

SOUHRNÝ PŘEDNÁŠEK

**XXXIV. pracovní dny Radiofarmaceutické sekce
České společnosti nukleární medicíny ČLS JEP***Mladá Boleslav, 13.–15. června 2012*

Pracovní dny pořádala Radiofarmaceutická sekce České společnosti nukleární medicíny ČLS JEP spolu s oddělením nukleární medicíny Oblastní nemocnice Mladá Boleslav a.s. NSČK. Jednání bylo zaměřeno na oblast radiofarmak pro diagnostiku a terapii z hlediska jejich výzkumu, vývoje, výroby, přípravy a klinického použití ve zdravotnických zařízeních. Větší část odborného programu se zabývala kontrolními metodami radiofarmak a otázkami radiační ochrany pracovníků při přípravě radiofarmak a v nukleární medicíně. Odezněly i zajímavé přednášky cílené na klinické použití radiofarmak. Diskutovaly se některé metodické a legislativní aspekty přípravy radiofarmak v kontextu Správné radiofarmaceutické praxe a požadavků radiační ochrany.

Pracovních dnů se zúčastnilo 95 odborníků z České a Slovenské republiky z pracovišť nukleární medicíny zdravotnických zařízení zabývajících se přípravou, kontrolou a aplikací radiofarmak pro diagnostiku a terapii, dále z pracovišť výzkumu, vývoje, výroby a distribuce radioaktivních léčiv, z akademických pracovišť a z oblasti státní správy.

V průběhu pracovních dní odeznělo 22 přednášek zaměřených na uvedenou problematiku a pět odborných prezentací firem, které rovněž vystavovaly nabídku sortimentu jednotlivých radiofarmak, měřících přístrojů a zařízení pro manipulaci s radioaktivními látkami. Abstrakta přednášek, která zde zveřejňujeme, jsou rovněž dostupná na internetových stránkách www.csnm.cz.

doc. RNDr. Pavel Komárek, PhD.

**TEKTROTYD A PROBLEMATIKA
RADIAČNÍ OCHRANY****KONTROLA RADIOCHEMICKÉ ČISTOTY
KITU ^{99m}Tc TEKTROTYDU**

KAFKA P., ŠPALKOVÁ I.

ONM Oblastní nemocnice Mladá Boleslav

e-mail: kafkapet@fnhk.cz

Byla prováděna chromatografická kontrola čistoty léčivého přípravku Tektrotyd, značeného ^{99m}Tc . Zjišťována byla přítomnost koloidního ^{99m}Tc a $\text{Na}^{99m}\text{TcO}_4$. Pro určení množství koloidu byl jako mobilní fáze užit roztok acetonitril-voda v objemovém poměru 1 : 1, připravený vždy čerstvý. Pro určení přítomnosti technecistanu bylo jako mobilní fáze užit roztok metyletylketonu (MEK). V obou případech byly analyzované vzorky vyvíjeny na destičkách Gelman ITLC SG (2×10 cm). Chromatogramy byly získány na přístroji „RITA star rayest“ s velmi vysokou citlivostí (od 10Bq). Ve všech případech bylo dosaženo procento obsahu komplexu ^{99m}Tc -Tektrotydu nad 90%, většinou však vysoko nad 95%.

**POROVNÁNÍ NÁROČNOSTI PŘÍPRAVY
OCTREOSCANU (^{111}In)
A TEKTROTYDU (^{99m}Tc) – RADIOFARMAK
URČENÝCH KE SCINTIGRAFICKÉ
LOKALIZACI NÁDORŮ S PŘÍTOMNOSTÍ
SOMATOSTATINOVÝCH RECEPTORŮ
(POHLED Z RADIOFARMACEUTICKÉ
LABORATOŘE)**

KRAJÍČKOVÁ M., TÁBORSKÁ K.

Klinika nukleární medicíny a endokrinologie 2. LF UK a FN Motol,
Praha

e-mail: krajickovamiloslava@seznam.cz

Obě radiofarmaka připravovaná v naší radiofarmaceutické laboratoři, a to jak OctreoScan (^{111}In), tak Tektrotyd (^{99m}Tc), jsou určena výhradně pro diagnostická vyšetření tumorů a lézí s přítomností somatostatinových receptorů.

