

# Regulatorni aspekti radiofarmaceutika

---

**Pospišil, Tihomir**

**Postgraduate specialist thesis / Završni specijalistički**

**2024**

*Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj:* **University of Zagreb, Faculty of Pharmacy and Biochemistry / Sveučilište u Zagrebu, Farmaceutsko-biokemijski fakultet**

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:163:181574>

*Rights / Prava:* [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

*Download date / Datum preuzimanja:* **2025-04-02**



*Repository / Repozitorij:*

[Repository of Faculty of Pharmacy and Biochemistry University of Zagreb](#)



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
FARMACEUTSKO-BIOKEMIJSKI FAKULTET

Tihomir Pospíšil

**REGULATORNI ASPEKTI RADIOFARMACEUTIKA**

Specijalistički rad

Zagreb, 2024.

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
FARMACEUTSKO-BIOKEMIJSKI FAKULTET

Tihomir Pospišil

**REGULATORNI ASPEKTI RADIOFARMACEUTIKA**

Specijalistički rad

Zagreb, 2024.

PSS studij: Razvoj lijekova

Mentor rada: prof. dr. sc. Ivan Pepić

Specijalistički rad obranjen je dana 22.11.2024. u Zagrebu pred povjerenstvom u sastavu:

1. Prof. dr. sc. Biljana Nigović

2. Prof. dr. sc. Ivan Pepić

3. nasl. doc. dr. sc. Nikica Mirošević Skvrce

Rad ima 100 listova.

## **PREDGOVOR**

Ovaj specijalistički rad je prijavljen na Farmaceutsko-biokemijskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu i izrađen na Zavodu za farmaceutsku tehnologiju pod stručnim vodstvom prof. dr. sc. Ivana Pepića.

*Zahvaljujem svom mentoru prof. dr. sc. Ivanu Pepiću na stručnom vodstvu, savjetima i pomoći prilikom izrade ovog specijalističkog rada.*

*Zahvalu upućujem i Agenciji za lijekove i medicinske proizvode koja mi je omogućila studij.*

*Veliko hvala kolegama na pomoći i podršci tijekom studija te mojoj obitelji i prijateljima.*

## SAŽETAK

### **Cilj istraživanja**

Cilj ovog specijalističkog rada je opisati svojstva i primjenu radiofarmaceutika te pridonijeti razumijevanju karakterističnih regulatornih i znanstvenih smjernica za pripremu dokumentacije za davanje odobrenja koje propisuje Europska agencija za lijekove (EMA) i Europska farmakopeja (Ph. Eur.) vezano za razvoj, proizvodnju i provjeru kakvoće radiofarmaceutika.

### **Materijali i metode**

Literatura je pretraživana kroz bibliografske baze podataka prema temi istraživanja, predmetu istraživanja, autorima i časopisu. Analizirani su članci (opći ili specijalizirani) relevantni za problematiku ovoga specijalističkog rada. Pri pretraživanju općih i specijaliziranih članaka korištene su on-line baze podataka (PubMed, ScienceDirect, Elsevier). Regulatorne i znanstvene smjernice detaljno su istražene pretraživanjem internetske baze Europske agencije za lijekove.

U ovom specijalističkom radu obrađene su znanstvene i regulatorne smjernice relevantne za radiofarmaceutike koje se koriste u pripremi dokumentacije za davanje odobrenja za stavljanje lijeka u promet.

### **Rezultati**

S obzirom da se radiofarmaceutici kontroliraju kao lijekovi i kao radioaktivne tvari dva zakonodavna okvira, provjera kakvoće lijeka (dobra proizvođačka praksa, DPP) te sigurnosni propisi (zaštita od zračenja) mogu potencijalno dovesti do konfliktnih situacija. Također smjernice za dobru proizvođačku praksu su razvijene za velike i centralizirane proizvodnje lijekova. Međutim, radiofarmaceutici su često fundamentalno bitno različiti pa te smjernice nisu uvijek u potpunosti primjenjive za njihovu proizvodnju.

Zahtjevi unutar Direktive 2001/83/EZ odnose se i na radionuklidne prekursore tj. radionuklide proizvedene za radioobilježavanje drugih tvari prije primjene. Dakle, principi i zahtjevi dobre proizvođačke prakse odnose se i na proizvođače koji opskrbljuju zdravstvene ustanove ili znanstveno-istraživačke institute radionuklidima namijenjenim za pripremu radiofarmaceutika. U ovom slučaju regulatorni zahtjevi mogu negativno utjecati na dostupnost novih radiofarmaceutika pojavom dodatnih troškova i kašnjenja u opskrbi pa čak i nestašica radionuklida. Stoga se predlaže ažuriranje Direktive 2001/83/EZ kako bi se osigurala veća dostupnost relevantnih radionuklida i smanjili nepotrebni troškovi i kašnjenja s isporukama. Nadalje, Povjerenstvo za humane lijekove (engl. *Committee for Medicinal Products for Human Use*, CHMP) pri Europskoj agenciji za lijekove pokrenulo je reviziju Smjernice za radiofarmaceutike (oznaka *EMEA/CHMP/QWP/306970/2007*) koja se smatra jednom od najvažnijih smjernica za kakvoću radiofarmaceutika. S obzirom na to da je prošlo više od 15 godina od posljednje revizije Smjernice, te uzimajući u obzir velik napredak i iskustvo stečeno u proizvodnji i primjeni radiofarmaceutika, kao i činjenicu da su tekstovi Europske farmakopeje u međuvremenu doživjeli značajne promjene, predložena revizija Smjernice o radiofarmaceuticima itekako je potrebna.

Mnoge profesionalne organizacije kao što je Europsko udruženje za nuklearnu medicinu (engl. *European Association of Nuclear Medicine*, EANM) (neprofitna organizacija) su pokrenule nove projekte kojima će se prikupiti dosadašnje znanje o proizvodnji novih radionuklida i omogućiti razvoj novih regulatornih smjernica s ciljem opskrbe tržišta novim radiofarmaceuticima.

## **Zaključak**

Radiofarmaceutici su radioaktivni lijekovi sa specifičnim karakteristikama za koje su razvijene posebne regulatorne smjernice. Radiofarmaceutski pripravci relativno su novi na tržištu lijekova, a potreba za ovom vrstom lijekova neprestano raste. U proizvodnji radiofarmaceutika

razlikujemo industrijsku proizvodnju velikih razmjera koja se provodi u skladu s dobrom proizvođačkom praksom (DPP) te proizvodnju malih razmjera u zdravstvenim i istraživačkim ustanovama koja se odvija u skladu s dobrom radiofarmaceutskom praksom (DRP). S obzirom na to da se prema Direktivi 2001/83/EZ radiofarmaceutici smatraju lijekovima za primjenu kod ljudi, za njih je potrebno ishoditi odobrenje za stavljanje u promet od nadležnih regulatornih tijela kroz odgovarajuće regulatorne postupke. Za radiofarmaceutike, kao i za ostale humane lijekove, primjenjuju se osnovni postupci odobravanja za stavljanje lijeka u promet (NP, CP, DCP, MRP). Međutim, zbog njihove radioaktivnosti i drugih specifičnih karakteristika, opće regulatorne i znanstvene smjernice koje se primjenjuju za lijekove nisu u potpunosti relevantne za radiofarmaceutike. Zbog toga je važno u razvoju i proizvodnji slijediti specifične smjernice za radiofarmaceutike propisane od strane Europske agencije za lijekove te smjernice regulatornih tijela za nuklearnu medicinu (EANM). Europsko ravnateljstvo za kakvoću lijekova i zdravstvenu skrb (EDQM) objavilo je u Europskoj farmakopeji veći broj monografija koje se specifično odnose na radiofarmaceutske pripravke i polazne materijale, a koje su napisane u svrhu zadovoljavanja potreba regulatornih tijela, proizvođača radiofarmaceutika te svih sudionika uključenih u provjeru kakvoće radiofarmaceutika i njihovih sastavnica. S obzirom na kontinuirani razvoj novih dijagnostičkih i terapijskih radiofarmaceutika, smjernice se i dalje poboljšavaju i mijenjaju. Potrebna je intenzivna suradnja između proizvođača radionuklida, znanstvenika koji razvijaju nove radiofarmaceutike i nadležnih regulatornih tijela kako bi se osigurala dostupnost novih radionuklida i njihova klinička primjenjivost.



## SUMMARY

### **Objectives**

The aim of this professional thesis is to describe peculiarities of radiopharmaceuticals and contribute to the understanding of regulatory and scientific guidelines related to development, production and quality control of radiopharmaceuticals.

### **Materials and Methods**

The literature was reviewed based on the research topic, subject matter, authors, and journals, ranging from general to specialized articles. Selected articles and guidelines pertinent to the focus of the specialist work were included. Online databases such as PubMed, ScienceDirect, Elsevier and the EMA website were utilized to gather the necessary data for this paper.

### **Results**

Given that radiopharmaceuticals are regulated as both medicines and radioactive substances under two legislative frameworks, the quality control of the drug product (Good Manufacturing Practice, GMP) and safety regulations (radiation protection) can potentially lead to conflicting situations. Additionally, the guidelines for Good Manufacturing Practice were developed for large and centralized drug production. However, radiopharmaceuticals are often fundamentally different, so these guidelines are not always fully applicable to their production.

The requirements within Directive 2001/83/EC also apply to radionuclide precursors, i.e., radionuclides produced for the radiolabeling of other substances before administration. Therefore, the principles and requirements of Good Manufacturing Practice also apply to manufacturers who supply radionuclides intended for the preparation of radiopharmaceuticals to healthcare institutions or research institutes. In this case, regulatory requirements can negatively impact the availability of new radiopharmaceuticals by introducing additional costs, delays in supply, and even radionuclide shortages. Thus, an update to Directive 2001/83/EC is

proposed to ensure greater availability of relevant radionuclides and to reduce unnecessary costs and delivery delays. Furthermore, the Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) at the European Medicines Agency has initiated a revision of the Radiopharmaceuticals Guideline (*EMEA/CHMP/QWP/306970/2007*), which is considered one of the most important guidelines for the quality of radiopharmaceuticals. Given that more than 15 years have passed since the last revision of the Guideline, and considering the significant progress and experience gained in the production and application of radiopharmaceuticals, as well as the fact that the texts of the European Pharmacopoeia have undergone significant changes in the meantime, the proposed revision of the Radiopharmaceuticals Guideline is indeed necessary. Many professional organizations, such as the European Association of Nuclear Medicine (EANM) (a non-profit organization), have launched new projects to gather existing knowledge on the production of new radionuclides and to enable the development of new regulatory guidelines aimed at supplying the market with new radiopharmaceuticals.

## **Conclusion**

Radiopharmaceuticals are radioactive medicines with specific characteristics for which special regulatory guidelines have been developed. Radiopharmaceutical preparations are relatively new to the drug market, and the demand for this type of medication is continuously increasing. In radiopharmaceutical production, it is distinguished between large-scale industrial production, conducted in accordance with Good Manufacturing Practice (GMP), and small-scale production in healthcare and research institutions, conducted in accordance with Good Radiopharmaceutical Practice (GRP). Since, under Directive 2001/83/EC, radiopharmaceuticals are considered medicinal products for human use, it is necessary to obtain marketing authorization from the relevant regulatory authorities through appropriate regulatory procedures. For radiopharmaceuticals, as well as for other human medicines, the basic marketing authorization procedures (NP, CP, DCP, MRP) apply. However, due to their radioactivity and other specific characteristics, general regulatory and scientific guidelines that

apply to medicines are not fully relevant for radiopharmaceuticals. Therefore, it is essential to follow the specific guidelines for radiopharmaceuticals set by the European Medicines Agency and the guidelines of nuclear medicine regulators (EANM) in their development and production. The European Directorate for the Quality of Medicines and Healthcare (EDQM) has published several monographs in the European Pharmacopoeia that specifically address radiopharmaceutical preparations and starting materials, which have been written to meet the needs of regulatory authorities, radiopharmaceutical manufacturers, and all stakeholders involved in the quality assurance of radiopharmaceuticals and their components. Given the continuous development of new diagnostic and therapeutic radiopharmaceuticals, the guidelines are being constantly improved and updated. Intense collaboration between radionuclide producers, scientists developing new radiopharmaceuticals, and regulatory authorities is needed to ensure the availability of new radionuclides and their clinical applicability.

## Sadržaj

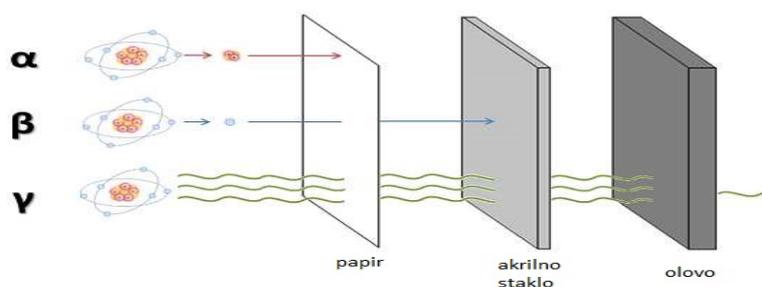
1. Uvod i pregled područja istraživanja .....	1
2. Cilj istraživanja .....	5
3. Materijali i metode – sustavni pregled saznanja o temi .....	6
3.1 Općenito o radiofarmaceutskim pripravcima .....	6
3.2 Dizajn radiofarmaceutika .....	12
3.3 Formulacije radiofarmaceutika.....	16
3.4 Proizvodnja radiofarmaceutika.....	21
3.5 Primjena radiofarmaceutika.....	25
3.5.1 Primjena radiofarmaceutika u dijagnostici .....	27
3.5.2 Terapijska primjena radiofarmaceutika .....	28
3.5.3 Primjena radiofarmaceutika u sterilizaciji.....	29
3.6 Regulatorni okvir za radiofarmaceutike u Europskoj Uniji.....	29
3.6.1 Postupci odobravanja lijekova (radiofarmaceutika).....	29
3.6.2 Zakonski obvezujuće Direktive Europske Unije.....	32
3.7 Smjernica za radiofarmaceutike Europske agencije za lijekove .....	41
3.8 Smjernice Europske farmakopeje.....	52
3.8.1 Parametri ispitivanja u individualnim monografijama Ph. Eur. za radiofarmaceutike.....	59
3.8.2 Ph. Eur. monografija ‘Radiofarmaceutski pripravci’ (Ph. Eur. 04/2023:0125).....	64
3.9 Dobra radiofarmaceutska praksa za pripravu radiofarmaceutika malih razmjera u zdravstvenim ustanovama.....	76
4. Rasprava .....	78
5. Zaključak.....	80
6. Literatura .....	82
7. Životopis.....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>

# 1. Uvod i pregled područja istraživanja

Prema definiciji iz Europske farmakopeje i iz Zakona o lijekovima radiofarmaceutik je lijek koji pripremljen za uporabu sadrži jedan ili više radionuklida (radioaktivni izotopi), namijenjen za dijagnozu i liječenje u nuklearnoj medicini (1, 2).

Generalno, radiofarmaceutici su posebna skupina formulacija u kojima je na organski dio molekule vezan radionuklid. S obzirom na put primjene mogu se unijeti kroz usta, parenteralno, kroz kožu ili u oko. Organska molekula djeluje kao prijenosnik radionuklida do specifičnog organa, tkiva ili stanice. Odabir odgovarajućeg radionuklida temelji se na vrsti zračenja koje emitira. Većina radiofarmaceutika (oko 95%) koristi se za dijagnostičke svrhe, dok se ostali koriste u terapiji (3).

Postoje tri vrste radioaktivnog raspada:  $\alpha$ -čestice (alfa),  $\beta$ -čestice (beta) i gama ( $\gamma$ ) zračenje. Alfa čestice se sastoje od dva protona i dva neutrona s velikom masom i nabojem, imaju destruktivni učinak i nemaju sposobnost prodiranja kroz kožu. Može ih se zaustaviti listom papira (Slika 1.). Beta čestice imaju manji naboj i manju masu pa mogu prodrijeti u tkivo i imaju manje destruktivan učinak od alfa čestica i stoga se koriste u terapiji. Zbog male mase beta čestica, njihova penetracijska moć je veća od alfa čestica, što im omogućuje da probiju list papira, ali ih zaustavlja aluminijski list. Gama zračenja nemaju masu ni naboj pa mogu prodrijeti u duboka tkiva organa i stoga se koriste u dijagnostici pomoću oslikavanja gama kamerom.



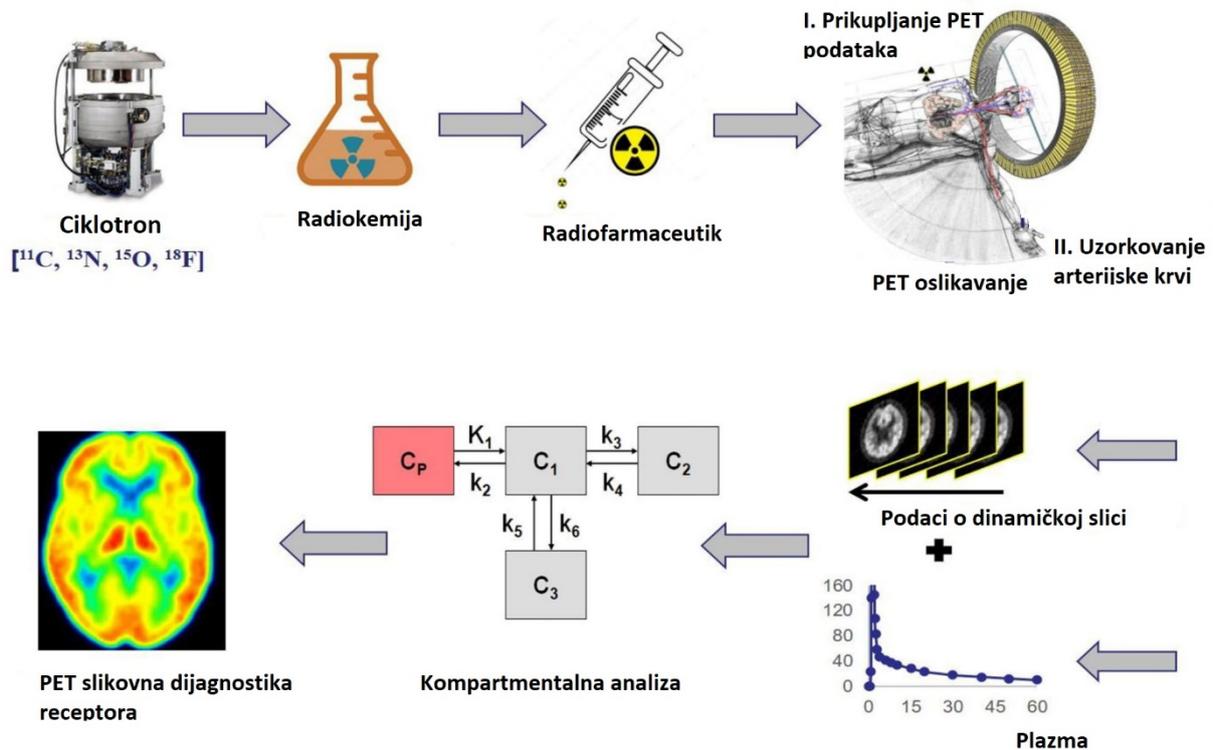
**Slika 1.** Radioaktivni raspad:  $\alpha$ ,  $\beta$  ili fotonsko  $\gamma$  zračenje. Preuzeto i prilagođeno iz literaturne reference (5).

Za dijagnozu su prikladni radionuklidi koji izravno emitiraju gama zrake ili oni koji neizravno emitiraju fotone velike energije kao rezultat reakcije pozitrona s elektronom (anihilacija) što omogućuje primjenu u dijagnostičkim tehnikama kao što su pozitron-emisijska tomografija (PET) i jednofotonska emisijska kompjuterizirana tomografija (SPECT). U terapijske svrhe odabiru se radionuklidi koji emitiraju  $\alpha$ - ili  $\beta$ -čestice te lokalizirano uništavaju oboljele tjelesne stanice. Neke od značajnijih terapijskih primjena radiofarmaceutika su liječenje raka štitnjače jodom-123, liječenje zloćudnih tumora radioaktivno obilježenim monoklonskim antitijelima (mAb) i palijativna terapija kod koštanih metastaza (stroncij-89 i fosfor-32) (4,5).

Povijesno gledano, radionuklidi su se najprije stvarali u nuklearnim reakcijama u reaktorima, a danas se za to sve više upotrebljavaju reakcije u ciklotronima. U ciklotronu se stvaraju kratko živeći radionuklidi (kratko vrijeme poluraspada) koji se raspadaju emisijom pozitrona kao što su ugljik-11 ( $^{11}\text{C}$ ), fluor-18 ( $^{18}\text{F}$ ), dušik-13 ( $^{13}\text{N}$ ), kisik-15 ( $^{15}\text{O}$ ), bakar-64 ( $^{64}\text{Cu}$ ), bakar-62 ( $^{62}\text{Cu}$ ) i cirkonij-89 ( $^{89}\text{Zr}$ ). Navedeni radionuklidi koriste se u pozitron-emisijskoj tomografiji (PET). U jednofotonskoj emisijskoj kompjuteriziranoj tomografiji (engl. *Single photon emission computed tomography*, SPECT) koriste se radioizotopi galij-67 ( $^{67}\text{Ga}$ ), indij-111 ( $^{111}\text{In}$ ), jod-123 ( $^{123}\text{I}$ ) i talij-201 ( $^{201}\text{Tl}$ ).

Navedene tehnike snimanja su nuklearno-medicinske tehnike koje principom slikovne dijagnostike (engl. *molecular imaging*) daju trodimenzionalni prikaz funkcionalnih procesa u organizmu. Male organske molekule se obilježavaju radionuklidima proizvedenim u ciklotronu i intravenski primjenjuju u tijelo. Takve molekule (radioobilježivači) se nakupljaju u stanicama ovisno o njihovoj metaboličkoj aktivnosti i emitiraju pozitivno nabijenu česticu pozitron pri čemu dolazi do oslobađanja gama zračenja koje detektira sustav i stvara odgovarajuću trodimenzionalnu sliku koncentracije radioobilježivača u tijelu (6,7). Obje tehnike su povezane s kompjuteriziranom tomografijom (engl. *Computed tomography*, CT) koja omogućuje prikaz morfologije organa. Korištenjem takvih hibridnih uređaja (PET/CT ili SPECT/CT) omogućen

je precizniji prikaz prostorne raspodjele radiofarmaceutika u tijelu ili organu odnosno prikaz potencijalnog patološkog procesa (8).



**Slika 2.** Shematski prikaz PET slikovne dijagnostike receptora – od proizvodnje radionuklida u ciklotronu do stvaranja PET slike receptora. Preuzeto i prilagođeno iz literaturne reference (9).

U nuklearnim reaktorima radionuklidi se proizvode na temelju dvije vrste reakcija - nuklearne fisije (cijepanje jezgre atoma na dva fisijska produkta uz emisiju jednog ili više neutrona i velike energije) i reakcije aktivacije neutrona (umetanjem niskoenergetskog neutrona u jezgu mete stvara se produkt s jednim neutronom po atomu više od polaznog nuklida). Primjeri radionuklida dobivenih u nuklearnim reaktorima su molibden-99 (<sup>99</sup>Mo), ugljik-14 (<sup>14</sup>C), ksenon-133 (<sup>133</sup>Xe), tricij (<sup>3</sup>H), jod-131 (<sup>131</sup>I), cezij-137 (<sup>137</sup>Cs), jod-125 (<sup>125</sup>I), fosfor-32 (<sup>32</sup>P), stroncij-89 (<sup>89</sup>Sr), radij-223 (<sup>223</sup>Ra) i lutecij-177 (<sup>177</sup>Lu) (10).

Generator radionuklida je svaki sustav koji sadržava nepromjenjiv radionuklid-roditelj iz kojeg se proizvodi radionuklid-kćer, koji se dobiva ispiranjem ili nekom drugom metodom. Iz

generatora radionuklida dobivaju se tehnećij-99m ( $^{99m}\text{Tc}$ ), galij-68 ( $^{68}\text{Ga}$ ), kripton-81m ( $^{81m}\text{Kr}$ ), rubidij-82 ( $^{82}\text{Rb}$ ) i bizmut-212 ( $^{212}\text{Bi}$ ) (11).

Niz radiofarmaceutika koji se danas koriste bazirano je na tehnećiju-99m koji posjeduje brojna korisna svojstva kao gama-emitirajući radionuklid. Tehnećij-99m smatra se idealnim dijagnostičkim radionuklidom jer ima kratko vrijeme poluraspada (6 h) te pri raspadu emitira samo gama zračenje koje se učinkovito detektira gama kamerom (12).

Radionuklida koji se koriste u nuklearnoj medicini je relativno malo, dok je broj spojeva označenih radionuklidima (radioobilježivači) mnogo veći te konstantno raste zbog sve uspješnijih i aktivnijih istraživanja u radiokemiji. Dakle, bez obzira na primjenu drugih ne-radioaktivnih tehnika u medicini, radiokemija u medicini je u neprekidnom porastu. Jedan od najvažnijih razloga toliko široke primjene je velika osjetljivost te mogućnost praćenja procesa vanjskim detektorima u zatvorenom sustavu kao što je ljudsko tijelo. U zadnjih nekoliko godina istraživanja su usmjerena na razvoj novih radiofarmaceutskih pripravaka koji će pomoći u dijagnozi i liječenju kancerogenih oboljenja (13).

Prema članku 6. Direktive 2001/83/EZ Europskog parlamenta i Vijeća odobrenje za stavljanje lijeka u promet obavezno je i za radiofarmaceutike, generatore radionuklida, radionuklidne komplete, radiofarmaceutske prekursore (radionuklide) i industrijski pripravljene radiofarmaceutike (6). Dakle, kao i ostali lijekovi radiofarmaceutici se moraju proizvoditi u skladu s principima dobre proizvođačke prakse (engl. *Good Manufacturing Practice*, GMP) koji su propisani Direktivom Komisije 2003/94/EZ (14). Procesi razvoja, proizvodnje i provjere kakvoće radiofarmaceutika su osim navedenim zakonsko-obvezujućim Direktivama regulirani i različitim regulatornim i znanstvenim smjernicama Europske agencije za lijekove (EMA) i Europske farmakopeje (15).



## 2. Cilj istraživanja

Zbog svojih specifičnih karakteristika regulatorne i znanstvene smjernice primjenjive za kemijske lijekove nisu u potpunosti relevantne za radiofarmaceutike.

Stoga je cilj ovog specijalističkog rada bio opisati svojstva i primjenu radiofarmaceutika te pridonijeti razumijevanju karakterističnih regulatornih i znanstvenih smjernica za pripremu dokumentacije za davanje odobrenja koje propisuje Europska agencija za lijekove (EMA) i Europska farmakopeja (Ph. Eur.) vezano za razvoj, proizvodnju i provjeru kakvoće radiofarmaceutika.

Regulatorne i znanstvene smjernice koje su inače primjenjive za lijekove nisu u potpunosti relevantne za radiofarmaceutike zbog posebnih karakteristika koje ti lijekovi posjeduju (kratko vrijeme poluraspada, inherentno opasna priroda radionuklida, pitanje održavanja sterilnosti uz zaštitu od zračenja, skladištenje, transport i pitanje odlaganja vode, činjenica da jako mala promjena doze može uzrokovati pogrešnu dijagnozu ili čak prekomjerno izlaganje radioaktivnom zračenju). Stoga je bitno u razvoju i proizvodnji slijediti specifične smjernice za radiofarmaceutike propisane od nadležnih regulatornih tijela uključujući i smjernice regulatora za nuklearnu medicinu pojedinih zemalja.

