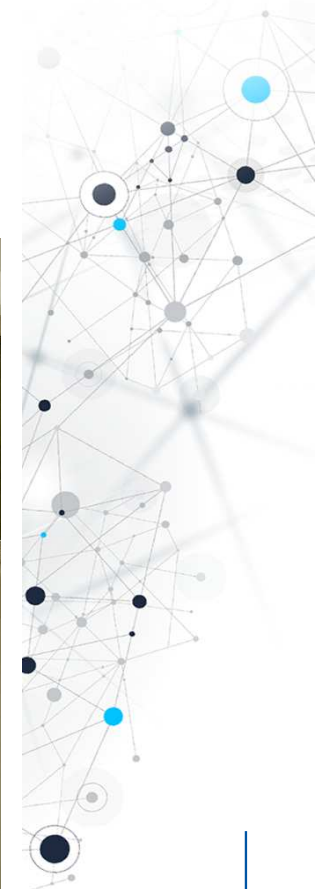
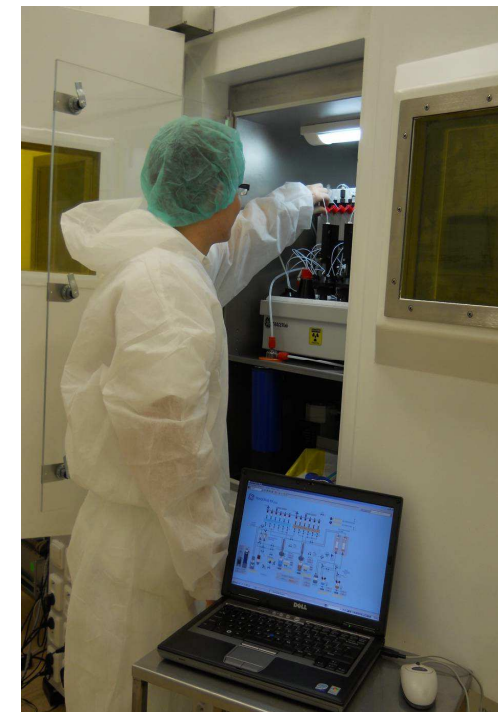
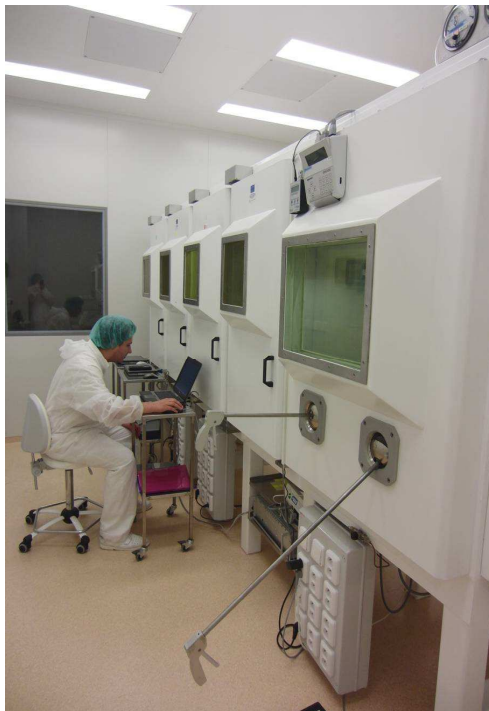
# VÝROBA RADIOFARMAKA – ČISTÉ PROSTORY

- Kontrolovaná kvalita ovzduší (počet částic)
- Osoby a materiál ⇒ personální a materiálové propusti
- Příprava roztoků vstupních surovin ⇒ lamin. boxy třída A/B
- Výroba LP ⇒ syntézní moduly ve stíněných boxech
- Dispensace LP ⇒ box třída A/B/C

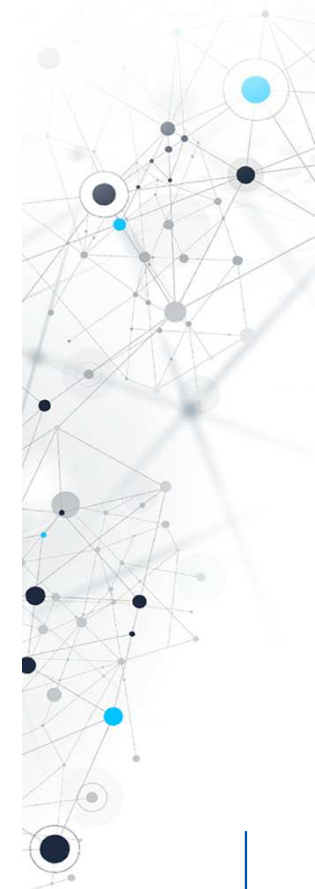


# VÝROBA RADIOFARMAKA - MODULY

- Zařízení pro syntézu radiofarmaka
  - Robotické, počítačem řízené syntézní moduly ve stíněných komorách
  - Na syntézu dohlíží radiochemik



# SYNTÉZNÍ MODULY



# LABORATOŘ KONTROLY KVALITY

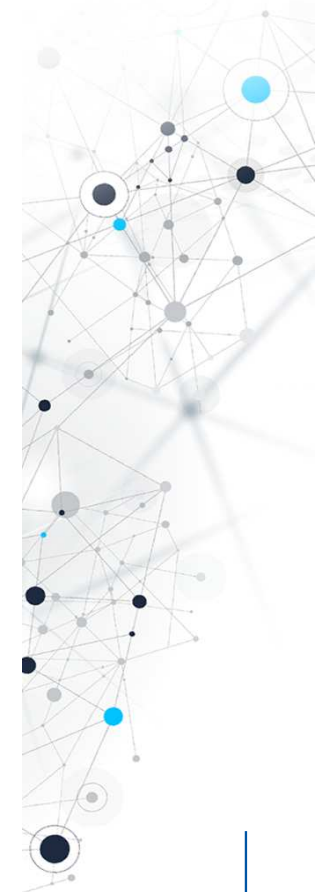


Příklady sledovaných parametrů:

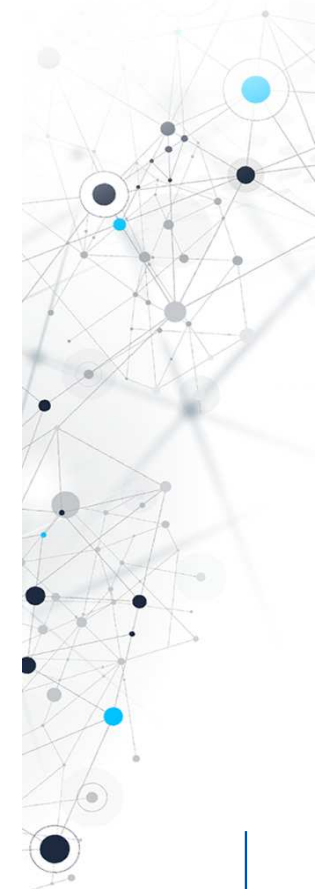
- Vzhled
- Totožnost
- Objemová aktivita
- pH
- Radiochemická čistota
- Chemická čistota
- Radionuklidová čistota
- Obsah zbytkových rozpouštědel
- Mikrobiologická čistota

**Metody:**

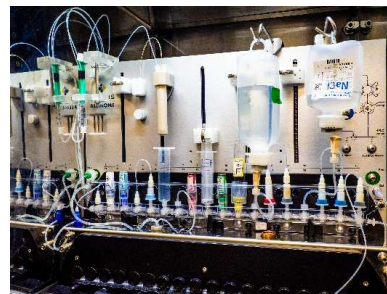
- chromatografie (GC, HPLC, TLC)
- měření aktivity
- gamma scanner
- externí



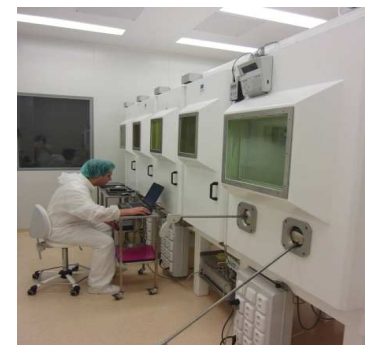
# CESTA PŘÍPRAVKU



**Cyklotron – výroba izotopu**



**Syntéza radiofarmaka  
(čisté prostory)**



**Kontrola kvality**



**ÚJV**

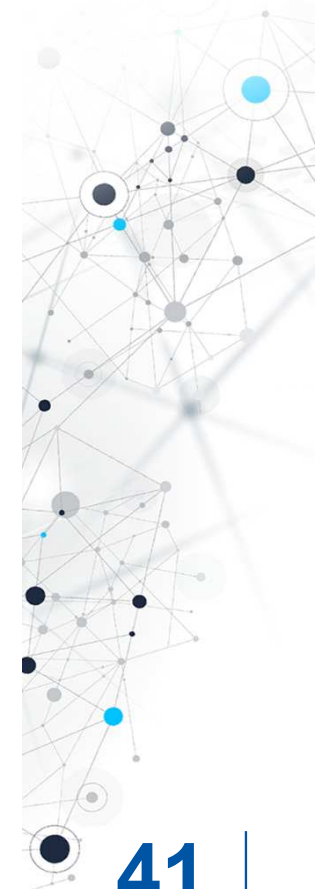
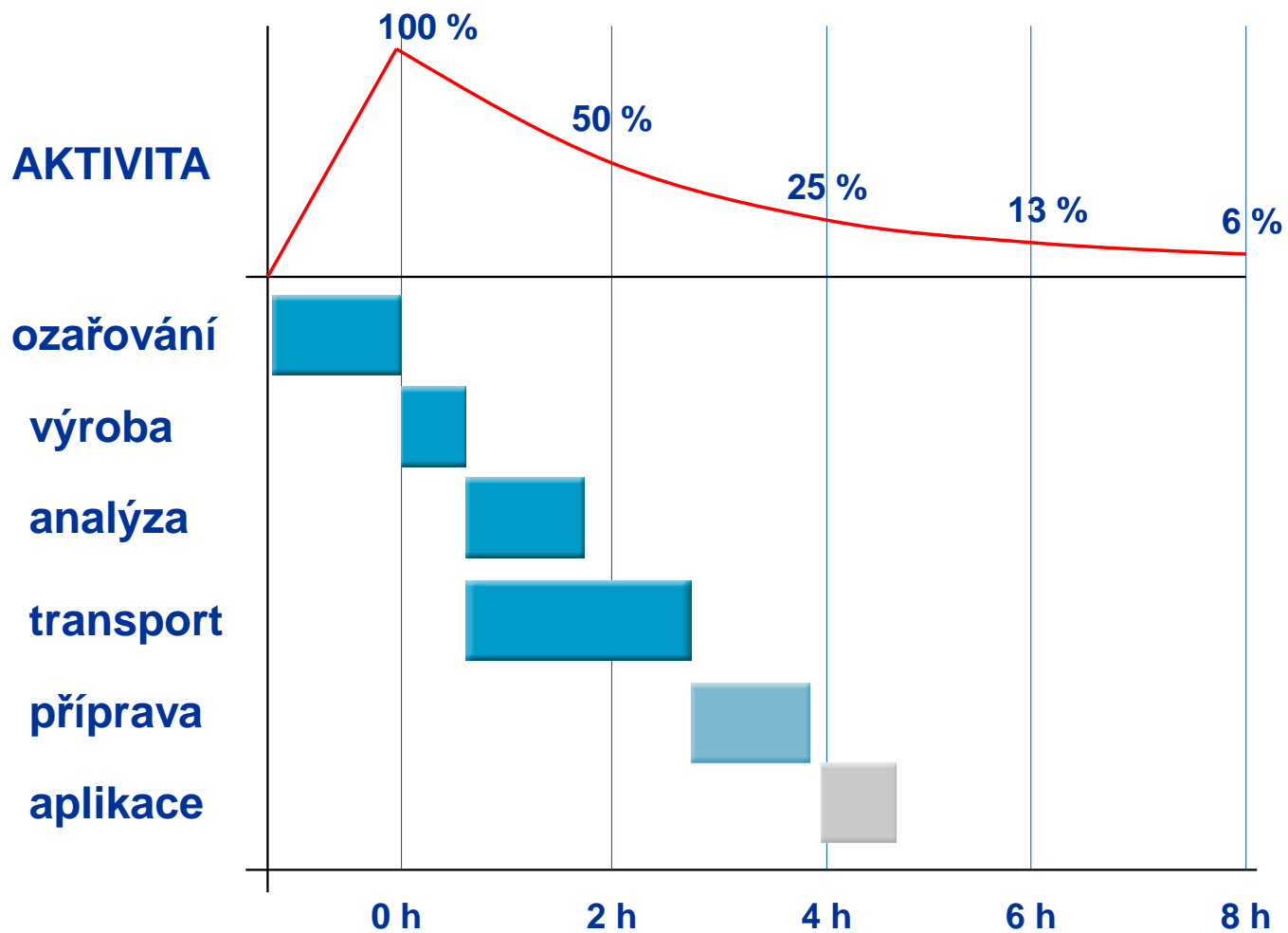


**příprava dávky,  
aplikace pacientovi,  
vyšetření**

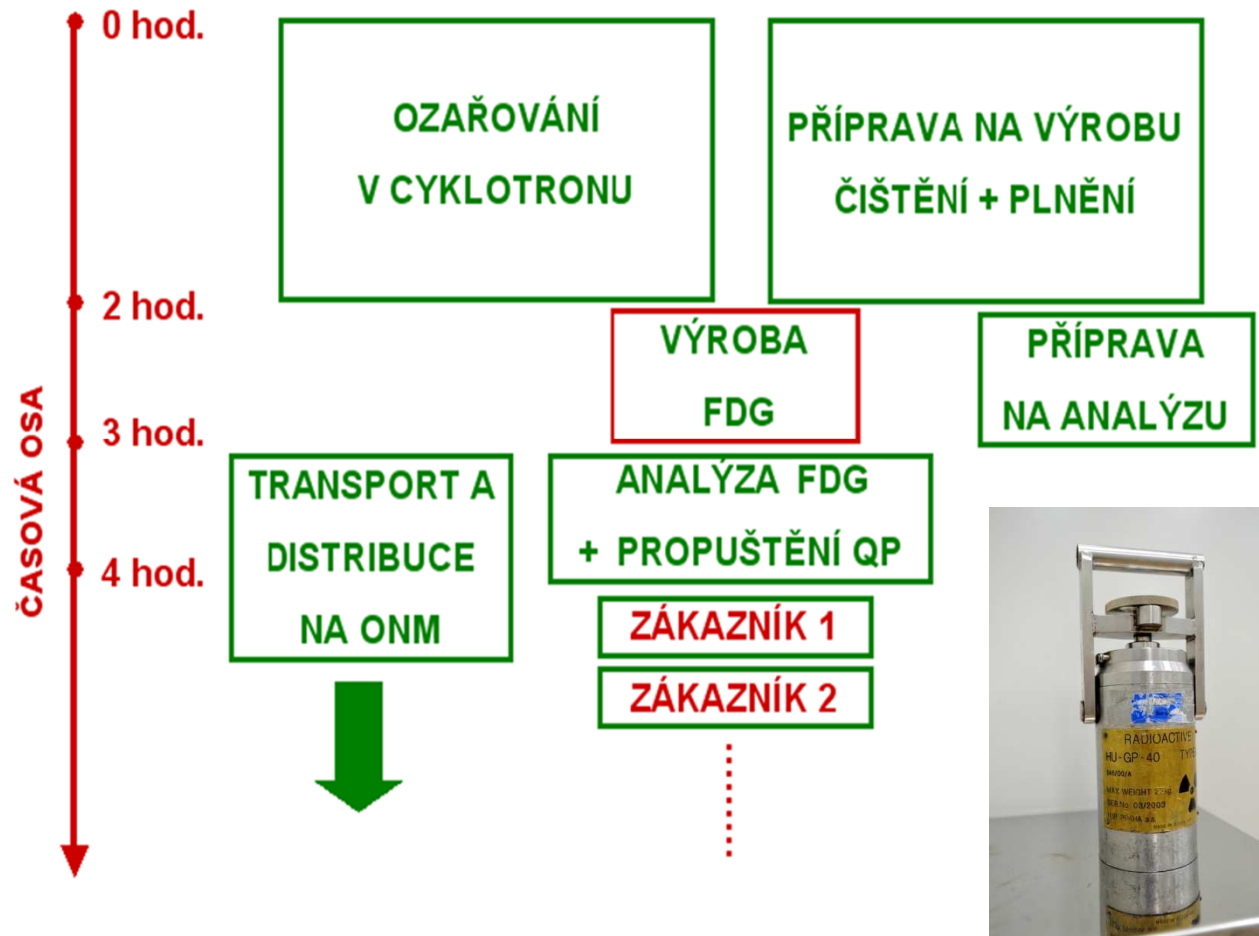
**MOÚ**



# ZÁVOD S ČASEM:



# PLÁNOVÁNÍ VÝROBY A DISTRIBUCE PET RADIOFARMAK



# PET CENTRA ÚJV V ČR:

## ▪ PET Centrum Praha - v Nemocnici Na Homolce

- Pilotní projekt IAEA ve středovýchodní Evropě (částečně dotováno IAEA, + ÚJV a NNH, projekt administrován SÚJB)
- Zahájilo provoz v roce 2001, v této době byla spádovou oblastí NNH celá ČR
- Budova je ve vlastnictví, NNH, ÚJV v nájmu (nutno provádět pravidelná výběrová řízení na nájem budovy), výrobní technologie jsou majetkem ÚJV

