

Paweł Waśniowski
Wydział Farmaceutyczny
Rozprawa doktorska

„Radiosynteza wybranych znaczników do diagnostyki onkologicznej z wykorzystaniem techniki PET i dostosowanie ich produkcji do różnych typów dyspenserów.”

Streszczenie

Radiofarmaceutyki to substancje biologicznie czynne zawierające w swojej strukturze wybrany izotop promieniotwórczy. Składają się z trzech podstawowych elementów radionuklidu, ligandu mającego powinowactwo do kumulowania się w patologicznie zmienionych tkankach oraz łącznika, którego zadaniem jest trwałe związanie pierwszej i drugiej składowej.

Metodą diagnostyczną wykorzystującą radiofarmaceutyki jest pozytonowa tomografia emisyjna (PET). Metoda ta jest metodą emisyjną i w odróżnieniu od metod absorpcyjnych, obraz jest generowany na podstawie informacji wysyłanych z obiektu, co wymaga umieszczenia źródła tych informacji w badanym obiekcie. Nośnikiem informacji w technice PET jest kwant promieniowania gamma, natomiast źródłem emitowanego promieniowania jest radiofarmaceutyk gromadzony w organizmie. Technologia PET oparta jest o stosowanie izotopów ulegających rozpadowi β^+ i emitujących pozytony. Pozyton zderza się z elektronami ośrodka, następnym anihiluje zamieniając swoją masę na energię wyemitowaną w postaci dwóch kwantów gamma po 511 keV, każdy w przeciwnych kierunkach. Anihilacja jest podstawą, na której bazuje technologia PET.

Przygotowanie i stosowanie radiofarmaceutyków w Polsce jest regulowane przez Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 9 listopada 2015 (Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 28 kwietnia 2022 r. w sprawie ogłoszenia jednolitego tekstu rozporządzenia Ministra Zdrowia w sprawie wymagań Dobrej Praktyki Wytwarzania) Aneks 3 Wytwarzanie Produktów Radiofarmaceutycznych oraz Aneks 1 Wytwarzanie Sterylnych Produktów Leczniczych.

Metody badań oraz wymagania jakościowe produktów radiofarmaceutycznych określa Farmakopea Polska, która została przetłumaczona z Farmakopei Europejskiej.

Do przygotowania radiofarmaceutyków przeznaczone są specjalistyczne urządzenia, których funkcjonowanie musi spełniać wymagania narzucone przez wymienione akty prawne, a ich konstrukcja musi zapewniać odpowiednią ochronę przed promieniowaniem jonizującym.

Radiofarmaceutyki to preparaty medyczne zawierające w swojej strukturze izotopy promieniotwórcze nadające cząsteczkom specjalnego charakteru, jakim jest „zanik leku w czasie”, a dodatkowo czynią pracę z nimi niebezpieczną z uwagi na emitowane przez nie promieniowanie jonizujące.

Problemem badawczym, który podjęto w pracy jest to, że przepisy w wymienionych aktach prawnych oraz konstrukcja urządzeń nie w pełni uwzględniają specjalną charakterystykę radiofarmaceutyków takich jak:

- Krótki okres połowicznego rozpadu izotopu użytego do znakowania, nie przekraczający 25 minut;
- Niska wydajność syntezy typowa dla znaczników niszowych, które nie mają potencjału komercyjnego;
- Przygotowanie radiofarmaceutyków na małą skalę (<30 pacjentów), co jest typowe dla produkcji radiofarmaceutyków w warunkach szpitalnych,
- Emisja promieniowania jonizującego regulowana przez Ustawę z dnia 29 listopada 2000 Prawo Atomowe.

Głównym celem rozprawy doktorskiej było zbadanie wpływu czasu potrzebnego na przygotowanie wybranych znaczników do diagnostyki onkologicznej z wykorzystaniem techniki PET uwzględniając wymienione wytyczne i konstrukcję urządzeń do rozlewu na końcową wydajność, którą można przeznaczyć na dawki dla pacjenta.