### **3. Materijali i metode – sustavni pregled saznanja o temi**

Literatura je pretraživana prema temi istraživanja, predmetu istraživanja, autorima i časopisu, od općih prema specijaliziranim člancima pri čemu su odabrani članci i smjernice relevantne za problematiku specijalističkog rada. Pri pretraživanju literature i prikupljanju relevantnih podataka za izradu specijalističkog rada korištene su on-line baze podataka PubMed, ScienceDirect te Elsevier koristeći ključne riječi poput „radiopharmaceuticals“, „PET radiotracers“, „EU regulations for radiopharmaceuticals“, „radionuclides“, „radiotherapy“.

Pretraživane su i mrežne stranice Agencije za lijekove i medicinske proizvode te mrežne stranice Europske agencije za lijekove te relevantne smjernice vezane za radiofarmaceutike.

U ovom dijelu rada predstavljen je sustavni pregled saznanja o svojstvima i primjeni radiofarmaceutika te o karakterističnim regulatornim i znanstvenim smjernicama za pripremu dokumentacije za davanje odobrenja koje propisuje Europska agencija za lijekove (EMA) i Europska farmakopeja (Ph. Eur.) vezano za razvoj, proizvodnju i provjeru kakvoće radiofarmaceutika.

#### **3.1 Općenito o radiofarmaceutskim pripravcima**

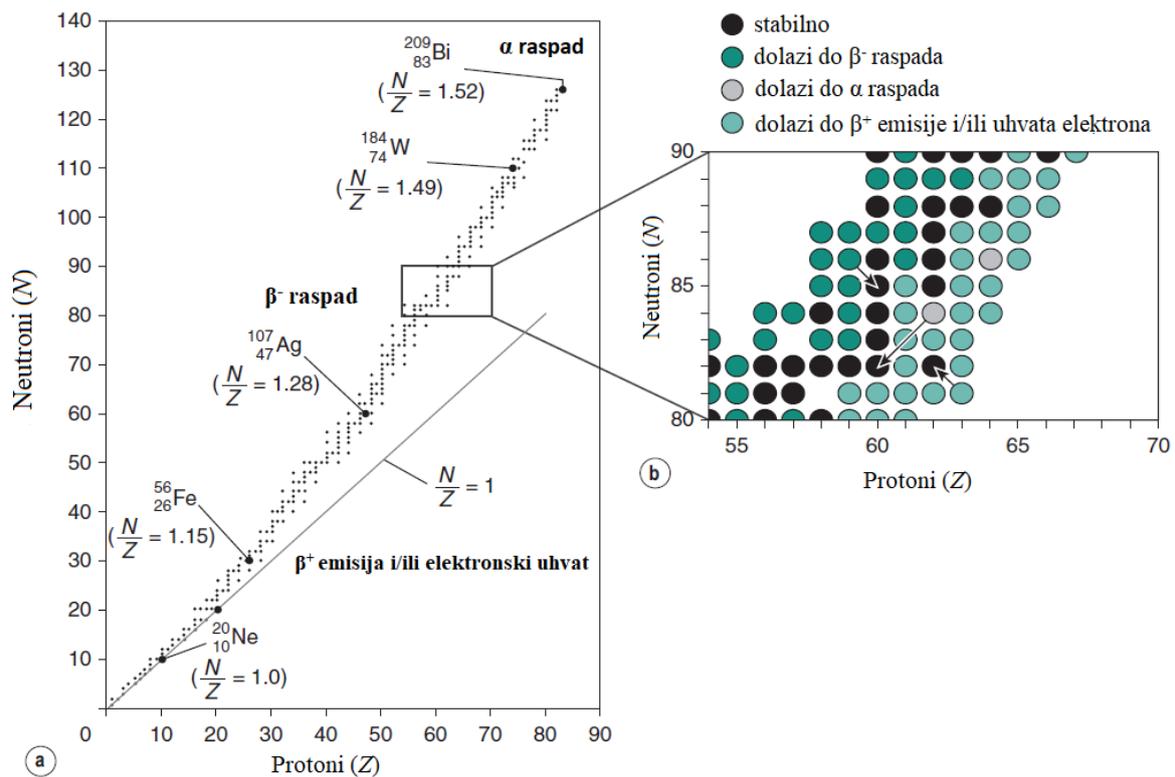
Radiofarmaceutici su radioaktivni lijekovi (najčešće u tekućem obliku ili u obliku kapsule). Primjenjuju se u obliku intravenske injekcije/infuzije ili oralno za dijagnostičke (skeniranje pacijenta) ili terapijske svrhe (liječenje bolesti, primarno tumora). Za razliku od konvencionalnih lijekova radiofarmaceutici se proizvode za specifičnu upotrebu (propisani su od registriranih zdravstvenih ustanova) te imaju kratak rok valjanosti.

Radiofarmaceutici se inače ne distribuiraju kao kompletno formulirani lijekovi u velikim količinama nego u većini slučajeva zahtijevaju posebno radiokemijsko postrojenje odgovorno za proizvodnju, pročišćavanje, kontrolu kakvoće i/ili izdavanje. Zbog radioaktivnih emisija

povezanih s takvim lijekovima potrebno je poduzeti mjere opreza kako bi se zaštitile sve osobe u blizini od učinaka takvog zračenja.

### Radioaktivni raspad

Svi atome teže biti u svom najnižem energetsom stanju odnosno da budu ne-radioaktivni. Atomska jezgra sastoji se od protona (nabijenih) i neutrona (nenabijenih). Oko jezgre obično postoji određeni broj elektrona (jednak broju protona ako je atom neutralan). Protoni, neutroni i elektroni su sastavni dijelovi atoma. Omjer protona i neutrona (P : N omjer) često ukazuje na to je li atom stabilan (ne-radioaktivan) ili nestabilan (radioaktivan). Za većinu malih atoma (manje od približno 20 protona ili neutrona u jezgri), P : N omjer od 1 : 1 ukazuje na stabilnost, dok omjer manji ili veći od 1 ukazuje na to da je atom radioaktivan i da će se raspasti (Slika 3.).



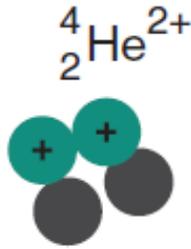
**Slika 3.** Broj neutrona u jezgri u ovisnosti o broju protona. Omjer protona i neutrona (P : N) ukazuje na to je li atom stabilan ili nestabilan. Preuzeto i prilagođeno iz literaturne reference (10)

Omjer  $P : N$  veći od 1 znači da postoji višak protona u jezgri te će stoga jezgra nastojati emitirati (izbaciti) alfa česticu (jezgru helija; ova emisija uglavnom potječe od nestabilnih težih atoma), emitirati pozitron (vrlo brz, pozitivno nabijen elektron u jezgri; ovo često potječe od lakših atoma) ili će jezgra uhvatiti orbitalni elektron u neposrednoj blizini ('elektronski uhvat') i učinkovito pretvoriti proton u neutron. Kada je omjer  $P : N$  manji od 1, u jezgri atoma postoji višak neutrona. Ovo se obično ispravlja emisijom vrlo brze beta čestice (negativno nabijenog elektrona) iz jezgre. Kada se bilo koji od gore navedenih procesa raspada (alfa [ $\alpha$ ], beta [ $\beta^-$ ] ili pozitron [ $\beta^+$ ]) dogodi, prijelaz može ostaviti jezgru u blago pobuđenom energetsom stanju; ova se energija dodatno oslobađa iz jezgre u obliku gama zračenja [ $\gamma$ ] kako bi se atom vratio u niže energetske stanje. Gama zračenje također može nastati kada dva atoma (nuklidi ili 'izomeri') imaju isti atomski broj (broj protona ili 'Z') i maseni broj (zbroj protona i neutrona, ili 'A'), ali jedan od atoma postoji u višem pobuđenom stanju određeno vrijeme. Raspad atoma iz pobuđenog stanja može biti trenutni ili se može dogoditi kasnije, a oba se raspada uglavnom događaju putem gama emisije. Ovaj prijelaz nuklida iz pobuđenog stanja u niže energetske stanje naziva se 'izomerni prijelaz'. Kada pobuđeno stanje izomera traje relativno dugo (sati), pobuđeni izomer se naziva 'metastabilnim' sve dok se raspad ne dogodi (popraćen emisijom gama zrake). Metastabilni nuklid označava se dodavanjem 'm' uz redovni maseni broj, na primjer tehnecij-99m.

### **Vrste zračenja**

Tri su vrste zračenja: alfa [ $\alpha$ ], beta [ $\beta$ ] i gama [ $\gamma$ ] zračenje. Alfa i beta zračenje sastoje se od čestica koje se emitiraju iz jezgre, dok se gama zračenje sastoji od energetskih fotona.

**Alfa čestice:** Alfa čestica ( $\alpha$ ) je jezgra helija koja se sastoji od dva protona i dva neutrona (Slika 4.).



**Slika 4.** Alfa čestica, sastoji se od dva protona i dva neutrona (jezgra helija). Preuzeto i prilagođeno iz literaturne reference (10).

Alfa čestice su pozitivno nabijene (jer nema negativno nabijenih orbitalnih elektrona) i emitiraju se samo iz teških jezgara. Alfa čestica je najteži tip zračenja (više od 6000 puta teža od elektrona) i zbog svog naboja (+2) privlači dva elektrona koja brzo usporavaju njezino kretanje tako da može putovati samo kratke udaljenosti. To znači da je linearni prijenos energije (engl. *linear energy transfer*, LET ili energija koju ionizirajuća čestica kao što su  $\alpha$  ili  $\beta$  čestica prenosi na materiju kroz koju prolazi po jedinici udaljenosti) alfa čestica vrlo visok; stoga su vrlo štetne za biološko tkivo. Kada se dva elektrona vežu za alfa česticu, formira se neutralni atom helija. Kretanje alfa čestica (zbog njihove težine) može se potpuno zaustaviti tankim papirom.

**Beta čestice:** Beta čestice ( $\beta^+$  ili  $\beta^-$ ) su elektroni (negativno ili pozitivno nabijeni) koji se emitiraju iz jezgara koje se raspadaju. Iako nema elektrona u jezgri (odakle beta čestice potječu), beta negativna ( $\beta^-$ ) čestica i neutrino (elementarna čestica) izbacuju se iz jezgre kada se neutron pretvori u proton. S druge strane, beta pozitivna ( $\beta^+$ ) čestica (pozitron) i neutrino izbacuju se iz jezgre kada se proton pretvori u neutron. Beta negativna čestica ima stotruko veću penetracijsku sposobnost od alfa čestice i uzrokuje bezbrojne ionizacijske događaje duž svoje putanje. Beta pozitivna čestica je kratkog vijeka jer se veže za elektron u manje od sekunde nakon što je izbačena iz jezgre; tada gubi svu kinetičku energiju i proizvodi dvije anihilacijske gama zrake čija energija iznosi otprilike 0,511 MeV. Beta negativne ( $\beta^-$ ) čestice mogu se zaustaviti plastičnom preprekom, dok su anihilacijske gama zrake beta pozitivne ( $\beta^+$ )

čestice vrlo prodorne. Svaka od dvije anihilacijske gama zrake ima energiju od otprilike 0,511 MeV što ukupno iznosi 1,02 MeV.

**Gama zračenje:** Gama zračenje ( $\gamma$ ) sastoji se od fotona visoke energije s valnim duljinama sličnim vrlo kratkim X-zrakama. Jedina razlika između gama zraka i X-zraka je njihovo podrijetlo: gama zrake potječu iz jezgri dok X-zrake potječu iz orbitalnih elektrona (izvan jezgre). Iako uzrokuju ionizaciju kroz svoju interakciju s orbitalnim elektronima gama fotoni nemaju naboj. Oni mogu prodrijeti kroz materijale mnogo dublje nego alfa ili beta čestice. Potpuno blokiranje gama zračenja je znatno teže te su za blokiranje tih zraka obično potrebni metali visoke gustoće (olovo ili volfram).

### **Jedinice za mjerenje radioaktivnosti**

Prema Međunarodnom sustavu jedinica (engl. *International System of Units*, SI) radioaktivnost se izražava u bekerelima (Bq). Jedan bekerel predstavlja aktivnost radioaktivnog materijala u kojem se jezgra raspada u jedinici vremena. Dok se kod ne-radioaktivnih lijekova obično koristi mjerenje volumena, ekvivalencija proteina ili mase, radiofarmaceutici se mjere u Bq. Jedinica energije zračenja je elektronvolt (eV) ili megaelektronvolt (MeV). Elektronvolt je energija koju elektron dobiva kada padne kroz potencijalnu razliku od jednog volta.

Mjerenje radioaktivnosti provodi se putem detekcije ionizacije uzrokovane radioaktivnošću pri prolazu kroz plin, tekućinu ili čvrsti medij. Aktivnost radiofarmaceutika obično se mjeri pomoću plinskih komora u kojima zračenje stupa u interakciju s elektronima plinskih molekula (obično argona) stvarajući električnu struju koja se kalibrira za očitavanje u Bq. Takav instrument naziva se kalibrator doze radionuklida (engl. *radionuclide dose calibrator*).

Nakon primjene dijagnostičkih radiofarmaceutika, pacijent se obično skenira pomoću jednog od sljedećih uređaja: skener jednofotonske emisijske kompjuterizirane tomografije (engl. *Single photon emission computed tomography*, SPECT) (za gama emitere), skener pozitron-emisijske tomografije (engl. *positron emission tomography*, PET) (za pozitron emitere) ili

skener koji kombinira SPECT ili PET s CT (kompjutorizirana tomografija) ili MRI (magnetna rezonancija) (Slika 5). Tipični SPECT skeneri rade unutar specifičnog gama energetskog raspona od 80 do 380 keV. PET skeneri su optimizirani za detekciju energije anihilacijskog zračenja, tj. 511 keV.



**Slika 5.** Primjer PET/SPECT uređaja korištenog u bolnicama. Preuzeto iz literaturne reference (10)

### **Nazivlje radioobilježenih spojeva**

Kada je jedan ili više elemenata u molekuli radioaktivan, radionuklid se identificira kemijskim simbolom tog elementa, zajedno s njegovim masenim brojem ( $A$ : ukupni broj protona i neutrona u jezgri) kao superskriptom, unutar uglatih zagrada koje neposredno prethode kemijskoj formuli (bez razmaka ili crte), na primjer, fludeoksiglukoza označena fluorom-18 označava se kao [ $^{18}\text{F}$ ]fludeoksiglukoza. Alternativni i prihvatljiv oblik je  $^{18}\text{F}$ -fludeoksiglukoza (s crtom). Slobodni (nevezani) radionuklid obično se označava kao fluor-18, tehnecij-99m.

### 3.2 Dizajn radiofarmaceutika

Većina radiofarmaceutika primjenjuje se intravenski te su gotovo uvijek formulirani u 0,9%-tnoj otopini natrijevog klorida namijenjenoj za injekcije. Međutim, drugi pomoćni sastojci mogu biti prisutni kako bi olakšali radioobilježavanje ili pomogli u liofilizaciji ne-obilježenog spoja.

Radiofarmaceutici se sastoje od dvije komponente: radioaktivne komponente (radionuklid) i ne-radioaktivne komponente.

Radioaktivna komponenta je radionuklid s odgovarajućim svojstvima (vrijeme poluraspada i vrsta zračenja kao što su alfa, beta, gama itd.) za svoju primjenu, bilo da je riječ o dijagnostici ili terapiji.

Ne-radioaktivna komponenta određuje ponašanje radiofarmaceutika u tijelu; molekula nosač će imati odgovarajuća farmakokinetička svojstva koja omogućuje akumulaciju u ciljanom organu.

Ne-radioaktivna komponenta ponekad se naziva ligand, premda ligand je dio ne-radioaktivne komponente koji može vezati radioaktivni metalni ion.

U nekim slučajevima, radioaktivna i ne-radioaktivna komponenta zajedno određuju farmakokinetiku radiofarmaceutika i ne mogu se međusobno razdvojiti. U nekim slučajevima radionuklid je ujedno i radiofarmaceutik, npr. radij-223 klorid koji se koristi za liječenje tumorskih metastaza kostiju.

Radiofarmaceutici, poput drugih lijekova, moraju doseći svoj cilj, po mogućnosti s minimalnom raspodjelom u drugim dijelovima tijela. Za radiofarmaceutike je odgovarajuća bio-raspodjela ključna iz dva razloga. Prvo, radioaktivnost koja se širi na područja tijela koja nisu ciljana može otežati interpretaciju dijagnostičkog oslikavanja što može dovesti do netočnih ili promašenih dijagnoza. Drugo, radioaktivnost koja se isporučuje u područja koja nisu ciljana rezultira nepoželjnom i nepotrebnom dozom zračenja za to područje tijela. Ovo je posebno važno za radioterapijske proizvode kod kojih se primjenjuje visoka doza zračenja. Na primjer,



kod terapije radionuklidima s peptidnim receptorima koja se koristi za liječenje neuroendokrinih tumora peptid se izlučuje putem bubrega. Stoga se poduzimaju mjere kako bi se smanjila lokalizacija radioterapijskog proizvoda u bubrezima kako bi se minimizirala doza zračenja na bubrege tijekom primjene.

### **Izbor radionuklida**

Radioaktivna komponenta radiofarmaceutika ključna je za uspješnu primjenu u dijagnostici ili terapiji. Vrsta zračenja koju emitira radionuklid i vrijeme poluraspada radionuklida su ključne kliničke odrednice. Međutim, dostupnost radionuklida, trošak, nusprodukt nakon raspada (radionuklid-kóer) i doza zračenja (kako za operatera tako i za pacijenta) također su važni faktori koje treba uzeti u obzir.

### **Vrsta radijacije**

Za dijagnozu postoji jasan izbor između radionuklida koji emitira pojedinačne fotone (npr. emiter gama zraka koji se koristi u SPECT tehnici oslikavanja) ili radionuklida koji emitira pozitron (što na kraju daje dvije gama zrake od 511 keV koje se koriste u PET tehnici oslikavanja). Međutim, unutar ovog izbora važna je i energija gama zraka ili pozitrona jer će to utjecati na razlučivost (tj. kvalitetu) slike, vrstu skenera ili filtra koji se koristi te može biti važno za operatera i pacijenta s obzirom na dozu zračenja.

Za terapijske primjene su prikladne beta te ponekad alfa čestice. Neka istraživanja također ispituju korištenje radionuklida koji emitiraju Augerove elektrone koji unutar stanica mogu oštetiti DNA i ubiti stanicu. Energija čestica je važna jer ako je energija previsoka čestica će jednostavno proći kroz ciljane stanicu bez uzrokovanja oštećenja zračenjem (tj. neće ubiti kancerogenu stanicu); ako je energija preniska čestica možda može ubiti samo stanice na površini tumora i neće moći prodrijeti u masu tumora. Dakle, potrebna je ravnoteža te će izbor radionuklida ovisiti o prirodi cilja (npr. veliki solidni tumor, mali tumor, mikro-metastaze itd.).

## Vrijeme poluraspada

Vrijeme poluraspada ( $T_{1/2}$ ) je vrijeme u kojem se dana radioaktivnost (količina) radionuklida raspadne na pola svoje vrijednosti. U dijagnostici i terapiji, vrijeme radioaktivnog poluraspada je ključan čimbenik koji treba biti dovoljno dug da omogući radiofarmaceutiku da dosegne cilj i omogući uklanjanje pozadinske radioaktivnosti kako bi se dobila jasna slika ili da omogući radionuklidu da ubije kancerogene stanice. Međutim, vrijeme poluraspada ne smije biti predugo jer bi pacijent dobio nepotrebno visoku dozu zračenja. Vrijeme poluraspada radionuklida mora biti prikladno usklađeno s biološkim vremenom poluraspada radiofarmaceutika.

U Tablici 1 su navedeni primjeri radionuklida koji se trenutno koriste za medicinsko (dijagnostičko) snimanje i terapiju, zajedno s njihovim vremenima poluraspada. Iako su vrsta aktivnosti i vrijeme poluraspada važni treba uzeti u obzir i praktične čimbenike, osobito dostupnost radionuklida.

**Tablica 1** Popis najčešće upotrebljivanih radionuklida u medicinskoj terapiji i dijagnostici (10)

Radionuklid	Medicinska primjena	Vrijeme poluraspada ( $T_{1/2}$ )
Ugljik-11	PET/CT oslikavanje	20 minuta
Dušik-13	PET/CT oslikavanje	10 minuta
Kisik-15	PET/CT oslikavanje	2 minute
Fluor-18	PET/CT oslikavanje	110 minuta
Fosfor-32	Terapijska primjena ( $\beta^-$ )	14 dana
Bakar-62	PET/CT oslikavanje	9 minuta
Bakar-64	Terapijska primjena ( $\beta^-$ i Augerovi elektroni) i PET	12,7 sati
Galij-67	SPECT/CT oslikavanje i potencijalna terapijska primjena (Augerovi elektroni)	3,26 dana
Galij-68	PET/CT oslikavanje	68 minuta
Kripton-81m	SPECT/CT oslikavanje	13 sekundi

Rubidij-82	PET/CT oslikavanje	75 sekundi
Stroncij-89	Terapijska primjena ( $\beta^-$ )	53 dana
Itrij-90	Terapijska primjena ( $\beta^-$ )	64 sata
Cirkonij-89	PET/CT oslikavanje	78,4 sati
Tehnecij-99m	SPECT/CT oslikavanje	6,02 sata
Indij-111	SPECT/CT oslikavanje	2,8 dana
Jod-123	SPECT/CT oslikavanje	13 sati
Jod-131	Terapijska primjena ( $\beta^-$ ) i SPECT/CT oslikavanje	8,1 dana
Talij-201	SPECT/CT oslikavanje	73 sata
Bizmut-212	Terapijska primjena ( $\alpha$ i $\beta^-$ )	60,6 minuta
Astat-211	Terapijska primjena ( $\alpha$ )	7 sati
Radij-223	Terapijska primjena ( $\alpha$ )	11,4 dana
Lutecij-177	Terapijska primjena ( $\beta^-$ )	6,65 dana

PET: Pozitron Emisijska Tomografija; SPECT: Jednofotonska emisijska kompjuterizirana tomografija (engl. *Single photon emission computed tomography*)

Većina PET radionuklida koji se koriste u dijagnostičkom oslikavanju imaju relativno kratko vrijeme poluraspada i proizvode se pomoću ciklotrona. Ako bolnica ili klinika gdje se obavlja snimanje nema ciklotron ili ako ciklotron nije smješten blizu bolnice, upotreba određenih radionuklida može biti ograničena. Na primjer, fluor-18 ima vrijeme poluraspada od 110 minuta tako da se radiofarmaceutici koji sadrže fluor-18, npr. [ $^{18}\text{F}$ ]fluorodeoksiglukoza (FDG), mogu transportirati do bolnica udaljenih do 4 sata vožnje, a radiofarmaceutik će i dalje imati dovoljno radioaktivnosti za upotrebu u dijagnostici. Međutim, ako radiofarmaceutik sadrži ugljik-11, s vremenom poluraspada od samo 20 minuta, tada je neophodno da ciklotron bude na mjestu snimanja jer u protivnom će radioaktivnost propasti prije nego što radiofarmaceutik stigne do pacijenta.

Idealna svojstva radionuklida korištenog u kliničko-dijagnostičkom snimanju:

- Kratko vrijeme poluraspada;
- Laka dostupnost;
- Emiter gama zraka;
- odgovarajuća energija za snimanje (100-250 keV);
- odgovarajuća kemijska svojstva bitna za uklapanje u razne lijekove;
- relativno jeftin.

Tehnecij-99m ( $^{99m}\text{Tc}$ ) vrlo dobro zadovoljava gore navedene kriterije. Ima vrijeme poluraspada od 6,02 sata, čisti je emiter gama zraka, ima energiju od 140 keV (idealno za gama kameru koja se koristi za SPECT snimanje), postoji u oksidacijskim stanjima od -1 do +7 i ima koordinacijski broj između 4 i 9 (tj. može se kelirati s raznim lijekovima). Također proizvodi se iz generatora što znači da bolnice mogu dobiti aktivnost odmah kada je potrebna, a cijena po dozi za pacijenta je prihvatljiva. Stoga se tehnecij-99m trenutno smatra najboljim izborom za primjenu nuklearnoj medicini.

### **3.3 Formulacije radiofarmaceutika**

Kao što je prethodno naglašeno, većina radiofarmaceutika primjenjuje se putem intravenskih injekcija, koje su obično formulirane u 0,9% *m/V* otopini natrijevog klorida za injekciju. Međutim, za razliku od ostalih lijekova, radiofarmaceutici se obično proizvode neposredno prije same primjene zbog kratkog vremena poluraspada korištenih radionuklida.

PET radiofarmaceutici, kod kojih se radionuklid proizvodi u ciklotronu, sintetiziraju se u "vrućoj ćeliji" koja štiti operatera od visokih energija anihilacijske gama radijacije. Uređaj za sintezu unutar vruće ćelije omogućuje automatiziranu proizvodnju radiofarmaceutika kroz niz kemijskih reakcija. Te reakcije mogu uključivati faze zagrijavanja, pročišćavanja i konačno aseptičku filtraciju proizvoda kroz sterilizirajući filter s porama od 0,2  $\mu\text{m}$  u staklenu bočicu.

Formulacija u ovom slučaju uključuje jednostavno razrjeđivanje s 0,9% otopinom natrijevog klorida za injekciju.

Većina dijagnostičkih SPECT radiofarmaceutika (od kojih je tehnećij-99m daleko najčešći radionuklid) primjenjuje se intravenskom injekcijom u središnju kubitalnu venu. Ovi radiofarmaceutici proizvode se korištenjem "kompleta" sa sterilnim komponentama koji se nakon miješanja s radioaktivnim nuklidom pretvaraju u željeni radiofarmaceutik.

Kompleti obično sadrže bočicu liofiliziranog praha koji ima sličan izgled kao i ostali praškasti lijekoviti pripravci koji zahtijevaju rekonstituciju prije primjene. Međutim, u slučaju radiofarmaceutika, unutar bočice ne dolazi samo do rekonstitucije, već do složene kemijske reakcije koja uključuje redukciju i kelaciju tehnećij-99m.

Za pripremu  $^{99m}\text{Tc}$ -radiofarmaceutika, natrijev perteknetat ( $[\text{}^{99m}\text{Tc}]\text{NaTcO}_4$ ) eluiran iz  $^{99}\text{Mo}/^{99m}\text{Tc}$ -generatora dodaje se sadržaju bočice iz kompleta te se zatim smjesa promućka i ponekad zagrijava. Sadržaj bočice se otapa u otopini natrijevog perteknetata koja se potom razrjeđuje s 0,9% otopinom natrijevog klorida za injekciju te dolazi do kemijske reakcije (uključujući faze redukcije i kelacije) koja rezultira konačnim proizvodom.

Komplet za radiofarmaceutik sadrži sve komponente potrebne za uspješnu reakciju uključujući ligand, reducirajuće sredstvo, kelirajuće agense, antioksidanse, pufer i druge komponente. Sve komponente unutar bočice kojoj se dodaje otopina radionuklida moraju biti sigurne za primjenu kod pacijenata, sterilne i odgovarajuće farmaceutske kakvoće jer nakon pripreve ne postoji faza pročišćavanja, tj. sve što se nalazi u bočici bit će primijenjeno pacijentu.