## ▪ PET Centrum Brno - v Masarykově onkologickém ústavu

- Vzniklo jako reakce na rozvoj metody PET/CT v ČR a přibývajícím skenerům (dotace OPPI – program Inovace, OPRLZ – program Profese)
- Zahájilo provoz v roce 2007, obsáhlo produkci východní část země, otevřela se možnost zálohování při technických odstávkách / haváriích
- Budova ve vlastnictví ½ ÚJV + ½ MOÚ, výrobní technologie ÚJV, diagnostické technologie MOÚ, některé provozní technologie společné

## ▪ PET Centrum Řež - v areálu ÚJV Řež, a. s.

- Vybudováno v rámci OPPI – program POTENCIÁL, zahájilo provoz v roce 2012, specializace na vývoj nových přípravků vč. značení biomolekul, původně v plánu i zdravotnické zařízení
- Celé pracoviště je majetkem ÚJV, chybí návaznost na nemocnici



# PET CENTRUM – CENA POŘÍZENÍ, CENY VÝKONŮ



## Cena pořízení:

- Cyklotron 1,8 - 2,0 mil. €
- Scanner 1,5 - 2,5 mil. €
- Periferie 0,5 mil. €
- Ostatní 1,2 - 2,0 mil. €
  
- Celkem 5,0 - 6,5 mil. €



## Ceny výkonů:

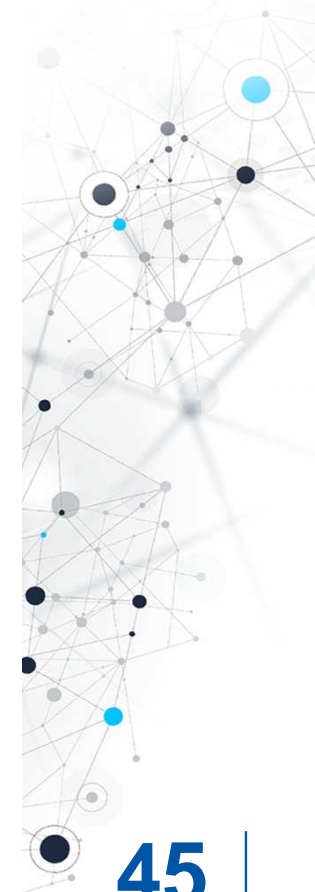
- ❑ Celotělový scan s 18F-FDG cca 25 000 Kč (1000 €)
- ❑ PET / CT cca 34 000 Kč (1400 €)
- ❑ limitovaná oblast , mozek cca 20 000 Kč (800 €)
- ❑ CT s kontrastem cca 4 500 Kč (175 €)
- ❑ MRI cca 9 000 Kč (350 €)



# SPECIFIKA VÝROBY A TRHU PET RADIOFARMAK:



- Výrobní centrum: Urychlovač (cyklotron), syntézní zařízení ve stíněných boxech, rozplňování, analytika, čisté prostory, vzduchotechnika, radiační monitoring, odpady, veškeré podpůrné technologie
- Využívané radionuklidy mají velmi krátký poločas rozpadu ( $^{18}\text{F}$  – 109 minut,  $^{11}\text{C}$ - 20 minut), použití je vázáno na geografickou blízkost / rychlost transportu z místa výroby, radiofarmakum se rozpadá a je dále nepoužitelné
  - Důsledky pro plánování a realizaci výroby
  - Agregace požadavků, výroba a distribuce s minimálními časovými ztrátami
  - Dovážet lze jen velmi omezeně, dostupnost dalších RF je vázána na schopnost/povolení vyrábět dostatečně blízko, či licencovat/smluvně ošetřit výrobu
- Vyráběny denně podle potřeby zákazníků, nemožnost vyrábět „na sklad“
- Výroba podléhá jak předpisům SÚKL, tak SÚJB
  - Fungování pravidelně auditováno oběma institucemi
- Velmi specifický typ trhu
  - Obtížně realizovatelná konkurence, limitována pouze na geograficky blízké oblasti
  - Hlavní komodita (metabolický marker  $^{18}\text{F}$ -Fluorodeoxyglukosa) nemá v rámci metody adekvátní náhradu
  - Poměr FDG na celkovém trhu PET radiofarmak činí >90%



# Terapeutická radiofarmaka

Ing. et Ing. Jan Adam, Ph.D.

ÚJVŘež a.s.

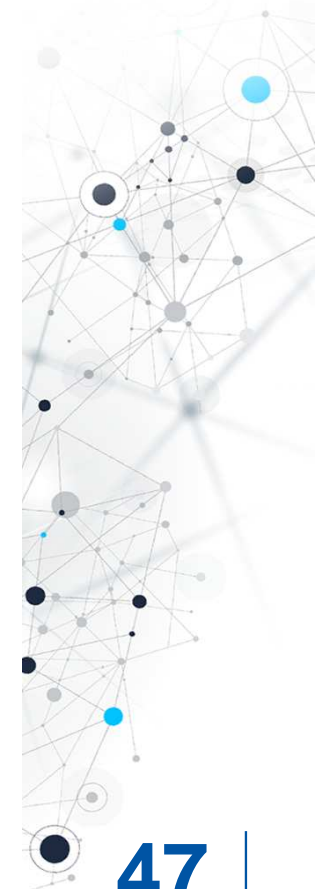


# TERAPEUTICKÁ RADIOFARMAKA

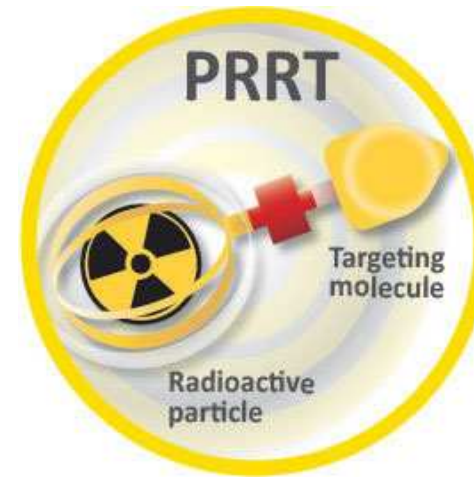
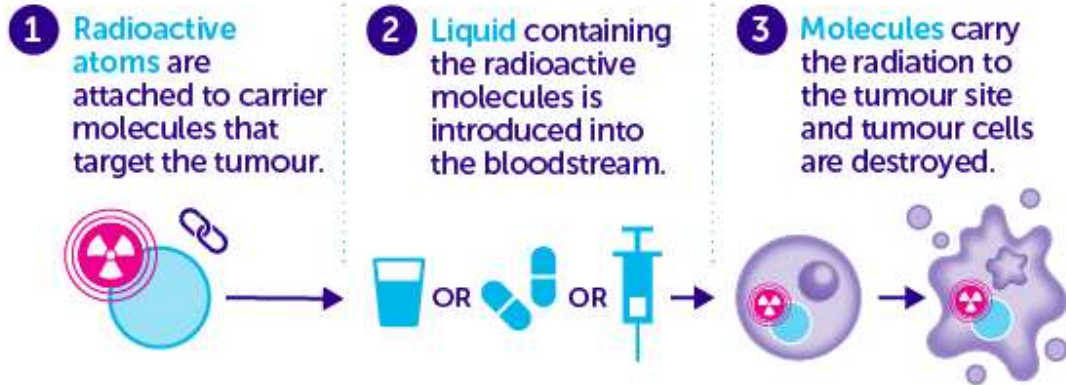
- První, která byla používána
- Funkce – ozáření nežádoucí tkáně na krátkou vzdálenost – zničení lézí
- Historicky – radiojod I-131, (historicky předtím již radiová brachyterapie)
- Dále yttrium 90, stroncium 89, samarium 153
- Nově třeba rhenium 186 nebo 188 pro radiosynovioortézní aplikace

**Table 5.3.** Therapeutic Uses of Radiopharmaceuticals

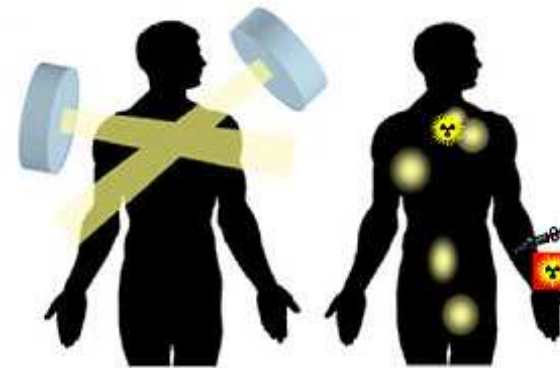
Radionuclide and Chemical Form	Dosage (mCi) and Route of Administration	Dosage (MBq)	Uses
<sup>131</sup> I as iodide	3–10 oral	111–370	Hyperthyroidism
<sup>131</sup> I as iodide	50–200 oral	1850–7400	Cancer of thyroid
<sup>32</sup> P as orthophosphate	3–20 intravenous	111–740	Polycythemia, bone metastases, and leukemia
<sup>90</sup> Sr as strontium chloride	3–5 intravenous	111–185	Bone metastases
<sup>32</sup> P, <sup>153</sup> Sm, <sup>90</sup> Y, <sup>177</sup> Lu, and <sup>188</sup> Re in colloidal form, particle size ranging from 0.01 to 50 μm	10–150 intravascular, intracavitary, and interstitial	370–5550	A variety of malignant diseases and rheumatoid arthritis
<sup>131</sup> I antibody (Bexxar)	5 Intravenous infusion		Non-Hodgkin lymphoma
<sup>90</sup> Y antibody (Zevalin)	20–30 Intravenous infusion		Non-Hodgkin lymphoma



# HOW RADIOACTIVE LIQUID THERAPY TARGETS CANCER CELLS



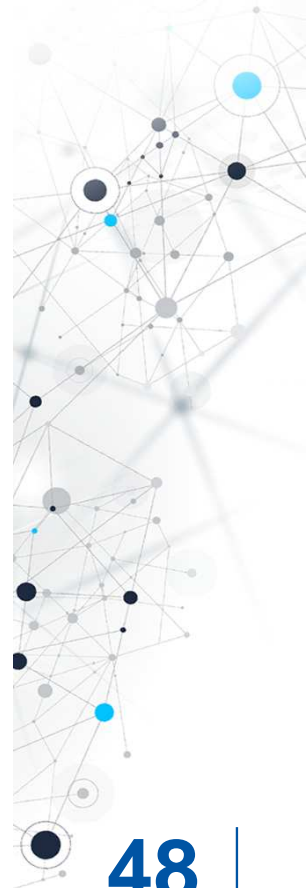
External Beam      Targeted Radionuclide



Requires knowledge of tumor location

Requires knowledge of tumor biology

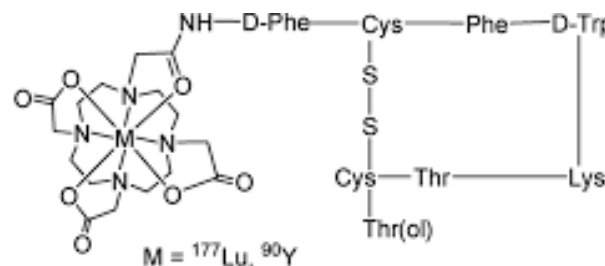
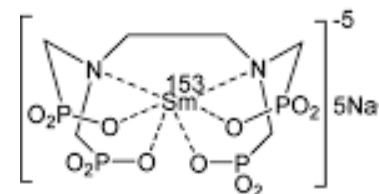
LET'S BEAT CANCER SOONER  
cruk.org





# TERAPEUTICKÁ RADIOFARMAKA

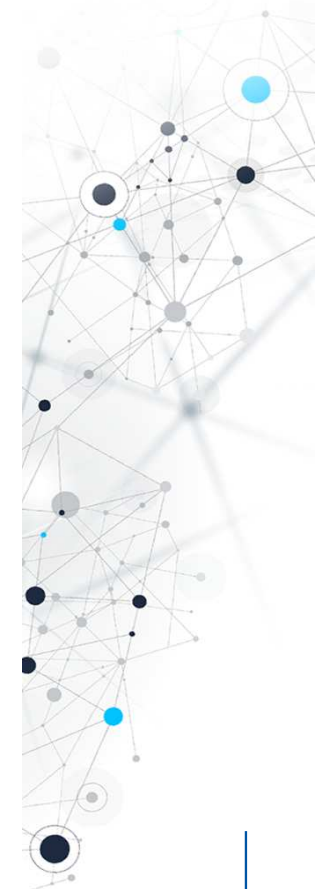
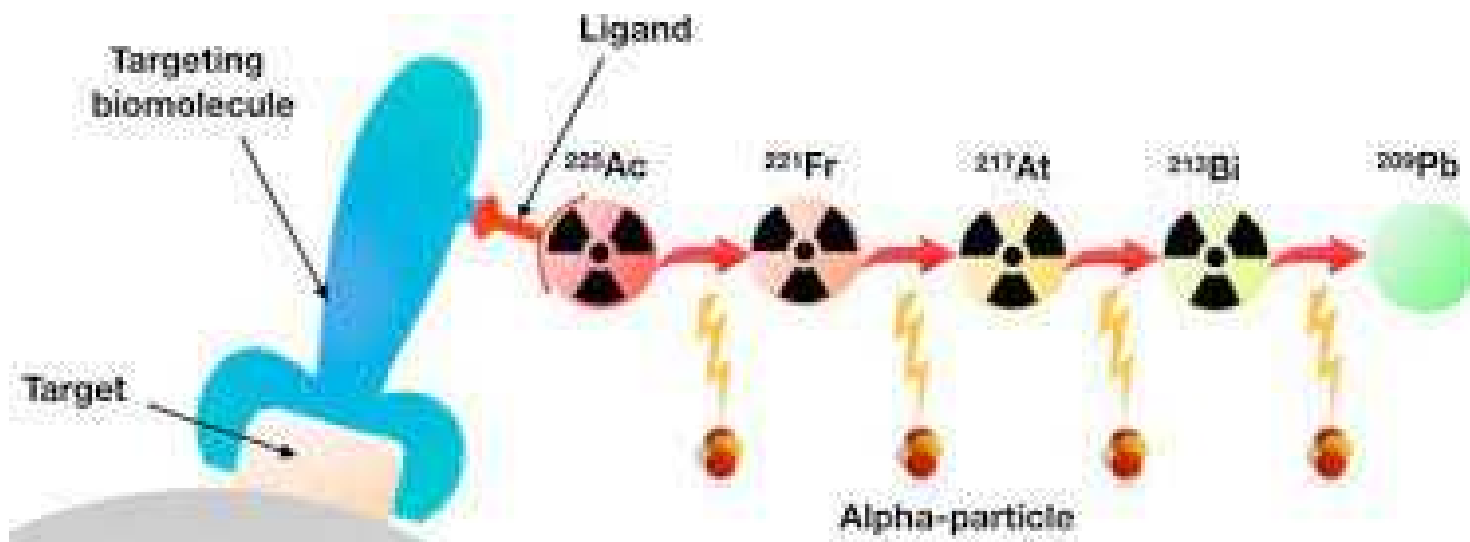
- Radionuklidy produkované ponejvíce v reaktorech, buď ozařováním, nebo izolací ze štěpných produktů.
- V různých formách
  - Jednoduché látky (např. Xofigo – RaCl<sub>2</sub>, či Metastron - SrCl<sub>2</sub>)
  - Jednoduché komplexy – např. Quadramet (<sup>153</sup>Sm-EDTMP)
  - Složitější peptidové komplexy (DOTATOC)
  - Mikro a nanosféry (yttrium-90 – SIRT terapie)
  
- Moderní terapeutická radiofarmaka – většinou na bázi bílkovin, protilátek, apod.
- **Větší soustředění se na alfa-zářiče (velký terapeutický potenciál, ale nutno dobře zaměřit a minimalizovat poškození okolí)**
  - Aktinium-225 (rozpadová řada alfa nuklidů)
- **Koncept tzv. theranostiky – terapie+diagnostiky – využívání nuklidů, jejichž rozpadové vlastnosti dovolují jak terapeutické, tak diagnostické využití**
  - Lutecium-177 (SPECT + terapie, beta minus + gama)
  - Holmium-166 (SPECT, MRI, beta minus)



