

# Centrul de Cercetare pentru Radiofarmaceutice de la IFIN-HH (Radiopharmaceuticals Research Centre at IFIN-HH)

DANA NICULAE, LIVIU CRACIUN, IOAN URSU, NICOLAE VICTOR ZAMFIR

*Institutul Național pentru Fizică și Inginerie Nucleară „Horia Hulubei”, Str. Reactorului nr. 30, Magurele, 077125, Ilfov*

---

The commissioning of CCR (Radiopharmaceuticals Research Centre) at IFIN-HH is reviewed. CCR is a state-of-the-art facility based on a cyclotron and radiochemistry, dedicated to radioisotopes studies and preparation of radiopharmaceuticals for clinical use. Its unique characteristics and performance open new perspectives for significant future achievements in these multidisciplinary areas.

*Keywords:* Radiopharmaceuticals, Medical radioisotopes, Cyclotron, Imaging.

---

Un centru medical modern presupune existența unor facilități de ultimă generație pentru diagnosticul rapid, precis și precoce al afecțiunilor patologice și stadiului de evoluție al acestora atât în medicina de urgență, cât și în practica medicală curentă. Acesta se poate realiza cu ajutorul tehnicii tomografiei prin emisie pozitronică (PET) singură sau cuplată cu tomografia computerizată (PET/CT), prin implementarea aplicațiilor moderne și eficiente ale tehnologiilor nucleare și radiațiilor ionizante în practica medicală.

Valorificând tradiția de peste 40 de ani în cercetarea radiochimică, IFIN-HH rămâne în prim-planul cercetării nucleare prin inaugurarea recentă a noului Centru de Cercetare pentru Radiofarmaceutice (CCR). Acesta își propune să realizeze cercetare aplicativă interdisciplinară: dezvoltarea de radiofarmaceutice și producerea de izotopi medicali. Investiția a fost realizată, în perioada 2009-2013, prin implementarea proiectului "Dezvoltarea infrastructurii pentru cercetări de frontieră în fizica nucleară și domenii conexe" [http://proiecte.nipne.ro/pn2-capacitati\\_mari/](http://proiecte.nipne.ro/pn2-capacitati_mari/). Cu o suprafață de peste 1330 mp, în cadrul CCR, funcționează un ciclotron de ultimă generație (TR19) și echipamente de radiochimie înalt specializate, complet automatizate. Punerea în funcțiune a echipamentelor în condiții optime, exploatarea acestora în condiții de siguranță, elaborarea de metodologii și proceduri standard de operare necesită un efort considerabil. CCR a fost proiectat conform cerințelor de securitate radiologică și a celor privind siguranța produselor farmaceutice injectabile, pe baza programului de cercetare al Centrului. Deschiderea

și originalitatea programului de cercetare al CCR face ca acest Centru să coaguleze un important cluster de cercetare farmacologică, imagistică și medicină nucleară. Acest program are trei direcții principale:

a) cercetări interdisciplinare de bază în fizică, biologie, chimie;

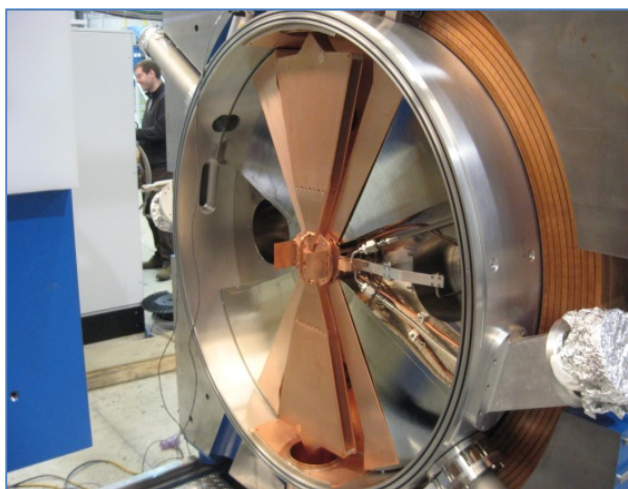
b) cercetare aplicativă – dezvoltarea de radiofarmaceutice pentru diagnostic și terapie, de la testare preclinică la testare clinică, în parteneriat cu unitățile de cercetare medicală;

c) cercetare aplicativă – dezvoltarea medicamentului, în parteneriat cu industria farmaceutică.