Učinkovitost radioobilježavanja odnosno učinkovitost kemijske reakcije koja se odvija unutar kompleta (kao i svi drugi kvalitativni parametri) mora biti zadovoljavajuća bez potrebe za pročišćavanjem. Reakcija radioobilježavanja mora biti dovoljno robusna da uvijek uspješno

djeluje u stvarnim uvjetima bez obzira na vanjske čimbenike kao što su različiti generatori radionuklida, manje iskusni tehničari i sl.

U novije vrijeme uvedeni su setovi za radioobilježavanje s PET radionuklidom galij-68. Kemija uključena u ovaj proces je složenija nego kod tehnečija-99m, iako nije potreban korak redukcije. Međutim, slična načela koja se odnose na dizajn setova za radioobilježavanje vrijede i za ove komplete.

### **Ligandi**

Aktivna tvar ili ligand je dio radiofarmaceutika koji prenosi radioaktivnost do ciljanog područja u tijelu. Metoda lokalizacije ovih radiofarmaceutika već je ranije opisana. Ligandi koji se koriste u kompletima moraju biti sintetizirani u skladu sa standardima dobre proizvođačke prakse. Količina liganda u setu mora biti dovoljna da potakne reakciju do završetka, ali ne smije biti toliko velika da izazove farmakološki učinak. Iz komercijalnih razloga, koristi se minimalna prihvatljiva količina. Ligandi koji su sposobni vezati metalne ione kao što je tehnečij-99m sadrže donorske atome za keliranje s metalnim ionom pri čemu se formiraju koordinativne (dativne) kovalentne veze. Donorske skupine su -COOH, -OH, -NH<sub>2</sub> i -SH. U nekim slučajevima provode se modifikacije, npr. kod MAG3 (merkaptacetiltriglicin) benzolna zaštitna skupina sprječava oksidaciju slobodne tiolne skupine i time poboljšava stabilnost. Slično tome komplet sa sestamibijem sadrži 2-metoksiizobutil izonitril (MIBI) u obliku kristalinične soli bakrovog tetrafluoroborata zbog poboljšanja stabilnosti i lakšeg rukovanja.

### **Redukcijska sredstva**

Tehnečij postoji u nekoliko oksidacijskih stanja. Prvi korak u reakciji keliranja tehnečija-99m s ligandom uključuje redukciju tehnečija u odgovarajuće oksidacijsko stanje kako bi se omogućilo keliranje s ligandom unutar bočice. Nakon redukcije, tehnečij postaje visoko reaktivan i brzo se veže (kelira) s ligandom.

1. korak (redukcija):  $2 \text{ }^{99\text{m}}\text{TcO}_4^- + 16\text{H}^+ + 3\text{Sn}^{2+} \rightleftharpoons 2 \text{ }^{99\text{m}}\text{Tc}^{4+} + 3\text{Sn}^{4+} + 8\text{H}_2\text{O}$

2. korak (keliranje): reducirani  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  + kelirajuće sredstvo  $\rightleftharpoons$   $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -kelat

Redukcijsko sredstvo (reducens) je najčešće kositrov klorid ili kositrov fluorid. Budući da je reakcija redukcije/oksidacije reverzibilna potrebno je osigurati dovoljnu količinu reducensa kako bi se reakcija usmjerila prema redukciji tehnećija-99m i omogućilo keliranje. Međutim, prevelika količina reducensa može dovesti do stvaranja koloidnih nečistoća u pripravku. Raniji setovi za pripremu tehnećij-99m radiofarmaceutika sadržavali su samo dva sastojka - ligand i reducens.

### **Slaba kelirajuća sredstva**

Ligand u setu za pripremu radiofarmaceutika kelira tehnećij-99m kako bi formirao stabilan kompleks. Međutim, u nekim slučajevima ova reakcija može biti spora pa se tehnećij-99m može dodatno reducirati i hidrolizirati što dovodi do stvaranja netopljivih koloidnih tvari koje se nakon intravenske injekcije nakupljaju u jetri i slezeni. Slaba kelirajuća sredstva brzo vežu tehnećij-99m, ali formiraju nestabilne komplekse koji potom prenose reducirani tehnećij-99m na ligand. To sprječava stvaranje koloida i smanjuje potrebnu količinu aktivne tvari u setu za pripremu radiofarmaceutika. Primjeri slabih kelirajućih sredstava uključuju tartarat, medronat (metilen difosfonat, MDP), glukonat i DTPA (dietilentriaminpentaocena kiselina).

### **Koligandi**

Koligandi su ponekad potrebni u setovima za pripremu radiofarmaceutika kada broj donorskih atoma u ligandu nije dovoljan za formiranje stabilnog kompleksa s metalnim ionom. Na primjer, u Hynic-TOC (Tektrotyd) kompletu, tricin i EDDA (etilendiamindi-octena kiselina) dodaju se kako bi stabilizirali  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HYNIC (oktreotid) kompleks.

## **Antioksidansi**

Antioksidansi u setu sprječavaju oksidaciju kositrovog reducensa, ponovnu oksidaciju tehnečija-99m i neutraliziraju slobodne radikale u proizvodu nakon radioobilježavanja. To omogućuje duži rok trajanja nakon radioobilježavanja. Primjeri antioksidansa koji se koriste u tu svrhu su gentizinska (dihidroksibenzojeva) kiselina, askorbinska kiselina i *p*-aminobenzojeva kiselina (PABA).

## **Puferi**

Odgovarajući pH važan je za prihvatljivost primjene injekcije kod pacijenata. Npr. u MAG3 (merkaptacetil-triglicin) setu za pripremu te tehnečij-99m mertiatida pufer se dodaje nakon završetka radioobilježavanja kako bi se postigao odgovarajući pH. pH je također potreban za stvaranje ispravnog kompleksa. Primjer je dimerkaptosukcinska kiselina (DMSA) gdje se DMSA(III) kompleks formira pri kiselom pH (2-3). Ovo sredstvo se često koristi za snimanje bubrega jer se nakuplja u proksimalnim tubularnim stanicama bubrega. Međutim, pri alkalnom pH (8-9) formira se pentavalentni DMSA(V) kompleks koji se lokalizira u tumorima.

Za neke ligande pH je ključan za uspješno radioobilježavanje. Npr. ligandi poput DOTA (dodekan tetraoctena kiselina) koji se koriste za kelaciju galija-68 učinkovitije keliraju u kiselim uvjetima. Kiseli uvjeti također su potrebni za sprječavanje hidrolize galija-68 i stvaranje galij-68 koloida. Setovi za pripremu  $^{68}\text{Ga}$  zahtijevaju dodavanje pufera, budući da se galij-68 eluira iz  $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$  generatora u otopini klorovodične kiseline. Pufer je obično acetat (koji također djeluje kao slabo kelirajuće sredstvo) ili bikarbonat.

## **Baktericidi**

Nije uobičajeno uključivati bakteriostatske ili baktericidne tvari kao antimikrobne konzervanse u setove za pripremu radiofarmaceutika jer se ovi pripravci koriste unutar 12 sati nakon pripreme, a te tvari ometaju radioobilježavanje. Mnogi baktericidni agensi štetni su za set jer



su oksidirajući agensi koji bi trošili kositreni redukcijski agens unutar seta što bi dovelo do ponovne oksidacije tehnečija-99m i stvaranja koloida.

### **Dušik**

U setovima za pripremu tehnečija prostor iznad otopine u bočici ispunjen je dušikom (ili ponekad argonom). To služi za sprječavanje oksidacije unutar bočica u setu što bi moglo dovesti do stvaranja koloidnih nečistoća. Tijekom procesa radioobilježavanja potrebno je osigurati da se ne unosi zrak u bočicu i da se održava inertna atmosfera.

### **Ostale pomoćne tvari**

Kao i kod drugih liofiliziranih lijekova često se dodaju pomoćne tvari kako bi se olakšala liofilizacija, povećao volumen ili olakšala rekonstitucija proizvoda. Mogu se dodati pomoćne tvari kao što su manitol, inozitola, laktoza ili dekstroza koje ne sudjeluju u kemijskoj reakciji radioobilježavanja u setu za pripremu radiofarmaceutika.

## **3.4 Proizvodnja radiofarmaceutika**

Proizvodnja radiofarmaceutika se provodi u sljedećim uređajima:

- ciklotroni
- nuklearni reaktori
- generatori radionuklida

### **Ciklotroni**

U ciklotronima se nuklearna reakcija postiže korištenjem visokoenergetskih nabijenih čestica (alfa čestice, deuteroni, protoni) za transformaciju jednog nuklida u drugi. Mala nabijena čestica se ubrzava pomoću elektromagnetskih sila u kružnoj putanji, a zatim pada na metu (plin, tekućina ili čvrsta tvar) koja sadrži polazni materijal. Željeni proizvod ciklotrona je stoga obično bogatiji za jedan ili dva protona u usporedbi s polaznim materijalom. Produkti dobiveni u

ciklotronu su bogati protonima i uglavnom imaju relativno kratka vremena poluraspada (sekunde ili sati). Primjeri radionuklida proizvedenih u ciklotronu:

- Radionuklidi za PET dijagnostiku: ugljik-11, fluor-18, dušik-13, kisik-15, bakar-64, bakar-62, cirkonij-89
- Radionuklidi za SPECT dijagnostiku: galij-67, indij-111, jod-123, talij-201
- Radionuklidi za radioterapiju: astatin-211

U okviru Instituta Ruđer Bošković u Zagrebu djeluje tvrtka Ruđer Medicol Ciklotron d.o.o. (RMC) u kojoj se proizvodi radiofarmaceutik FDG (fludeoksiglukoza [ $^{18}\text{F}$ ]) koji se koristi u PET/CT dijagnostici u nuklearnoj medicini. Za proizvodnju radionuklida  $^{18}\text{F}$  koristi se ciklotron Cyclone 18/9 (18 MeV) (brzi protoni udaraju u metu načinjenu od obogaćene vode ( $\text{H}_2^{18}\text{O}$ ) i nastaje radionuklid  $^{18}\text{F}$  potreban za sintezu radiofarmaceutika) (Slika 6).



**Slika 6.** Ciklotron IBA, Cyclone 18/9 HC korišten u RMC-u za proizvodnju FDG-a. Preuzeto iz literaturne reference (16)

## Nuklearni reaktori

U nuklearnim reaktorima proizvode se radionuklidi na temelju dviju reakcija:

- Fizija: Uranij-235 apsorbira jedan neutron na kontrolirani način tvoreći uranij-236 te oslobađa dva neutrona i energiju u obliku fotona. Uranij-236 se zatim cijepa na dva približno jednaka dijela čime pokreće lanac cijepanja i oslobađanja energije koji na

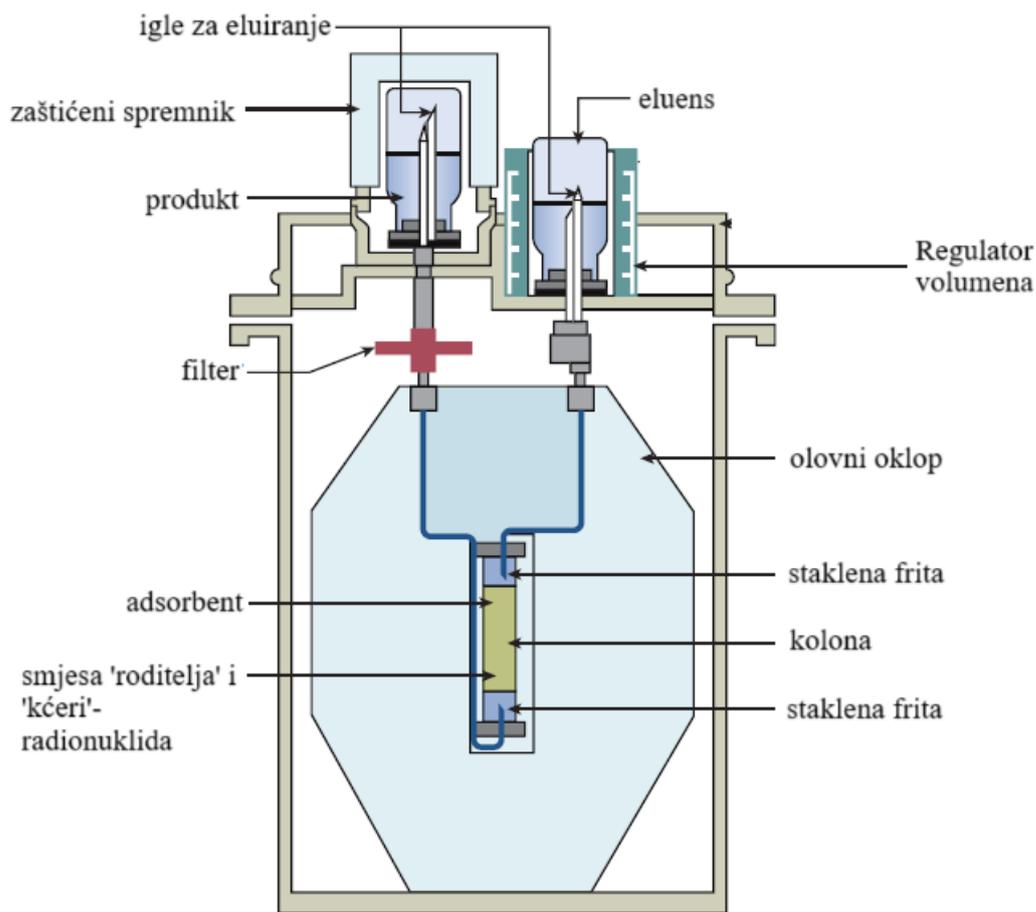
kraju rezultira stabilnim ksenonom-131 i stabilnim renijem-103. Nekoliko međuprodukata su korisni radionuklidi, kao što je molibden-99.

- Aktivacija neutrona: Niskoenergetski neutron ubacuje se u jezgru ciljanog nuklida kako bi se proizveo produkt s jednim neutronom više po atomu u odnosu na početni nuklid (i izvorni i nastali nuklid pripadaju istom elementu).

Primjeri radionuklida proizvedeni u nuklearnim reaktorima: molibden-99, ugljik-14, ksenon-133, tricij, jod-131, cezij-137, jod-125, fosfor-32, itrij-90, stroncij-89, radij-223 i lutecij-177.

### **Generatori radionuklida**

U generatorima radionuklida se na praktičan način dobivaju radionuklidi (Slika 7.). U tim generatorima dugovječni 'radionuklid-roditelj' (u usporedbi s vremenom poluraspada 'radionuklida-kćeri') nanosi se aseptički na kromatografsku kolonu. 'Radionuklid-roditelj' se snažno adsorbira na kolonu (stacionarna faza) dok je produkt raspada ('radionuklid-kćer') slabo vezan za kolonu te se može eluirati iz generatora kada je to potrebno. Primjeri radionuklida proizvedenih u generatorima: tehnecij-99m, galij-88, kripton-81m, rubidij-82 i bizmut-212.



**Slika 7.** Generator radionuklida. Preuzeto i prilagođeno iz literaturne reference (10)

Najčešće korišteni generator radionuklida u radiofarmaciji je  $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$  generator u kojem je molibden-99 'radionuklid-roditelj' s vremenom poluraspada od 66 sati, a 'radionuklid-kćer' je tehnećij-99m s vremenom poluraspada od 6,02 sata.  $^{99}\text{MoO}_4^-$  adsorbira se na aluminijevu ( $\text{Al}_2\text{O}_3$ ) kromatografsku kolonu, a produkt tehnećij-99m se u generatoru eluira s 0,9%-tnom otopinom NaCl kao natrijev pertehnetat ( $^{99\text{m}}\text{Tc}$ ). Budući da 'roditelj-radionuklid' može biti potencijalno onečišćenje u eluatu, dio kontrole kakvoće otopine natrijevog perteknetata ( $^{99\text{m}}\text{Tc}$ ) uključuje mjerenje prisutnosti molibdena-99 u eluiranoj otopini.

U RH je odobren ( $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$ ) generator trgovačkog naziva „Tekcis 2-50 GBq generator radionuklida“. Tehnećij ( $^{99\text{m}}\text{Tc}$ ) se raspada uz emisiju gama-zračenja sa srednjom vrijednošću energije od 140 keV i vremenom poluraspada od 6,01 sati na tehnećij ( $^{99}\text{Tc}$ ) koji se, s obzirom

na njegovo dugo vrijeme poluraspada od  $2,13 \times 10^5$  godina, može smatrati gotovo stabilnim. Generator radionuklida koji sadrži ishodišni izotop  $^{99}\text{Mo}$ , adsorbiran na kromatografskoj koloni, dostavlja natrijev pertehnetat ( $^{99\text{m}}\text{Tc}$ ) u formi sterilne otopine za injekciju.  $^{99}\text{Mo}$  na koloni je u ravnoteži s formiranim potomkom izotopom  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ . Količine tehnecija ( $^{99\text{m}}\text{Tc}$ ) koje su dostupne jednim ispiranjem ovise o stvarnim prinosima same vrste generatora koji je deklarirao proizvođač i odobrilo nacionalno nadležno tijelo. Ovaj lijek se koristi samo u dijagnostičke svrhe. Eluat iz radionuklidnog generatora (injekcija natrijevog pertehnetata ( $^{99\text{m}}\text{Tc}$ )) indiciran je za označavanje različitih kompleta za radiofarmaceutike razvijene i odobrene za radiooznačavanje takvom otopinom te za primjenu u scintigrafiji štitnjače, žlijezda slinovnica i suznog kanala (17).

### **3.5 Primjena radiofarmaceutika**

S razvojem inovativnih radiofarmaceutika i novih tehnika snimanja dijagnostika različitih bolesti te ispitivanja funkcionalnog stanja različitih organa/sustava mogu se lako i učinkovito provoditi. Globalno tržište radiofarmaceutika neprestano raste i očekuje se da će doseći 5,2 milijarde USD do 2024. godine (5). Tržište dijagnostičkih radiofarmaceutika čini najveći udio na tržištu proizvoda nuklearne medicine. Glavni pokretači rasta ovog segmenta su sve veća učestalost raka i kardiovaskularnih bolesti, povećana upotreba snimanja pomoću jednofotonske emisijske kompjuterizirane tomografije (SPECT) i pozitronske emisijske tomografije (PET) te napredak u razvoju radioobilježivača. Visoka potražnja za radiofarmaceuticima na svjetskom tržištu može se pripisati visokoj učinkovitosti radionuklida i univerzalnim citotoksičnim svojstvima terapijskih radiofarmaceutika u uništavanju tumorskih stanica putem ionizirajućeg zračenja. Neki od najčešće korištenih komercijalnih radiofarmaceutika i njihove namjene prikazani su u donjoj tablici.

**Tablica 2** Radiofarmaceutici odobreni za upotrebu u nuklearnoj medicini (4)

<b>Radiofarmaceutik</b>	<b>Trgovački naziv</b>	<b>Proizvođač</b>	<b>Primjena</b>
<sup>68</sup> G-dotatate	NETSPOT™	Advanced Accelerator Applications, SA 20 Rue Diesel 01630 Saint-Genis-Pouilly, Francuska	Snimanje neuroendokrinih tumora (NETs) u odraslih i djece
<sup>99m</sup> Tc-sestamibi	Cardiolite®	Lantheus Medical Imaging 331 Treble Cove Rd. N. Billerica, MA 01862, SAD	Snimanje bolesti koronarnih arterija
<sup>99m</sup> Tc-tetrofosmin	Myoview™	GE Healthcare, 3000 Grandview Blvd, Waukesha, WI 53188, SAD	Snimanje bolesti koronarnih arterija lokaliziranjem ishemijske miokarda
<sup>90</sup> Y-ibritumomab tiuxetan	Zevalin®	Acrotech Biopharma 279 Princeton Hightstown Rd., East Windsor, NJ 08520, SAD	Liječenje ne-Hodgkinovog limfoma
<sup>18</sup> F-flucicovine	Axumin™	Blue Earth Diagnostics Magdalen Centre The Oxford Science Park Oxford, UK	PET snimanje potencijalnih tumora prostate
<sup>131</sup> I-Lipiodol Injection	IOM 40®	Board of Radiation and Isotope Technology V.N. Purav Marg, Mumbai-400 094, Indija	Liječenje hepatocelularnog karcinoma
[ <sup>177</sup> Lu] Lutetium	LUM-1®	Board of Radiation and Isotope Technology V.N. Purav Marg, Mumbai-400 094, Indija	Za ublažavanje boli kod metastatskih promjena na kostima
<sup>131</sup> I-iobenguane	AZEDRA®	Progenics Pharmaceuticals One World Trade Center, 47th Floor, Suite J, New York, NY 10007, SAD	Za liječenje metastatskog feokromocitoma ili paraganglioma
<sup>125</sup> I-iothalamate	Glofil-125®	IsoTex Diagnostics 1511 County Rd 129, Pearland, TX 77511, SAD	Snimanje bubrežne funkcije
<sup>99m</sup> Tc-meritide	MAG3®	Landauer RPs Pvt. Ltd. NSW 2150, Australija	Sredstvo za snimanje bubrega u dijagnostici kongenitalnih i stečenih abnormalnosti, bubrežnog zatajenja te opstrukcije mokraćnog sustava
<sup>68</sup> Ga-PSMA-11	TLX591-CDx®	Telix Pharmaceuticals Ltd., Suite 401 55 Flemington Road, North Melbourne VIC 3051, Australija	Oslikavanje metastaziranog tumora prostate
<sup>18</sup> F-flutemetamol	Vizamyl™	GE Healthcare, 3000 N Grandview Blvd, Waukesha, WI 53188, SAD	PET oslikavanje mozga kod Alzheimerove bolesti

### 3.5.1 Primjena radiofarmaceutika u dijagnostici

Organi u tijelu razlikuju se po svojoj funkciji. Tijekom istraživanja liječnici su identificirali kemijske tvari koje svaki organ može preuzeti i apsorbirati. Npr. štitnjača selektivno preuzima jod, mozak preuzima glukozu, a kosti preuzimaju kalcij. Ova ideja koristi se u slučaju radiofarmaceutika gdje radionuklid nakon ulaska u tijelo selektivno preuzimaju određeni organi. Idealni dijagnostički radionuklid je onaj koji se u kratkom vremenu raspada emisijom gama zračenja. Tehnecij-99m smatra se idealnim dijagnostičkim radionuklidom jer ima kratko vrijeme poluraspada (6 sati) te se raspada isključivo emisijom gama zračenja i učinkovito se detektira gama kamerom (18).

**Tablica 3** Radionuklidi najčešće korišteni u dijagnostici bolesti uključujući fizikalna svojstva (vrijeme poluraspada i vrsta emisije) (4)

Radionuklid	$T_{1/2}$ / emisija	Primjena u dijagnostici
K-42	12,36 h / beta zračenje	Dijagnostika tumora mozga i procjena distribucije kalija u tjelesnim tekućinama
Ga-77	3,3 dana / gama zračenje	Oslikavanje tumora SPECT tehnikom i proučavanje akutnih upalnih lezija na mozgu
Co-77	271,79 dana / gama zračenje	Dijagnostika anemije i intestinalne apsorpcije
Se-75	119,779 dana / gama zračenje	Dijagnostika jetre i procjena enterohepatičke cirkulacije žučnih soli
Cu-64	12,7 h / beta zračenje	Dijagnostika tumora
Tc-99m	6 h / gama zračenje	Dijagnostika bolesti koronarnih arterija, kancerogenih lezija, metastaza te testiranje funkcije bubrega, štitnjače i jetre
Rb-82	7,4 s / beta zračenje	Dijagnostika zloćudnih tumora u neuroonkologiji
F-18	110 min / gama zračenje	Istraživanje moždanih funkcija kod tumora, demencije, epilepsije i u dijagnostici funkcija srca
Tl-201	72,912 h / gama zračenje	U stres testovima za procjenu rizika kod pacijenata s bolešću koronarnih arterija
In-111	2,8047 dana / gama zračenje	Za razvoj dijagnostike temeljene na radioimunološkim testovima s antitijelima
I-124	4,18 dana / beta zračenje	Dijagnostika infekcija zglobne protetike
Ga-68	67,629 min / beta zračenje	Oslikavanje metastatskog tumora prostate

### 3.5.2 Terapijska primjena radiofarmaceutika

Trenutno se nekoliko radiofarmaceutika koristi za liječenje bolesti i ublažavanje tegoba kod neizlječivih bolesti (paliјativna terapiја) mehanizmom apsorpcije i naknadnim uništavanjem obolјelih stanica (19). Radiofarmaceutski pripravci namijenjeni za terapijske svrhe osmišljeni su za isporuku molekula označenih radionuklidima na specifična obolјela mjesta unutar tijela kako bi omogućili emisiju nabijenih beta čestica na ciljnom mjestu što dovodi do terapijskog učinka kao npr. u slučaju tumora. Radionuklidi s visokim linearnim prijenosom energije (alfa i beta čestice) koriste se u radioterapiji za liječenje malignih stanica i mikrometastaza.

Terapijski radiofarmaceutici bi se trebali idealno koncentrirati na mjestu tumora i uzrokovati minimalnu štetu okolnim stanicama. Radionuklidi koji emitiraju alfa ili beta čestice visoke energije općenito se koriste za velike tumore, dok oni koji emitiraju Augerove elektrone koriste se za male kancerogene stanice ili nakupine. Najčešće korišteni terapijski radionuklidi zajedno s njihovim važnim fizikalnim svojstvima prikazani su u Tablici 4. Liječenje raka štitnjače radioizotopom joda, liječenje solidnih tumora monoklonskim antitijelima obilježenim radioizotopima (mAb) te paliјativna terapiја bola kod koštanih metastaza neke su od značajnih terapijskih primjena radiofarmaceutika.

**Tablica 4** Radionuklidi najčešće korišteni u terapiji bolesti uključujući fizikalna svojstva (vrijeme poluraspada i vrsta emisije) (4)

Radionuklid	T <sub>1/2</sub> / emisija	Terapijska primjena
Re-188	17,0 h / beta zračenje	Liječenje tumora jetre i kostiju
P-32	14,26 dana / beta zračenje	Ublažavanje boli kod metastatskog raka kostiju
Lu-177	6,647 dana / beta zračenje	Liječenje melanoma
Sr-89	50,53 dana / beta zračenje	Za paliјativnu terapiју kod raka kostiju i prostate
I-123	13,27 h / gama zračenje	Liječenje metastaza raka štitnjače
Pd-103	16,99 dana / gama zračenje	Liječenje raka prostate u ranom stadiju bolesti
Pb-212	10,64 h / beta zračenje	Cilјano liječenje raka dojke i jajnika
I-131	8,02070 dana / beta zračenje	Liječenje hepatocelularnog karcinoma i karcinoma štitnjače
Y-90	64,0 h / beta zračenje	Liječenje ne-Hodgkinovog limfoma (NHL)



### **3.5.3 Primjena radiofarmaceutika u sterilizaciji**

Termoosjetljive tvari steriliziraju se zračenjem, pri čemu se koriste radionuklidi. Termoosjetljive tvari uključuju hormone, vitamine, antibiotike, kirurške zavoje i jednokratne šprice. Kobalt-60 je primjer radionuklida koji se raspada emisijom gama zračenja i koristi se za sterilizaciju termoosjetljivih tvari (20).