# PŘÍKLAD: AKTINIUM-225

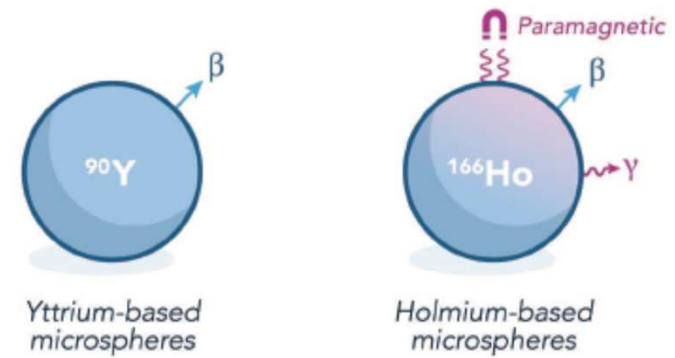
Rozpadová řada: alfa-přeměna, ideální pro radioterapii

Lepší toxikologické vlastnosti než jiná terapeutika (Lu-177, Y-90)

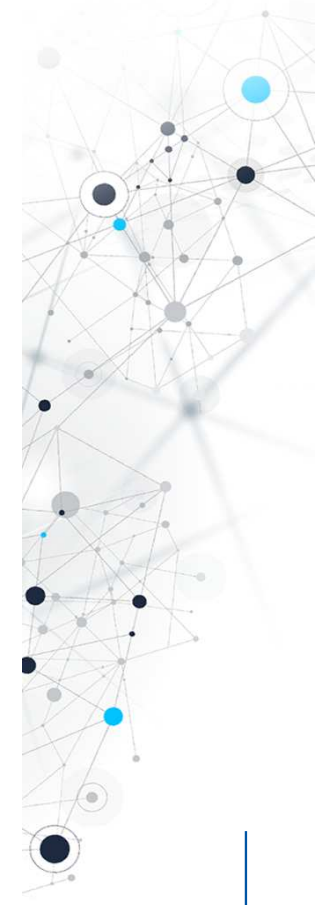
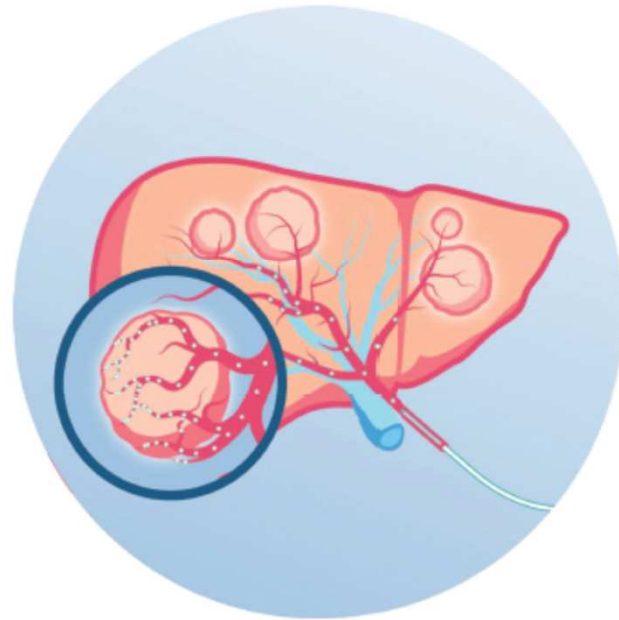
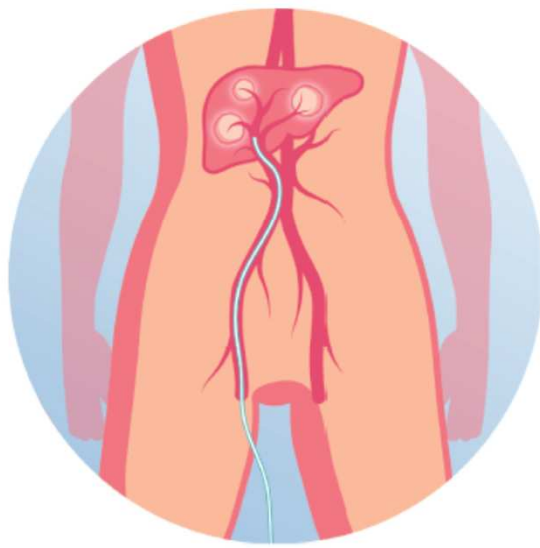


# NA DRUHOU STRANU...

- Projekt Holmium-166
- Spolupráce ÚJV s NL firmou QUIREM



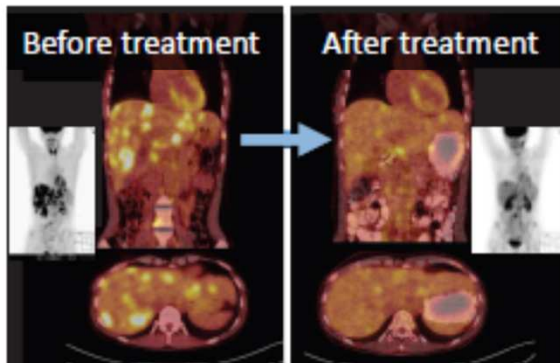
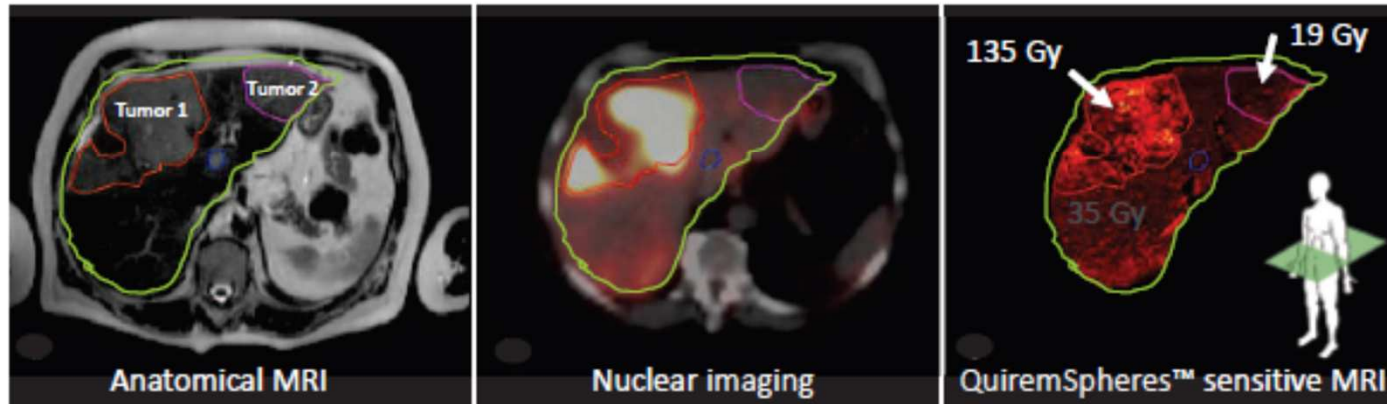
QuiremSpheres®





Proven

## Radioembolization, a proven treatment for cancers in the liver



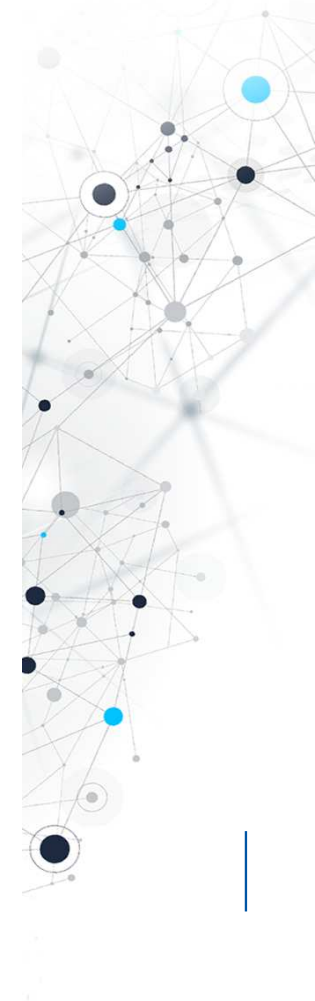
### Personalized local treatment

- Optimal dose to the tumor
- Minimal side effects.
- Treatment planning and evaluation
- Follow-up treatment if needed

12



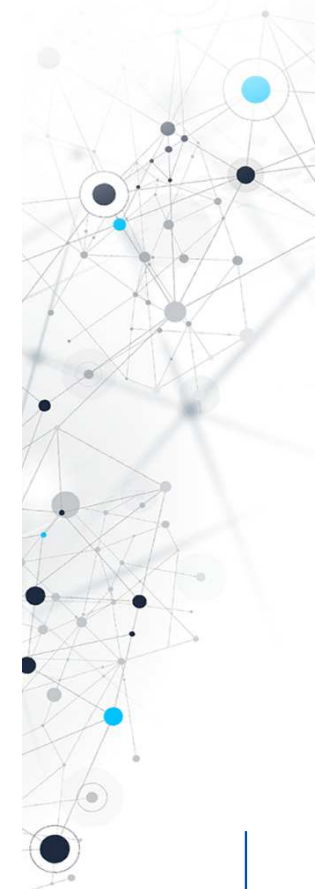
QiremSpheres®



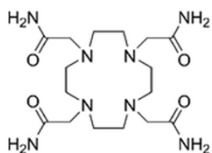
# T(H)ERA(G)NOSTIKA – ZNAČENÍ PEPTIDŮ A PROTILÁTEK



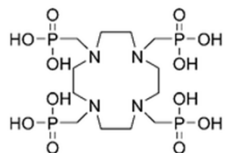
- Vysoce specifická interakce
  - Možnost cílit přesně daný děj či receptor
  - Poločas interakce delší, přímo úměrný velikosti biomakromolekuly. nutno uvážit při volbě izotopu pro značení (většinou kovové ionty)
  - Technologická náročnost (solid beamline, processing terčů)
  - Legislativní omezení – nemožnost používání neregistrovaných RF
  
- **Terapeutické protilátky ((Ga/Zr) trastuzumab, Cu-bevacizumab)**
  - Studie zacílení protilátek – přínosná pro nově testovaná AB farmaka
  
- **Ga-68 / Cu-64 značené peptidy, oligopeptidy, apod.**
  - Oktreotidy, oktreotáty, PSMA, inhibitory, bombesin, apod...
  
- **<sup>124</sup>I-Annexin V**
  - marker apoptózy (buněčná smrt) – detekce rozrušených membrán
  - responze na léčbu
    - rakovina, transplantace, sepse, atd.



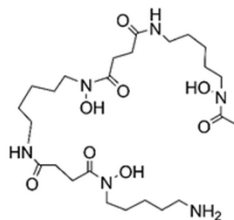
# ZNAČENÍ PEPTIDŮ A PROTILÁTEK



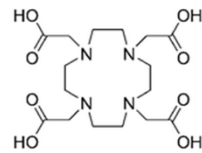
**DOTAM**



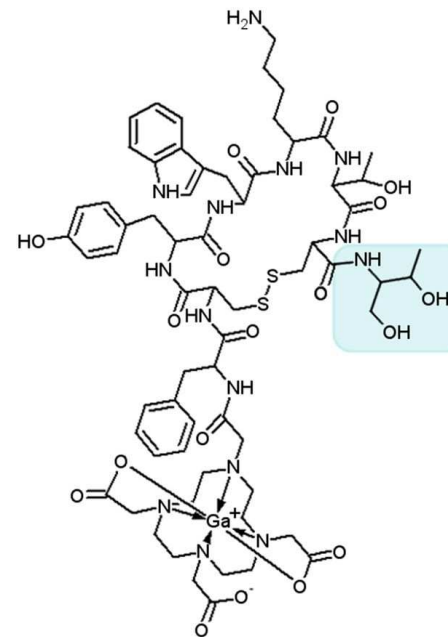
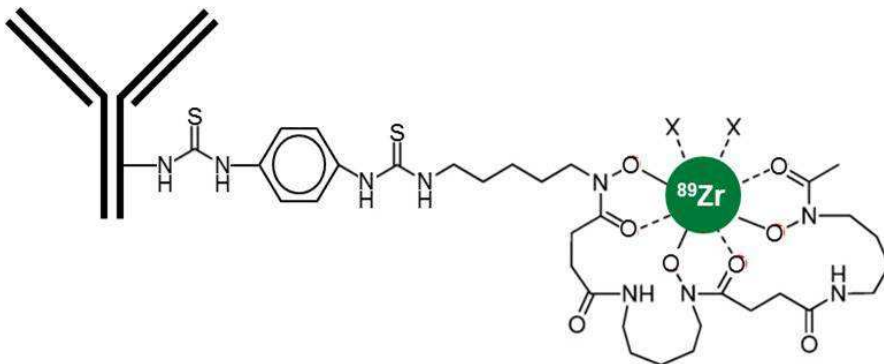
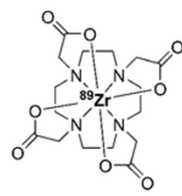
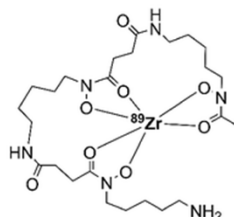
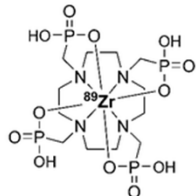
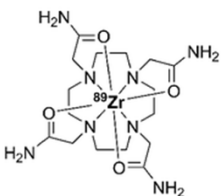
**DOTP**



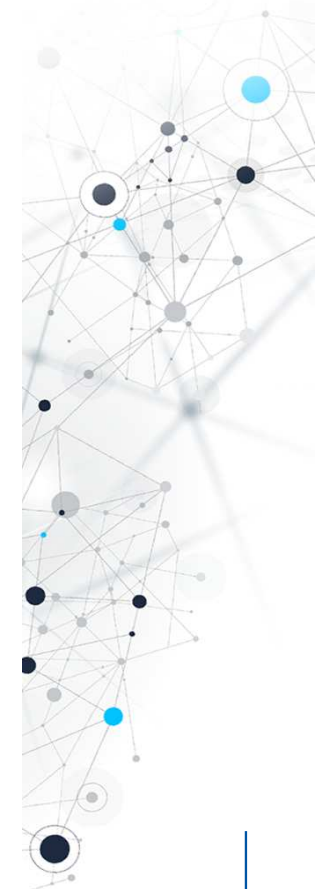
**DFO**



**DOTA**



<sup>68</sup>Ga-DOTATOC



# Nukleární medicína a PET v ČR

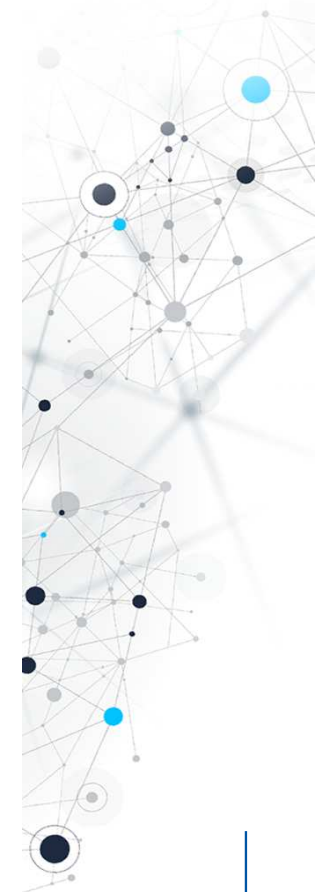
Ing. et Ing. Jan Adam, Ph.D.

ÚJVŘež a.s.