Ciclotronul TR19 (Advanced Cyclotron Systems Inc., Vancouver, Canada) este un echipament versatil, complet automatizat, care accelerează în plan vertical ioni negativi (H<sup>-</sup>) proveniți dintr-o sursă externă, până la o energie de 14-19 MeV (variabilă), fiind prevăzut cu două stații de iradiere, care pot funcționa simultan (Fig. 1). Cu o capacitate de iradiere dublă, comparativ cu alte ciclotroane similare, TR19 poate asigura necesarul de radioizotopi medicali pentru PET la nivel național, pastrând potențial de dezvoltare ulterioară. Cu ajutorul TR19 se pot obține: 15Ci F-18/ora de iradiere; 30Ci F-18/runda de iradiere, iradiere duală simultană la energii diferite, o gamă largă de radioizotopi <sup>18</sup>F, <sup>11</sup>C, <sup>15</sup>O, <sup>13</sup>N, <sup>124</sup>I, <sup>64</sup>Cu s.a.

Laboratoarele de radiochimie și radiofarmacie, inclusiv laboratorul de control analitic ale CCR sunt dedicate lucrului cu surse radioactive deschise (sinteze chimice, radiomarcări, analize chimice și radiochimice) respectând, în același timp, cerințele europene cGMP (Reguli de Bună Practică de

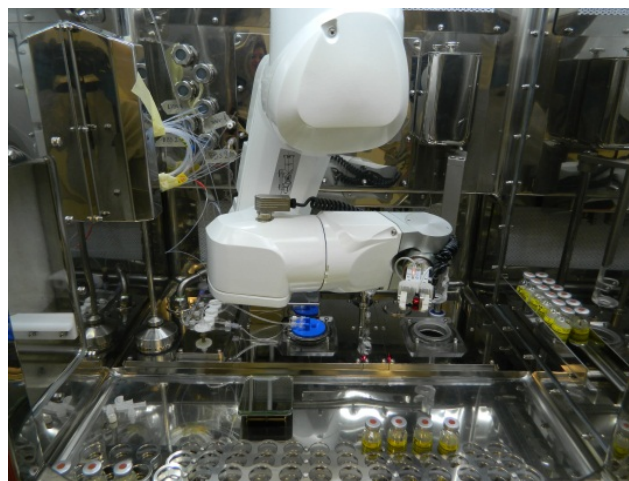
Fabricatie, RBPF) pentru produsele farmaceutice. Modulele de sinteză radiochimică, complet automatizate sunt instalate în celule fierbinți și controlate din exteriorul acestora.



*Fig. 1. Ciclotronul TR19 cu a linia de extensie și b magnetul.*

Celulele fierbinți sunt proiectate pentru manipularea surselor cu activități mari, asigurând protecția prin ecranarea cu 75 mm Pb (98%) și presiune negativă, ventilație prin filtre de carbon și filtre HEPA. Interiorul din inox (AISI 304), sistemul de interblocare, monitorizarea continuă a mediului de lucru, extragerea controlată a aerului din celule și conectarea automatizată cu ciclotronul prin capilare introduse în tubulatura de inox sunt componente ale conceptului global de securitate a Centrului. Diferite tipuri de celule fierbinți sunt instalate în camerele curate, în funcție de destinația acestora. Faza finală a preparării farmaceutice este realizată în mediu aseptice (clasa A), de un echipament conținând un braț robotizat controlat de un computer plasat în exteriorul nișei (Fig. 2). Determinările radioanalitice și microbiologice sunt efectuate în laboratoare dedicate (conforme cu standardele GLP). Uzual sunt testate:

puritatea radiochimică, puritatea chimică, puritatea radionuclidică, activitatea specifică, contaminarea microbiologică, integritatea filtrului, osmolaritatea, solvenții reziduali, prezența endotoxinelor, riscul biologic etc., utilizând tehnici cromatografice (HPLC, TLC, GC), spectrometrie gama și alte metode specifice.