## **3.6 Regulatorni okvir za radiofarmaceutike u Europskoj Uniji**

### **3.6.1 Postupci odobravanja lijekova (radiofarmaceutika)**

U Europskoj uniji za radiofarmaceutike kao i za ostale lijekove za ljudsku upotrebu razlikujemo četiri postupka odobravanja: centralizirani postupak (CP), decentralizirani postupak (DCP), postupak međusobnog priznavanja (engl. *Mutual Recognition Procedure*, MRP) i nacionalni postupak.

U centraliziranom postupku (CP) stručno znanstvenu ocjenu dokumentacije o lijeku provodi Europska agencija za lijekove (EMA), a odobrenje za stavljanje lijeka u promet daje EK te ono vrijedi za sve države članice Europske unije. U ocjenu kakvoće, djelotvornosti i sigurnosti svakog lijeka pri EMA-i uključeni su stručnjaci iz svih država članica EU-a, pa tako i iz Republike Hrvatske. CP postupak obvezan je za lijekove s novim djelatnim tvarima namijenjenima liječenju HIV-a/AIDS-a, raka, dijabetesa, neurodegenerativnih bolesti, autoimunih bolesti i drugih imunoloških disfunkcija, virusnih bolesti, lijekove dobivene biotehnološkim postupcima (npr. genetičkim inženjerstvom), lijekove za naprednu terapiju (genska terapija, terapija somatskim stanicama ili tkivno inženjerstvo) te lijekove za liječenje rijetkih i teških bolesti (tzv. "orphan medicinal products"). Jednako tako, CP je moguć, ali nije obvezan za lijekove koji predstavljaju značajnu terapijsku, znanstvenu ili tehničku inovaciju ili

je davanje odobrenja u interesu bolesnika u EU te za generičke lijekove centralizirano odobrenih lijekova (21).

Postupak međusobnog priznavanja (MRP) i decentralizirani postupak (DCP) temelje se na međusobnom priznavanju (engl. *mutual recognition*) i prihvaćanju stručno znanstvene ocjene dokumentacije o lijeku, koju je provela jedna država članica EU, a u svrhu davanja odobrenja za lijek u svim državama članicama u kojima je zahtjev podnesen. RH u navedenim postupcima može sudjelovati kao referentna država (RMS) koja vodi postupak i ocjenjuje dokumentaciju o lijeku ili država sudionica u postupku (CMS). Lijek odobren jednim od ova dva postupka može biti u prometu u RH i u više država članica EU, ovisno o tome koliko je država članica sudjelovalo u tim postupcima.

Čisti nacionalni postupak (NP) davanja odobrenja (engl. *purely national procedure*) pokreće se kada podnositelj zahtjeva/budući nositelj odobrenja namjerava lijek staviti u promet samo u jednoj državi članici EU-a, a završetkom postupka daje se nacionalno odobrenje koje vrijedi samo na teritoriju te države članice (čisto nacionalno odobrenje/eng. *purely national marketing authorisation* definirano je u članku 2. dopunjene Uredbe komisije (EZ) br. 1234/2008)

Odobrenje za stavljanje lijeka u promet može se dati samo za lijek za koji je temeljem stručno znanstvene ocjene dokumentacije o lijeku utvrđeno da je lijek odgovarajuće farmaceutske kakvoće te da je korist njegove primjene veća od rizika.

Stručno znanstvena ocjena provodi se prema unaprijed definiranim kriterijima te normama i standardima utvrđenim u hrvatskim i europskim propisima za lijekove, regulatornim i stručnim smjernicama za lijekove te najnovijim znanstvenim spoznajama.

Regulatorne i znanstvene smjernice koje su inače primjenjive za lijekove nisu u potpunosti relevantne za radiofarmaceutike zbog posebnih karakteristika koje ti lijekovi posjeduju (kratko vrijeme poluraspada, inherentno opasna priroda radionuklida, pitanje održavanja sterilnosti uz

zaštitu od zračenja, skladištenje, transport i pitanje odlaganja vode, jako mala promjena doze može uzrokovati pogrešnu dijagnozu ili čak prekomjerno izlaganje radioaktivnom zračenju). Stoga je bitno u razvoju i proizvodnji slijediti specifične smjernice za radiofarmaceutike propisane od nadležnih regulatornih tijela uključujući i smjernice regulatora za nuklearnu medicinu pojedinih zemalja.

Zakonski obvezujući dokumenti i smjernice vrijede za tri kategorije radiofarmaceutika: radiofarmaceutici s odobrenjem za stavljanje u promet, radiofarmaceutici za klinička ispitivanja i radiofarmaceutici bez odobrenja pripremljeni neposredno prije upotrebe koji su poznati kao 'ekstemporalno pripremljeni radiofarmaceutici'). Obvezujući dokumenti dio su regulatornog okvira i stoga su obvezni u pripremi dokumentacije, a smjernice pružaju neobvezujuće upute za učinkovitu provedbu direktiva i zakona. Uredbe su izravno primjenjive i ne moraju se prenositi u nacionalno zakonodavstvo, dok su direktive obvezujuće i moraju se prenijeti i provesti u nacionalnom zakonodavstvu.

**Tablica 5** Pregled zakonski obvezujućih direktiva i smjernica za radiofarmaceutike

Dokument	Podrijetlo	Područje primjene	Zakonski status
Direktiva 2001/83/EZ Europskog Parlamenta i Vijeća	EK	Osnovni principi za proizvodnju, promet i primjenu lijekova u EU	Zakonski obvezujuća nakon prenošenja u pravni poredak države članice EU
Direktiva 2001/20/EZ Europskog Parlamenta i Vijeća	EK	Usklađivanje zakonodavstva i drugih propisa država članica koji se odnose na provedbu dobre kliničke prakse prilikom provođenja kliničkih ispitivanja lijekova za humanu uporabu	Zakonski obvezujuća nakon prenošenja u pravni poredak države članice EU
Direktiva 2003/94/EZ Europskog Parlamenta i Vijeća	EK	Utvrđivanje načela i smjernica dobre proizvođačke prakse u proizvodnji lijekova za humanu primjenu i ispitivanih lijekova za humanu primjenu	Zakonski obvezujuća nakon prenošenja u pravni poredak države članice EU
Smjernica za radiofarmaceutike (EMA/CHMP/QWP/306970/2007)	EMA	Specifični zahtjevi bitni za pripremu dokumentacije o kakvoći djelatne tvari i lijeka za davanje odobrenja radiofarmaceuticima za stavljanje u promet na području Europske unije.	Smjernica Europske agencije za lijekove; nije zakonski obvezujuća

Smjernica o ne-kliničkim zahtjevima za radiofarmaceutike (EMA/CHMP/SWP/686140/2018)	EMA	Zahtjevi za pretkliničko ispitivanje radiofarmaceutika	Smjernica Europske agencije za lijekove; nije zakonski obvezujuća
Uredba (EU) br. 536/2014 Europskog Parlamenta i Vijeća	EK	Poboljšanje administrativnih zahtjeva za provođenje kliničkih ispitivanja lijekova za primjenu kod ljudi	Neposredno zakonski obvezujuća za države članice EU
ICH M3 (R2) smjernica (EMA/CPMP/ICH/286/1995)	ICH	Zahtjevi za ne-kliničke studije sigurnosti kod provođenja kliničkih ispitivanja radiofarmaceutika te kod davanje odobrenja za stavljanje radiofarmaceutika u promet	Smjernica Međunarodnog vijeća za harmonizaciju tehničkih zahtjeva za humane lijekove (engl. <i>International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use, ICH</i> ); nije zakonski obvezujuća
Monografije Europske farmakopeje	EDQM, Vijeće Europe	Monografije za lijekove, reagens i polazne tvari	Zakonski obvezujuće
Opći članak 5.19 Ekstemporalna (neposredno prije upotrebe) priprema radiofarmaceutika prema Europskoj farmakopeji	EDQM, Vijeće Europe	Opis zahtjeva za izradu radiofarmaceutika neposredno prije upotrebe (ne-industrijska priprema)	Smjernica EU institucije; nije zakonski obvezujuća
Vodič za dobru proizvođačku praksu lijekova u zdravstvenim ustanovama	PIC/S	Popis zahtjeva za pripremu lijekova u bolnicama i ostalim zdravstvenim ustanovama	Smjernica međunarodnog farmaceutskog udruženja; nije zakonski obvezujuća
Smjernica EANM-a za dobru radiofarmaceutsku praksu (cGRPP) u proizvodnji radiofarmaceutika malih razmjera (engl. <i>small-scale</i> )	EANM	Popis zahtjeva za proizvodnju radiofarmaceutika malih razmjera	Smjernica profesionalnog društva; nije zakonski obvezujuća
Smjernica EANM-a za pripremu dokumentacije za lijekove namijenjene za istraživanje i razvoj (engl. <i>investigational medicinal product dossier, IMPD</i> )	EANM	Struktura i sadržaj dokumentacije za radiofarmaceutike namijenjene za istraživanje i razvoj	Smjernica profesionalnog društva; nije zakonski obvezujuća

PIC/S: Shema suradnje u farmaceutskoj inspekciji (engl. *Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme*); EDQM: Europsko ravnateljstvo za kakvoću lijekova i zdravstvenu skrb (engl. *European Directorate for the Quality of Medicines and HealthCare*); EANM: Europsko udruženje za nuklearnu medicinu (engl. *European Association of Nuclear Medicine*)

### 3.6.2 Zakonski obvezujuće Direktive Europske Unije

#### Direktiva 2001/83/EZ

Lijekovi u Europskoj uniji su regulirani zahtjevima propisanim Direktivom 2001/83/EZ Europskog parlamenta i Vijeća od 06.11. 2001. o zakoniku Zajednice o lijekovima za humanu primjenu. Navedena Direktiva propisuje zakonsku osnovu i dokumentaciju koju je potrebno

dostaviti u postupku davanja odobrenja u Europskoj Uniji. Također su propisane obveze nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet, odgovornih osoba za puštanje serije lijeka u promet i za farmakovigilanciju (22).

Prema Direktivi 2001/83/EZ lijek je svaka tvar ili kombinacija tvari prikazana sa svojstvima liječenja ili za sprečavanje bolesti kod ljudi... ili svaka tvar ili kombinacija tvari koja se može primijeniti na ljudima za postavljanje medicinske dijagnoze ili u svrhu obnavljanja, ispravljanja ili prilagodbe fizioloških funkcija kod ljudi.

Zahtjevi navedene Direktive propisani su člankom 6. i za radiofarmaceutike, generatore radionuklida, radionuklidne komplete, radiofarmaceutske prekursore i industrijski pripravljene radiofarmaceutike (6). Prema članku 7. Direktive 2001/83/EZ odobrenje za stavljanje u promet nije obvezno za radiofarmaceutik koji se priprema za primjenu iz odobrenih generatora radionuklida, radionuklidnog kompleta ili prekursora radionuklida od strane ovlaštene osobe ili ustanove prema uputama proizvođača, a primjenjuje se isključivo u ovlaštenoj zdravstvenoj ustanovi u skladu s posebnim propisima.

Direktivom je obuhvaćena dijagnostička i terapijska primjena radiofarmaceutika. Direktiva se ne primjenjuje za radionuklide zatvorenog izvora zračenja (engl. *sealed source*) za koje su propisane posebne regulatorne smjernice za medicinske proizvode. Također ova Direktiva se ne primjenjuje za lijekove namijenjene za istraživanje i razvoj (engl. *investigational medicinal products, IMPs*) korištene u kliničkim istraživanjima.

2003. godine izdana je Direktiva Komisije 2003/63/EZ kao izmijenjeni Prilog I. Direktive 2001/83/EZ koja definira zahtjeve za standardnu dokumentaciju za davanje odobrenja za stavljanje lijeka u promet (Moduli 1-5).

Podaci i dokumenti koji prate zahtjev za davanje odobrenja za stavljanje lijeka u promet prikazuju se u pet modula koji su dio zajedničkog tehničkog dokumenta (ZTD):

- Modul 1: sadrži posebne administrativne podatke koje zahtijeva Europska zajednica
- Modul 2: sadrži sažetak o kakvoći, ne-klinički i klinički sažetak

- Modul 3: sadrži kemijske, farmaceutske i biološke podatke o kakvoći lijeka i djelatne tvari
- Modul 4: sadrži ne-klinička izvješća
- Modul 5: sadrži klinička izvješća

Izgled ZTD-a Europske zajednice primjenjiv je na sve vrste zahtjeva za davanje odobrenja bez obzira na postupak koji se primjenjuje (tj. centralizirani, međusobno priznavanje ili nacionalni) ili temelji li se na potpunom ili skraćenom postupku. Također je primjenjiv na sve vrste lijekova, uključujući nove kemijske tvari, radiofarmaceutike, derivate krvne plazme, cjepiva, biljne lijekove itd.

Prilikom pripreme dokumentacije za davanje odobrenja, podnositelji su također dužni voditi računa o znanstvenim smjernicama koje se odnose na kakvoću, sigurnost primjene i djelotvornost lijekova namijenjenih za humanu primjenu koje je usvojilo Povjerenstvo za lijekove za primjenu kod ljudi (CHMP) i objavila Europska agencija za procjenu lijekova (EMA) i druge smjernice EU koje se odnose na lijekove, a objavila ih je Komisija u različitim svescima Pravila za lijekove u Europskoj uniji.

Na dio dokumentacije koji se odnosi na kakvoću (kemijska, farmaceutska i biološka) primjenjuju se sve monografije uključujući opće monografije i opća poglavlja Europske farmakopeje.

U dijelu III. Direktive Komisije 2003/63/EZ navode se podaci koje je potrebno priložiti u okviru cjelovite dokumentacije za posebne grupe lijekova koje uključuju i radiofarmaceutike i radiofarmaceutske prekursore za potrebe radioobilježavanja.

#### *Radiofarmaceutici*

- Modul 3
  - U smislu radiofarmaceutskog kompleta, koji se radioobilježava nakon dostavljanja od proizvođača, djelatnom tvari se smatra onaj dio formulacije koji nosi ili veže radionuklid. Opis proizvodnog postupka radiofarmaceutskog

kompleta uključuje pojedinosti o proizvodnji kompleta i o preporučenim završnim postupcima kojima nastaje radioaktivni lijek. Potrebni zahtjevi radionuklida opisuju se, tamo gdje je to bitno, u skladu s općom monografijom ili posebnim monografijama Europske farmakopeje. Dodatno, opisuju se i svi sastojci bitni za radioobilježavanje. Također treba opisati i strukturu radioobilježene tvari. Za radionuklide, treba obrazložiti uključene nuklearne reakcije. U generatoru se i ‚majka‘ i ‚kći‘ radionuklida smatraju djelatnim tvarima.

- Potrebno je navesti pojedinosti o prirodi radionuklida, identitetu izotopa, mogućim onečišćenjima, nosaču, uporabi i specifičnoj aktivnosti.
- Treba uzeti u obzir kemijsku/radiokemijsku čistoću i njezin odnos prema bio-distribuciji.
- Treba opisati čistoću radionuklida, radiokemijsku čistoću i specifičnu aktivnost.
- Što se tiče generatora, traže se pojedinosti o ispitivanjima za ‚majku‘ i ‚kći‘ radionuklida. Što se tiče eluata generatora, traže se ispitivanja za ‚majku‘ radionuklida i za druge dijelove sustava generatora.
- Zahtjev da se sadržaj djelatne tvari izrazi kao masa svih djelatnih tvari može se primijeniti samo na radiofarmaceutske komplete. Što se tiče radionuklida, radioaktivnost se izražava u Bekerelima u određeni dan i, ako je potrebno, vrijeme, s navođenjem vremenske zone. Treba navesti vrstu zračenja.
- Što se tiče kompleta, zahtjevi kakvoće gotovog lijeka uključuju ispitivanje svojstava lijeka nakon radioobilježavanja. To uključuje odgovarajuće ispitivanje radiokemijske i radionuklidne čistoće radioobilježene tvari. Treba identificirati i odrediti sadržaj svake tvari za radioobilježavanje.

- Treba priložiti podatke o stabilnosti za generatore radionuklida, radionuklidne komplete i radioobilježene lijekove. Treba dokumentirati stabilnost tijekom primjene radiofarmaceutskog lijeka u višedoznom spremniku.
- Modul 4
  - Smatra se da toksičnost može biti povezana s dozom zračenja. U dijagnostici, ovo je posljedica korištenja radiofarmaceutika; u terapiji, to je željeno svojstvo. Procjena sigurnosti i djelotvornosti radiofarmaceutika stoga treba obuhvatiti zahtjeve za lijekove i s gledišta dozimetrije zračenja. Treba dokumentirati izloženost organa/tkiva zračenju. Procjena apsorbiranih doza zračenja izračunava se prema specifičnom međunarodno priznatom sustavu kod pojedinog puta primjene.
- Modul 5
  - Treba navesti rezultate kliničkih ispitivanja, gdje je primjenjivo, ili pak u kliničkim sažecima opravdati njihovo izostavljanje.

#### *Radiofarmaceutski prekursori za potrebe radioobilježavanja*

U posebnom slučaju radiofarmaceutskih prekursora namijenjenih isključivo za potrebe radioobilježavanja, osnovna je svrha priložiti podatke koje bi upućivale na moguće posljedice zbog nedovoljne učinkovitosti radioobilježavanja ili *in vivo* disocijacije radioobilježenog konjugata, tj. pitanja vezana uz djelovanje nastalo u pacijenta zbog slobodnog radionuklida. Nadalje, također je potrebno prikazati značajne podatke koji se odnose na profesionalne rizike, tj. izloženost bolničkog osoblja i okoliša zračenju.

- Modul 3
  - Odredbe Modula 3 odnose se na registraciju radiofarmaceutskih prekursora, kao što je već spomenuto gore za radiofarmaceutike



- Modul 4

- U svezi toksičnosti pojedinačne i ponovljene doze, navode se rezultati ispitivanja provedenih u skladu s odredbama vezanim uz dobru laboratorijsku praksu utvrđenu direktivama Vijeća 87/18/EEZ i 88/320/EEZ, osim ako je obrazloženo drukčije. Ispitivanja mutanogenosti radionuklida u ovome konkretnom slučaju ne smatraju se korisnima. Treba prikazati podatke koji se odnose na kemijsku toksičnost i dispoziciju odgovarajućeg ‚hladnog‘ nuklida.

- Modul 5

- Klinički podaci dobiveni kliničkim ispitivanjima pomoću samih prekursora ne smatraju se značajnima u specifičnim slučajevima radiofarmaceutskog prekursora namijenjenog isključivo za svrhu radioobilježavanja. Međutim, treba prikazati podatke koji dokazuju kliničku korisnost radiofarmaceutskog prekursora kada je vezan na odgovarajuće molekule nosače.

Kao posljedica uključenja radiofarmaceutika u Direktivu 2001/83/EZ proizvodnja tih lijekova mora biti usklađena s pravilima i principima dobre proizvođačke prakse (GMP) propisanim Direktivom Komisije 2003/94/EZ od 08.10.2003. o utvrđivanju načela i smjernica dobre proizvođačke prakse u proizvodnji lijekova za humanu primjenu i ispitivanih lijekova za humanu primjenu (7). U Direktivi 2003/94/EZ se ne spominje izraz 'radiofarmaceutik'. Međutim, u Direktivi 2003/94/EZ se jasno navodi da se načela i smjernice dobre proizvođačke prakse odnose na humane lijekove za čiju je proizvodnje potrebno odobrenje definirano u Direktivi 2001/83/EZ i među koje su također uključeni i radiofarmaceutici, generatori radionuklida, radionuklidni kompleti i radionuklidni prekursori.

### **Direktiva 2001/20/EZ Europskog Parlamenta i Vijeća**

Direktiva 2001/20/EZ Europskog Parlamenta i Vijeća od 4. travnja 2001.g. o usklađivanju zakonodavstava i drugih propisa država članica koji se odnose na provedbu dobre kliničke

prakse prilikom provođenja kliničkih ispitivanja lijekova za humanu uporabu utvrđuje posebne odredbe u pogledu provođenja kliničkih ispitivanja u ljudi, uključujući multicentrična ispitivanja kako je određeno u članku 1. Direktive 65/65/EEZ, posebno one koje se odnose na primjenu dobre kliničke prakse. Ova Direktiva se ne primjenjuje na ne-intervencijska ispitivanja (ispitivanja u kojem se lijek(ovi) propisuju na uobičajeni način u skladu s uvjetima odobrenja za stavljanje lijeka u promet) (23).

Dobra klinička praksa obuhvaća međunarodno priznate etičke i znanstvene standarde za kvalitetu planiranja, provođenja, praćenja i izvještavanja o kliničkim ispitivanjima koja se provode na ljudima. Pridržavanje ovih standarda osigurava zaštitu prava, sigurnosti i dobrobiti ispitanika, kao i vjerodostojnost podataka dobivenih kliničkim ispitivanjem. Sva klinička ispitivanja, uključujući i ispitivanja bioraspoloživosti i bioekvivalencije planiraju se, provode i prijavljuju u skladu s načelima dobre kliničke prakse.

Direktiva 2001/20/EZ ne spominje izričito radiofarmaceutike. Međutim, ova direktiva se primjenjuje na radiofarmaceutike ukoliko se koriste u kliničkom ispitivanju. Osim načela dobre kliničke prakse, ova direktiva propisuje farmaceutske zahtjeve za ispitivane lijekove (engl. *Investigational Medicinal Product, IMP*) u postupku dobivanja odobrenja za proizvodnju i puštanje lijeka u promet. Proizvodnja i kontrola kakvoće moraju biti u skladu s načelima i smjernicama dobre proizvođačke prakse te se direktiva poziva na Prilog 13. koji sadrži smjernice za dobru proizvođačku praksu ispitivanih lijekova (u sklopu Sveska 4 Eudralex-a). U Direktivi 2005/28/EZ od 8. travnja 2005. detaljno su razrađene smjernice dobre kliničke prakse za lijekove za humanu uporabu koji su u fazi ispitivanja te zahtjeva za dobivanje odobrenja za proizvodnju ili uvoz takvih lijekova. U ovoj direktivi predviđena je iznimka od obveze odobrenja za rekonstituciju od strane kvalificiranog osoblja prije upotrebe u kliničkim centrima.

2014. godine Direktiva 2001/20/EZ zamijenjena je Uredbom Europske unije 536/2014 koja se počela primjenjivati od 2016.g.

Prema Direktivi 2001/20/EZ radiofarmaceutik se smatra ispitivanim lijekom kada predstavlja farmaceutski oblik s djelatnom tvari ili placebo koji se ispituje ili primjenjuje kao usporedba u kliničkom ispitivanju, uključujući i lijekove koji su već odobreni na tržištu, ali se upotrebljavaju na drugačiji način od odobrenog ili se razlikuju u formulaciji ili pakiranju ili, ako se primjenjuju za indikaciju koja nije odobrena, ili se koriste za prikupljanje dodatnih podataka o obliku lijeka koji ima odobrenje za stavljanje u promet. Međutim, kod dijagnostičkih radiofarmaceutika je teško odrediti njihov status jer se primjenjuju u subterapijskim dozama. No ako istraživanje može pridonijeti promjeni u kliničkom liječenju, proučavani radiofarmaceutik treba se smatrati ispitivanim lijekom. Radiofarmaceutici s odobrenjem za stavljanje u promet koji se koriste izvan odobrenih indikacija (engl. *off-label*) također se smatraju ispitivanim lijekovima. Za proizvodnju lijekova vrijede načela dobre proizvođačke prakse. Direktiva 2003/94/EZ propisuje načela i smjernice dobre proizvođačke prakse navedene u Direktivama 2001/83/EZ i 2001/20/EZ.

### **Direktiva 2003/94/EZ Europskog Parlamenta i Vijeća**

Direktiva 2003/94/EZ Europskog Parlamenta i Vijeća od 8. listopada 2003. o utvrđivanju načela i smjernica dobre proizvođačke prakse u proizvodnji lijekova za humanu primjenu i ispitivanih lijekova za humanu primjenu odnosi se na lijekove za čiju je proizvodnju potrebno odobrenje iz članka 40. Direktive 2001/83/EZ te za ispitivane lijekove koji se ispituju na ljudima, a za čiju je proizvodnju potrebno odobrenje iz članka 13. Direktive 2001/20/EZ (24).

Svi lijekovi za humanu primjenu proizvedeni ili uvezeni u Europsku zajednicu, uključujući lijekove namijenjene izvozu, moraju biti proizvedeni u skladu s načelima i smjernicama dobre proizvođačke prakse.

„Dobra proizvođačka praksa” (engl. *Good Manufacturing Practice, GMP*) znači dio sustava osiguranja kakvoće koji osigurava dosljednu proizvodnju i provjeru kakvoće u skladu sa standardima kakvoće predviđenima za taj proizvod.

EudraLex je zbirka pravila i propisa koji reguliraju lijekove u Europskoj Uniji. U svesku (engl. *Volume*) 4 Eudralex-a objavljene su smjernice za dobru proizvođačku praksu lijekova unutar kojeg se u Prilogu 3. (engl. Annex 3) nalaze smjernice za primjenu DPP-a u proizvodnji radiofarmaceutika. Prilog 3. ne pokriva proizvodnju radiofarmaceutika u zdravstvenim ustanovama koristeći odobrene generatore ili setove za pripremu radiofarmaceutika. Također proizvodnja radionuklida u reaktorima ili ciklotronima nije u domeni DPP-a. U Prilogu 3 opisani su opći principi DPP-a za osiguranje kakvoće, osoblje, postrojenja i opremu, dokumentaciju, proizvodnju, kontrolu kakvoće i distribuciju radiofarmaceutika. Prilog 3. primjenjiv je i za radiofarmaceutike korištene u kliničkim ispitivanjima. S obzirom da je većina radiofarmaceutika primjenjuje parenteralno potrebno je slijediti zahtjeve za sterilnost i aseptičke uvjete rada propisane Prilogom 1 unutar Sveska 4 Eudralex-a (Prilog 1. Proizvodnja sterilnih lijekova). Zahtjevi kakvoće za polazne tvari korištene u proizvodnji radiofarmaceutika, npr. radionuklide ili ligande u setovima propisani su u Dijelu II Sveska 4 Eudralexa (Dio II. – Osnovni zahtjevi za aktivne tvari koje se upotrebljavaju kao početni materijali).

Sve navedene Direktive su Zakonom o lijekovima prenesene u pravni poredak Republike Hrvatske (2).

Pravila koja se primjenjuju na radiofarmaceutike moraju uzeti u obzir odredbe Direktive Vijeća 84/466/Euratom od 3. rujna 1984. o utvrđivanju osnovnih mjera za zaštitu od zračenja osoba za vrijeme liječničkog pregleda ili liječenja. Također treba uzeti u obzir i Direktivu Vijeća 80/836/Euratom od 15. srpnja 1980. o izmjeni Direktiva koje utvrđuju osnovne sigurnosne standarde za zaštitu zdravlja stanovništva i djelatnika od opasnosti ionizirajućeg zračenja kojima je cilj spriječiti izlaganje zaposlenika ili pacijenta prekomjernim ili nepotrebno visokim razinama ionizirajućeg zračenja, a posebno članka 5.c iste Direktive koji propisuje prethodno odobrenje za dodavanje radioaktivnih tvari u lijekove kao i za uvoz takvih lijekova.

Radiofarmaceutici se kontroliraju kao lijekovi i kao radioaktivne tvari. Dakle, dva zakonodavna okvira, provjera kakvoće lijeka (dobra proizvođačka praksa) te sigurnosni propisi (zaštita od zračenja) mogu potencijalno dovesti do konfliktnih situacija. Također smjernice za dobru proizvođačku praksu su razvijene za velike i centralizirane proizvodnje lijekova. Međutim, radiofarmaceutici su često fundamentalno bitno različiti pa te smjernice nisu uvijek u potpunosti primjenjive za njihovu proizvodnju.