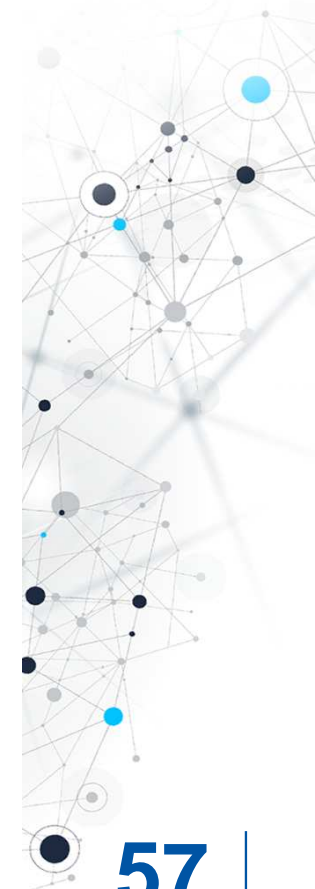
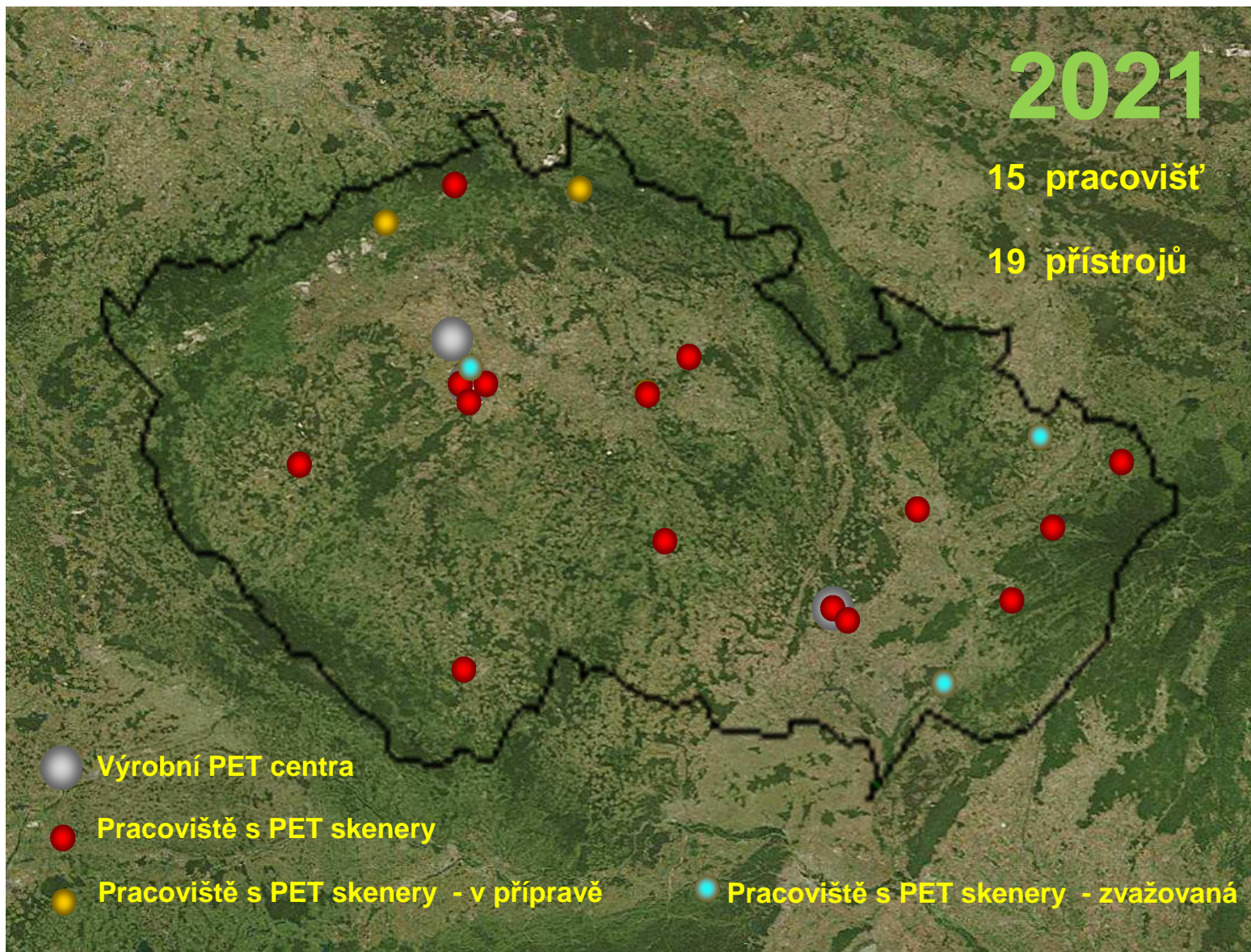


# NUKLEÁRNÍ MEDICÍNA V ČR

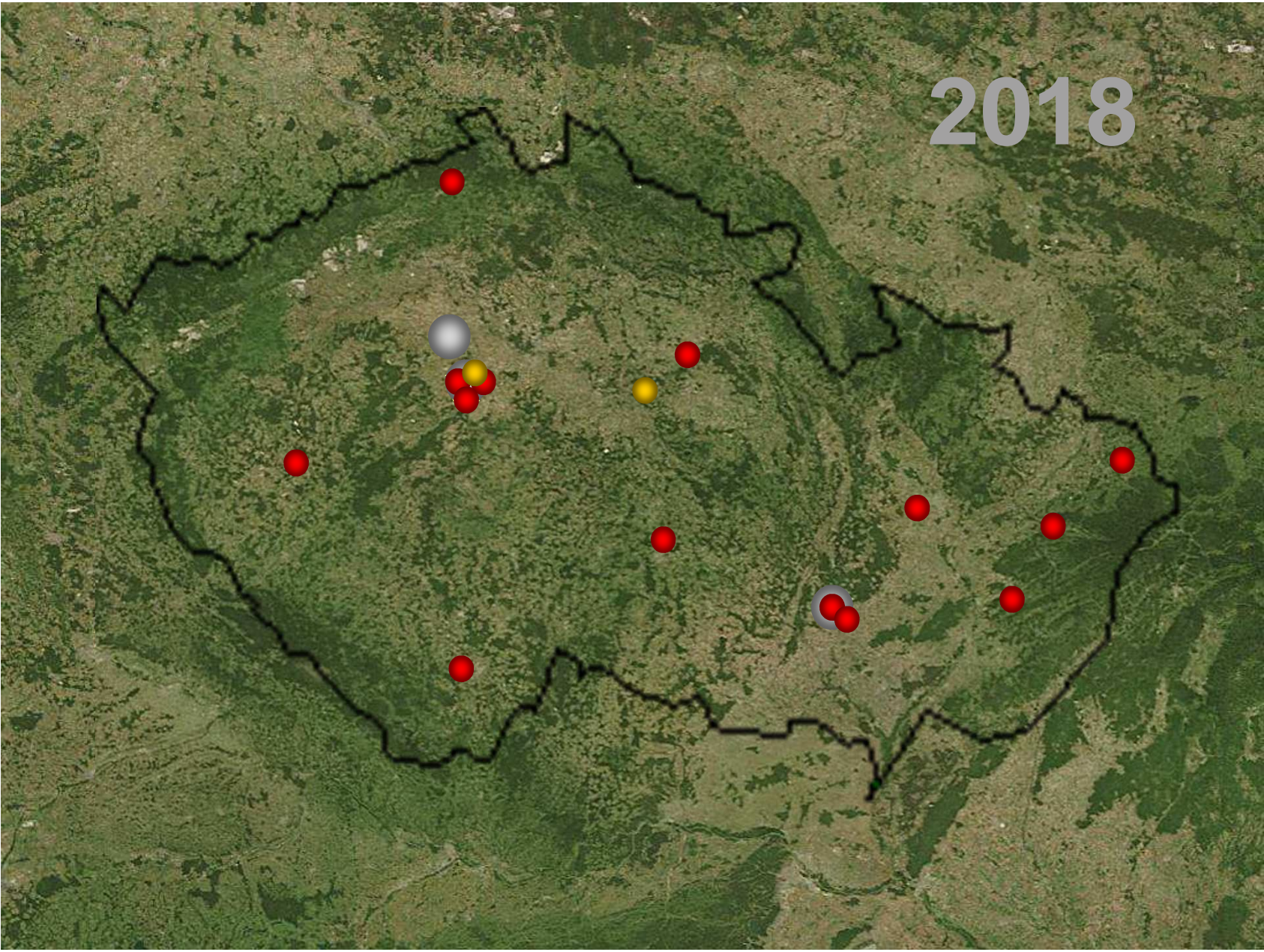
- Cca 150 000 vyšetření SPECT ročně (2017)
- Cca 33 000 vyšetření PET ročně (2017)
- Cca 2500 – 3000 pacientů v RF terapii (2017)
  
- SPECT RF – relativně bezproblémové
- Registrovány Tc99m generátory a velké množství kitů
- Indium-111 (Octreoscan)
- PET – situace komplikovanější – dovoz pro cyklotronová farmaka není zcela možný, nutné výrobní místo, u generátorů byla dlouho nevyjasněna právní situace
- V porovnání se zahraničím silně komplikovaná situace ohledně používání neregistrovaných RF



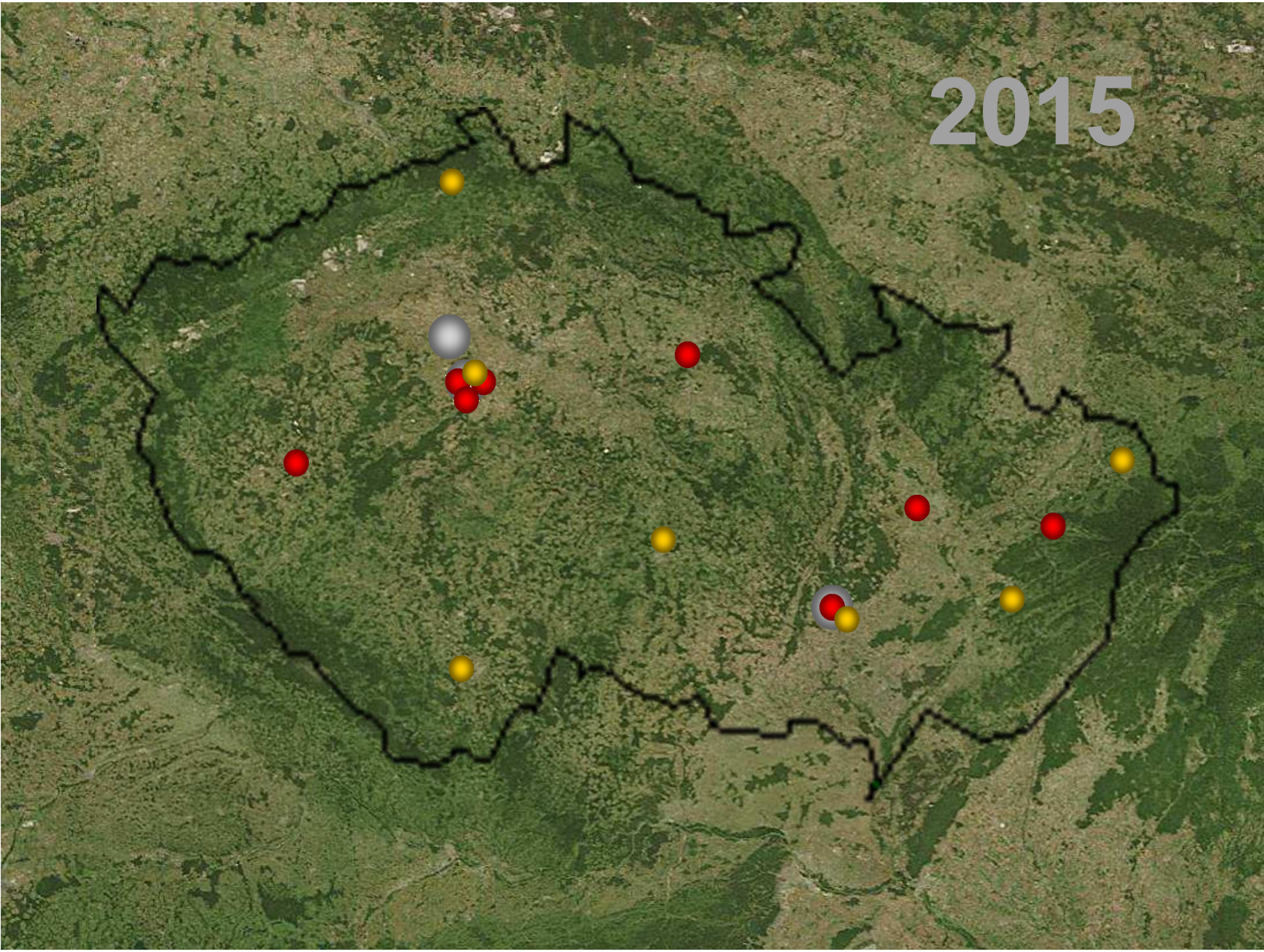




2018



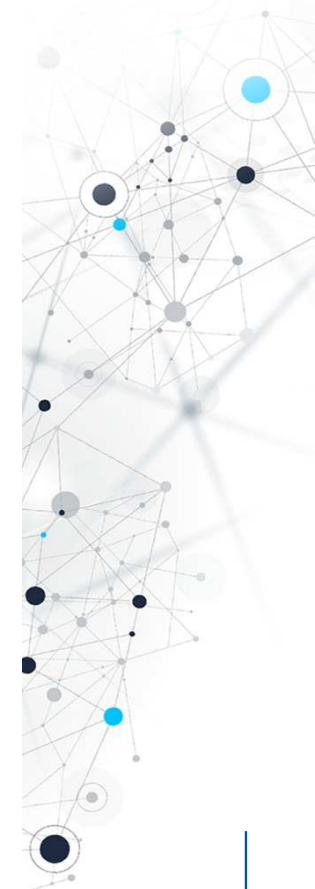
2015



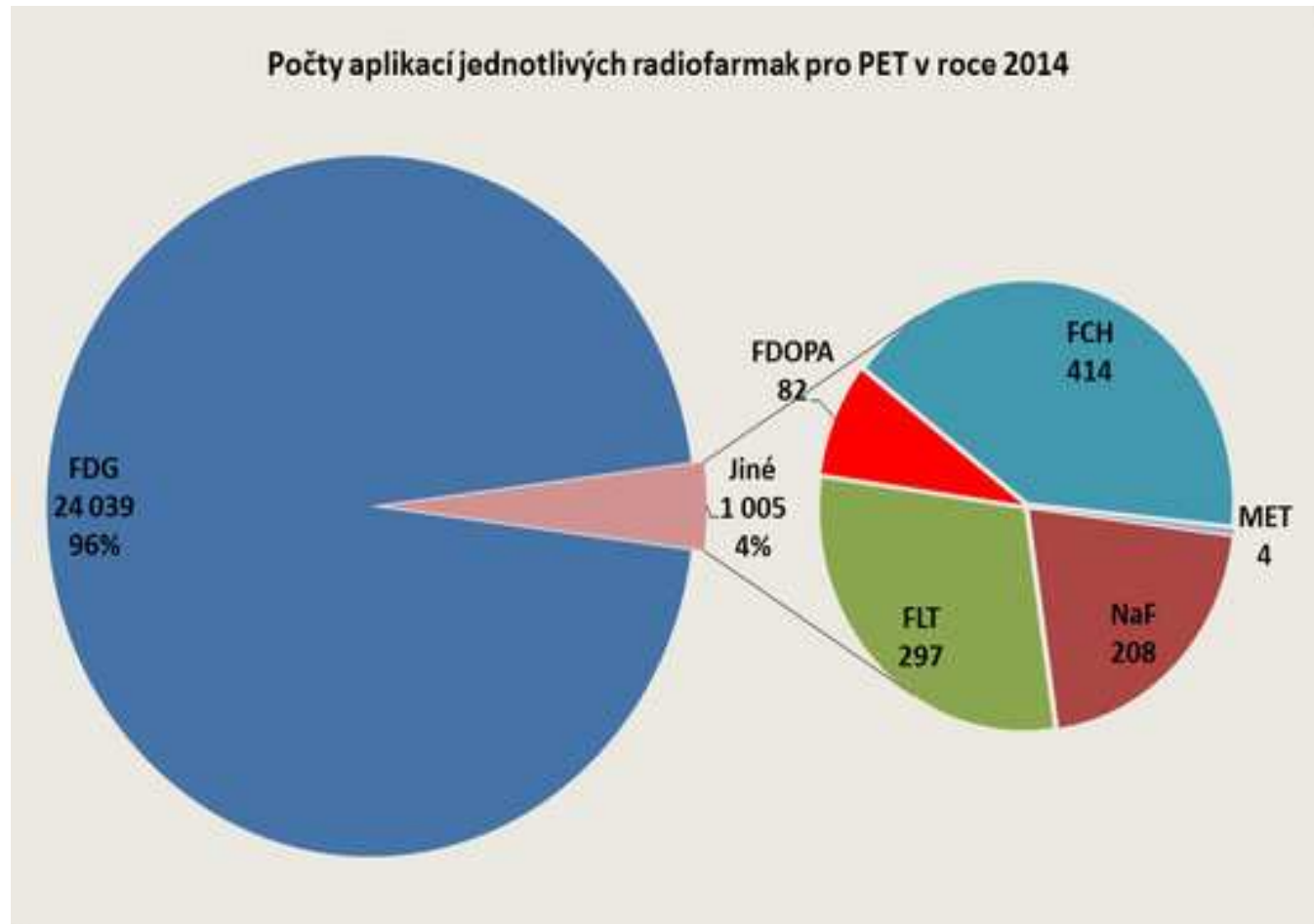
# PET RADIOFARMAKA REGISTROVANÁ V ČR



- [ $^{18}\text{F}$ ] fluorodeoxyglukosa - **metabolismus**
- [ $^{18}\text{F}$ ] fluoro-L-thymidin - **proliferace**
- [ $^{18}\text{F}$ ] fluorid sodný - **kosti**
- [ $^{18}\text{F}$ ] fluorocholesterol - **karcinom prostaty, jater, příštítné žlázy**
- [ $^{18}\text{F}$ ] fluoromisonidazol - **hypoxie**
- [ $^{18}\text{F}$ ] flutemetamol (Vizamyl)
- [ $^{18}\text{F}$ ] florbetaben (Neuraceq)
- [ $^{18}\text{F}$ ] florbetapir (Amyvid) }  **$\beta$ -amyloidový imaging**
- [ $^{18}\text{F}$ ] fluciclovin (Axumin) - **karcinom prostaty**
- [ $^{11}\text{C}$ ] methionin – **gliomy**
- [ $^{68}\text{Ge}$ ]/[ $^{68}\text{Ga}$ ] generátor Galliapharm
  - Oktreotidový kit SomaKit TOC – **neuroendokrinní nádory**