*Fig. 2. Sistemul robotizat de preparare aseptice și vedere generală a laboratorului de radiofarmacie.*

Modulele de sinteză (Fig. 3) au fost selectate atent, astfel încât să permită adaptarea diferitelor metode de sinteză dezvoltate în faza de cercetare. Automatizarea acestor procese permite prepararea sterilă a radiofarmaceuticelor și trecerea de la faza de cercetare preclinică la testarea clinică. În prima etapă, vor fi testate molecule marcate cu F-18 (FDG, F-MISO, FLT, F-DOPA, FETNIM, FAZA, F-metilcolina), destinate diagnosticului oncologic, al bolilor neurodegenerative sau diagnosticului diferențial, urmând ca testele să fie extinse la biomolecule specifice marcate cu Ga-68, destinate monitorizării terapiei oncologice. În următorii ani, cercetările vor fi orientate și spre alți radioizotopi medicali produși

în ciclotron  $\text{Cu-64/67}$ ,  $\text{I-124}$  sau  $\text{Tc-99m}$ , destinați imagisticii sau terapiei țintite.



Fig. 3. Module de sinteză automatizate

Pentru o imagine de ansamblu asupra complexității, eficacității și eficienței diagnosticului PET, considerăm utilă prezentarea următoarelor aspecte:

- descoperirea razelor X și a radioactivității a avut consecințe majore pentru știință și continuă să contribuie substanțial în medicina modernă. **Aplicațiile medicale ale radiațiilor ionizante** sunt acceptate și cultivate în țările dezvoltate ca fiind instrumente esențiale pentru îmbunătățirea sănătății umane. Diagnosticul și terapia medicală bazate pe tehnici și tehnologii nucleare, cunoscute sub termenul de medicină nucleară, reprezintă, în toată lumea, un domeniu nu numai cu tradiție, dar și cu un potențial de dezvoltare uriaș. Ca exemplu în acest sens, estimările din SUA prevăd, pentru anul 2020, o cifră de afaceri în domeniul medicinei nucleare de aproximativ 23 miliarde dolari.

- dintre tehnicile de investigație medicală prin metode nucleare, **tomografia prin emisie pozitronică, PET** (Positron Emission Tomography) a

dovedit un potențial remarcabil atât ca metodă non invazivă, prin utilizarea de radioizotopi de viață scurtă (cu timpi de înjumătățire de ordinul minutelor), cât, mai ales, ca metodă ce permite evidențierea activității metabolice, biochimice și funcționale a țesuturilor vii, fiind capabilă să depisteze modificările funcționale corespunzătoare unor afecțiuni, *cu mult timp înainte ca acestea să producă efecte fiziologice sau să poată fi observate cu alte metode de investigație*. Deși producția de radioizotopi a început în lume (și în România) în anii '50-'60 și s-a bazat mult timp pe utilizarea iradierilor cu neutroni în reactoare nucleare, aplicațiile PET au marcat, în ultimul deceniu, un succes și o răspândire spectaculoasă, prin utilizarea radioizotopilor de viață scurtă, care se pot obține prin iradiere cu ioni accelerați (în ciclotron). Tehnica PET este utilizată, în prezent, în neurologie, cardiologie, oncologie, cercetări biomedicale, neuroștiințe, farmacologie etc. Peste 1,8 milioane de pacienți au fost investigați prin PET/CT și PET în 2011, cu o rată de creștere anuală de 21%, mai mult de 500 unități PET/CT fiind vândute în lume în același an (sursa EANM, [www.eanm.org](http://www.eanm.org)).