Zahtjevi unutar Direktive 2001/83/EZ odnose se i na radionuklidne prekursore tj. radionuklide proizvedene za radioobilježavanje drugih tvari prije primjene. Dakle, principi i zahtjevi dobre proizvođačke prakse odnose se i na proizvođače koji opskrbljuju zdravstvene ustanove ili znanstveno-istraživačke institute radionuklidima namijenjenim za pripremu radiofarmaceutika. U ovom slučaju regulatorni zahtjevi mogu negativno utjecati na dostupnost novih radiofarmaceutika pojavom dodatnih troškova i kašnjenja u opskrbi pa čak i nestašica radionuklida. Stoga se predlaže ažuriranje Direktive 2001/83/EZ kako bi se osigurala veća dostupnost relevantnih radionuklida i smanjili nepotrebni troškovi i kašnjenja s isporukama (25).

### **3.7 Smjernica za radiofarmaceutike Europske agencije za lijekove**

Povjerenstvo za humane lijekove (engl. *Committee for Medicinal Products for Human Use*, CHMP) pri EMA-i izdalo je Smjernicu za radiofarmaceutike (engl. *Guideline on radiopharmaceuticals*, oznaka *EMEA/CHMP/QWP/306970/2007*) koja se smatra jednom od najvažnijih smjernica za kakvoću radiofarmaceutika [26]. U smjernici su definirani specifični zahtjevi bitni za pripremu dokumentacije o kakvoći djelatne tvari i lijeka za davanje odobrenja radiofarmaceuticima za stavljanje u promet na području Europske unije. Smjernica pokriva različite radiofarmaceutske pripravke kao što su PET radiofarmaceutici, ne-radioaktivne komponente (kitovi i kemijski prekursori uključujući one koji se obilježavaju radionuklidima

te one koji se koriste u kombinaciji s radioaktivnom tvari kao što je eluens iz generatora radionuklida ili radionuklid proizveden u ciklotronu), generatore radionuklida i radionuklide koji se koriste u radioobilježavanju drugih tvari prije primjene.

U skladu s člankom 3.5 Direktive 2001/83/EZ Europskog parlamenta i Vijeća EMA-ina Smjernica za radiofarmaceutike se ne primjenjuje na radionuklide zatvorenog izvora zračenja. Također radiofarmaceutici temeljeni na monoklonskim antitijelima su pokriveni zasebnom smjernicom 3AQ21a koja je uključena u Svesku 3 Eudralex-a.

Priložena dokumentacija o kakvoći radiofarmaceutika u Modulu 3 ZTD-a treba sadržavati sve relevantne podatke o djelatnoj(im) tvari(ma) i lijeku i to: podatke o farmaceutskom razvoju i proizvodnom postupku, podatke o karakterizaciji i ostalim svojstvima, zahtjevima i metodama provjere kakvoće, stabilnosti te opis sastava i vrste pakiranja lijeka. Potrebno je dostaviti zasebne podatke o djelatnoj tvari (3.2.S dio) i lijeku (3.2.P dio).

### 3.2.S dio Modula 3 ZTD-a (Djelatna tvar)

U generatoru radionuklida i radionuklid-roditelj i radionuklid-kćer smatraju se djelatnim tvarima.

Kod radionuklidnog kompleta, djelatnom tvari smatra se onaj dio formulacije koji je namijenjen za nošenje ili vezanje radionuklida. Također, potrebno je opisati radioobilježeni oblik dobiven nakon radioobilježavanja s odgovarajućim radionuklidom.

Djelatna tvar radionuklidnog kompleta i kemijski prekursor korišten u sintezi PET radiofarmaceutika moraju zadovoljiti odgovarajuću smjernicu koja propisuje specifične dijelove dokumentacije koje je potrebno priložiti u Zajedničkom tehničkom dokumentu (ZTD) (engl. *Note for Guidance on Summary of Requirements for Active Substances in Part II of the Dossier* (CHMP/QWP/297/97 Rev. 1)). Podaci o kemijskim prekursorima uključujući one za sintezu PET radiofarmaceutika moguće je priložiti u zasebnom 3.2.S dijelu Modula 3 ZTD-a.

Radioaktivne djelatne tvari se u pravilu ne izoliraju i obično se prikazuju kao otopine što ima prednost pri rukovanju te smanjuje učinke radiolize.

Radioliza je važna u kontekstu radiofarmaceutika jer može dovesti do razgradnje ili promjene djelatnih tvari ili otapala u kojima su otopljeni radioaktivni izotopi što može utjecati na stabilnost i sigurnost proizvoda. Kako bi se spriječila ili minimalizirala radioliza često se koriste stabilizatori ili se radioaktivne otopine čuvaju na niskim temperaturama.

Za radiofarmaceutike pripremljene iz radionuklidnih kompleta dokumentacija o djelatnoj tvari može se u nekim slučajevima prikazati na način različit od onoga opisanog u relevantnim smjernicama (npr. neki kompleksi tehneacija). Međutim, potrebno je osigurati da su dostupne sve informacije potrebne za procjenu zahtjeva kakvoće djelatne tvari (npr. podaci o onečišćenjima i ostatnim otapalima).

Radioaktivnost se treba izražavati isključivo u bekerelima (Bq) na određeni datum, a po potrebi i u određeno vrijeme. Ako je navedeno vrijeme kalibracije treba naznačiti i korištenu vremensku zonu (npr. GMT/CET). Kad god je to izvedivo, treba navesti specifičnu radioaktivnost, oblik „bez nosača“ ili oblik „s nosačem“.

Specifična radioaktivnost je mjera intenziteta radioaktivnosti po jedinici mase ili količine tvari. Izražava se u bekerelima (Bq) po gramu (Bq/g) ili po molu (Bq/mol). Ona označava koliko se radioaktivnih raspada događa u jedinici vremena unutar određene mase ili količine radioaktivnog izotopa. Visoka specifična radioaktivnost znači da mala količina materijala sadrži veliki broj radioaktivnih atoma koji emitiraju zračenje, dok niska specifična radioaktivnost označava manji broj raspada po jedinici mase ili količine.

U praksi, specifična radioaktivnost je važna kod određivanja učinkovitosti i sigurnosti u upotrebi radiofarmaceutika jer utječe na dozu zračenja koju pacijent prima. Također, izrazi poput "bez nosača" (engl. *carrier-free*) ili "s nosačem" (engl. *carrier-added*) odnose se na prisutnost ne-radioaktivnog izotopa istog elementa koji može utjecati na specifičnu radioaktivnost.

EMA-ina Smjernica za radiofarmaceutike propisuje koje je podatke potrebno priložiti u svakom pododjeljku 3.2.S dijela dokumentacije o kakvoći djelatne tvari u sklopu Modula 3 ZTD-a (Tablica 6).

**Tablica 6** Zahtjevi za dokumentaciju o kakvoći djelatne tvari i lijeka u okviru Modula 3 ZTD-a propisani Smjernicom za radiofarmaceutike Europske agencije za lijekove (26)

Pododjeljak	Propisana dokumentacija u Modulu 3 ZTD-a
<b>3.2.S DJELATNA TVAR</b>	
<b>3.2.S.1 Opći podaci</b> 3.2.S.1.1 <i>Nomenklatura</i> 3.2.S.1.2 <i>Struktura djelatne tvari</i>  3.2.S.1.3 <i>Osnovna svojstva</i>	<p>Potrebno je u strukturnoj formuli djelatne tvari označiti položaje radionuklida. Kod radionuklidnih kompleta potrebno je priložiti opis strukture radioobilježenog spoja.</p> <p>Za radionuklide se navodi izvor iz kojeg su nastali (npr. fizija, fuzija), karakteristike radioaktivnog raspada (vrijeme poluraspada, energija, emisija) te podaci o radionuklidu "bez nosača" ili „s nosačem“.</p>
<b>3.2.S.2 Proizvodnja</b> 3.2.S.2.1 <i>Proizvođač(i)</i>  3.2.S.2.2 <i>Opis proizvodnog postupka i procesna kontrola</i>  3.2.S.2.3 <i>Provjera kakvoće ulaznih sirovina</i>  3.2.S.2.6 <i>Razvoj postupka proizvodnje</i>	<p>Za radionuklide je potrebno navesti izvor ciljnog materijala iz kojeg se proizvodi ozračivanjem i mjesto proizvodnje.</p> <p>Detaljan opis postupka proizvodnje radionuklida i radioaktivne djelatne tvari.</p> <p>Zahtjevi kakvoće i metode analize za ciljni materijal i ostale ulazne sirovine.</p> <p>Za radionuklid se navode podaci o nuklearnoj transformaciji uključujući neželjene transformacije koje se mogu dogoditi pod uvjetima ozračivanja zbog prisutnosti izotopnih nečistoća u ciljnom materijalu. Potrebno je navesti uvjete ozračivanja uključujući učinak varijacija na nuklearne reakcije te opis i validaciju procesa razdvajanja.</p>
<b>3.2.S.3 Karakterizacija/struktura</b> 3.2.S.3.1 <i>Potvrda strukture i druge osobine</i>  3.2.S.3.2 <i>Onečišćenja</i>	<p>Kod radionuklidnih kompleta navodi se opis i struktura radioobilježene tvari.</p> <p>Opis radionuklidnih i radiokemijskih onečišćenja (fizikalne karakteristike) te utjecaj radiolize na čistoću djelatne tvari. Ukoliko se djelatna tvar ne izolira u</p>



	<p>proizvodnom postupku tada se podaci o onečišćenjima navode u dijelu 3.2.P.5.5 <i>Karakterizacija onečišćenja</i>.</p>
<p><b>3.2.S.4 Provjera kakvoće djelatne tvari</b> 3.2.S.4.1 <i>Zahtjev kakvoće</i></p> <p>3.2.S.4.3 <i>Validacija analitičkih postupaka/metoda</i></p> <p>3.2.S.4.5 <i>Obrazloženje zahtjeva kakvoće</i></p>	<p>Za radioaktivne djelatne tvari u zahtjev kakvoće potrebno je uključiti identifikaciju radionuklida i čistoću radionuklida, radiokemijsku čistoću, specifičnu radioaktivnost i koncentraciju radioaktivnosti. Ukoliko se djelatna tvar ne izolira u proizvodnom postupku tada se parametri specifikacije navode u dijelu 3.2.P.5.1 vezano za zahtjev kakvoće lijeka.</p> <p>Za postupke mjerenja radioaktivnosti navode se informacije o kalibraciji opreme.</p> <p>Parametri ispitivanja količine radioaktivnosti i radiokemijskih nečistoća mogu odstupati od općih principa ispitivanja sadržaja i srodnih tvari zbog ograničenja mjernih postupaka, specifične kemije te prisutnosti malih količina kemijskih tvari.</p>
<p><b>3.2.S.5 Poredbeni standardi ili tvari</b></p>	<p>Podaci o kalibracijskim standardima korištenim u mjerenjima radioaktivnosti. Ako odgovarajući slijedivi standard izotopa nije dostupan, prilaže se obrazloženje za korištenje druge metode kalibracije.</p>
<p><b>3.2.S.6 Unutarnje pakiranje</b></p>	<p>Kratki opis zaštitnog spremnika kao sekundarnog pakiranja.</p>
<p><b>3.2.S.7 Stabilnost</b></p>	<p>Obrazloženje roka trajanja i uvjeta čuvanja djelatne tvari. Opće smjernice za stabilnost u potpunosti su primjenjive na ne-označenu djelatnu tvar koja se koristi u radiofarmaceutskim kompletima i kemijskim prekursorima za proizvodnju PET radiofarmaceutika. Međutim, nisu u potpunosti primjenjive na djelatne tvari koje se koriste u gotovim radiofarmaceuticima, generatorima radionuklida i radioaktivnim prekursorima zbog radioaktivne prirode tih tvari. Ispitivanje forsirane razgradnje radioaktivnih tvari često nije izvedivo. U nekim slučajevima može se provesti simulirano ispitivanje forsiranje razgradnje na ne-radioaktivnom kemijskom obliku.</p>
<p><b>3.2.P LIJEK</b></p>	
<p>3.2.P.1 <i>Opis i sastav lijeka</i></p>	<p>Radioaktivnost treba biti izražena isključivo u bekerelima (Bq) na određeni datum, a po potrebi i u određeno vrijeme. Ako je navedeno vrijeme kalibracije, navodi se korištena vremenska zona (npr. GMT/CET). Kad god je to moguće, treba navesti specifičnu radioaktivnost, bez nosača ili s nosačem. Kod radiofarmaceutika u obliku otopina navodi se samo jedna koncentracija radioaktivnosti (volumenska aktivnost u Bq/ml).</p>

<p>3.2.P.2 <i>Farmaceutski razvoj</i></p>	<p>Podaci o farmaceutskom razvoju lijeka navode se u skladu sa smjernicama <i>Guidance on Development Pharmaceuticals</i> (CPMP/QWP/155/96) i <i>Note for Guidance on Pharmaceutical Development</i> (ICH Q8) (EMA/CHMP/167068 /2004).</p>
<p>3.2.P.2.1.1 <i>Djelatna tvar</i></p>	<p>Diskusija o utjecaju radioaktivnosti na pomoćne tvari u formulaciji.</p>
<p>3.2.P.2.2.1 <i>Razvoj formulacije</i></p>	<p>Podaci o stabilnosti čestica (npr. koloida) nakon rekonstitucije, ukoliko je primjenjivo.</p>
<p>3.2.P.2.3 <i>Razvoj proizvodnog postupka</i></p>	<p>Kod radionuklidnih kompleta prikladnost predložene metode radiooznačivanja treba biti potpuno demonstrirana koristeći ekstremne volumene i preporučene radioaktivnosti. Potrebno je priložiti zahtjev kakvoće radioaktivnog materijala potrebnog za označivanje u kompletima s uključenim parametrima ispitivanja radioaktivnosti, volumena, čistoće i pH. Upute za završnu pripremu (vrijeme reakcije i sve manipulacije potrebne tijekom završne pripreme, uključujući razrjeđivanje prije primjene, ukoliko je primjenjivo) trebaju biti detaljno opisane i opravdane uključujući i posebne zahtjeve kakvoće za sredstvo za razrjeđivanje (engl. <i>diluent</i>). Postupci kontrole kakvoće koje treba primijeniti krajnji korisnik trebaju biti obrazloženi tijekom farmaceutskog razvoja. Potrebno je pokazati reproducibilnost i robusnost proizvodnog postupka.</p> <p>Kod generatora radionuklida navodi se detaljan opis svih komponenti koje bi mogle imati utjecaj na sastav eluata te materijala koji se isporučuju s generatorom za omogućavanje eluiranja (npr. vakuumirane bočice) Rasprava o mjerama koje treba poduzeti kako bi se izbjeglo neispravno funkcioniranje zbog pogrešne upotrebe (npr. tijekom transporta ili sušenja). Rasprava o utjecaju čistoće bilo koje tvari (npr. reagensa i materijala kao što su cijevi, filtri, materijali za kolone) korištenih u proizvodnji radiofarmaceutika u automatiziranim jedinicama (npr. PET radiofarmaceutici) i parametara ovog procesa na kakvoću konačnog pripravka. Potencijalne i stvarne nečistoće trebaju se razmotriti ne samo zbog njihovog izravnog učinka na pacijenta već i zbog njihovog mogućeg utjecaja na radiokemijsku čistoću i/ili bio-distribuciju proizvoda.</p>
<p>3.2.P.2.4 <i>Primarno pakiranje</i></p>	<p>Kompatibilnost radioobilježenog spoja s pakiranjem i zatvaračem treba razmotriti i validirati, ukoliko je primjenjivo. Također treba se osvrnuti na potencijalne poteškoće u kompatibilnosti lijeka i odgovarajućeg pakiranja ili materijala šprica korištenih za primjenu lijeka kod pacijenata.</p>

<b>3.2.P.3 Proizvodni postupak</b>	U dijelu 3.2.P.3 potrebno je slijediti EMA-inu smjernicu za proizvodnju gotovog farmaceutskog oblika ( <i>Note for Guidance on Manufacture of the Finished Dosage form (CPMP/QWP/ 486/95)</i> ).
3.2.P.3.2 Proizvodna receptura	Veličina proizvodne serije radiofarmaceutika koji sadrže radionuklid može varirati te je stoga potrebno navesti minimalnu i maksimalnu veličinu proizvodne serije koja je potvrđena u validaciji proizvodnog postupka.
3.2.P.3.3 Opis proizvodnog postupka i procesne kontrole	Osim opisa proizvodnog postupka potrebno je uključiti dodatne podatke ovisno o vrsti radiofarmaceutskog pripravka: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Radionuklidni komplet: detaljan opis postupka radioznačivanja</li> <li>- Generator radionuklida: detaljan opis postupka eluiranja (ispiranja). Posebno je osvrnuti se na metode za osiguranje sterilnosti tijekom proizvodnje.</li> <li>- Radiofarmaceutici koji sadrže radionuklide s kratkim vremenom poluraspada (npr. PET radiofarmaceutici): s obzirom da se mogu pustiti u promet prije nego budu dostupni svi rezultati ispitivanja na lijeku potrebno se detaljnije osvrnuti na čistoću i metode ispitivanja kakvoće svih korištenih sirovina u proizvodnji i pročišćavanju. Ukoliko se sinteza provodi u automatiziranim sustavima potrebno je detaljno opisati sve korake proizvodnje uključujući čišćenje i postupke za sprječavanje kontaminacije.</li> <li>- Suspenzija radiofarmaceutika: podaci o raspodjeli veličine čestica.</li> </ul>
3.2.P.3.4 Kontrola kritičnih faza i međuproizvoda	Kod radiofarmaceutika s radionuklidima kratkog vremena poluraspada (PET radiofarmaceutici) potrebno je detaljno opisati kritične parametre proizvodnje. Također potrebno je ispitati integritet filtera koji se koristi u sterilnoj filtraciji produkta prije puštanja u promet u skladu sa zahtjevima Europske farmakopeje.
3.2.P.3.5 Validacija i/ili evaluacija proizvodnog postupka	Konzistentnost proizvodnog postupka je najvažnija kod radiofarmaceutika koji se proizvode neposredno prije primjene na pacijentu (radionuklidi s vremenom poluraspada $\leq 20$ min). Proizvodni postupak za radiofarmaceutike s radionuklidima koji imaju kratko vrijeme poluraspada treba biti odgovarajuće validiran.
<b>3.2.P.4 Provjera kakvoće pomoćnih tvari</b>	Podaci o pomoćnim tvarima u radiofarmaceutiku trebaju biti u skladu s EMA-inom smjernicom za pomoćne tvari u dokumentaciji za davanje odobrenja ( <i>Note for Guidance on Excipients in the dossier for application for</i>

	<p><i>marketing authorisation of a medicinal product (CHMP/QWP/396951/06).</i></p>
<p><b>3.2.P.5 Provjera kakvoće lijeka</b> 3.2.P.5.1 Zahtjevi kakvoće</p>	<p>Zahtjev kakvoće treba sadržavati opća ispitivanja specifična za određeni farmaceutski oblik (npr. ispitivanje oslobađanja djelatne tvari iz kapsula ili ispitivanje sterilnosti kod parenteralnih pripravaka). Zahtjev kakvoće za radiofarmaceutik treba dodatno uključivati radiokemijsku čistoću i sadržaj, kemijsku čistoću i ukoliko je primjenjivo, specifičnu radioaktivnost, radionuklidnu identifikaciju i čistoću. Posebno se treba osvrnuti na onečišćenja koja mogu utjecati na radiokemijsku čistoću ili bio-distribuciju lijeka. Prihvatljive granice za koncentraciju radioaktivnosti kod dijagnostičkih radiofarmaceutika bi trebale biti između 90% i 110% od deklariranog sadržaja. Za terapijske radiofarmaceutike granični raspon je 85%-105% od deklariranog sadržaja. Korištenje širih granica je potrebno adekvatno obrazložiti (npr. Kod smanjene točnosti mjerenja radioaktivnosti).</p> <p>Kod radionuklidnih kompleta zahtjev kakvoće za lijek treba uključivati ispitivanja provedena nakon radiooznačivanja: identifikacija, radiokemijska čistoća, radionuklidna čistoća, sadržaj radioaktivnosti (ukoliko je primjenjivo), specifična radioaktivnost radiooznačene komponente. Moguće je izostaviti ispitivanje radionuklidne čistoće radiooznačene komponente ukoliko se to ispitivanje provodi na eluatu radioaktivnog prekursora korištenog za radiooznačivanje. Potrebno je identificirati svaku sirovinu važnu za radiooznačivanje te odrediti sadržaj.</p> <p>Kod generatora radionuklida potrebno je priložiti ispitivanja radionuklida-roditelja i radionuklida-kćeri. Za eluate iz radionuklidnog generatora potrebno je uključiti ispitivanja specifične aktivnosti te radionuklidne čistoće i sadržaja kemijskih onečišćenja. Također prilažu se i zahtjevi kakvoće za ostale sirovine prisutne u generatoru.</p> <p>Ukoliko je radiofarmaceutik opisan u Europskoj farmakopeji tada zahtjev kakvoće mora biti usklađen sa kriterijima prihvatljivosti opisanima u odgovarajućoj monografiji. Ako su u radiofarmaceutiku prisutna dodatna onečišćenja koja proizlaze iz novog puta sinteze i nisu propisana monografijom tada je potrebno priložiti odgovarajuće metode kontrole tih onečišćenja.</p> <p>Za neke radiofarmaceutike nije moguće provesti neka ispitivanja prije puštanja lijeka u promet (npr. sterilnost).</p>

<p><i>3.2.P.5.2 Analitički postupci/metode</i> <i>3.2.P.5.3 Validacije analitičkih postupaka/metoda</i></p> <p><i>3.2.P.5.5 Karakterizacija onečišćenja</i></p> <p><i>3.2.P.5.6 Obrazloženje postavljenih zahtjeva kakvoće</i></p>	<p>Međutim, takva ispitivanja je potrebno uključiti u validaciju proizvodnog postupka.</p> <p>Treba priložiti opis metoda ispitivanja provedenih nakon označivanja kompleta od strane krajnjeg korisnika, ukoliko je primjenjivo. Te metode potrebno je validirati u odnosu na metode koje koristi proizvođač.</p> <p>Potrebno je osvrnuti se na sva potencijalna onečišćenja u lijeku – razgradne produkte lijeka i onečišćenja proizašla iz sinteze djelatne tvari (dio 3.2.S.3.2), ukoliko je primjenjivo.</p> <p>Potrebno je priložiti raspravu o potencijalnim radionuklidnim onečišćenjima i njihovim razinama u lijeku tijekom primjene. Kod generatora radionuklida treba razmotriti mogućnost proboja radionuklida-roditelja, kao i prisutnost ostalih potencijalnih onečišćenja iz generatora. Potrebno je obrazložiti puštanje radiofarmaceutika u promet prije nego su dobiveni svi rezultati ispitivanja.</p>
<p><b>3.2.P.7 Primarno pakiranje</b></p>	<p>Kratki opis zaštitnog spremnika kao sekundarnog pakiranja.</p>
<p><b>3.2.P.8 Stabilnost lijeka</b></p>	<p>Opće smjernice za stabilnost lijeka nisu u potpunosti primjenjive za gotove radiofarmaceutike (spremne za neposrednu upotrebu bez potrebe za dodatnim pripremanjima kao što su miješanje, radiooznačivanje prije primjene pacijentu), generatore radionuklida i radioaktivne prekursore.</p> <p>Kod primjene stabilitetnih smjernica na radiofarmaceutike potrebno je u obzir uzeti slijedeće:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- U ispitivanju stabilnosti gotovih radiofarmaceutika (PET radiofarmaceutici) potrebno je uzeti u obzir minimalnu i maksimalnu koncentraciju radioaktivnosti u vremenu proizvodnje</li> <li>- Kod odabira serija radiofarmaceutika koji sadrže radionuklide ne može se referirati na pilot seriju ili proizvodnu seriju zato što generalno nije moguće definirati fiksnu veličinu proizvodne serije. Zbog kratkih vremena polu-raspada veličine serija su određene prema zahtjevu tržišta. Potrebno je priložiti rezultate ispitivanja stabilnosti na tri serije lijeka proizvedene prema predloženom procesu uzimajući u obzir gornje granice za veličinu serije.</li> <li>- Stabilitetni zahtjevi kakvoće i analitičke metode trebaju uzeti u obzir specifične karakteristike radiofarmaceutika (vidjeti dio 3.2.P.5.1).</li> </ul>

- Minimalni vremenski period ispitivanja stabilnosti obuhvaćen prilikom podnošenja zahtjeva za stavljanje lijeka u promet (minimalno 12 mjeseci za dugoročne uvjete i minimalno 6 mjeseci za ubrzane uvjete ispitivanja) ne može se primijeniti na radiofarmaceutike s predloženim rokom valjanosti kraćim od 1 godine. U ovom slučaju frekvencija ispitivanja stabilnosti treba biti prilagođena predloženom roku valjanosti lijeka.
- Smjernica o evaluaciji podataka o stabilnosti lijeka (*Note for Guidance on Evaluation of Stability Data, CPMP/ICH/420/02*) općenito nije primjenjiva za radiofarmaceutike koji sadrže radionuklide.

Kod radionuklidnih kompleta rok valjanosti i preporučeni uvjeti čuvanja pripremljenog proizvoda trebaju biti definirani i dodatno obrazloženi. Potrebno je dostaviti podatke o stabilnosti (uključujući radiooznačavanje i karakteristike bio-distribucije) kompleta (za procjenu roka valjanosti) i rekonstituiranog radiooznačenog produkta koristeći maksimalne i minimalne vrijednosti sadržaja radionuklida i volumena rekonstituirajućeg medija (za utvrđivanje maksimalnog roka valjanosti radiooznačenog produkta).

Kod generatora radionuklida rok valjanosti i preporučeni uvjeti čuvanja eluata i različitih materijala za omogućavanje eluiranja (npr. eluens i vakuumske bočice) također trebaju biti definirani i dodatno obrazloženi. Treba raspraviti utjecaj starenja i učestalosti eluiranja na kvalitetu eluata.

Za gotove radiofarmaceutike potrebno je utvrditi rok valjanosti nakon vremena proizvodnje. Rok valjanosti nakon vremena umjeravanja se također može prihvatiti pod uvjetom da je vremensko razdoblje između proizvodnje i umjeravanja strogo definirano. Treba navesti odnos između datuma proizvodnje, datuma umjeravanja i datuma upotrebe. Nadalje, potrebno je raspraviti utjecaj na zahtjev kakvoće (npr. radionuklidnu čistoću) i karakteristike lijeka.

Ispitivanje forsiranje razgradnje u stresnim uvjetima (engl. *stress testing*) nije primjenjivo za radiofarmaceutike osim za radionuklidne komplete.