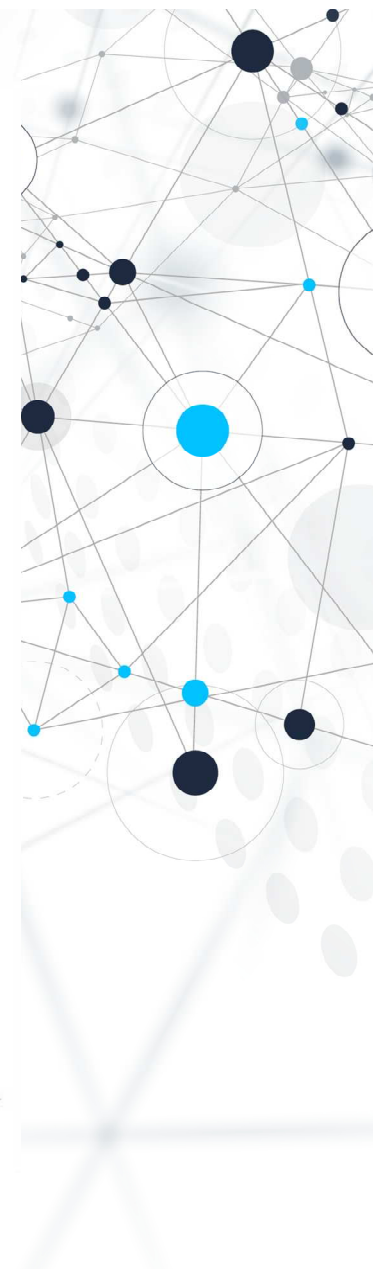
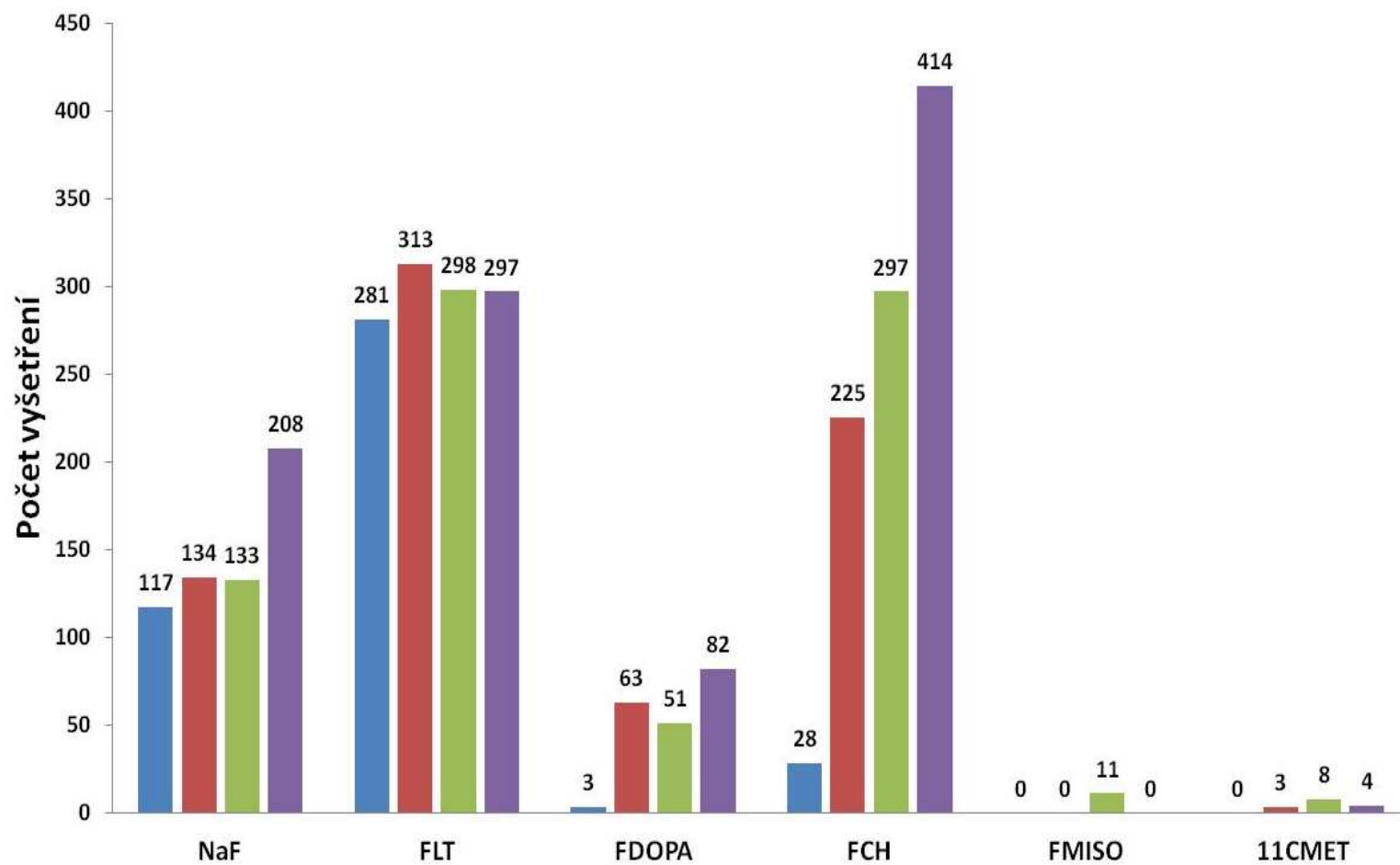


# STATISTIKA PET



## STATISTIKA ČR 2011 - 2014

■ 2011 ■ 2012 ■ 2013 ■ 2014



# [<sup>11</sup>C]-METHIONIN (MET)

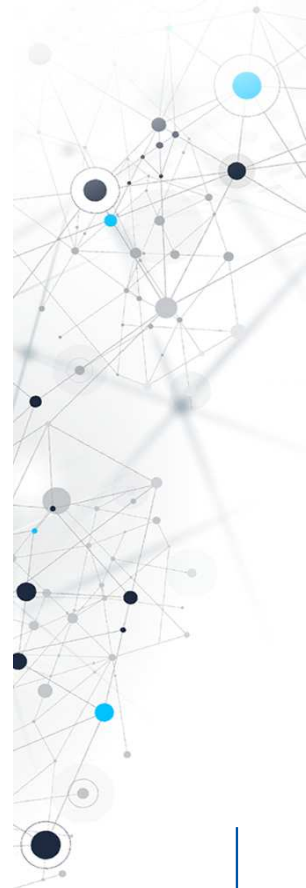
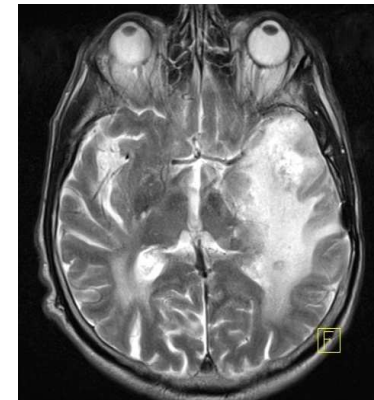
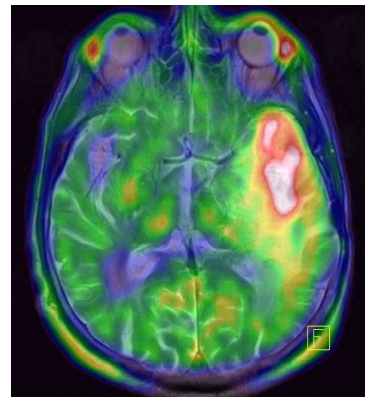
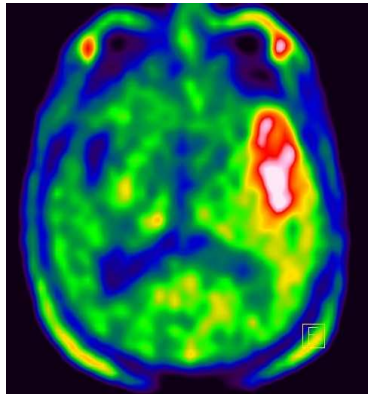
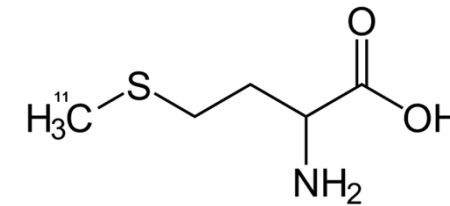
Proteosyntetický a proliferační marker

▪ Využití převážně onkologické (nádory mozku)

□ Klinické hodnocení provedeno na MOÚ, 16 pacientů, 2012-2014

□ Poprvé v historii v České republice <sup>11</sup>C-RF

□ Registrace 2020



# <sup>11</sup>C-METHIONIN – HISTORIE



**2008** – uvedení PET Centra Brno ÚJV Řež a.s. do provozu

**2009** – formulace společného VaV projektu MOÚ a ÚJV

**2010-2012** – vývoj výrobních a analytických metod, jejich ověření, provedení preklinického hodnocení (ÚJV), příprava klinického hodnocení (MOÚ, RECAMO)

**2012-2014** – realizace klinického hodnocení přípravku <sup>11</sup>C-methionin (ÚJV+MOÚ)

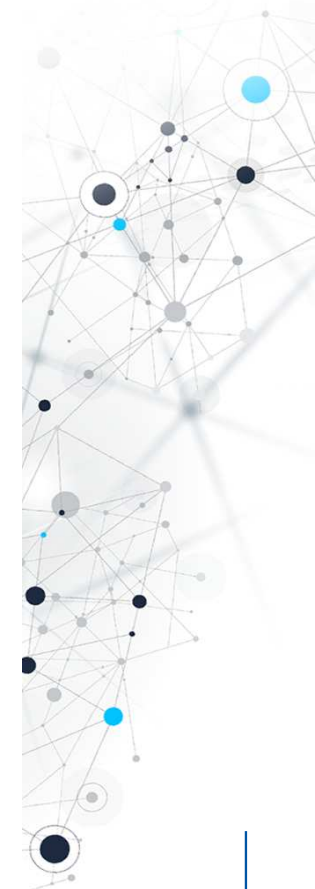
**2015-2018** – první podání registrace, diskuse se SÚKL o nárocích a vhodně zvoleném právním rámci, mezitím upgrade výrobních zařízení (čtyřnásobný výtěžek, poloviční doba) – nakonec staženo k přepracování a volbě jiného právního rámce registrace - tzv. dobře zavedeného léčiva.

**2018** – druhé podání registrace

**2019** - koncipován projekt **GlioMET** s využitím neregistrovaného přípravku

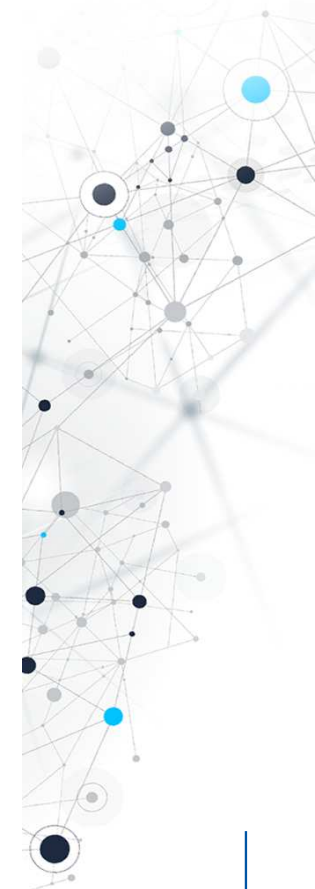
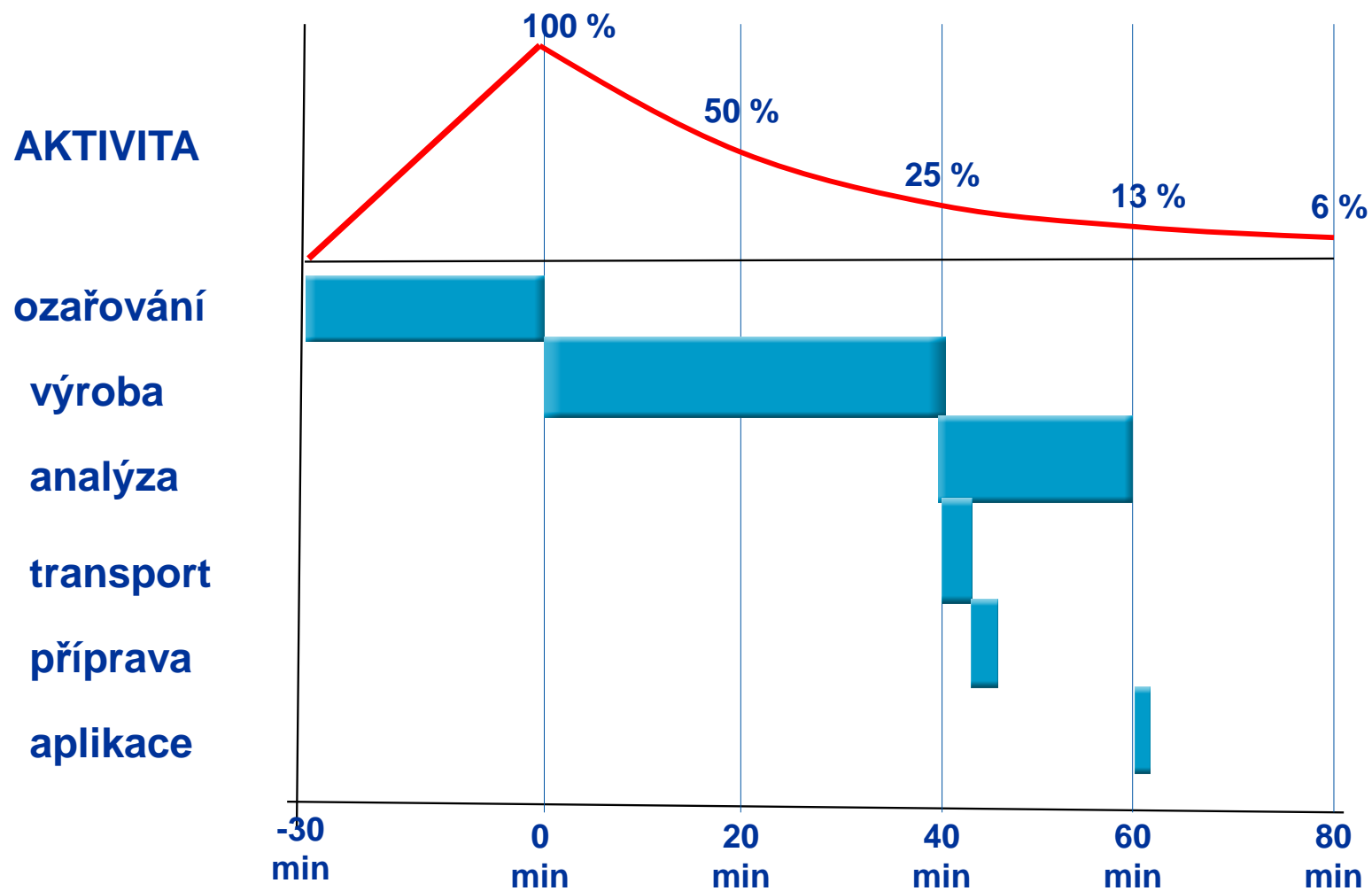
**2020** – zahájen projekt **GlioMET**, zároveň dokončena úspěšně registrace přípravku (listopad 2020), výrobcem podána žádost o úhradu vyšetření zdravotní pojišťovnou