- **în țară, există 4-5 centre de diagnostic PET-CT**, mult sub densitatea acestor aparate în țările dezvoltate (se tinde, în medie, spre 4 unități/ milion de locuitori în SUA și 1 unitate / milion de locuitori în Vestul Europei). Această estimare globală sugerează decalajul față de țările amintite și amploarea efortului necesar pentru recuperarea decalajului existent. În următoarea decadă, specialiștii europeni în medicina nucleară vor dori să garanteze un nivel mai omogen al accesului publicului la tehnicile moderne de investigație, la nivelul Europei. Pe plan național, medicina nucleară trebuie să beneficieze de o mai bună promovare către publicul larg. Se impune adoptarea unei strategii orientate spre pacient pentru prevenția și diagnosticul precoce și eficient al diferitelor patologii.

- cererea de radioizotopi medicali, respectiv de **radiofarmaceutice** este în continuă creștere în Europa (implicit în România), fiind dictată de o certă comandă socială: asigurarea sănătății populației pe baza unui act medical tot mai performant. Imagistica PET este condiționată de existența, pe plan național, a facilităților de producție a radioizotopilor emițători de pozitroni, cu timp de viață scurt, de ordinul minutelor sau zecilor de minute ( $^{11}\text{C}$ ,  $^{18}\text{F}$ ,  $^{13}\text{N}$ ,  $^{15}\text{O}$ ) care, neputând fi procurați prin import, impun existența tehnologiei de producere: ciclotron și sinteza radiochimică autorizată pentru prepararea de radiofarmaceutice pentru uz uman.

- diagnosticul clinic prin PET și PET/CT necesită costuri ridicate. De aceea, evaluarea sociomedicală are o importanță deosebită pentru răspândirea cen-



trelor clinice PET. Marea Britanie, Germania și Belgia sunt cele mai avansate în acest domeniu, în Europa. În aceste țări, multe dintre investigațiile PET sunt decontate prin sistemele de sănătate, astfel: în Marea Britanie atât sistemul public, cât și cel privat al asigurărilor medicale autorizează procedurile de diagnostic prin PET, în Germania acestea sunt autorizate de sistemul privat al asigurărilor medicale, în timp ce în Belgia, sistemul public decontează aceste proceduri.

Medicina nucleară implică utilizarea de izotopi radioactivi (trasori), incluși într-o structură chimică (bio)anorganică sau (bio)organică sau mixtă, cu mare specificitate și sensibilitate pentru zona vizată din organism, în vederea determinării funcției diverselor organe, diagnosticului unor maladii și monitorizării efectelor terapiei administrate. PET oferă unele informații, care nu pot fi furnizate de alte tehnici imagistice (CT, SPECT, RMN), având capacitatea de a contribui la punerea unor diagnostice medicale referitoare la procesele patologice, înainte de a se produce modificări structurale vizibile. Ca rezultat al informațiilor complexe oferite de medicina nucleară, referitoare atât la *structura*, cât și la *funcționalitatea* unui organ, cancerul și multe alte maladii, precum infecțiile, tromboza, anormalități ale ficatului sau rinichilor și disfuncțiile cardiologice sau neurologice pot fi diagnosticate precoce. În timp ce metodele clasice de imagistică, cum ar fi CT (Tomografia Computerizată) sau RMN (Rezonanță Magnetică Nucleară) permit detectarea modificărilor anatomice/structurale din organism, PET este capabilă să detecteze modificări ale funcționării organelor/țesuturilor la nivel celular, chiar înainte ca acestea să devină anatomic vizibile. Informațiile la nivel celular, disponibile în urma investigațiilor PET, permit medicilor să identifice conținutul funcțional al anormalităților anatomice și să le clasifice drept maligne sau benigne.