Uvjete čuvanja je potrebno navesti u skladu sa smjernicom o evaluaciji podataka o stabilnosti lijeka

	<p>(Note for Guidance on Evaluation of Stability Data, CPMP/ICH/420/02).</p> <p>Za radiofarmaceutike pripravljene u višedoznim bočicama stabilnost nakon uklanjanja sukcesivnih doza, simulirajući stvarnu upotrebu proizvoda, treba biti ispitana tijekom predloženog roka valjanosti u primjeni. Sterilni radiofarmaceutici često nisu konzervirani pa stoga rok valjanosti obično ne bi trebao prelaziti 8 sati nakon prve upotrebe ili nakon rekonstitucije, osim ako nije odgovarajuće obrazloženo i opravdano.</p> <p>Moguće je uključiti stabilnost u primjeni za šprice ukoliko su dostupni relevantni podaci, ali obično je to na odgovornosti krajnjeg korisnika.</p>
--	---

Trenutno važeća Smjernica o radiofarmaceuticima Europske unije je usvojena 2008. godine kao ažuriranje originalne smjernice iz 1990. godine. Iskustvo stečeno tijekom ocjene kakvoće (sve većeg) broja zahtjeva za odobrenje za stavljanje u promet, varijacija i kliničkih ispitivanja koja se bave radiofarmaceuticima pokazuje da je revizija koja je dovela do trenutne smjernice bila posebno potrebna i pokazala se vrlo korisnom.

S obzirom da je prošlo dosta vremena od zadnje revizije Smjernice i uzevši u obzir veliki napredak ostvaren u razvoju i istraživanju radiofarmaceutika te prikupljeno veliko iskustvo u proizvodnji i primjeni radiofarmaceutika, ukazala se potreba za ponovnom revizijom Smjernice. Osim toga, tekstovi Europske farmakopeje o radiofarmaceuticima doživjeli su značajne promjene od usvajanja trenutne smjernice.

Europska agencija za lijekove je u srpnju 2023. izdala dokument koji sadrži koncept za reviziju Smjernice o radiofarmaceuticima i propisuje period od 3 mjeseca u kojem će Radna skupina za kakvoću lijekova (engl. *Quality Working Party*, QWP) Europske agencije za lijekove na temelju svih komentara iz industrije i regulatornih tijela pripremiti obnovljeno izdanje Smjernice (27). U objavljenom dokumentu priložena je rasprava o potrebnim izmjenama u važećoj Smjernici koje se tiču dokumentacije o kakvoći u Modulu 3 ZTD-a. Navodi se da je potrebno detaljnije opisati zahtjeve za dokumentacijom u Modulu 3 za sve četiri vrste radiofarmaceutskih

pripravaka (radiofarmaceutici, radionuklidni kompleti, generatori radionuklida i radionuklidni prekursori) vezano za proizvodni postupak, polazne tvari, opis i validaciju analitičkih metoda, kriterije prihvatljivosti za specifične parametre propisane zahtjevom kakvoće, stabilitetne protokole za djelatne tvari i lijek, točnost primijenjene doze i podatke.

Očekuje se da će revizija smjernice doprinijeti usklađenijem tumačenju propisanih zahtjeva vezanih za kakvoću radiofarmaceutika između nadležnih regulatornih tijela i industrije.

### **3.8 Smjernice Europske farmakopeje**

Europska farmakopeja (Ph. Eur.) izrađuje se pod okriljem Vijeća Europe u skladu sa smjericama Konvencije o izradi europske farmakopeje (engl. *Convention on the Elaboration of a European Pharmacopoeia*) (*European Treaty Series No. 50*) dopunjene Protokolom Konvencije (engl. *Protocol to the Convention*) (*European Treaty Series No. 134*), koju su potpisale vlade 39 zemalja članica pri čemu je Ph. Eur. pravno obvezujuća u svim tim zemljama. Izrada Farmakopeje je u nadležnosti Komisije Europske farmakopeje imenovane u skladu s člankom 5. gore navedene Konvencije. Europsko ravnateljstvo za kakvoću lijekova i zdravstvenu skrb (engl. *The European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare*, EDQM) Vijeća Europe daje podršku Komisiji pri izradi i reviziji tekstova Europske farmakopeje te je odgovorno za uspostavu, proizvodnju, nadzor i distribuciju poredbenih standarda potrebnih kod primjene monografija i općih članaka.

Europskom se farmakopejom želi unaprijediti javno zdravstvo putem osiguranja priznatih zajedničkih normi za kakvoću lijekova i njihovih sastavnica. Od ključne je važnosti da su norme odgovarajuće kako bi se osiguralo da su lijekovi dostupni na tržištu sigurni za bolesnike. Nadalje, njihovo postojanje olakšava slobodno kretanje lijekova u Europi i izvan nje.



Monografije i ostali tekstovi Europske farmakopeje napisani su u svrhu zadovoljavanja potreba regulatornih tijela, proizvođača lijekova i svih sudionika uključenih u provjeru kakvoće lijekova i njihovih sastavnica.

Kod postavljanja zahtjeva kakvoće za lijekove i djelatne tvari proizvođači se moraju pridržavati službenih standarda kakvoće (npr. monografija) koje objavljuje EDQM u Europskoj farmakopeji.

Dosada je u Europskoj farmakopeji izdano desetak monografija koje se specifično odnose na radiofarmaceutske pripravke i polazne materijale za radiofarmaceutske pripravke (Tablica 7). Opća monografija br. 0125 „Radiofarmaceutski pripravci“ (engl. *Radiopharmaceutical preparations*) obuhvaća generatore radionuklida, radionuklidne komplete i radionuklidne prekursore. Navedena monografija jasno definira specifične karakteristike i ispitivanja kao što je ispitivanje radionuklidne i radiokemijske čistoće te propisuje zahtjeve za sterilnost i sadržaj bakterijskih endotoksina u radiofarmaceutskim pripravcima.

U komplementarnoj Ph. Eur. monografiji br. 50700 (engl. *Table of Physical Characteristics of Radionuclides mentioned in the European Pharmacopoeia*) priložena je tablica s fizikalnim karakteristikama radionuklida spomenutima u Europskoj farmakopeji. U općoj monografiji br. 20266 „Detekcija i mjerenje radioaktivnosti“ (engl. *Detection and measurement of radioactivity*) opisane su specifične radio-analičke metode koje se koriste u provjeri kakvoće radiofarmaceutika i radionuklida.

U Europskoj farmakopeji su također dostupne specifične monografije za afirmirane radionuklide (radionuklidne prekursore proizvedene za radioobilježavanje drugih tvari prije primjene) kao što su fluor-18, jod-123/jod-131, indij-111 (15).

Grupa stručnjaka iz EDQMA-a mjerodavna za radiofarmaceutike (engl. *Expert group No. 14 (Radiopharmaceutical preparations)*) i Radna skupina za prekursore radiofarmaceutika (engl. *PRP (Precursors for Radiopharmaceutical Preparations) Working Party*) sudjeluju u izradi i reviziji monografija za radiofarmaceutike.

**Tablica 7** Višjejezični popis monografija radiofarmaceutskih pripravaka i polaznih materijala za radiofarmaceutske pripravke u Ph. Eur. (28)

Hrvatski naslov	Engleski naslov	Latinski naslov	Broj monografije u Ph. Eur.
Albumin, ljudski, jodirani [ <sup>125</sup> I], injekcija	Human albumin injection, iodinated ( <sup>125</sup> I)	Iodinati ( <sup>125</sup> I) humani albumini solutio iniectionabilis	01/2008:1922
Alovudin [ <sup>18</sup> F], injekcija	Alovudine ( <sup>18</sup> F) injection	Alovudini ( <sup>18</sup> F) solutio iniectionabilis	01/2024:2460
Amonijak [ <sup>13</sup> N], injekcija	Ammonia ( <sup>13</sup> N) injection	Ammoniae ( <sup>13</sup> N) solutio iniectionabilis	01/2008:1492
Bakartetramibtetrafluoroborat za radiofarmaceutske pripravke	Copper tetramibi tetrafluoroborate for radiopharmaceutical preparations	Cupri tetramibi tetrafluoroboras ad radiopharmaceutica	07/2022:2547
Betiatid za radiofarmaceutske pripravke	Betiatide for radiopharmaceutical preparations	Betiatidum ad radiopharmaceutica	07/2022:2551
Cijanokobalamin [ <sup>57</sup> Co], kapsule	Cyanocobalamin ( <sup>57</sup> Co) capsules	Cyanocobalamini ( <sup>57</sup> Co) capsulae	01/2008:0710
Cijanokobalamin [ <sup>57</sup> Co], otopina	Cyanocobalamin ( <sup>57</sup> Co) solution	Cyanocobalamini ( <sup>57</sup> Co) solutio	01/2008:0269
Cijanokobalamin [ <sup>58</sup> Co], kapsule	Cyanocobalamin ( <sup>58</sup> Co) capsules	Cyanocobalamini ( <sup>58</sup> Co) capsulae	01/2008:1505
Cijanokobalamin [ <sup>58</sup> Co], otopina	Cyanocobalamin ( <sup>58</sup> Co) solution	Cyanocobalamini ( <sup>58</sup> Co) solutio	01/2008:0270
Fludeoksiglukoza [ <sup>18</sup> F], injekcija	Fludeoxyglucose ( <sup>18</sup> F) injection	Fludeoxyglucosi ( <sup>18</sup> F) solutio iniectionabilis	01/2024:1325
Flumazenil ( <i>N</i> -[ <sup>11</sup> C]metil), injekcija	Flumazenil ( <i>N</i> -[ <sup>11</sup> C]methyl) injection	Flumazenili ( <i>N</i> -[ <sup>11</sup> C]methyl) solutio iniectionabilis	04/2023:1917
Fluorid [ <sup>18</sup> F], otopina radiobiljega	Fluoride ( <sup>18</sup> F) solution for radiolabelling	Fluoridi ( <sup>18</sup> F) solutio ad radio-signandum	01/2011:2390
Fluorodopa [ <sup>18</sup> F] pripremljena elektrofilnom supstitucijom, injekcija	Fluorodopa ( <sup>18</sup> F) (prepared by electrophilic substitution) injection	Fluorodopae ( <sup>18</sup> F) ab electrophila substitutione solutio iniectionabilis	01/2008:1918
Fluorodopa [ <sup>18</sup> F] pripremljena nukleofilnom supstitucijom, injekcija	Fluorodopa ( <sup>18</sup> F) (prepared by nucleophilic substitution) injection	Fluorodopae ( <sup>18</sup> F) ab nucleophila substitutione solutio iniectionabilis	01/2024:2481
Fluoroetil-L-tirozin [ <sup>18</sup> F], injekcija	Fluoroethyl-L-tyrosine ( <sup>18</sup> F) injection	Fluoroethyl-L-tyrosini ( <sup>18</sup> F) solutio iniectionabilis	07/2022:2466
Fluorokolin [ <sup>18</sup> F], injekcija	Fluorocholine ( <sup>18</sup> F) injection	Fluorocholini ( <sup>18</sup> F) solutio iniectionabilis	01/2024:2793
Fluoromizonidazol [ <sup>18</sup> F], injekcija	Fluoromisonidazole ( <sup>18</sup> F) injection	Fluoromisonidazoli ( <sup>18</sup> F) solutio iniectionabilis	01/2024:2459

Galij[ <sup>68</sup> Ga]DOTANOC, injekcija	Gallium ( <sup>68</sup> Ga) DOTANOC injection	Gallii ( <sup>68</sup> Ga) DOTANOC solutio iniectionabilis	01/2024:3051
Galij[ <sup>68</sup> Ga]oksodotreotid, injekcija	Gallium ( <sup>68</sup> Ga) oxodotreotide injection	Gallii ( <sup>68</sup> Ga) oxodotreotidi solutio iniectionabilis	01/2024:3050
Galijev[ <sup>67</sup> Ga] citrat, injekcija	Gallium ( <sup>67</sup> Ga) citrate injection	Gallii ( <sup>67</sup> Ga) citratis solutio iniectionabilis	01/2008:0555
Galijev[ <sup>68</sup> Ga] edotreotid, injekcija	Gallium ( <sup>68</sup> Ga) edotreotide injection	Gallii ( <sup>68</sup> Ga) edotreotidi solutio iniectionabilis	01/2022:2482
Galijev[ <sup>68</sup> Ga] klorid, otopina radiobiljega	Gallium ( <sup>68</sup> Ga) chloride solution for radiolabelling	Gallii ( <sup>68</sup> Ga) chloridi solutio ad radio-signandum	07/2013:2464
Galijev[ <sup>68</sup> Ga] klorid, pripravljen u akceleratoru, otopina radiobiljega	Gallium ( <sup>68</sup> Ga) chloride (accelerator-produced) solution for radiolabelling	Gallii ( <sup>68</sup> Ga) chloridi acceleratore formati solutio ad radio-signandum	04/2023:3109
Galijev[ <sup>68</sup> Ga] PSMA-11, injekcija	Gallium ( <sup>68</sup> Ga) PSMA-11 injection	Gallii ( <sup>68</sup> Ga) PSMA-11 solutio iniectionabilis	04/2021:3044
Indij[ <sup>111</sup> In]oksin, otopina	Indium ( <sup>111</sup> In) oxine solution	Indii ( <sup>111</sup> In) oxini solutio	01/2008:1109
Indij[ <sup>111</sup> In]pentetat, injekcija	Indium ( <sup>111</sup> In) pentetate injection	Indii ( <sup>111</sup> In) pentetatis solutio iniectionabilis	01/2008:0670
Indijev[ <sup>111</sup> In] klorid, otopina	Indium ( <sup>111</sup> In) chloride solution	Indii ( <sup>111</sup> In) chloridi solutio	01/2008:1227
Itrijev( <sup>90</sup> Y) klorid, otopina radiobiljega	Yttrium ( <sup>90</sup> Y) chloride solution for radiolabelling	Yttrii ( <sup>90</sup> Y) chloridi solutio ad radio-signandum	04/2019:2803
Jobengvan[ <sup>123</sup> I], injekcija	Iobenguane ( <sup>123</sup> I) injection	Iobenguani ( <sup>123</sup> I) solutio iniectionabilis	01/2008:1113
Jobengvan[ <sup>131</sup> I], injekcija za dijagnostiku	Iobenguane ( <sup>131</sup> I) injection for diagnostic use	Iobenguani ( <sup>131</sup> I) solutio iniectionabilis ad usum diagnosticum	01/2008:1111
Jobengvan[ <sup>131</sup> I], injekcija za liječenje	Iobenguane ( <sup>131</sup> I) injection for therapeutic use	Iobenguani ( <sup>131</sup> I) solutio iniectionabilis ad usum therapeuticum	01/2008:1112
Jobengvansulfat za radiofarmaceutske pripravke	Iobenguane sulphate for radiopharmaceutical preparations	Iobenguani sulfas ad radiopharmaceutica	07/2017:2351
Jodometilnorkolesterol[ <sup>131</sup> I], injekcija	Iodomethylnorkolesterol ( <sup>131</sup> I) injection	Iodomethylnorkolesterol ( <sup>131</sup> I) solutio iniectionabilis	01/2008:0939
Kisik[ <sup>15</sup> O]	Oxygen ( <sup>15</sup> O)	Oxygenium ( <sup>15</sup> O)	01/2008:1620
Kolin([ <sup>11</sup> C]metil), injekcija	Choline ([ <sup>11</sup> C]methyl) injection	Cholini ([ <sup>11</sup> C]methyl) solutio iniectionabilis	04/2018:2462
Kripton[ <sup>81m</sup> Kr], plin za udisanje	Krypton ( <sup>81m</sup> Kr) inhalation gas	Kryptonum ( <sup>81m</sup> Kr) ad inhalationem	01/2008:1533
Krom[ <sup>51</sup> Cr]edetat, injekcija	Chromium ( <sup>51</sup> Cr) edetate injection	Chromii ( <sup>51</sup> Cr) edetatis solutio iniectionabilis	07/2008:0266
Ksenon[ <sup>133</sup> Xe], injekcija	Xenon ( <sup>133</sup> Xe) injection	Xenoni ( <sup>133</sup> Xe) solutio iniectionabilis	01/2008:0133
Lutecij[ <sup>177</sup> Lu], otopina radiobiljega	Lutetium ( <sup>177</sup> Lu) solution for radiolabelling	Lutetii ( <sup>177</sup> Lu) solutio ad radio-signandum	07/2017:2798

Medronatna kiselina za radiofarmaceutske pripravke	Medronic acid for radiopharmaceutical preparations	Acidum medronicum ad radiopharmaceutica	07/2017:2350
L-metionin( <sup>11</sup> C)metil), injekcija	L-Methionine ( <sup>11</sup> C)methyl) injection	L-Methionini ( <sup>11</sup> C)methyl) solutio iniectionabilis	04/2023:1617
Natrijev fosfat <sup>[32P]</sup> , injekcija	Sodium phosphate ( <sup>32</sup> P) injection	Natrii phosphatis ( <sup>32</sup> P) solutio iniectionabilis	01/2008:0284
Natrijev jodid <sup>[123I]</sup> , injekcija	Sodium iodide ( <sup>123</sup> I) injection	Natrii iodidi ( <sup>123</sup> I) solutio iniectionabilis	01/2008:0563
Natrijev jodid <sup>[123I]</sup> , otopina radiobiljega	Sodium iodide ( <sup>123</sup> I) solution for radiolabelling	Natrii iodidi ( <sup>123</sup> I) solutio ad radio-signandum	01/2008:2314
Natrijev jodid <sup>[131I]</sup> , kapsule za dijagnostiku	Sodium iodide ( <sup>131</sup> I) capsules for diagnostic use	Natrii iodidi ( <sup>131</sup> I) capsulae ad usum diagnosticum	01/2008:0938
Natrijev jodid <sup>[131I]</sup> , kapsule za liječenje	Sodium iodide ( <sup>131</sup> I) capsules for therapeutic use	Natrii iodidi ( <sup>131</sup> I) capsulae ad usum therapeuticum	01/2008:2116
Natrijev jodid <sup>[131I]</sup> , otopina	Sodium iodide ( <sup>131</sup> I) solution	Natrii iodidi ( <sup>131</sup> I) solutio	04/2021:0281
Natrijev jodid <sup>[131I]</sup> , otopina radiobiljega	Sodium iodide ( <sup>131</sup> I) solution for radiolabelling	Natrii iodidi ( <sup>131</sup> I) solutio ad radio-signandum	01/2008:2121
Natrijev jodohipurat dihidrat za radiofarmaceutske pripravke	Sodium iodohippurate dihydrate for radiopharmaceutical preparations	Natrii iodohippuras dihydricus ad radiopharmaceutica	07/2017:2352
Natrijev jodohipurat <sup>[123I]</sup> , injekcija	Sodium iodohippurate ( <sup>123</sup> I) injection	Natrii iodohippurati ( <sup>123</sup> I) solutio iniectionabilis	01/2008:0564
Natrijev jodohipurat <sup>[131I]</sup> , injekcija	Sodium iodohippurate ( <sup>131</sup> I) injection	Natrii iodohippurati ( <sup>131</sup> I) solutio iniectionabilis	01/2008:0282
Natrijev kalcijev pentetat hidrat za radiofarmaceutske pripravke	Pentetate sodium calcium hydrate for radiopharmaceutical preparations	Natrii calcii pentetas hydricus ad radiopharmaceutica	01/2022:2353
Natrijev kromat <sup>[51Cr]</sup> , sterilna otopina	Sodium chromate ( <sup>51</sup> Cr) sterile solution	Natrii chromatis ( <sup>51</sup> Cr) solutio sterilis	01/2008:0279
Natrijev molibdat <sup>[99Mo]</sup> fizijski pripravljen, otopina	Sodium molybdate ( <sup>99</sup> Mo) solution (fission)	Natrii molybdatis ( <sup>99</sup> Mo) fissionis formati solutio	07/2022:1923
Natrijev pertehnetat <sup>[99mTc]</sup> fizijski pripravljen, injekcija	Sodium pertechnetate ( <sup>99m</sup> Tc) injection (fission)	Natrii pertechnetatis ( <sup>99m</sup> Tc) fissionis formati solutio iniectionabilis	01/2008:0124
Natrijev pertehnetat <sup>[99mTc]</sup> nefizijski pripravljen, injekcija	Sodium pertechnetate ( <sup>99m</sup> Tc) injection (non-fission)	Natrii pertechnetatis ( <sup>99m</sup> Tc) sine fissionis formati solutio iniectionabilis	01/2008:0283
Natrijev pertehnetat <sup>[99mTc]</sup> pripravljen u akceleratoru, injekcija	Sodium pertechnetate ( <sup>99m</sup> Tc) injection (accelerator-produced)	Natrii pertechnetatis ( <sup>99m</sup> Tc) acceleratore formati solutio iniectionabilis	01/2018:2891
Natrijev pirofosfat dodekahidrat za radiofarmaceutske pripravke	Sodium pyrophosphate decahydrate for	Natrii pyrophosphas decahydricus ad radiopharmaceutica	07/2017:2552

	radiopharmaceutical preparations		
Natrijev([1- <sup>11</sup> C]) acetat, injekcija	Sodium acetate ([1- <sup>11</sup> C]) injection	Natrii acetatis ([1- <sup>11</sup> C]) solutio iniectionabilis	04/2023:1920
PSMA-1007[ <sup>18</sup> F], injekcija	PSMA-1007 ( <sup>18</sup> F) injection	PSMA-1007 ( <sup>18</sup> F) solutio iniectionabilis	04/2024:3116
Raklopid([ <sup>11</sup> C]metoksi), injekcija	Raclopride ([ <sup>11</sup> C]methoxy) injection	Raclopridi ([ <sup>11</sup> C]methoxy) solutio iniectionabilis	04/2023:1924
Stroncijev[ <sup>89</sup> Sr] klorid, injekcija	Strontium ( <sup>89</sup> Sr) chloride injection	Strontii ( <sup>89</sup> Sr) chloridi solutio iniectionabilis	01/2008:1475
Talijev(I)[ <sup>201</sup> Tl] klorid, injekcija	Thallous ( <sup>201</sup> Tl) chloride injection	Thallosi ( <sup>201</sup> Tl) chloridi solutio iniectionabilis	01/2008:0571
Tehnecij[ <sup>99m</sup> Tc] i etifenin, injekcija	Technetium ( <sup>99m</sup> Tc) etifenin injection	Technetii ( <sup>99m</sup> Tc) et etifenini solutio iniectionabilis	04/2015:0585
Tehnecij[ <sup>99m</sup> Tc] i koloidni kositar, injekcija	Technetium ( <sup>99m</sup> Tc) colloidal tin injection	Stanni colloidalis et technetii ( <sup>99m</sup> Tc) solutio iniectionabilis	01/2008:0689
Tehnecij[ <sup>99m</sup> Tc] i koloidni renijev sulfid, injekcija	Technetium ( <sup>99m</sup> Tc) colloidal rhenium sulfide injection	Rhenii sulfidi colloidalis et technetii ( <sup>99m</sup> Tc) solutio iniectionabilis	01/2009:0126
Tehnecij[ <sup>99m</sup> Tc] i kositrov pirofosfat, injekcija	Technetium ( <sup>99m</sup> Tc) tin pyrophosphate injection	Stanni pyrophosphatis et technetii ( <sup>99m</sup> Tc) solutio iniectionabilis	04/2024:0129
Tehnecij[ <sup>99m</sup> Tc]bicisat, injekcija	Technetium ( <sup>99m</sup> Tc) bicisate injection	Technetii ( <sup>99m</sup> Tc) bicisati solutio iniectionabilis	07/2017:2123
Tehnecij[ <sup>99m</sup> Tc]eksametazim, injekcija	Technetium ( <sup>99m</sup> Tc) exametazime injection	Technetii ( <sup>99m</sup> Tc) exametazimi solutio iniectionabilis	01/2008:1925
Tehnecij[ <sup>99m</sup> Tc]glukonat, injekcija	Technetium ( <sup>99m</sup> Tc) gluconate injection	Technetii ( <sup>99m</sup> Tc) gluconatis solutio iniectionabilis	01/2008:1047
Tehnecij[ <sup>99m</sup> Tc]mebrofenin, injekcija	Technetium ( <sup>99m</sup> Tc) mebrofenin injection	Technetii ( <sup>99m</sup> Tc) mebrofenini solutio iniectionabilis	07/2019:2393
Tehnecij[ <sup>99m</sup> Tc]medronat, injekcija	Technetium ( <sup>99m</sup> Tc) medronate injection	Technetii ( <sup>99m</sup> Tc) medronati solutio iniectionabilis	01/2016:0641
Tehnecij[ <sup>99m</sup> Tc]mertiatid, injekcija	Technetium ( <sup>99m</sup> Tc) mertiatide injection	Technetii ( <sup>99m</sup> Tc) mertiatidi solutio iniectionabilis	01/2008:1372
Tehnecij[ <sup>99m</sup> Tc]oksidronat, injekcija	Technetium ( <sup>99m</sup> Tc) oxidronate injection	Technetii ( <sup>99m</sup> Tc) oxidronati solutio iniectionabilis	04/2016:2376
Tehnecij[ <sup>99m</sup> Tc]pentetat, injekcija	Technetium ( <sup>99m</sup> Tc) pentetate injection	Technetii ( <sup>99m</sup> Tc) pentetatis solutio iniectionabilis	01/2008:0642
Tehnecij[ <sup>99m</sup> Tc]sestamib, injekcija	Technetium ( <sup>99m</sup> Tc) sestamibi injection	Technetii ( <sup>99m</sup> Tc) sestamibi solutio iniectionabilis	01/2024:1926

Tehnecij[ <sup>99m</sup> Tc]sukcimer, injekcija	Technetium ( <sup>99m</sup> Tc) succimer injection	Technetii ( <sup>99m</sup> Tc) succimeri solutio iniectionabilis	01/2008:0643
Tehnecijem[ <sup>99m</sup> Tc] obilježen ljudski albumin, injekcija	Technetium ( <sup>99m</sup> Tc) human albumin injection	Technetii ( <sup>99m</sup> Tc) humani albumini solutio iniectionabilis	01/2008:0640
Tehnecijev[ <sup>99m</sup> Tc] makrosalb, injekcija	Technetium ( <sup>99m</sup> Tc) macrosalb injection	Technetii ( <sup>99m</sup> Tc) macrosalbi suspensio iniectionabilis	07/2022:0296
Tehnecijeve[ <sup>99m</sup> Tc] mikrosfere, injekcija	Technetium ( <sup>99m</sup> Tc) microspheres injection	Technetii ( <sup>99m</sup> Tc) microsphaerarum suspensio iniectionabilis	01/2009:0570
Tetra- <i>O</i> -acetylmanozatriflat za radiofarmaceutске pripravke	Tetra- <i>O</i> -acetylmannose triflate for radiopharmaceutical preparations	Tetra- <i>O</i> -acetylmannosi triflas ad radiopharmaceutica	01/2023:2294
Tricijeva voda[ <sup>3</sup> H], injekcija	Tritiated ( <sup>3</sup> H) water injection	Aquae tritiatae ( <sup>3</sup> H) solutio iniectionabilis	01/2008:0112
Ugljikov monoksid[ <sup>15</sup> O]	Carbon monoxide ( <sup>15</sup> O)	Carbonei monoxidum ( <sup>15</sup> O)	01/2008:1607
Voda[ <sup>15</sup> O], injekcija	Water ( <sup>15</sup> O) injection	Aquae ( <sup>15</sup> O) solutio iniectionabilis	01/2008:1582

Među individualnim monografijama u Europskoj farmakopeji razlikujemo monografije za radiofarmaceutске pripravke za direktnu kliničku upotrebu, radionuklidne prekursore koji su po definiciji radioaktivni i kemijske prekursore koji nisu radioaktivni i koriste se u pripravi radiofarmaceutika.