Z uwagi na ilość wykonywanych doświadczeń cel główny został podzielony na cele szczegółowe:

- Optymalizacja syntezy wybranych radioznaczników, w celu uzyskania najwyższej wydajności oraz czystości radiochemicznej;
- Dostosowanie rozlewu serii dla wybranych znaczników na różnych typach dyspenserów porównując czas potrzebny na ich przygotowanie;
- Przeprowadzenie kontroli jakości wybranych radiofarmaceutyków przy zachowaniu wymaganych kryteriów akceptacji, zgodnych z wytycznymi Farmakopei Polskiej i Europejskiej uwzględniając czas wykonania niezbędnych badań;

- Obliczenie końcowej wydajności i ilości badań PET możliwych do wykonania po przeprowadzeniu całego procesu wytwarzania, uwzględniając spadek aktywności oraz całkowitego czasu w trakcie przygotowania wybranych radiofarmaceutyków.

Prace prowadzone nad optymalizacją syntez wybranych radiofarmaceutyków przyczynią się do uzyskania wyższej wydajności i czystości radiochemicznej. Pozwoli to na syntezę wybranych radiofarmaceutyków w ilościach umożliwiającą przeprowadzenie wszystkich niezbędnych czynności stawianych przez wymagania Rozporządzenia Ministra Zdrowia w sprawie wymagań Dobrej Praktyki Wytwarzania oraz Farmakopei Polskiej i Europejskiej. Optymalizacje w postaci poprawy czystości radiochemicznej przyczynia się do poprawy bezpieczeństwa stosowania, a także do polepszenia uzyskanych obrazów z przeprowadzonych badań z zastosowaniem diagnostyki PET poprzez eliminację związków radioaktywnych wykazujących niespecyficzne wiązanie. Dodatkowo przeprowadzone modyfikacje na poziomie modułów syntezy wskazują na techniczne możliwości usprawnienia urządzeń w celu poprawy radiosyntezy wybranych radiofarmaceutyków.

Rozlew, kontrola jakości, uzupełnienie dokumentacji oraz zwolnienie radiofarmaceutyków są czynnościami wymagającymi czasu. Czas potrzebny na wykonanie tych czynności zgodnie ze wszystkimi wymaganiami prawnymi i przy zastosowaniu wysokospecjalistycznych urządzeń do rozlewu, powoduje zmniejszenie aktywności końcowej przeznaczonej na badania diagnostyczne. W przypadku znaczników niszowych o niskich wydajnościach i krótkim okresie połowicznego rozpadu, przejście tych etapów jest niekorzystne, a w niektórych przypadkach wręcz niemożliwe. Znaczniki tego typu choć korzystne diagnostycznie nie będą miały potencjału komercyjnego.

W przeciągu ostatnich 10 lat wzrosło zapotrzebowanie na medycynę spersonalizowaną i precyzyjną, a wykorzystanie radiofarmaceutyków w tym zakresie wydaje się obiecującym rozwiązaniem z punktu zindywidualizowanego leczenia pacjentów, szczególnie w onkologii. Postęp technologiczny związany z obrazowaniem molekularnym przy użyciu techniki PET i zastosowaniu preparatów izotopowych, daje szerokie możliwości w tym zakresie.

Uzyskane wyniki wskazują, że aby dać szansę rozwojowi znaczników potencjalnie niekomercyjnych i przygotowywanych na małą skalę, należałoby wziąć pod uwagę

przygotowanie takich produktów w jednostkach szpitalnych na zasadach produkcji „in House”, przy zastosowaniu urządzeń szybkich i precyzyjnych, dostosowanych do wytwarzania na małą skalę.

Oprócz technicznych usprawnień praca wskazuje na potencjał poprawy regulacji prawnych dla ewentualnej produkcji “in House”. Obecne wymagania prawa są trudne do spełnienia dla przyszpitalnych zakładów medycyny nuklearnej będących jednostkami budżetu państwa. Dlatego przy wsparciu krajowych organów regulujących prawo farmaceutyczne i atomowe w zakresie produkcji radiofarmaceutyków należałoby opracować nowe jednolite standardy dla radiofarmacji szpitalnej, zapewniające bezpieczeństwo, ale i elastyczność w zakresie przygotowania radiofarmaceutyków potencjalnie niekomercyjnych i przygotowywanych na małą skalę, mających wysoki potencjał diagnostyczny na zasadach „in House”.

Słowa kluczowe: Radiofarmaceutyki, Radiosynteza, Diagnostyka PET, Izotopy diagnostyczne, Dyspensery, Moduły syntezy

Wojciech Paweł