**2021** – přípravku udělena úhrada, vyšetřen první „klasický“ pacient.

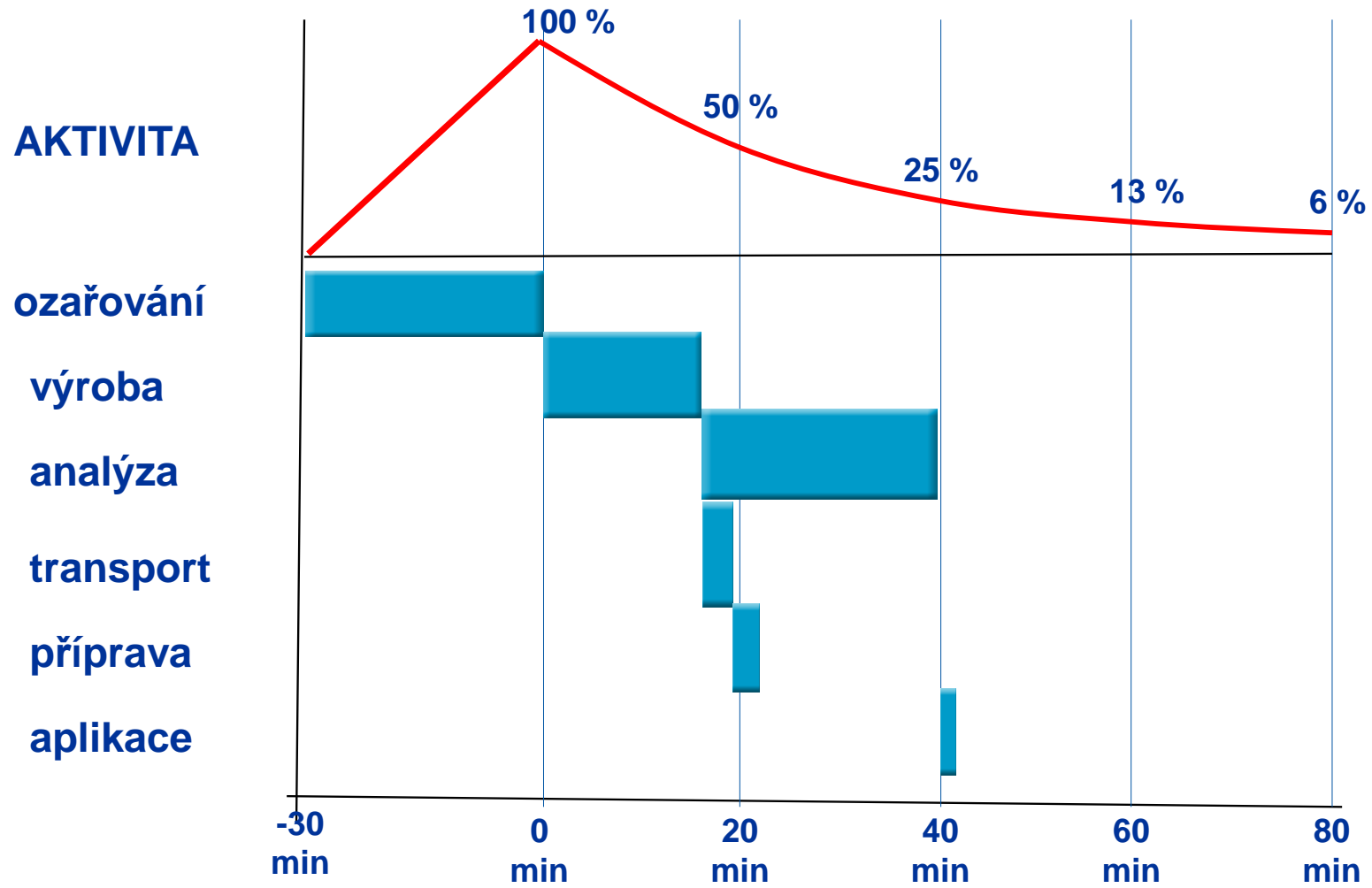




# ZÁVOD S ČASEM – STARÁ METODA



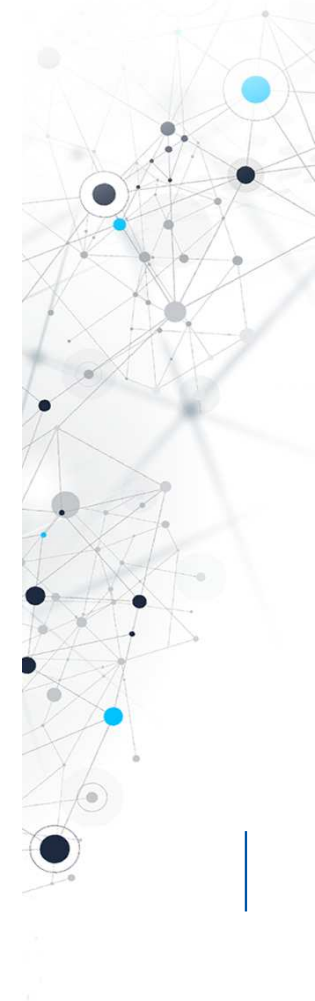
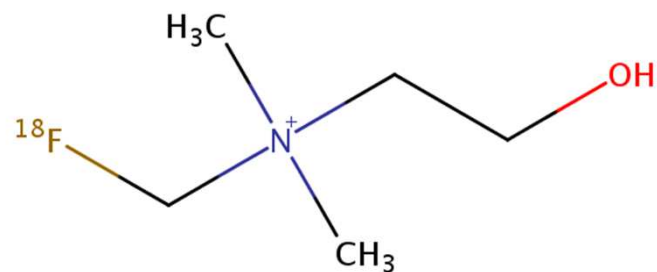
# ZÁVOD S ČASEM



# $^{18}\text{F}$ -FLUOROCHOLIN (FCH)



- Cholin = důležitá složka buněčných fosfolipidických membrán
  - **Marker buněčného dělení**
    - **Zvýšený příjem při syntéze nových membrán – při zvýšené proliferační aktivitě**
    - **FDG detekce problematická – malé rozměry prostaty, blízkost močového měchýře, apod...**
- **Karcinom prostaty: incidence roste s věkem**
  - ~ 60 000 lidí, ročně 7000 nových případů, 1500 úmrtí
  - [ $^{18}\text{F}$ ] možno využívat i PET centry bez vlastního cyklotronu
  - Klinické hodnocení provedeno 9/15 – 9/16
  - Registrace 2019



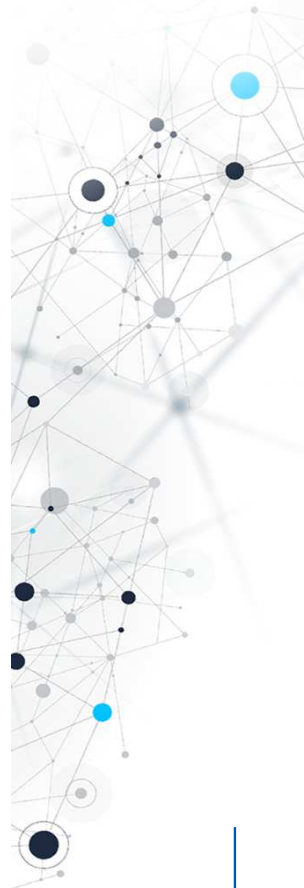
# Vývoj nových radiofarmak, metod přípravy a výroby<sup>68</sup>



# NUKLEÁRNÍ MEDICÍNA V ČR



- Cca 150 000 vyšetření SPECT ročně (2017)
- Cca 33 000 vyšetření PET ročně (2017)
- Cca 2500 – 3000 pacientů v RF terapii (2017)
  
- SPECT RF – relativně bezproblémové
- Registrovány Tc99m generátory a velké množství kitů
- Indium-111 (Octreoscan)
- PET – situace komplikovanější – dovoz pro cyklotronová farmaka není zcela možný, nutné výrobní místo, u generátorů byla dlouho nevyjasněna právní situace
- V porovnání se zahraničím silně komplikovaná situace ohledně používání neregistrovaných RF

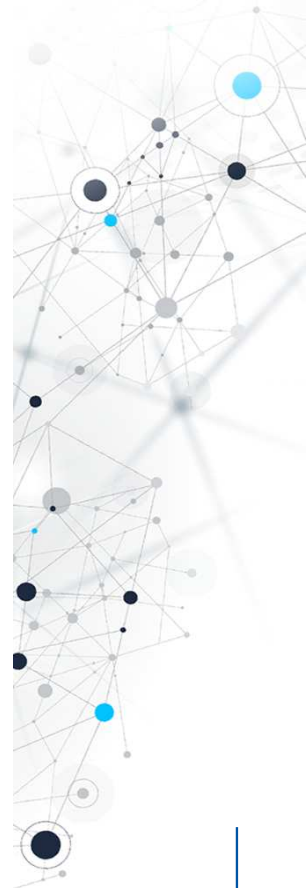


# VÝVOJ NOVÝCH RADIOFARMAK



- **Proč je důležité vyvíjet nová RF?**
  - Rozšíření portfolia dostupného pacientům
  - Zlepšení zdravotní péče
  - Optimalizace risk/benefit pro pacienta
    - Lepší diagnostika
    - Méně náročná/přesnější terapie

**V závislosti na poločasu přeměny jsou některé látky netransportovatelné/špatně transportovatelné – je tedy nutno vývoj a výrobu realizovat/implementovat zde.**



# VÝVOJ NOVÝCH RADIOFARMAK



## Reactor production of radioisotopes

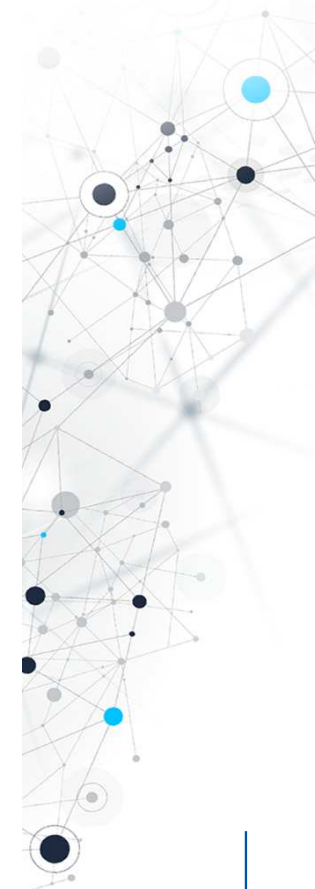
Z changes - permitting separation of product atoms from target atoms

<i>Incident neutron</i>	<i>Target nucleus</i>	<i>Process</i>	<i>Example</i>	<i>Change in Z atomic number</i>
		Fission	U-235 → Sr-90	Multiple products
		$[n,p]$ , $[n,\alpha]$	Zn-67 → Cu-67	-2
		$[n,np]$	Ni-67 → Co-57	-1
		Beta decay product	Yb-177 → Lu-177	+1

- „Reaktorová“ radiofarmaka
- Vyžadují přítomnost jaderného reaktoru
- Různé způsoby produkce
  - Separace rozpadových produktů
  - Ostřelování neutronovým tokem

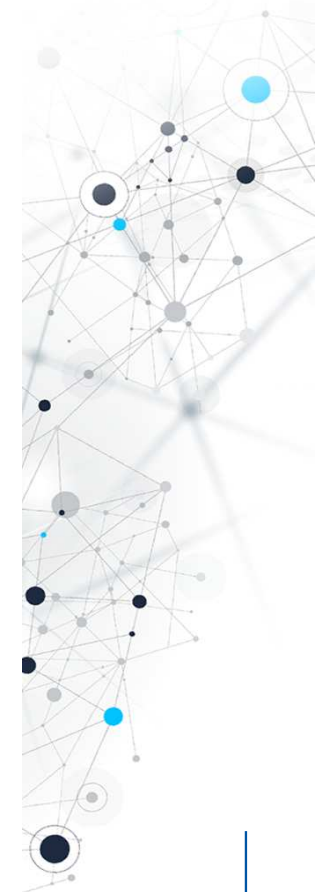
## Postprocessing terčů

- Zpracování
- Purifikace
- Převod do medicínsky použitelné formy
- To vše za ideálně dodržení zásad správné výrobní praxe (GMP) a radiační bezpečnosti



# VÝVOJ NOVÝCH RADIOFARMAK

- Pro mnoho reaktorů jsou radiofarmaka vedlejším produktem
- Výzkumné reaktory na světě jsou často staré a náchylné k poruchám
- Potíže s financováním a stavěním nových
- Techneciová krize (I a II)
- Zapojení dalších reaktorů
- Zpracování náročné – centralizace do „procesorů“
- Pouze pro velké specializované firmy.





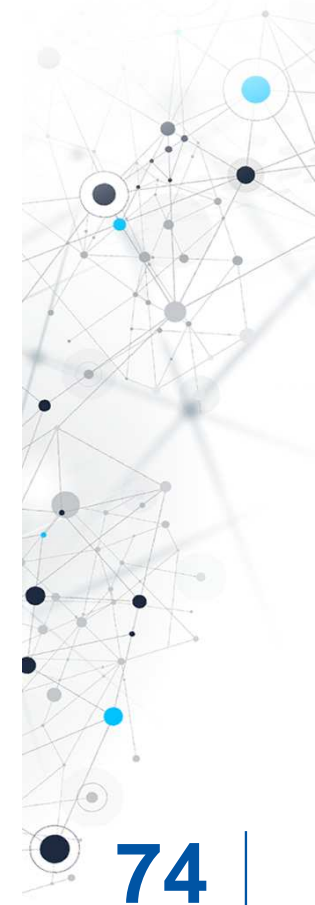
# TECHNECIOVÁ KRIZE (I. A II.)





## TECHNECIOVÁ KRIZE (I. A II.)

- V roce 2009 došlo k situaci, kdy byly zároveň vyřazeny z provozu reaktory Chalk River a HFR – dohromady přes 60% světové produkce Mo-99
- Zásadní problém pro nukl. medicínu na celém světě
- Zvládlo se, zapojily se další menší reaktory, začaly se hledat alternativní způsoby výroby
- Také díky omezení na LEU
- Začaly se hledat alternativy k Mo-99



## Example highlights

*Case Study:* The decay product of Mo-99, Tc-99m, is used in majority of the radioactivity-based diagnostic applications in the US; reactors in the European region alone contribute to 60% of the global production capacity

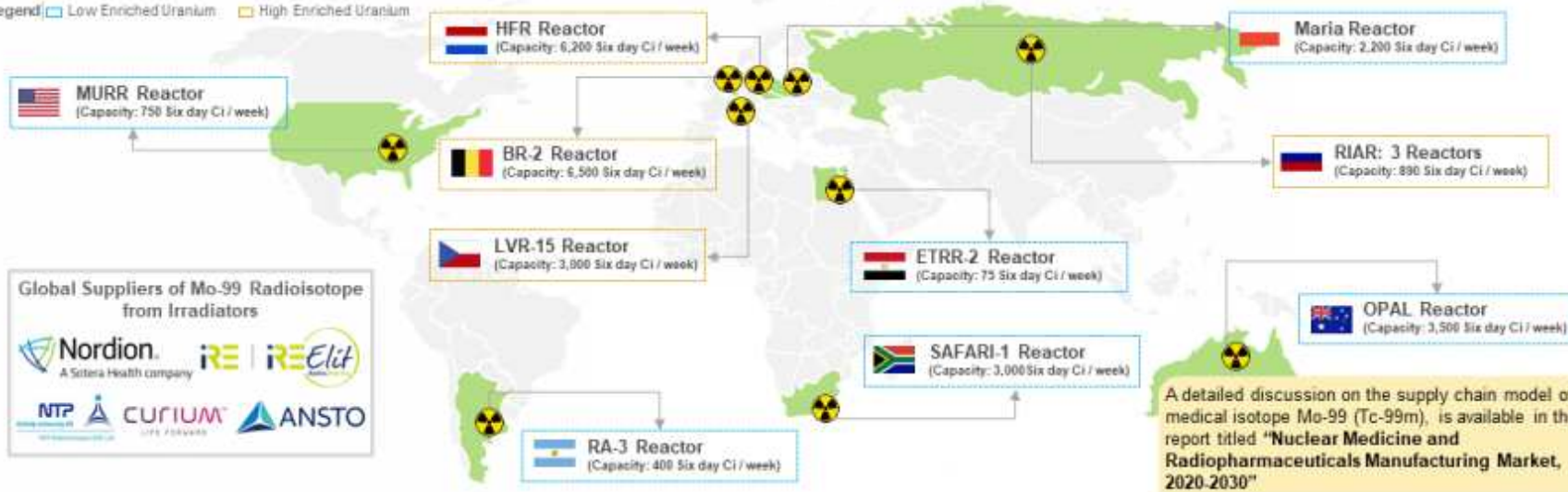
## Nuclear Medicine and Radiopharmaceuticals Manufacturing

### Production and Supply Chain of Mo-99



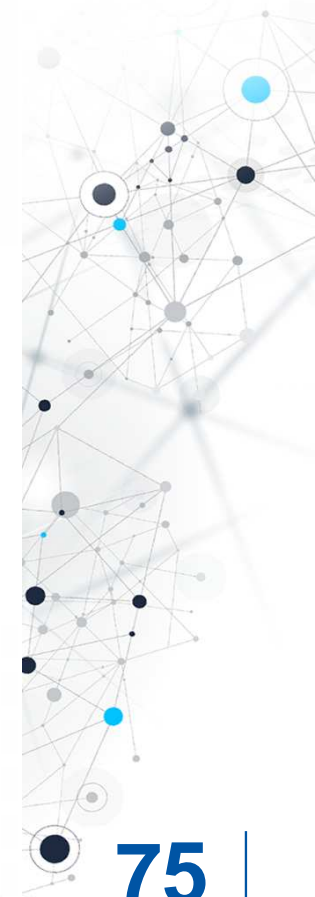
Legend: ■ Low Enriched Uranium ■ High Enriched Uranium

**Location of Major Mo-99 Irradiators**



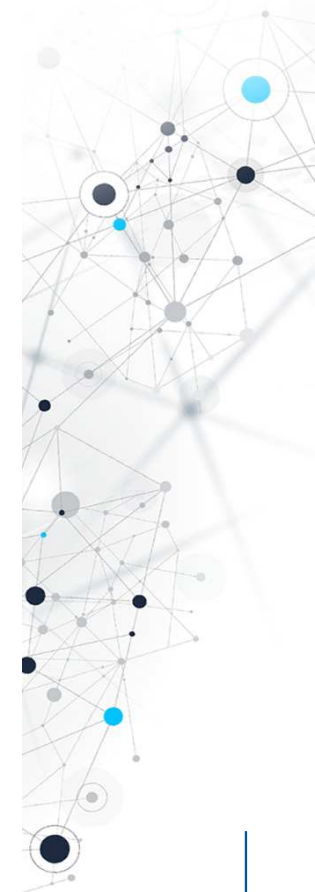
**Global Suppliers of Mo-99 Radioisotope from Irradiators**