### **3.8.1 Parametri ispitivanja u individualnim monografijama Ph. Eur. za radiofarmaceutike**

Parametri ispitivanja navedeni u monografijama za radiofarmaceutike mogu biti vrlo specifični s obzirom na prirodu radiofarmaceutskog pripravka. Radiofarmaceutik se sastoji od radionuklidnog dijela i farmaceutskog (ili biološkog) dijela. Parametri kakvoće mogu se većinom odnositi na jedan od tih dijelova. Sljedeći specifični parametri se mogu primijeniti u ispitivanjima:

#### Radionuklidni dio:

- Identifikacija (vrijeme poluraspada/priroda radijacije)
- Radionuklidna čistoća
- Radiokemijska čistoća
- Radioaktivnost / Vrijeme poluraspada
- Fiziološka raspodjela

#### Farmaceutski dio:

- Kemijska čistoća
- pH
- Sterilnost
- Bakterijski endotoksini (BET) / pirogeni
- Ostatna otapala
- Opći zahtjevi za farmaceutski oblik

(za kemijske prekursore: testovi za sadržaj tvari, metalni katalizatori, ostatni metalni reagensi i mikrobiološka čistoća se mogu pribrojiti gornjoj listi parametara ispitivanja).

Zbog kratkog vremena poluraspada radionuklida nije moguće provesti sva potrebna ispitivanja prije puštanja serije lijeka u promet pa se stoga ispitivanja sterilnosti i čistoće radionuklida često

provode nakon puštanja serije. Pojedinačna ispitivanja i granične vrijednosti za najčešće korištene radiofarmaceutike opisani su u Europskoj farmakopeji.

### **Radiokemijska čistoća**

Radiokemijska onečišćenja u radiofarmaceuticima odnose se na neželjene kemijske oblike radionuklida koji mogu nastati tijekom proizvodnje, skladištenja ili primjene. Ova onečišćenja mogu utjecati na učinkovitost i sigurnost radiofarmaceutika jer mogu promijeniti način na koji se radionuklid distribuira u tijelu ili vezuje za ciljano tkivo.

Najčešća radiokemijska onečišćenja uključuju:

1. **Slobodni radionuklidi** – nevezani oblici radionuklida koji nisu integrirani u željenu molekulu, poput slobodnog tehnečija ( $^{99m}\text{Tc}$ ), što može dovesti do nakupljanja u neciljanim organima, poput štitnjače ili želuca.
2. **Oksidirani ili reducirani oblik radionuklida** – pogrešne valencije radionuklida mogu rezultirati stvaranjem spojeva koji se ne vežu pravilno za farmaceutsku komponentu što utječe na bio-distribuciju.
3. **Razgradnja nositeljske molekule** – biološki ili farmaceutski dio radiofarmaceutika može se razgraditi uzrokujući stvaranje neaktivnih ili neželjenih spojeva.
4. **Metalni ioni** – prisutnost drugih metalnih iona (poput aluminija) može utjecati na vezanje radionuklida i stvoriti komplekse s različitim svojstvima.

Održavanje visoke radiokemijske čistoće ključno je za osiguravanje učinkovitosti i sigurnosti radiofarmaceutika te se zato radiokemijska čistoća redovito provjerava u sklopu kontrole kakvoće radiofarmaceutika.

Radiokemijska onečišćenja detektiraju se primjenom tehnika koje omogućuju razdvajanje i identifikaciju različitih kemijskih i radioaktivnih oblika prisutnih u uzorku radiofarmaceutika.

Neke od najčešće korištenih metoda za mjerenje radiokemijskih onečišćenja uključuju:



## **1. Tankoslojna kromatografija (TLC)**

- Koristi se za razdvajanje različitih kemijskih spojeva na tankom sloju adsorbensa (npr. silicijev dioksid). Radioaktivne komponente detektiraju se pomoću radiodetektora. Često se koristi za mjerenje radiokemijske čistoće u radiofarmaceutskim pripravcima.

## **2. Visokoučinkovita tekućinska kromatografija (HPLC)**

- Služi za detaljno razdvajanje i kvantifikaciju spojeva u otopini, uključujući radiokemijska onečišćenja. Spojevi se razdvajaju na temelju interakcije s kolonom, a detekcija se vrši radioaktivnim detektorima. Koristi se za složenije radiofarmaceutike, kao što su PET radionuklidi (npr. fluor-18).

## **3. Plinska kromatografija (GC)**

- Ova tehnika se koristi za analizu lako hlapljivih spojeva. Nakon razdvajanja, radioaktivne komponente detektiraju se pomoću radiodetektora ili scintilacijskih sustava. Primjenjuje se kod ispitivanja nekih radioaktivnih plinova ili hlapljivih tvari.

## **4. Elektroforeza**

- Koristi električno polje za razdvajanje ioniziranih radioaktivnih spojeva na temelju njihove pokretljivosti u gelu ili tekućini. Koristi se za analizu radiokemijske čistoće u određenim vrstama radiofarmaceutika.

## **5. Radio-detektor u kombinaciji s kromatografijom**

- Nakon kromatografskog razdvajanja, uzorci prolaze kroz radio-detektor (npr. scintilacijski detektor) koji bilježi prisutnost i količinu radioaktivnih spojeva. Ova kombinacija omogućuje precizno praćenje radiokemijskih onečišćenja i radioaktivnih metabolita.

Prilikom mjerenja radiokemijskih onečišćenja važno je koristiti odgovarajuću metodu koja osigurava razdvajanje svih potencijalnih kemijskih i radioaktivnih onečišćenja te njihovu preciznu kvantifikaciju. Također je ključno pravilno kalibrirati opremu za mjerenje radioaktivnosti kako bi rezultati bili točni i pouzdani.

## **Radionuklidna čistoća**

Radionuklidna ili izotopska onečišćenja u radiofarmaceuticima odnose se na prisutnost neželjenih radionuklida (izotopa) osim onog ciljanog radionuklida koji je potreban za terapiju ili dijagnostiku. Ova onečišćenja mogu nastati tijekom proizvodnje radionuklida, obrade ili skladištenja te mogu negativno utjecati na sigurnost, učinkovitost i dozu zračenja pacijentu.

Najčešći oblici radionuklidnih onečišćenja uključuju:

1. **Neželjeni radionuklidi iz postupka proizvodnje** – pri stvaranju ciljnih radionuklida (npr. bombardiranjem u ciklotronu ili nuklearnim reaktorom), mogu nastati drugi radionuklidi kao nusproizvodi. Na primjer, u proizvodnji  $^{99m}\text{Tc}$ , može doći do prisutnosti nepoželjnih radionuklida poput  $^{99}\text{Mo}$  ili  $^{131}\text{I}$ .
2. **Onečišćeni prekursor ili generator** – u radiofarmaceuticima koji se proizvode korištenjem generatora (npr.  $^{99}\text{Mo}/^{99m}\text{Tc}$  generator) onečišćenja mogu nastati zbog kvarova u generatoru što može dovesti do kontaminacije produkta s roditeljskim radionuklidom (npr.  $^{99}\text{Mo}$ ) ili drugim produktima raspada.
3. **Produkt raspada radionuklida** – kako se radionuklidi raspadaju, mogu stvarati nove izotope koji mogu biti neželjeni u terapijskom ili dijagnostičkom kontekstu. Na primjer, raspad  $^{177}\text{Lu}$  može dovesti do stvaranja  $^{177m}\text{Lu}$  koji može imati drugačije fizičke ili biološke karakteristike.
4. **Neppravilna separacija radionuklida** – u proizvodnim postupcima koji zahtijevaju kemijsku separaciju radionuklida (npr. separacija  $^{90}\text{Y}$  iz  $^{90}\text{Sr}$ ), nepravilna separacija može dovesti do prisutnosti neželjenih radionuklida koji imaju različite karakteristike zračenja ili vrijeme poluraspada.

Radionuklidna onečišćenja predstavljaju opasnost jer mogu povećati neželjenu izloženost zračenju pacijenta, smanjiti kvalitetu slike u dijagnostici ili ugroziti terapijsku učinkovitost.

Stoga se stroga kontrola radionuklidne čistoće provodi u skladu s farmakopejskim zahtjevima kako bi se osigurala sigurnost i učinkovitost radiofarmaceutika.

Postoji nekoliko metoda za mjerenje radionuklidnih onečišćenja, a najčešće se koriste one koje omogućuju identifikaciju i kvantifikaciju različitih radionuklida prisutnih u uzorku:

### **1. Spektrometrija gama zračenja (Gama spektroskopija)**

- Gama spektroskopija koristi gama detektore (npr. germanijeve detektore) za mjerenje energije i intenziteta gama zraka koje emitiraju radionuklidi. Svaki radionuklid emitira gama zrake specifičnih energija što omogućuje identifikaciju radionuklidnih onečišćenja na temelju njihovih karakterističnih gama linija. Ova metoda je vrlo učinkovita za mjerenje radionuklidnih onečišćenja kod radionuklida koji emitiraju gama zračenje, kao što su kobalt-60, cezij-137 ili tehnecij-99m.

### **2. Spektrometrija alfa zračenja**

- Koristi se za mjerenje alfa-emitirajućih radionuklida. Alfa čestice imaju specifične energije ovisno o radionuklidu pa se pomoću detektora alfa čestica može odrediti prisutnost i udio alfa-emitirajućih radionuklida. Koristi se kod radionuklida poput urana-238 ili polonija-210.

### **3. Tekućinska scintilacijska spektrometrija (LSS)**

- Ova tehnika koristi scintilacijske detektore za mjerenje beta-emitirajućih radionuklida. Beta zračenje uzrokuje scintilacije (svjetlosne bljeskove) u tekućem scintilatoru, a te se scintilacije detektiraju i broje. Različiti beta-radionuklidi emitiraju beta čestice različitih energija što omogućuje identificiranje radionuklidnih onečišćenja. Pogodna za radionuklide koji emitiraju beta zračenje, poput fosfora-32 ili stroncija-90.

### **4. Masena spektrometrija**

- Koristi se za mjerenje omjera masa naboja ioniziranih atoma ili molekula. Različiti radionuklidi imaju različitu masu pa se mogu razdvojiti i kvantificirati pomoću masene

spektrometrije. Ovo je vrlo osjetljiva tehnika koja omogućuje mjerenje radionuklidnih onečišćenja na vrlo niskim razinama, uključujući stabilne i radioaktivne izotope.

## 5. Aktivacijska analiza

- Temelji se na bombardiranju uzorka neutronima kako bi se stvorili radioaktivni izotopi koji se potom detektiraju pomoću gama spektroskopije ili druge metode. Ova metoda se koristi za mjerenje malih količina radionuklidnih onečišćenja. Koristi se u nuklearnoj industriji i istraživanju za precizno određivanje izotopnih sastava.

### Važnost kontrole radionuklidnih onečišćenja

Kontrola i kvantifikacija radionuklidnih onečišćenja ključne su u proizvodnji radiofarmaceutika jer neželjeni radionuklidi mogu promijeniti terapijski učinak ili povećati dozu zračenja pacijentu. Za svaki radionuklid trebaju se postaviti specifične granice za prihvatljivu razinu radionuklidnih onečišćenja, ovisno o svrsi primjene.

### 3.8.2 Ph. Eur. monografija ‘Radiofarmaceutski pripravci’ (Ph. Eur. 04/2023:0125)

Ova opća monografija Europske farmakopeje obuhvaća sljedeće pripravke:

- generatore radionuklida: svaki sustav koji sadržava nepromjenjiv radionuklid-roditelj, iz kojeg se proizvodi radionuklid-kćer, koji se dobiva ispiranjem ili nekom drugom metodom i koristi kao radiofarmaceutski pripravak ili u radiofarmaceutskom pripravku;
- radionuklidni komplet: svaki pripravak koji će se rekonstituirati ili kombinirati s radionuklidima u gotovom radiofarmaceutskom pripravku, obično prije primjene;
- radionuklidne prekursore: svaki radionuklid proizveden za radiooznačivanje drugih tvari prije primjene (1).

Radionuklidni prekursori mogu doći kao otopine za radiooznačivanje. Kompletno ispitivanje radionuklidnog prekursora nije moguće ako je njegova obrada u završni radiofarmaceutski

pripravak dio kontinuiranog postupka tijekom kojeg ne dolazi do njegove izolacije. Ipak, metoda proizvodnje mora osigurati identitet i čistoću radionuklida.

U monografiji su definirani pojmovi važni za razumijevanje parametara kakvoće radiofarmaceutika.

**Radioaktivnost:** općenito, pojam ‘radioaktivnost’ koristi se za opisivanje pojave radioaktivnog raspada kao i za izražavanje fizičke količine ove pojave. Fizička količina naziva se i „aktivnost“.

Radioaktivnost pripravka je broj nuklearnih raspada ili transformacija u jedinici vremena.

Prema Međunarodnom sustavu jedinica (engl. *International System of Units*, SI) radioaktivnost se izražava u bekerelima (Bq), što je jedna nuklearna transformacija u sekundi. Apsolutna mjerenja radioaktivnosti zahtijevaju specijalizirane laboratorije, ali se identifikacija i kvantitativno mjerenje radioaktivnosti mogu provesti i relativno, usporedbom izmjerenih uzoraka s normiranim pripravcima nabavljenima od laboratorija koje su potvrdila nadležna tijela ili korištenjem umjerene opreme.

Detekcija i mjerenje radioaktivnosti provode se prema općoj metodi 2.2.66. Detekcija i mjerenje radioaktivnosti.

**Radioaktivni raspad:** svaki raspad radionuklida slijedi eksponencijalnu ovisnost sa svojom karakterističnom konstantom raspada.

Krivulja eksponencijalnog raspada (krivulja raspada) opisana je sljedećim izrazom:

$$A_t = A_0 e^{-\lambda t}$$

$A_t$  = radioaktivnost u vremenu  $t$ ;

$A_0$  = radioaktivnost u vremenu  $t = 0$ ;

$\lambda$  = konstanta raspada, značajka svakog radionuklida;

$e$  = baza prirodnog logaritma.

Vrijeme poluraspada ( $T_{1/2}$ ) je vrijeme u kojem se dana radioaktivnost (količina) radionuklida raspadne na pola svoje vrijednosti.

Ono se prema konstanti raspada ( $\lambda$ ) odnosi kako je prikazano sljedećom jednakosti:

$$T_{1/2} = \frac{\ln 2}{\lambda}$$

Jednakost eksponencijalnog raspada može se tako također izraziti na sljedeći način, koristan za brzu procjenu radioaktivnosti preostale nakon proteka vremena  $t$ :

$$A_t = A_0 \left(\frac{1}{2}\right)^{\frac{t}{T_{1/2}}}$$

Snaga prodornosti svakog zračenja značajno varira o njegovoj prirodi i energiji. Alfa čestice u potpunosti apsorbiraju sloj od nekoliko mikrometara do nekoliko desetaka mikrometara tvari. Beta čestice u potpunosti apsorbiraju sloj od nekoliko milimetara do nekoliko centimetara tvari. Gama zrake se ne apsorbiraju u potpunosti, već samo dolazi do njihovog slabljenja, tako da je za deseterostruko smanjenje potreban, primjerice, sloj od nekoliko centimetara olova. Što je apsorbirajuća tvar gušća, kraći je domet alfa i beta čestica i veće je slabljenje gama zraka.

Svakom je radionuklidu svojstveno nepromjenjivo poluvrijeme raspada, izraženo u jedinicama vremena te priroda i energija zračenja. Energija se izražava u elektronvoltima (eV).

**Izotopni nosač:** stabilni izotop odgovarajućeg elementa prisutan ili dodan u radioaktivni pripravak u istom kemijskom obliku u kakvom je prisutan i radionuklid.

**Specifična radioaktivnost:** radioaktivnost odgovarajućeg radionuklida navedenog kemijskog oblika po jedinici mase elementa ili odgovarajućeg kemijskog oblika, izražena kao bekerel po gramu (Bq/g).

**Molarna radioaktivnost:** radioaktivnost odgovarajućeg radionuklida navedenog kemijskog oblika po molu odgovarajućeg kemijskog oblika, izražena kao bekerel po molu (Bq/mol).

**Koncentracija radioaktivnosti:** radioaktivnost odgovarajućeg radionuklida po jedinici volumena ili jedinici mase pripravka. Za radiofarmaceutske otopine izražava se kao radioaktivnost po jedinici volumena pripravka.

**Ukupna radioaktivnost:** radioaktivnost odgovarajućeg radionuklida, izražena po jedinici (bočici, kapsuli, ampuli, generatoru itd.).

**Rok valjanosti:** vrijeme tijekom kojeg trebaju biti ispunjeni zahtjevi navedeni u monografiji. Rok valjanosti (datum i, ako je potrebno, vrijeme) moraju biti jasno navedeni na označavanju.

**Najviša preporučena doza u mililitrima (V):** najveći odobreni volumen doze radiofarmaceutskog pripravka u mililitrima. Najveći volumen doze u mililitrima (V) mora biti specificiran kako bi se osiguralo da zahtjevi kakvoće temeljeni na koncentraciji pripravka budu toksikološki kvalificirani.

## PROIZVODNJA

### **Radionuklidi**

Radiofarmaceutski pripravak sadrži radionuklid:

- kao element u atomskom ili molekulskom obliku, npr.  $^{133}\text{Xe}$ ,  $^{15}\text{O}$ O<sub>2</sub>
- kao ion, npr.  $^{131}\text{I}$ jodid,  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ pertehnetat
- vezan na molekulu keliranjem, npr.  $^{111}\text{In}$  indijev oksin ili kovalentnom vezom, npr. 2- $^{18}\text{F}$ fluoro-2-deoksi-D-glukoza

Radionuklidi se proizvode na nekoliko načina, ovisno o vrsti radionuklida i njihovoj namjeni.

Najčešće metode proizvodnje uključuju:

- **Neutronska ozračivanje u nuklearnim reaktorima** (za proizvodnju radionuklida poput molibdena-99 (koji se raspada u tehnecij-99m, najčešće korišteni radionuklid u dijagnostičkim postupcima).
- **Ozračivanje nabijenim česticama** (bombardiranje mete protonskim ili neutronskim zrakama koje se ubrzavaju u ciklotronu (akceleratoru čestica)
- **Separacija u generatorima radionuklida** (radionuklidi kraćeg vijeka nastaju raspadom roditeljskog radionuklida dugog vijeka)

Uz željenu nuklearnu reakciju mogu se simultano odvijati i transformacije koje rezultiraju radionuklidnim onečišćenjima. U proizvodnji radionuklida, a posebno onih s kratkim vremenom poluraspada, moguće je da se kemijsko stanje i kemijska čistoća radionuklida ne mogu odrediti prije daljnje obrade i proizvodnje radiofarmaceutskih pripravaka. Stoga se kakvoća svake serije ciljnog materijala procjenjuje prije njegove upotrebe u rutinskoj proizvodnji radionuklida i u proizvodnji radiofarmaceutskih pripravaka.

Kako bi se procijenili svi učinci na učinkovitost proizvodnje radionuklida u pogledu kakvoće i količine, proizvodni postupak mora se jasno opisati i uzeti u obzir ciljni materijal, konstrukciju držača za ciljni materijal, metodu ozračivanja i separacije željenog radionuklida.

### **Kemijski prekursori i pomoćne tvari**

Kakvoća kemijskih prekursora i pomoćnih tvari korištenih u pripravi i formulaciji radiofarmaceutskih pripravaka mora odgovarati zahtjevima odgovarajućih Ph. Eur. monografija i relevantnih općih monografija "Kemijski prekursori za radiofarmaceutske pripravke" (br. 2902) i "Tvari za farmaceutsku upotrebu" (br. 2034).



## KARAKTERIZACIJA

U općem poglavlju Ph. Eur. br. 5.7. "Tablica fizičkih karakteristika radionuklida" iz Europske farmakopeje sažete su najčešće prihvaćene fizičke karakteristike radionuklida korištenih u pripravcima čije su monografije objavljene u Europskoj farmakopeji. Tablica također navodi fizičke karakteristike glavnih radionuklidnih onečišćenja potencijalno prisutnih u navedenim radionuklidima.

Pojam „vjerojatnost prijelaza“ odnosi se na vjerojatnost transformacije jezgre u određenom energetskom stanju putem dotičnog prijelaza. Umjesto „vjerojatnosti“ koristi se i izraz „obilje“. Pojam „vjerojatnost emisije“ označava vjerojatnost da raspad radionuklida rezultira emisijom odgovarajućih čestica ili zračenja. Neovisno o značenju, vjerojatnost se obično izražava u postotcima.

## IDENTIFIKACIJA

Odgovarajuće analitičke metode koriste se za potvrdu identiteta pripravka.

Radionuklid se identificira prema njegovom vremenu poluraspada te prema prirodi i energiji njegovog zračenja (monografija Ph. Eur. br. 20266: „Detekcija i mjerenje radioaktivnosti“)

*Vrijeme poluraspada* se određuje tijekom relativno kratkog vremenskog razdoblja kako bi se potvrdio identitet radionuklida i omogućilo puštanje radiofarmaceutskih pripravaka u promet.

*Približno izračunato vrijeme poluraspada* nalazi se unutar raspona vrijednosti navedenih u pojedinoj monografiji, što omogućuje jednoznačnu identifikaciju radionuklida.

*Priroda i energija emitiranog zračenja* određuju se spektrometrijom. Priroda i energija zračenja emitera pozitrona obično se ne određuju; njihova identifikacija provodi se određivanjem približnog vremena poluraspada i gama spektra.

## ISPITIVANJA

Ponekad je teško provesti neka od sljedećih ispitivanja prije puštanja serije lijeka u promet kada je rok valjanosti pripravka kratak u odnosu na vrijeme potrebno za ispitivanje prije puštanja u

promet. Pojedinačna monografija ukazuje na ispitivanja koja nije potrebno dovršiti prije puštanja u promet. Ta ispitivanja tada čine kontrolu kakvoće proizvodnje.

**pH.** pH radiofarmaceutskih pripravaka proizvedenih različitim metodama proizvodnje može se razlikovati, npr. upotrebe različitih stabilizatora. Posljedično, raspon pH naveden u monografiji može biti širok. Međutim očekuje se da će pH pripravka određenog sastava biti unutar užeg raspona. Ako u zahtjevu kakvoće je pH dan s dvije značajne znamenke (npr. 4,5-7,0), a propisana analitička metoda specificira upotrebu pH indikatora R (Ph. Eur. 2.2.4), preporučuje se indikator s uskim rasponom pH, a rezultat ispitivanja treba biti prikazan s dvije značajne znamenke. U slučaju da nije dostupan indikator s uskim rasponom u zadanom rasponu, prikladna je potenciometrijska metoda određivanja pH u skladu s monografijom Ph. Eur. br. 2.2.3.

**Mehanička onečišćenja: vidljive čestice** (monografija Ph. Eur. br. 2.9.20): Radiofarmaceutski pripravci za parenteralnu primjenu pregledani u prikladnim uvjetima vidljivosti, praktički su bez vidljivih čestica.

Preporuke za pregled vidljivih čestica navedene su u općem Ph. Eur. poglavlju br. 5.17.2.

## KEMIJSKA ČISTOĆA

*U monografijama o radiofarmaceutskim pripravcima kontrola kemijske čistoće podrazumijeva ispitivanje ne-radioaktivnih kemijskih onečišćenja.*

### **Ne-radioaktivni derivati radioaktivne tvari, srodne tvari i druge ne-radioaktivne tvari.**

Osim ako nije drugačije propisano, granice za navedena onečišćenja moraju biti definirane i opravdane. Prisutnost potencijalnih kemijskih onečišćenja je potrebno istražiti i podvrgnuti odgovarajućoj procjeni rizika. Na temelju rezultata procjene rizika, granice i analitičke metode

za relevantna kemijska onečišćenja trebaju biti sastavni dio zahtjeva kakvoće radiofarmaceutika.

**Elementarna onečišćenja (onečišćenja kemijskim elementima).** Opće poglavlje Ph. Eur. 5.20 "Elementarna onečišćenja" odnosi se na farmaceutske pripravke izuzev radiofarmaceutskih pripravaka, ne-registriranih pripravaka i drugih proizvoda koji su isključeni iz ovog poglavlja.

Proizvođači farmaceutskih pripravaka izvan okvira općeg poglavlja Ph. Eur. 5.20 i dalje su odgovorni za kontrolu sadržaja elementarnih onečišćenja koristeći načela upravljanja rizicima. Procjena rizika identificira npr. metalne ione koji mogu ometati sposobnost radiooznačivanja radiofarmaceutika ili elementarna onečišćenja koja predstavljaju sigurnosni rizik. Ako je potrebno, granice se definiraju i opravdavaju. Ispitivanje se provodi koristeći odgovarajuće analitičke metode prema općoj monografiji Ph. Eur. 2.4.20. "Određivanje elementarnih onečišćenja".

**Ostatna otapala.** Granice su uspostavljene u skladu s općim poglavljem Ph. Eur. 5.4. "Ostatna otapala" koristeći analitičke metode navedene u općem poglavlju Ph. Eur. 2.4.24. "Identifikacija i kontrola ostatnih otapala" ili drugu odgovarajuću analitičku metodu.

**Fiziološka raspodjela.** Ispitivanja na životinjama treba izbjegavati gdje god je to moguće. Ako radiokemijske tvari u radiofarmaceutskom pripravku nisu dovoljno identificirane i kontrolirane drugim metodama, može se tražiti ispitivanje fiziološke raspodjele. Fiziološko ispitivanje također može služiti za potvrdu konzistentnosti serije radiofarmaceutika.

**Sterilnost.** Ispitivanje sterilnosti je obvezno za radiofarmaceutike namijenjene za parenteralnu primjenu. Takvi pripravci moraju se pripremiti koristeći mjere predostrožnosti kako bi se

isključila mikrobnu kontaminaciju i osigurala sterilnost. Ispitivanje sterilnosti provodi se prema općoj metodi Ph. Eur. br. 2.6.1 „Sterilnost“. Poteškoće u ispitivanju sterilnosti se mogu javiti kod radiofarmaceutskih pripravaka koji sadrže radionuklide s kratkim vremenom poluraspada te kod manjih proizvodnih serija i zbog potencijalne opasnosti od zračenja. U slučaju da Ph. Eur. monografija navodi da se pripravak može pustiti u promet/upotrebu prije završetka ispitivanja sterilnosti, ispitivanje sterilnosti mora započeti čim je prije moguće. Ako se ne započne odmah, uzorci se pohranjuju pod uvjetima koji su prikladni kako bi se spriječila pojava lažno negativnih i lažno pozitivnih rezultata. Parametarsko puštanje (engl. *parametric release*) u skladu s Ph. Eur. 5.1.1 („Metode pripreme sterilnih proizvoda“) može biti najbolji izbor za pripravke sterilizirane u konačnom spremniku (završna sterilizacija, engl. *terminal sterilisation*). Kada se koristi aseptički postupak proizvodnje, ispitivanje sterilnosti mora se provesti kao procesna kontrola kakvoće.

Ukoliko se koriste u proizvodnji radiofarmaceutika za parenteralnu primjenu bez dodatnog odgovarajućeg postupka za uklanjanje mikrobnu kontaminaciju radionuklidni prekursori moraju biti sterilni.

Kada je veličina serije radiofarmaceutskog pripravka ograničena na jedan ili nekoliko uzoraka, uzorkovanje serije za ispitivanje sterilnosti prema preporukama opće metode Ph. Eur. br. 2.6.1 možda neće biti primjenjivo.

Kada je vrijeme poluraspada radionuklida kraće od 5 minuta, primjena radiofarmaceutika na pacijentu se obično provodi izravno u okviru validiranog proizvodnog procesa.