Tomografia prin emisie pozitronică (PET) se bazează pe utilizarea radioizotopilor emițători de pozitroni, care, urmare a anihilării electron-pozitron, emit perechi de fotoni cu energia de 511-keV, detectabili de sistemul imagistic PET. Radioizotopii emițători de pozitroni sunt, în general, produși în acceleratoare de particule încărcate (acceleratoare liniare sau **ciclotroane**). Radionuclizii utilizați în PET sunt, de obicei, izotopi cu viață scurtă, cum ar fi  $^{11}\text{C}$ ,  $^{13}\text{N}$ ,  $^{15}\text{O}$ ,  $^{18}\text{F}$ ,  $^{123/124}\text{I}$ ,  $^{64/67}\text{Cu}$  s.a. Radiofarmaceuticele, pentru imagistica PET, sunt compuși radio-marcați cu acești radioizotopi; având timp de înjumătățire scurt, majoritatea radioizotopilor menționați trebuie să fie produși în apropierea instalației PET, iar alții ( $^{68}\text{Ga}$ ,  $^{82}\text{Rb}$  și  $^{62}\text{Cu}$ ) sunt disponibili din sisteme generatoare de radioizotopi. Acești radionuclizi sunt încorporați în compuși ce sunt, în mod

normal, utilizați de organism (glucoza, apa sau oxigenul) sau implicați în diverse procese metabolice (amoniacul, iodul sau cuprul) și apoi injectați în corp pentru a urmări modul în care aceștia se distribuie în organism. Aceste molecule, simple purtătoare de radionuclizi pozitronici, pot fi utilizate în forme chimice simple sau pot deveni ei înșiși precursori în sinteza unor biomolecule complexe, angajate în mecanismele biologice și care vor avea un grad mare de specificitate, crescând calitatea informației oferite. **PET/CT permite evaluarea noninvazivă a informațiilor metabolice și anatomice**, oferind un avantaj enorm față de tehnicile de diagnostic disponibile în prezent. Radiofarmaceuticul cel mai utilizat în acest domeniu este  $^{18}\text{F-FDG}$  ( $^{18}\text{F}$ -fluoro-deoxiglucosa), care este o glucoză radiomarcată cu F-18. Odată introdusă în organismul uman, aceasta este metabolizată de celulele tumorale cu o rată mai ridicată, comparativ cu celulele normale; ca urmare, radioactivitatea este concentrată în zonele afectate. Sensibilitatea ridicată a tehnicii PET va capta semnalul metabolic al celulelor tumorale în expansiune. CT generează o imagine detaliată a anatomiei interne, localizând și relevând dimensiunea și forma tumorii. Prin suprapunerea celor două imagini, datele funcționale obținute prin PET se vor corela cu cele anatomice obținute prin CT, într-o imagine detaliată și exactă, utilă diagnosticării rapide. Dintre indicațiile medicale de utilizare a diagnosticului prin PET sau PET/CT cu  $^{18}\text{F-FDG}$  menționăm: tumori și metastaze colorectale, limfoame, tumori cerebrale, metastaze hepatice, metastaze osoase, cancer de prostată, cancer de sân și ovar, evaluarea funcțională cantitativă renală a prostatei și a vezicii urinare, diagnosticarea recurențelor tumorale s.a.

CCR este o facilitate modernă pentru experimente de radiochimie, producere de radioizotopi în ciclotron și preparare aseptică de radiofarmaceutice pentru studii clinice. Caracteristicile și performanțele sale unice, împreună cu expertiza cercetătorilor săi, deschid noi perspective în aceste domenii de cercetare multidisciplinară. Realizarea proiectului CCR a început, în 2006, prin realizarea studiului de fezabilitate (programul IMPACT – CICPROPET), continuat ca parte a proiectului de dezvoltare a infrastructurii 7 PM /2008. Proiectul a fost susținut și de IAEA Viena, prin programul de Cooperare Tehnică (ROM6017), iar colaborarea permanentă și susținerea colegilor din centre similare din Europa a fost și va fi extrem de importantă în dezvoltarea Centrului.