OctreoScan je u nás rutinně značen a to v počtu přes 20 aplikací ročně do podzimu roku 2011, kdy jsme začali také zpracovávat Tektrotyd jako neregistrované léčivo distribuované v rámci Specifického léčebného programu, jehož platnost skončila 30. dubna 2012. Celkem jsme za období od 1. září 2011 do konce dubna 2012 označili 20 kitů, tj., bylo vyšetřeno cca 38 pacientů, protože z přípravy 1 kitu Tektrotydu se dají vyšetřit až dva pacienti. OctreoScanem to může být pouze jeden pacient. Protože však Tektrotyd není indikován pro pacienty mladší 18 let, tito mladiství jsou nadále vyšetřováni ^{111}In -Octreoscanem. EDE (efektivní dávka) po aplikaci 740 MBq ^{99m}Tc -Tektrotydu je pro 70 kg dospělého pacienta pouze 4,2 mSv, kdežto pro 15letého vážícího 58 kg s doporučenou aktivitou 100 MBq ^{111}In -Octreoscanu je EDE (efektivní dávka) až 16 mSv.

OctreoScan k injekčnímu podání (^{111}In -pentetreotid) se připravuje přidáním obsahu lahvičky A (chlorid indity – ^{111}In), roztok o objemu 1,1 ml) k obsahu lahvičky B (pentetreotid, bílý lyofilizát). Následuje inkubace po dobu 30 minut při laboratorní teplotě. Poté se produkt naředí 2 ml 0,9% roztoku chloridu sodného. Radiochemická čistota se stanoví pomocí chromatografie na ITLC-SG proužcích. Jako mobilní fáze se používá čerstvě připravený roztok 0,1 M citronanu sodného upraveného na pH 5 HCl. Chromatografie velmi rychle. Dolní část chromatogramu měla obsahovat více než 98 % celkové aktivity po dobu 6 hodin. Tektrotyd se značí eluátem technecistanu – ($^{99\text{m}}\text{Tc}$)sodného ne starším než 2 hodiny od eluce. Generátor musí být eluován posledních 24 hodin. Do lahvičky II je pomocí 2 ml stříkačky vpraven 1 ml Aqua pro injectione. Potom je přenesen 0,5 ml tohoto roztoku do lahvičky I a přidán technecistan ($^{99\text{m}}\text{Tc}$) sodný, aby byla v objemu 1 ml aktivita cca 2200 MBq. V 80 °C teplé vodní lázni je zahřívána po dobu 20 minut. Lahvička je přemístěna z lázně do stínícího kontejneru na dobu 30 minut při laboratorní teplotě. K chromatografii se používají destičky typu Gelman ITLC-SG. Jako mobilní fáze je použito MEKU a směsi acetonitrilu a vody v poměru 1 : 1. Přípravek musí mít vždy obsah komplexu větší než požadovaných 90 % do 6 hodin po přípravě. Protože však skončil specifický léčebný program pro Tektrotyd, jsou pacienti vyšetřováni pouze pomocí indiem – ^{111}In značeného OctreoScanu.

ZKUŠENOSTI S $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -TEKTROTYDEM NA ONM V ÚSTÍ NAD LABEM

KOPÁČEK R., MAUXOVÁ M.