Za rutinsku kontrolu procesa filtracije kod aseptičke proizvodnje sterilnih radiofarmaceutskih pripravaka i gdje je opravdano i odobreno na temelju procjene rizika, može se izostaviti ispitivanje integriteta filtra prije sterilne filtracije i provesti samo ispitivanje nakon sterilne filtracije.

Radiofarmaceutski pripravci za parenteralnu primjenu trebaju se koristiti unutar 24 sata nakon otvaranja/rekonstitucije. Ako je pripravak namijenjen za upotrebu više od 24 sata nakon otvaranja u formulaciji moraju biti uključeni antimikrobni konzervansi.

**Bakterijski endotoksini i pirogeni.** Radiofarmaceutici za parenteralnu primjenu moraju udovoljavati zahtjevima monografije Ph. Eur. 2.6.14 za bakterijske endotoksine (BET) te zahtjevima monografije Ph. Eur. 2.6.8 za pirogene.

Eluati iz radionuklidnih generatora, radionuklidni prekursori i radionuklidni kompleti također moraju udovoljavati zahtjevima za bakterijske endotoksine. Primjenjene granice za bakterijske endotoksine trebaju uzeti u obzir mogući doprinos endotoksina iz drugih izvora ako je pripravak namijenjen za parenteralnu primjenu bez daljnjeg pročišćavanja. Test za BET se provodi prema metodi opisanoj u poglavlju Ph. Eur. 2.6.14 s granicama navedenim u pojedinim monografijama ili izračunatim u skladu s poglavljem Ph. Eur. 5.1.10 („Smjernice za korištenje ispitivanja bakterijskih endotoksina (BET)“).

Kod radionuklida s vremenom poluraspada kraćim od 90 minuta radiofarmaceutski pripravci se mogu pustiti u upotrebu prije nego što je test za BET završen ako je to opravdano odgovarajućom procjenom rizika. Ako testiranje na bakterijske endotoksine ometa aktivacija ili inhibicija zbog prirode pripravka, a smetnje nije moguće ukloniti, može se propisati test na pirogene u skladu poglavljem Ph. Eur. 2.6.8.

### **Radionuklidna čistoća**

Radionuklidna čistoća radiofarmaceutskog pripravka predstavlja postotak omjera radioaktivnosti ciljanog radionuklida u odnosu na ukupnu radioaktivnost pripravka. Radionuklidna onečišćenja mogu nastati tijekom proizvodnje ili raspada radionuklida, a prihvatljive granice za ta onečišćenja navedene su u pojedinim monografijama. Analitičke metode (npr. gama-spektrometrija) koriste se za određivanje radionuklidne čistoće pri čemu se

preferiraju detektori s pročišćenim germanijem zbog bolje energetske rezolucije u odnosu na detektore s natrijevim jodidom. U nekim slučajevima potrebne su dodatne metode za alfa- i beta-emitirajuća radionuklidna onečišćenja.

Radiofarmaceutski pripravci moraju ispunjavati zahtjeve radionuklidne čistoće tijekom cijelog roka valjanosti kako je navedeno u relevantnoj monografiji ili opravdano od strane proizvođača. Ovo uključuje periodično ispitivanje dugovječnih radionuklidnih onečišćenja.

U slučajevima kada su prisutni višestruki pozitron-emitujući radionuklidi (kao npr. prisutnost  $^{13}\text{N}$  nečistoća u  $^{18}\text{F}$  pripravcima) može biti potrebno određivanje približnog vremena poluraspada uz gama-spektrometriju. Budući da se radionuklidna čistoća može mijenjati tijekom vremena zbog različitih vremena poluraspada prisutnih radionuklida kontinuirano testiranje je ključno.

### **Radiokemijska čistoća**

Radiokemijska čistoća odnosi se na postotak radioaktivnosti radionuklida prisutnog u željenom kemijskom obliku unutar radiofarmaceutskog pripravka. Radiokemijska onečišćenja mogu nastati tijekom proizvodnje radionuklida, kemijskih procesa, nepotpune pripreme separacije ili kemijskih promjena tijekom transporta i skladištenja. Monografije Ph. Eur. navode potencijalna onečišćenja i dozvoljene granice.

Određivanje radiokemijske čistoće uključuje odvajanje kemijskih tvari koje sadrže radionuklid i izračunavanje postotka radioaktivnosti povezanog s željenim oblikom. Monografije Ph. Eur. također mogu propisivati dozvoljene granice za radiokemijska onečišćenja, uključujući izomere.

Potrebno je uzeti u obzir specifične mjere opreza kao što su zaštita od zračenja, geometrija mjerenja, linearnost detektora i razrjeđivanje pripravka.

## **Specifična radioaktivnost**

Odražava koncentraciju radioaktivnosti u odnosu na koncentraciju proučavane kemijske tvari i može se izračunati prema zahtjevima monografije. Specifična radioaktivnost se također mijenja tijekom vremena zbog promjena u radionuklidima i radiokemiji.

## **RADIOAKTIVNOST**

U pripravku se mjeri radioaktivnost glavnog (ili, ako je primjenjivo, glavnih) radionuklida, a uspostavljene granice moraju biti opravdane.

## **ČUVANJE**

Radiofarmaceutski pripravci pohranjuju se u hermetički zatvorenim spremnicima koji udovoljavaju nacionalnim i međunarodnim propisima za skladištenje radioaktivnih tvari. Spremnici mogu potamniti tijekom skladištenja zbog zračenja, no to ne mora nužno značiti degradaciju pripravka.

## **OZNAČIVANJE**

Označivanje radiofarmaceutskih pripravaka mora biti u skladu s nacionalnim i europskim zakonodavstvom. Za pripravke izrađene na mjestu primjene označivanje se može prilagoditi. Oznake moraju navoditi radioaktivnost na određeni datum, a za radionuklide s vremenom poluraspada kraćim od 70 dana mora se navesti i vrijeme poluraspada. Dodatne informacije na oznaci uključuju način primjene, maksimalnu preporučenu dozu (ako je primjenjivo), način proizvodnje radionuklida, etanol i druge aditive, antimikrobne konzervanse, posebne uvjete skladištenja i datum/vrijeme isteka roka s poveznicom na određenu vremensku zonu.

### **3.9 Dobra radiofarmaceutska praksa za pripremu radiofarmaceutika malih razmjera u zdravstvenim ustanovama**

Proizvodnja radiofarmaceutika velikih razmjera odvija se u skladu s principima dobre proizvođačke prakse (DPP) prema zahtjevima postavljenima u Prilogu 3. (unutar 4. sveska EudraLex-a) koji sadrži smjernice za primjene DPP-a u proizvodnji radiofarmaceutika. Međutim, Prilog 3. ne pokriva proizvodnju radiofarmaceutika malih razmjera u zdravstvenim ustanovama (bolnicama) koristeći odobrene generatore ili setove za pripremu radiofarmaceutika. Europsko udruženje za nuklearnu medicinu (engl. *European Association of Nuclear Medicine*, EANM) (neprofitna organizacija) izdalo je Smjernica za dobru radiofarmaceutsku praksu (cGRPP) u proizvodnji radiofarmaceutika malih razmjera (engl. *small-scale*) (29). Također međunarodno farmaceutsko udruženje PIC/S (Shema suradnje u farmaceutskoj inspekciji) (engl. *Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme*) izdalo je Vodič za dobru proizvođačku praksu lijekova u zdravstvenim ustanovama koji sadrži popis zahtjeva za proizvodnju radiofarmaceutika malih razmjera. Europsko ravnateljstvo za kakvoću lijekova i zdravstvenu skrb (EDQM) je u Europskoj farmakopeji objavilo opći članak 5.19 „Ekstemporalna priprema radiofarmaceutika“ s uputama za izradu radiofarmaceutskog pripravka neposredno prije upotrebe (ekstemporalno) u zdravstvenim (ne-industrijskim) ustanovama.

Smjernica za dobru radiofarmaceutsku praksu (cGRPP) u proizvodnji radiofarmaceutika malih razmjera je oblikovana po uzoru na EU smjernice za dobru proizvođačku praksu. Namijenjena je bolnicama, odjelima nuklearne medicine, istraživačkim centrima i općenito zdravstvenim ustanovama. U prvom dijelu razmatraju se opći aspekti koji su primjenjivi na sve operacije kao što su farmaceutski sustav osiguranja kvalitete, osoblje, oprema i prostor, dokumentacija, proizvodnja, kontrola kakvoće, samo-inspekcija. Drugi dio bavi se pripremom radiofarmaceutika malih razmjera (engl. *small-scale radiopharmaceuticals*) korištenjem registriranih radionuklidnih generatora i radionuklidnih kompleta. U trećem dijelu razmatra se



složenija pripremu radiofarmaceutika iz ne-registriranih početnih materijala koji često zahtijevaju dodatno pročišćavanje i sterilnu filtraciju. Cilj ove smjernice je pomoći radiofarmacijama u pripremi dijagnostičkih i terapijskih radiofarmaceutika u malim količinama sigurnih za primjenu kod ljudi.

Proizvodnja radiofarmaceutika malih razmjera u bolničkim ustanovama često je nužna zbog kratkog vremena poluraspada radionuklida. Također vrlo strogi zahtjevi za osiguranje sterilnosti kod parenteralnih radiofarmaceutika mogu biti sporni zbog kratkog vremenskog perioda između njihove proizvodnje i primjene. Konačno, farmakološki rizik povezan s radiofarmaceuticima izuzetno je nizak u usporedbi s uobičajenim lijekovima i dijagnostičkim kontrastnim sredstvima. Radiofarmaceutici se uglavnom koriste na temelju principa radioobilježivača (engl. *tracer*) gdje korištena radioaktivna tvar ne utječe na proučavani proces i stoga nema farmakološki učinak. Štoviše, primjenjuju se samo male količine u (sub)nanomolarnom rasponu, a ti se agensi koriste ili samo jednom, ili tek nekoliko puta tijekom života pacijenta. Unatoč tome, zdravstvene ustanove se prilikom pripreme ne-registriranih radiofarmaceutika suočavaju s velikim brojem često nejasnih i strogih propisa. Strogo pridržavanje propisa može značajno opteretiti resurse, a da pritom ne poboljša kakvoću proizvoda. Pristup temeljen na riziku (engl. *risk-based approach*) u tumačenju i provedbi propisa i smjernica najbolji je način za osiguranje optimalne kakvoće proizvoda uz održavanje izvedivosti priprave radiofarmaceutika u malim razmjerima u zdravstvenim ustanovama što je važno za budući klinički razvoj novih radiofarmaceutika koji bi se redovito koristili izvan okvira odobrenja za stavljanje u promet.

## 4. Rasprava

S obzirom da se radiofarmaceutici kontroliraju kao lijekovi i kao radioaktivne tvari dva zakonodavna okvira, provjera kakvoće lijeka (dobra proizvođačka praksa, DPP) te sigurnosni propisi (zaštita od zračenja) mogu potencijalno dovesti do konfliktnih situacija. Također smjernice za dobru proizvođačku praksu su razvijene za velike i centralizirane proizvodnje lijekova. Međutim, radiofarmaceutici su često fundamentalno bitno različiti pa te smjernice nisu uvijek u potpunosti primjenjive za njihovu proizvodnju.

Zahtjevi unutar Direktive 2001/83/EZ odnose se i na radionuklidne prekursore tj. radionuklide proizvedene za radioobilježavanje drugih tvari prije primjene. Dakle, principi i zahtjevi dobre proizvođačke prakse odnose se i na proizvođače koji opskrbljuju zdravstvene ustanove ili znanstveno-istraživačke institute radionuklidima namijenjenim za pripremu radiofarmaceutika.

U ovom slučaju regulatorni zahtjevi mogu negativno utjecati na dostupnost novih radiofarmaceutika pojavom dodatnih troškova i kašnjenja u opskrbi pa čak i nestašica radionuklida. Stoga se predlaže ažuriranje Direktive 2001/83/EZ kako bi se osigurala veća dostupnost relevantnih radionuklida i smanjili nepotrebni troškovi i kašnjenja s isporukama.

Nadalje, Povjerenstvo za humane lijekove (engl. *Committee for Medicinal Products for Human Use*, CHMP) pri Europskoj agenciji za lijekove pokrenulo je reviziju Smjernice za radiofarmaceutike (oznaka *EMEA/CHMP/QWP/306970/2007*) koja se smatra jednom od najvažnijih smjernica za kakvoću radiofarmaceutika. S obzirom na to da je prošlo više od 15 godina od posljednje revizije Smjernice te uzimajući u obzir velik napredak i iskustvo stečeno u proizvodnji i primjeni radiofarmaceutika, kao i činjenicu da su tekstovi Europske farmakopeje u međuvremenu doživjeli značajne promjene, predložena revizija Smjernice o radiofarmaceuticima itekako je potrebna.

Mnoge profesionalne organizacije kao što je Europsko udruženje za nuklearnu medicinu (engl. *European Association of Nuclear Medicine*, EANM) (neprofitna organizacija) su pokrenule nove projekte kojima će se prikupiti dosadašnje znanje o proizvodnji novih radionuklida i omogućiti razvoj novih regulatornih smjernica s ciljem opskrbe tržišta novim radiofarmaceuticima.

## 5. Zaključak

Radiofarmaceutici su radioaktivni lijekovi sa specifičnim karakteristikama za koje su razvijene posebne regulatorne smjernice. Radiofarmaceutski pripravci relativno su novi na tržištu lijekova, a potreba za takvom vrstom lijekova neprestano raste. U proizvodnji radiofarmaceutika razlikujemo industrijsku proizvodnju velikih razmjera koja se provodi u skladu s dobrom proizvođačkom praksom (DPP) i proizvodnju malih razmjera u zdravstvenim i istraživačkim ustanovama, koja se odvija u skladu s dobrom radiofarmaceutskom praksom (DRP). S obzirom na to da se prema Direktivi 2001/83/EZ radiofarmaceutici smatraju lijekovima za primjenu kod ljudi, za njih je potrebno ishoditi odobrenje za stavljanje u promet od nadležnih regulatornih tijela kroz odgovarajuće regulatorne postupke. Za radiofarmaceutike, kao i za ostale humane lijekove, primjenjuju se osnovni postupci odobravanja za stavljanje lijeka u promet (NP, CP, DCP, MRP). Međutim, zbog njihove radioaktivnosti i drugih specifičnih karakteristika, opće regulatorne i znanstvene smjernice koje se primjenjuju za lijekove nisu u potpunosti relevantne za radiofarmaceutike. Zbog toga je važno u razvoju i proizvodnji slijediti specifične smjernice za radiofarmaceutike propisane od strane Europske agencije za lijekove te smjernice regulatornih tijela za nuklearnu medicinu (EANM). Europsko ravnateljstvo za kakvoću lijekova i zdravstvenu skrb (EDQM) objavilo je u Europskoj farmakopeji veći broj monografija koje se specifično odnose na radiofarmaceutske pripravke i polazne materijale, a koje su napisane u svrhu zadovoljavanja potreba regulatornih tijela, proizvođača radiofarmaceutika te svih sudionika uključenih u provjeru kakvoće radiofarmaceutika i njihovih sastavnica. S obzirom na kontinuirani razvoj novih dijagnostičkih i terapijskih radiofarmaceutika, smjernice se i dalje poboljšavaju i mijenjaju. Potrebna je intenzivna suradnja između proizvođača radionuklida, znanstvenika koji razvijaju nove

radiofarmaceutike i nadležnih regulatornih tijela kako bi se osigurala dostupnost novih radionuklida i njihova klinička primjenjivost.

## 6. Literatura

- (1) European Pharmacopoeia: Radiopharmaceutical preparations, dostupno na: <https://pheur.edqm.eu/app/11-2/content/11-2/0125E.htm?highlight=on&terms=radiopharmaceuticals&terms=radiopharmaceuticals&terms=radiopharmaceuticals&terms=radiopharmaceuticals&terms=radiopharmaceuticals>, pristupljeno 20.08.2024.
- (2) Zakon o lijekovima (Narodne novine, br. 76/13. i 90/14.).
- (3) Farzin L, Sheibani S, Moassesi ME, Shamsipur M. An overview of nanoscale radionuclides and radiolabeled nanomaterials commonly used for nuclear molecular imaging and therapeutic functions. *J Biomed Mater Res A* 2019;107:251-285.
- (4) Kaushik D, Jangra P, Verma R i sur. Radiopharmaceuticals: An insight into the latest advances in medical uses and regulatory perspectives. *J Biosci* 2021;46:1-25.
- (5) Alsharif S, Alanazi M, Alharthi F, Qandil D, Quashawy M. Review about pharmaceuticals: Preparation, activity and applications. *Int J App Pharm* 2020;12(3):8-15.
- (6) Crişan G, Moldovean-Cioroianu NS, Timaru DG, Andrieş G, Călin Căinap V. Radiopharmaceuticals for PET and SPECT Imaging: A Literature Review over the Last Decade. *Int J Mol Sci* 2022;23(5023):1-52
- (7) Werner R, Pomper M, Buck A i sur. SPECT and PET Radiotracers in Renal Imaging. *Semin Nucl Med* 2021;52:406-418.
- (8) Nishii R, Saga T, Sudo H i sur. Clinical value of PET/CT with carbon-11 4DST in the evaluation of malignant and benign lung tumors. *Ann Nucl Med* 2021;35:211-222.
- (9) Nerella SG, Singh P, Sanam T, Singh CD. PET Molecular Imaging in Drug Development: The Imaging and Chemistry Perspective. *Front Med* 2022;9:812270

- (10) Taylor K, Aulton M, Aulton's Pharmaceutics: The Design and Manufacture of Medicines. U: Hartman N, Cooper M. ur. Radiopharmaceuticals. Elsevier; 2021, str. 789-802.
- (11) Willowson KP. Production of radionuclides for clinical nuclear medicine. Eur J Phys 2019;40:043001.
- (12) Jason S. Lewis, Albert D. Windhorst, Brian M. Zeglis, Radiopharmaceutical Chemistry. U: Stephanie M. Rathmann, Zainab Ahmad, Samantha Slikboer, Holly A. Bilton, Denis P. Snider,, John F. Valliant. ur. Radiopharmaceutical chemistry of technetium-99m. Springer; 2019, str. 311-333.
- (13) Sgouros, G, Bodei, L, McDevitt, MR i sur. Radiopharmaceutical therapy in cancer: clinical advances and challenges. Nat Rev Drug Discov 2020;19:589-608.
- (14) Direktiva Komisije 2003/94/EZ od 8. listopada 2003. o utvrđivanju načela i smjernica dobre proizvođačke prakse u proizvodnji lijekova za humanu primjenu i ispitivanih lijekova za humanu primjenu. Službeni list Europske unije L 262/22, dostupno na: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/HR/TXT/PDF/?uri=CELEX:32003L0094>, pristupljeno 20.08.2024.
- (15) Lange, R., Heine, R., Decristoforo, C. i sur. Untangling the web of European regulations for the preparation of unlicensed radiopharmaceuticals. Nuclear Medicine Communications 2015;36:414-422
- (16) Ciklotron, dostupno na: <https://www.rmc.hr/ciklotron/>, pristupljeno 20.08.2024.
- (17) HALMED Baza lijekova: Tekcis 2-50 GBq generator radionuklida, dostupno na: <https://www.halmed.hr/Lijekovi/Baza-lijekova/Tekcis-2-50-GBq-generator-radionuklida/16794/>, pristupljeno 20.08.2024.
- (18) Boschi A, Martini P, Pasquali M, Uccelli L. Recent achievements in Tc-99m radiopharmaceutical direct production by medical cyclotrons. Drug Dev Ind Pharm 2017;43:1402-1412.

- (19) Ercan MT, Caglar M. Therapeutic radiopharmaceuticals. *Curr Pharm Des* 2020;6:1085-1121
- (20) National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine, Radioactive Sources and Alternative Technologies in Sterilization Washington (DC): National Academies Press (US); 2021, str. 16-18.
- (21) Postupak odobravanja lijeka, dostupno na: <https://www.halmed.hr/Lijekovi/Informacije-o-lijekovima/Postupak-odobravanja-lijeka/>, pristupljeno 22.08.2024.
- (22) Direktiva 2001/83/EZ Europskog parlamenta i Vijeća od 6. studenoga 2001. o zakoniku Zajednice o lijekovima za humanu primjenu. Službeni list Europske unije L 311/67, dostupno na: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/HR/TXT/PDF/?uri=CELEX:32001L0083>, pristupljeno 22.08.2024.
- (23) Direktiva 2001/20/EZ Europskog parlamenta i Vijeća od 4. travnja 2001. o usklađivanju zakonodavstava i drugih propisa država članica koji se odnose na provedbu dobre kliničke prakse prilikom provođenja kliničkih ispitivanja lijekova za humanu uporabu. Službeni list Europske unije L 121/34, dostupno na: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/HR/TXT/?uri=celex%3A32001L0020>, pristupljeno 22.08.2024.
- (24) Direktiva Komisije 2003/94/EZ od 8. listopada 2003. o utvrđivanju načela i smjernica dobre proizvođačke prakse u proizvodnji lijekova za humanu primjenu i ispitivanih lijekova za humanu primjenu. Službeni list Europske unije L 262/22, dostupno na: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/HR/TXT/PDF/?uri=CELEX:32003L0094>, pristupljeno 22.08.2024.
- (25) Neels O, Patt M, Decristoforo C. Radionuclides: medicinal products or rather starting materials. *EJNMMI radiopharm chem* 2019;4:22-25
- (26) European Medicines Agency, Guideline on radiopharmaceuticals. 26 November 2008 (EMA/CHMP/QWP/306970/2007), dostupno na: <https://www.ema.europa.eu/documents>



/scientific-guideline /guideline-radiopharmaceuticals-revision-1\_en.pdf, pristupljeno 22.08.2024.

(27) European Medicines Agency, Concept paper on the revision of the 'Guideline on Radiopharmaceuticals-Revision 1' (EMA/CHMP/QWP/298182/2023), dostupno na: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/concept-paper-revision-guideline-radiopharmaceuticals-revision-1\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/concept-paper-revision-guideline-radiopharmaceuticals-revision-1_en.pdf), pristupljeno 22.08.2024.

(28) Hrvatska farmakopeja: Radiofarmaceutski pripravci i polazni materijali za radiofarmaceutske pripravke, dostupno na <http://farmakopeja.halmed.hr/Menu>, pristupljeno 23.08.2024.

(29) Gillings N, Hjelstuen O, Ballinger J i sur.Guideline on current good radiopharmacy practice (CGRPP) for the small-scale preparation of radiopharmaceuticals. EJNMMI Radiopharm Chem 2021;6:8-15.

## Popis skraćenica

<b>BET</b>	Bakterijski endotoksini
<b>CET</b>	Srednjoeuropsko vrijeme (engl. <i>Central European Time</i> )
<b>CHMP</b>	Povjerenstvo za lijekove za primjenu kod ljudi (engl. <i>Committee for Medicinal Product for Human Use</i> )
<b>CMDh</b>	Koordinacijska grupa za postupak međusobnog priznavanja i decentralizirani postupak za humane lijekove (engl. <i>Coordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedure, Human Medicinal Products</i> )
<b>CMS</b>	Država sudionica u postupku (engl. <i>Concerned Member State</i> )
<b>CP</b>	Centralizirani postupak odobravanja lijekova (engl. <i>Centralised procedure</i> )
<b>CT</b>	Kompjuterizirana tomografija (engl. <i>Computed Tomography</i> )
<b>DCP</b>	Decentralizirani postupak odobravanja lijekova (engl. <i>Decentralised procedure</i> )
<b>DMSA</b>	dimerkaptosukcinska kiselina
<b>DNA</b>	Deoksiribonukleinska kiselina (engl. <i>deoxyribonucleic acid</i> )
<b>DOTA</b>	Dodekan tetraoctena kiselina (engl. <i>dodecane tetraacetic acid</i> )
<b>DPP</b>	Dobra proizvođačka praksa (engl. <i>Good Manufacturing Practice</i> )
<b>DTPA</b>	dietilentriaminpentaoctena kiselina
<b>EANM</b>	Europsko udruženje za nuklearnu medicinu (engl. <i>European Association of Nuclear Medicine</i> )
<b>EDQM</b>	Europsko ravnateljstvo za kakvoću lijekova i zdravstvenu skrb (engl. <i>European Directorate for the Quality of Medicines and HealthCare</i> )
<b>EDDA</b>	etilendiamindi-octena kiselina (engl. <i>ethylenediaminediacetic acid</i> )
<b>EK</b>	Europska komisija

<b>EMA</b>	Europska agencija za lijekove (engl. <i>European Medicines Agency</i> )
<b>FDG</b>	[ <sup>18</sup> F]fluorodeoksiglukoza
<b>GC</b>	Plinska kromatografija (engl. <i>Gas Chromatography</i> )
<b>GMT</b>	Srednje vrijeme po Greenwichu (engl. <i>Greenwich Mean Time</i> )
<b>GRPP</b>	Dobra radiofarmaceutska praksa (engl. <i>Good Radiopharmacy Practice</i> )
<b>HALMED</b>	Hrvatska agencija za lijekove i medicinske proizvode
<b>HIV</b>	Virus humane imunodeficijencije (engl. <i>human immunodeficiency virus</i> )
<b>HPLC</b>	Tekućinska kromatografija visoke djelotvornosti (engl. <i>high Performance Liquid Chromatography</i> )
<b>IBA</b>	Ion Beam Applications, S.A., Belgija
<b>ICH</b>	Međunarodno vijeća za harmonizaciju tehničkih zahtjeva za lijekove za humanu upotrebu (engl. <i>International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use</i> )
<b>LC</b>	Tekuća kromatografija (engl. <i>Liquid Chromatography</i> )
<b>LET</b>	Linearni prijenos energije (engl. <i>Linear Energy Transfer</i> )
<b>LSS</b>	Tekućinska scintilacijska spektrometrija (engl. <i>liquid scintillation counting</i> )
<b>MAG3</b>	merkpto-acetil-triglicin (engl. <i>mercaptoacetyltriglycine</i> )
<b>MDP</b>	Metilen difosfonat (engl. <i>methylene diphosphonate</i> )
<b>MRP</b>	Postupak međusobnog priznavanja (engl. <i>Mutual Recognition Procedure</i> )
<b>NCE</b>	Nova kemijska tvar (engl. <i>New Chemical Entity</i> )
<b>NP</b>	Nacionalni postupak odobravanja lijekova
<b>PABA</b>	<i>p</i> -aminobenzojeva kiselina
<b>PET</b>	Pozitron-emisijska tomografija (engl. <i>Positron emission tomography</i> )
<b>Ph. Eur.</b>	Europska farmakopeja

<b>PIC/S</b>	Shema suradnje u farmaceutskoj inspekciji (engl. <i>Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme</i> )
<b>RMC</b>	Ruđer Medicom Ciklotron d.o.o., Zagreb
<b>RMS</b>	Referentna država članica (engl. <i>Reference Member State</i> )
<b>SI</b>	Međunarodni sustav jedinica (engl. <i>International System of Units</i> )
<b>SPECT</b>	Jednofotonska emisijska kompjuterzirana tomografija (engl. <i>Single-photon emission computed tomography</i> )
<b>TLC</b>	Tankoslojna kromatografija (engl. <i>Thin Layer Chromatography</i> )
<b>WHO</b>	Svjetska zdravstvena organizacija (engl. <i>World Health Organisation</i> )
<b>ZTD</b>	Zajednički tehnički dokument