A detailed discussion on the supply chain model of medical isotope Mo-99 (Tc-99m), is available in the report titled "Nuclear Medicine and Radiopharmaceuticals Manufacturing Market, 2020-2030"



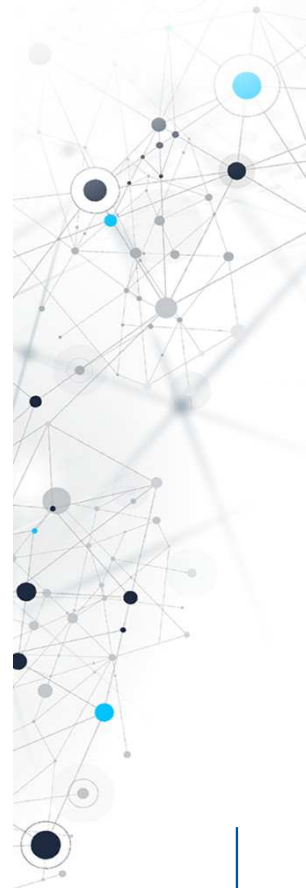
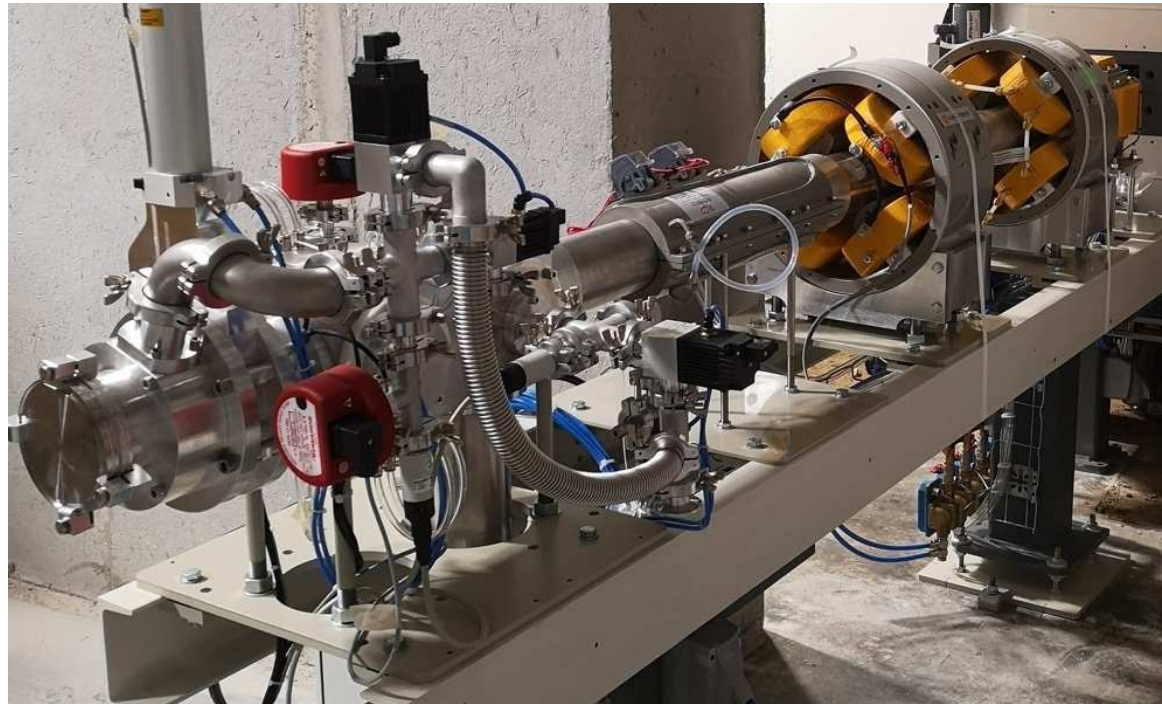
# VÝVOJ NOVÝCH RADIOFARMAK

- Pro mnoho reaktorů jsou radiofarmaka vedlejším produktem
- Výzkumné reaktory na světě jsou často staré a náchylné k poruchám
- Potíže s financováním a stavěním nových
- Techneciová krize (I a II)
- Zapojení dalších reaktorů
- Zpracování náročné – centralizace do „procesorů“
- Pouze pro velké specializované firmy.



# PRODUKCE NA URYCHLOVAČÍCH

- Někdy menší nároky na vybavení a provoz
- Kapalně terče pro krátkožijící nuklidy – bez problémů
- Pevnoterčové nuklidy – zajímavé zejména pro biomolekuly, často více způsobů rozpadu – zajímavější pro podvojně využití k terapii i k diagnostice
- Technologická náročnost



# PROBLEMATIKA PEVNOTERČOVÝCH NUKLIDŮ



Jakým způsobem technologicky vyřešit ozařování?

Jaký terč přesně zvolit

Jak a z čeho připravit terč?

Jak dlouho ozařovat, jakým proudem

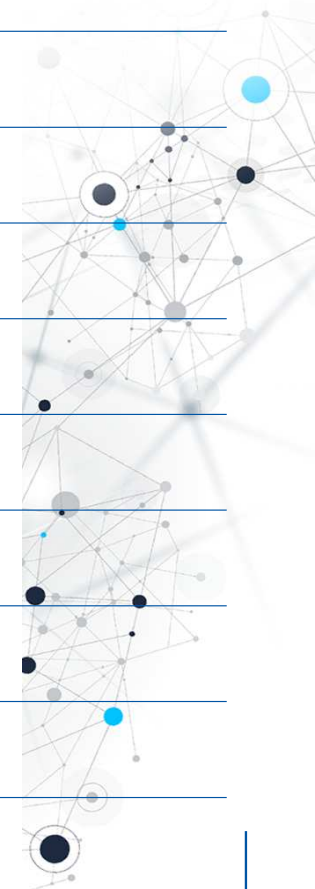
Jak uchládit

Jak zajistit bezpečnost

Jak transportovat ozářený terč bezpečně ke zpracování

Jak zpracovat terč (dostat požadované pryč, zbytek zrecyklovat)

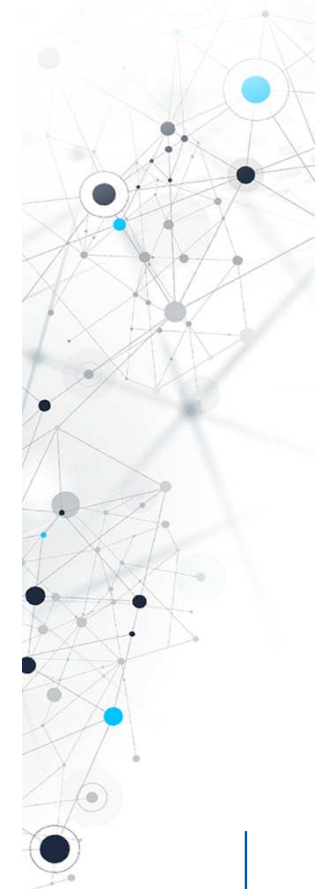
Teprve pak přichází na řadu chemie... 😊





## Addressing the Supply Chain: Various $^{225}\text{Ac}/^{229}\text{Th}$ Production Routes

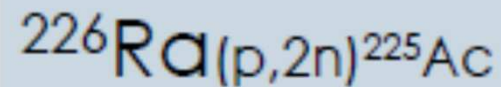
Facility	Nuclear Reaction
Reactor (thermal neutrons)	$^{226}\text{Ra}(3n,g)^{229}\text{Ra} \rightarrow ^{229}\text{Ac} \rightarrow ^{229}\text{Th}$ (plus $^{228}\text{Ra}$ target)
Accelerator (electrons)	$^{226}\text{Ra}(e,n)^{225}\text{Ra} \rightarrow ^{225}\text{Ac}$
Accelerator (low energy particles)	$^{226}\text{Ra}(p,2n)^{225}\text{Ac}$ $^{226}\text{Ra}(\alpha,n)^{229}\text{Th}$ $^{226}\text{Ra}(p,pn)^{225}\text{Ra}$ $^{232}\text{Th}(p,x)^{229}\text{Th}$
Accelerator (high energy particles)	<b><math>^{232}\text{Th}(p,x)^{225}\text{Ac}</math></b> $^{232}\text{Th}(p,x)^{225}\text{Ra} \rightarrow ^{225}\text{Ac}$
Accelerator (high energy neutrons)	$^{226}\text{Ra}(n,2n)^{225}\text{Ra}$
Hot Cell Facility ( $^{233}\text{U}$ processing)	$^{229}\text{Th}$ decay to $^{225}\text{Ac}$



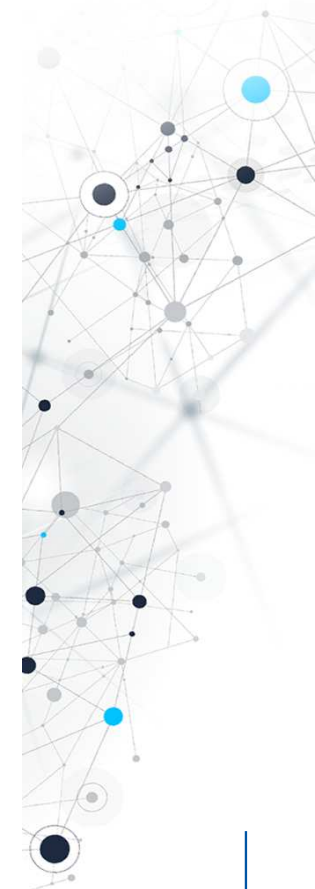
# UMÍME PRODUKOVAT...?



Accelerator (low energy particles)



- Kde získat Ra-226 na terče?
- Jak ho zpracovat?
- Jak vytvořit terč (sintrování, electroplating....)
- Jak dlouho ozařovat? A jak to uchladiť?
- Jak se vypořádat se vznikajícím radonem –
  - otevřený/zavřený terč, odvětrávání...
- Kde pak zpracovávat (cely, vybavení, bezpečnost..)
- ...
- ...

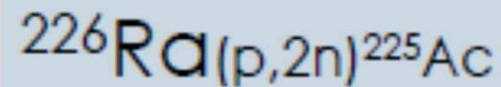




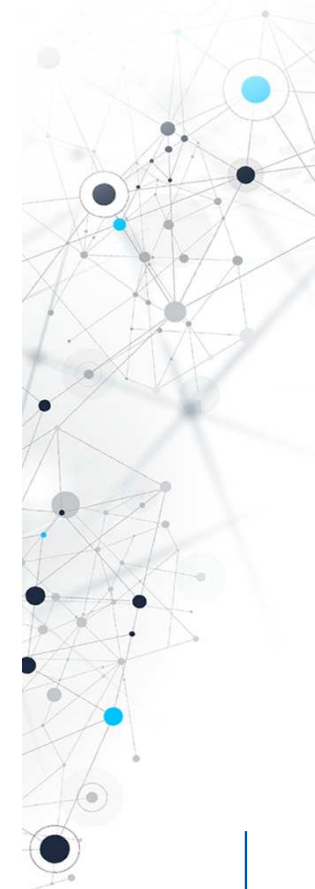
# UMÍME PRODUKOVAT...?



Accelerator (low energy particles)



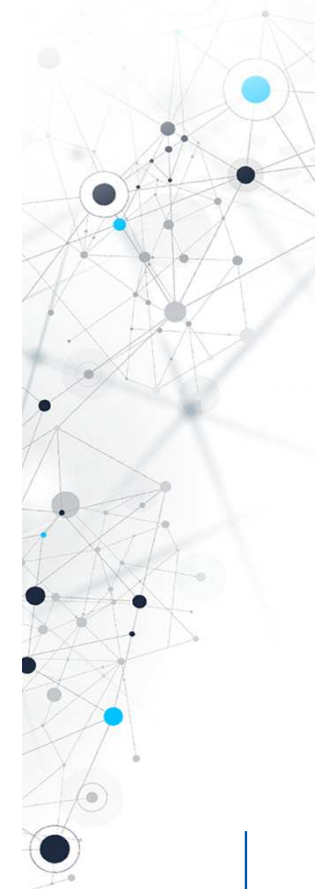
- Výsledek: tohle sami jako výrobci nezvládneme ☹
- Nutná spolupráce : jaderníci, strojaři, robotici apod ...
- Financování základního a aplikovaného výzkumu
  - VŠ
  - MSP
- Nutnost koordinace několika subjektů se společným cílem
- navazující preklinické a klinické hodnocení
- cesta k pacientovi je ještě dlouhá



# VÝVOJ NOVÝCH RADIOFARMAK



- Snadné zavádění do praxe je ale poměrně problematické...
  - Česká legislativa není zcela nakloněna
    - Pro klinické využití vyžadována \*registrace\* RF
      - Administrativně, materiálně, finančně a časově náročný úkol
      - Nejistý výsledek
      - Problematika vstupních surovin z hlediska SÚKL
      - I při jasných aplikacích občas absurdní požadavky SÚKL či EMA
      - Dlouhý časový prostoje, pomalá reakce na trendy ve světě
    - Neregistrovaná RF pro vědeckovýzkumné účely („in-house“)
      - Běžná praxe v zahraničí
      - Legislativa v Evropě střídavě nakloněna a nenakloněna
      - Vyžadována Good Manufacturing Practice (GMP)
      - Snaha usnadnit jejich využívání a tím pádem i zavádění
      - Za současné kombinace právního rámce a stavu nukleárních medicín v ČR poměrně komplikované.



# VYUŽÍVÁNÍ RADIOFARMAK V KLINICKÉ PRAXI

- Radiofarmaka v registrovaném nebo neregistrovaném režimu
- **Registrované radiofarmakum**
  - Je registrováno pro humánní použití v daných indikacích
- **Neregistrované radiofarmakum**
  - Humánní použití jen za specifických a přesně definovaných případech





# Použití neregistrovaných radiofarmak

Proč je jinde možné provádět vyšetření bez registrace přípravku?

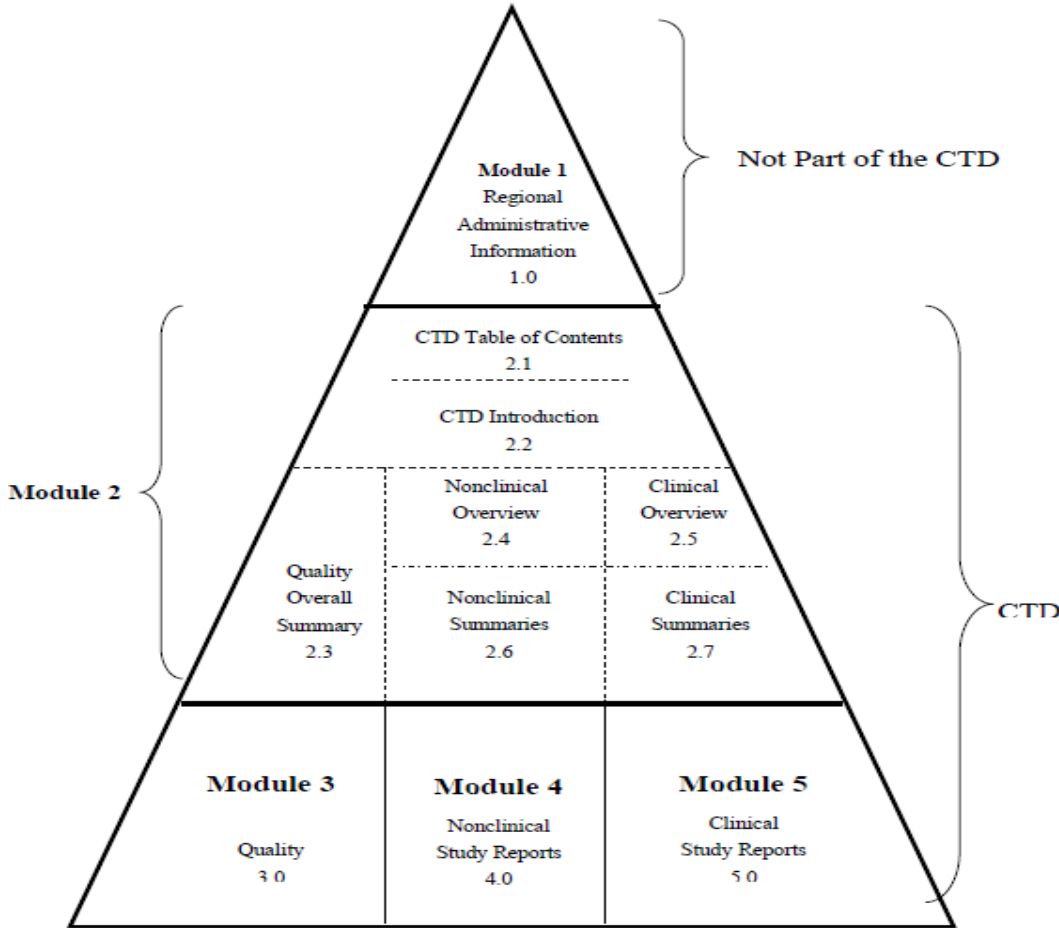
- **ukázkový příklad je Slovensko - mají použití neregistrovaných LP zakotveno v zákoně** (Vyhláška Ministerstva zdravotníctva Slovenskej republiky č. 507/2005 Z. z., ktorou sa upravujú podrobnosti o povoľovaní terapeutického použitia hromadne vyrábaných liekov, ktoré nepodliehajú registrácii, a podrobnosti o ich úhrade na základe verejného zdravotného poistenia)
- **Německo: výjimky, in-house produkce pro „vlastní potřebu“ v rámci jednoho subjektu (např. Bad Berka, Heidelberg, univerzitní pracoviště většinou (ne vždy) splňující GMP)**

Česká republika

- **možnost použít neregistrované léčivo máme v ČR pouze v případě:**
  - klinického hodnocení
  - specifického léčebného programu
  - radiofarmaka registrovaného v EU, ale nikoli v ČR – možno použít v klinické praxi na žádost lékaře
- **Specifický léčebný program:**
  - možný, pokud není na trhu dostupná registrovaná varianta a je ve veřejném zájmu



# REGISTRACE LP (1)





# REGISTRACE LP (2)

MODULE 1 - ADMINISTRATIVE INFORMATION AND PRESCRIBING INFORMATION			
CTD	EU CTD (NTA, Vol. 2B, Edition 2006)	NTA, Vol. 2B (Edition 1998)	NTA
1.0	Cover Letter		
1.1	Comprehensive table of content	---	
1.2	Application Form	Administrative Data	
1.3	Product Information	Summary of Product Characteristics, Labelling and Package Leaflet	
1.3.1	Summary of Product Characteristics, Labelling and Package Leaflet	Summary of Product Characteristics	
		Proposal for packaging, labelling & package leaflet	
1.3.2	Mock-up		
1.3.3	Specimen		
1.3.4	Consultation with Target Patient Groups		
1.3.5	Product Information already approved in the Member States	SPCs already approved in the	
1.3.6	Braille		
1.4	Information about the Experts	Expert Reports: Signature of Exp	
1.4.1	Quality		
1.4.2	Non-clinical		
1.4.3	Clinical		
1.5	Specific Requirements for different types of applications	---	
1.5.1	Information for bibliographical applications	---	
1.5.2	Information for Generic, "Hybrid" or Bio-similar Applications	---	
1.5.3	(Extended) Data/Market Exclusivity		
1.5.4	Exceptional Circumstances		
1.5.5	Conditional Marketing Authorisation		
1.6	Environmental risk assessment	Environmental risk assessment	
1.6.1	Non-GMO	Environmental risk assessment / ec GMOs)	
1.6.2	GMO	Data related to the environmental products containing, or consisting, modified organisms (GMOs)	
1.7	Information relating to Orphan Market Exclusivity		
1.7.1	Similarity		
1.7.2	Market Exclusivity		
1.8	Information relating to Pharmacovigilance		
1.8.1	Pharmacovigilance System		
1.8.2	Risk-management System		
1.9	Information relating to Clinical Trials		
	Responses to Questions	Responses to Questions	

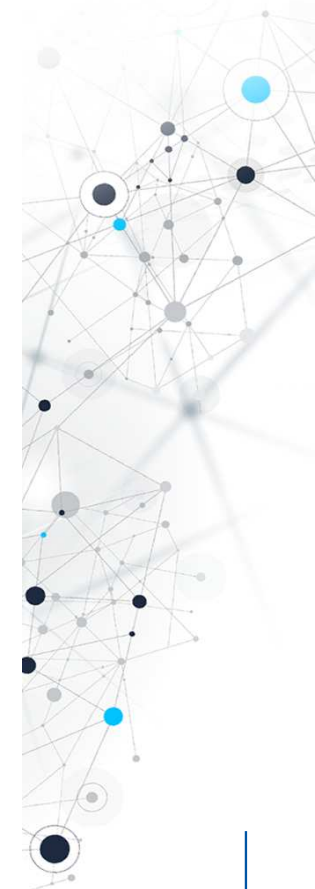
MODULE 1 - ADMINISTRATIVE INFORMATION AND PRESCRIBING INFORMATION			
CTD	EU CTD (NTA, Vol. 2B, Edition 2006)	NTA, Vol. 2B (Edition 1998)	NTA
	Additional Data	Additional Data	

MODULE 2 - COMMON TECHNICAL DOCUMENT SUMMARIES			
CTD	EU CTD (NTA, Vol. 2B, Edition 2001)	NTA, Vol. 2B (Edition 1998)	NTA
2.1	Overall CTD Table of Contents of Modules 2, 3, 4, and 5	Table of Contents for remainder of the dossier	IA
2.2	Introduction	Product profile	IC
2.3	Quality Overall Summary	Expert report on the chemical, pharmaceutical and biological documentation	IC 1
2.4	Non-clinical Overview	Expert Report on the toxico-pharmacological documentation	IC 2
2.5	Clinical Overview	Expert Report on the Clinical Documentation	IC 3
2.6	Non-clinical Summary	Appendices to the toxico-pharmacological Expert	IC 2

MODULE 3 - QUALITY			
CTD	EU CTD (NTA, Vol. 2B, Edition 2001)	NTA, Vol. 2B (Edition 1998)	NTA
3.1	MODULE 3 TABLE OF CONTENTS	---	---
3.2	BODY OF DATA	Chemical, Pharmaceutical, Biological Documentation	II
3.2.S	DRUG SUBSTANCE		
3.2.S.1	General Information	Scientific Data	II C 1.2
3.2.S.1.1	Nomenclature	Nomenclature	II C 1.2.1
3.2.S.1.2	Structure	Description: Structural formula	II C 1.2.2
3.2.S.1.3	General Properties	Physico-chemical characterization	II C 1.2.5
3.2.S.2	Manufacture	Manufacture	II C 1.2.3
3.2.S.2.1	Manufacturer(s)	Name(s) address(es) of the manufacturing source(s)	II C 1.2.3
3.2.S.2.2	Description of manufacturing process and process controls	Synthetic or manufacturing route Description of process	II C 1.2.3
3.2.S.2.3	Control of materials	Quality control during manufacture	II C 1.2.4
3.2.S.2.4	Controls of critical steps and intermediates	Quality control during manufacture	II C 1.2.4
3.2.S.2.5	Process validation and/or evaluation	---	---
3.2.S.2.6	Manufacturing process development	---	---
3.2.S.3	Characterisation		
3.2.S.3.1	Elucidation of structure and other characteristics	Development chemistry	II C 1.2.5
3.2.S.3.2	Impurities	Impurities	II C 1.2.6
3.2.S.4	Control of drug substance	Specifications and routine tests	II C 1.1
3.2.S.4.1	Specification	Specifications and routine tests	II C 1.1
3.2.S.4.2	Analytical Procedures	Specifications and routine tests	II C 1.1





# REGISTRACE LP (3)

MODULE 3 - QUALITY				MODULE 5- CLINICAL STUDY REPORTS			
CTD	EU CTD (NTA, Vol. 2B, Edition 2001)	NTA, Vol. 2B (Edition 1998)	NTA	CTD	EU CTD (NTA, Vol. 2B, Edition 2001)	NTA, Vol. 2B (Edition 1998)	NTA
3.2.S.4.3	Validation of analytical procedures	Development Chemistry: Analytical Validation	II C 1.2.5	5.1	MODULE 5 TABLE OF CONTENTS		
3.2.S.4.4	Batch analy						
3.2.S.4.5	Justification						
3.2.S.5	Reference Stan						
3.2.S.6	Container Clos						
3.2.S.7	Stability						
3.2.P	DRUG PRODU						
3.2.P.1	Description and						
3.2.P.2	Pharmaceutical						
3.2.P.2.4	Controls and cr						
3.2.P.3	Manufacture						
3.2.P.3.1	Manufactur						
3.2.P.3.2	Batch forus						
3.2.P.3.3	Description Controls						
3.2.P.3.4	Controls of						
3.2.P.3.5	Process val						
3.2.P.4	Control of exci						
3.2.P.4.1	Specificatio						
3.2.P.4.2	Analytical j						
3.2.P.4.3	Validation, c						
3.2.P.4.4	Justificatio						
3.2.P.4.5	Excipients c						
3.2.P.4.6	Novel Excip						
3.2.P.5	Control of drug						
3.2.P.5.1	Specificatio						
3.2.P.5.2	Analytical j						
3.2.P.5.3	Validation, c						
3.2.P.5.4	Batch analy						
3.2.P.5.5	Characteris						
3.2.P.5.6	Justificatio						
3.2.P.6	Reference Stan						
3.2.P.7	Container Clos						
3.2.P.8	Stability						
3.2.A	APPENDICES						
3.2.A.1	Facilities a						
3.2.A.2	Adventitio						
3.2.A.3	Excipients						
3.2.R	REGIONAL D						
3.3	LITERATURE						
				4.5	LITERATURE REFERENCES		OTHER INFORMATION



NTA
---
III
III F
III F 1
III F 2
III F 2
III F 3
III G
III Q
III G 1
III G 2
III G 3
III G 4
III G 1, 2
III A
III A 1
III A 2
III D
III E
III B
III C
III H
III Q
III Q

# Quo vadi(mu)s?

88

Ing. et Ing. Jan Adam, Ph.D.

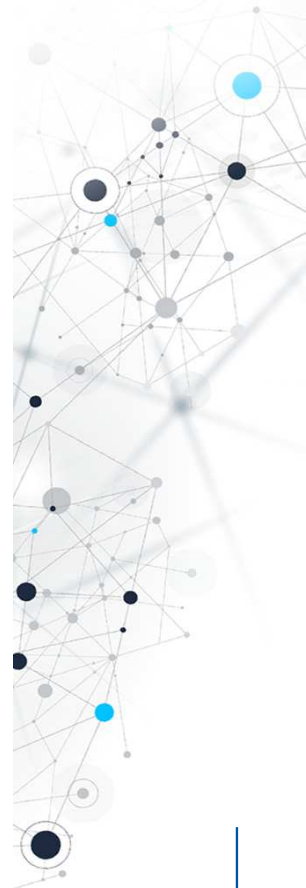
ÚJV Řež a.s.





# SVĚT

- **nové způsoby produkce používaných nuklidů**
  - např. SHINE – produkce Tc-99m pomocí urychlovačů v kapalně fázi
- **nové nuklidy pro nukleární medicínu**
  - terapeutické, teranostické, alfa zářiče (pro vyšší terapeutickou účinnost)
- **Nové látky pro PET**
  - Alzheimerova demence
  - ateroskleróza
  - zatím nepokryté nádorové indikace
  - kardiologie
  - neurologie



# Platform technology produces medical isotopes at a fraction of today's cost

Technology proven by US National Laboratories and GE Healthcare

GE Healthcare

Argonne NATIONAL LABORATORY

SRNL™

Los Alamos NATIONAL LABORATORY EST. 1943

OAK RIDGE National Laboratory

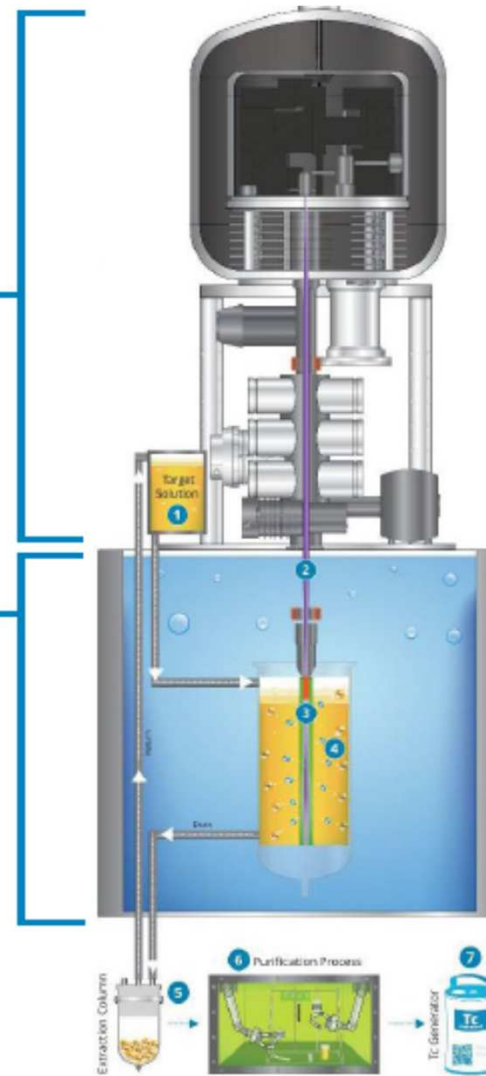
**ACCELERATOR  
(ELIMINATES REACTOR)**



**RE-USABLE  
LIQUID TARGET**



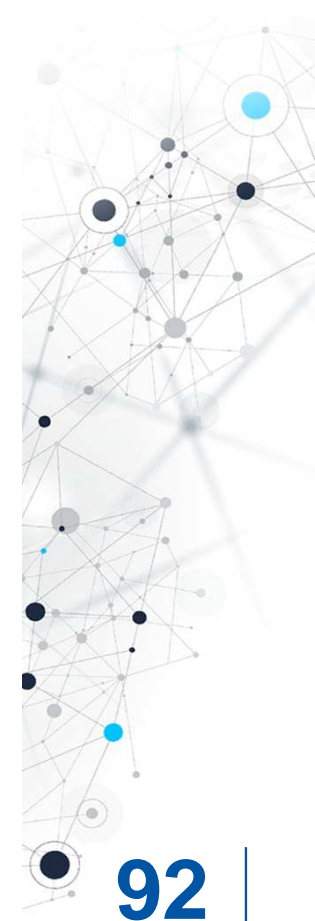
**SAFER  
70-80% LOWER COSTS  
1/100<sup>th</sup> WASTE**



90

## PREVIOUSLY ON...

- Za posledních 10 let:
  - 100% nárůst počtu vyšetření
  - 80% nárůst počtu skenerů
  - 4x vzrostl počet registrovaných RF
  - první moderní terapeutika
  - podařilo se trochu obměkčit SÚKL...
- ÚJV:
  - generační upgrade výrobních kapacit (klasika -> kazetové) vyšší výtěžky a flexibilita
  - 2 nová PET RF, 2 na cestě



**NOT GREAT  
NOT TERRIBLE**



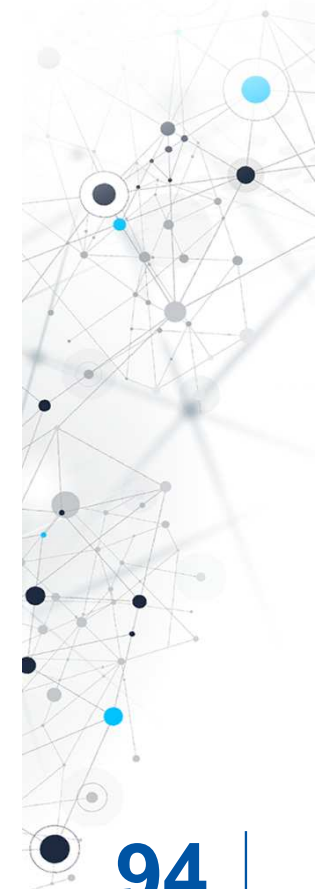
## KAM DÁL?

- **další rozšiřování metody PET (nové skenery, nové látky)**
  - Implementace již používaných
  - vývoj zcela nových RF ve spolupráci s ostatními institucemi
- **snaha rozšířit portfolio do terapeutiky a teranostiky**

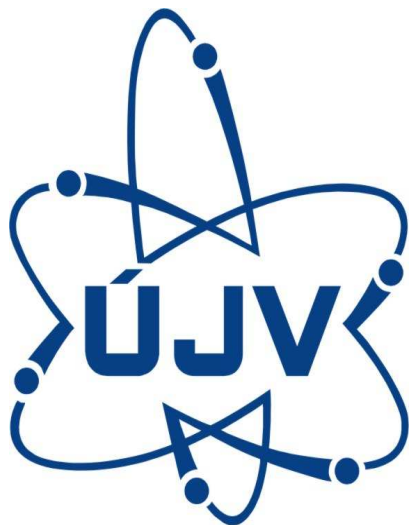


## ČR – VÝZVY A ŘEŠENÍ?

- **Technologické a legislativní**
- **Jak to ufinancovat?**
  - **vývoj**
    - **prekliniku**
    - **klinické studie**
- **Nejsou lidi**
  - **technického zaměření**
  - **lékaři a zdravotníci ☹**
- **Zahraniční spolupráce**
  - **Knowledge & cost sharing**
  - **nalezení či stimulace odpovídajících zdrojů financování**
- **Stimulace vzdělávání**
- **Spolupráce s univerzitami**
- **Nutná systémová změna**



**Děkuji Vám za pozornost**



**RECAMO**

Regionální centrum  
aplikované molekulární  
onkologie



**jan.adam@ujv.cz**