Odd.nukleární medicíny, Krajská zdravotní, a.s. – Masarykova nemocnice v Ústí nad Labem, o.z.
e-mail: marcela.mauxova@mnnul.cz

Tektrotyd POLATOM dodávaný firmou Lacoméd spol.s.r.o. používáme na našem oddělení od září 2011 k diagnostice patologických lézí se zvýšenou expresí somatostatinových receptorů. Pro přípravu $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Tektrotydu jsme museli zakoupit vodní lázeň, která udrží teplotu $80 \pm 0,5$ °C. Nejlépe nám vyhovovala digitální vodní lázeň Grant SUB Aqua 2 Plus za 18 436 Kč od Vitrum Praha spol. s r.o. (Pražská 442, 281 67 Stříbrná Skalice). Má vanu z nerezové oceli, teplotní rozsah 5–99 °C, stabilitu $\pm 0,2$ °C. Požadovaná teplota se zobrazuje na LED displeji. Sloupec vody pro ohřev při 80 °C je 5 cm nad základnou nádrže (cca 600 ml – celkový objem nádrže jsou 2 l). Součástí lázně je perforovaná podložka na dno lázně, která umožňuje efektivnější cirkulaci teploty. Polykarbonátové víko zabraňuje odpařování vody a jeho tvar zabraňuje odkapávání kondenzátu na ohřívacou lahvičku. Jako pomůcku pro stabilizaci lahvičky ve vodní lázni (aby nedošlo k jejímu převrnutí) jsme si upravili olověný kontejner – vyvrtnými otvory.

$^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Tektrotyd oproti doposud používanému ^{111}In -OctreoScanu má řadu výhod. Především výrazně nižší cena (12 822 Kč), vyšší aplikovaná aktivita $^{99\text{m}}\text{Tc}$ a lepší kvalita zobrazení, možnost vyšetření dvou pacientů z jedné přípravy, odpadá výměna kolimátoru. Ve většině

případů jde o jednodenní vyšetření bez čištění střev. Nevýhodou $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Tektrotydu je delší doba přípravy. Od září 2011 do dubna 2012 jsme vyšetřili 15 pacientů. Pacient před vyšetřením vysadí analog somatostatinu. V den vyšetření má lehkou snídani. Aplikujeme nitrožilně 740 MBq/70kg (700–925 MBq). Snímujeme na gamakameře MEDISO-SPIRIT DHV 201023-VO za 10 minut po aplikaci statický snímek, za 4 hodiny celotělový scan + SPECT cílené oblasti. Je-li třeba snímek za 24 hodin po aplikaci, podáváme večer před vyšetřením laxativum Fortrans.

15 pacientů 33–77 let 8 příprav	Pozitivní	Negativní
ženy	2	6
muži	0	7

Závěr: Metoda se nám osvědčila, s výsledky jsme spokojeni. Příprava, ani chromatografie není pracná. Problémy jsme žádné nezaznamenali. Používání $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Tektrotydu můžeme doporučit. Toto radiofarmakum není zatím v České republice registrované.

SPECT/CT NEUROENDOKRINNÍCH TUMORŮ – TEKTROTYD

LIBUS P., ZADRAŽIL L.

ONM, Nemocnice Havlíčkův Brod
e-mail: petr.libus@onhb.cz

Úvod: Ve spádové oblasti ONM Havlíčkův Brod je výskyt neuroendokrinních tumorů a tumorů diagnostikovatelných pomocí somatostatinové receptorové scintigrafie (SRS) SPECT/CT přibližně 5/100 000 obyvatel/1 rok. Projevují se tvorbou hormonálně aktivních látek, lokálními projevy, v rozvinutých stádiích nediferencovaných neuroendokrinních tumorů až celkovými projevy, kachektizací atd.

Cíl: Zjistit využitelnost SRS pomocí Tektrotydu v klinické praxi.

Metoda: Od července 2011 do dubna 2012 jsme zhotovili 20 vyšetření SRS pomocí Tektrotydu, syntetického analogu somatostatinu. Somatostatin je vázán na somatostatinové receptory 1–5 pouze 1–2 min, proto není využitelný pro zobrazovací metody.

Byly zhotoveny syntetické analogy somatostatinu jako například Tektrotyd s delším biologickým poločasem, ale s nižší vazností k receptorům 3,5 a žádnou vazností k receptorům 1,4.

Zobrazení: Tektrotyd značený $^{99\text{m}}\text{Tc}$ – 700 MBq, za 1 a 4 hodiny po i.v. aplikaci – torzo, SPECT/CT s kontrastem per os, případně i.v. Akumulace fyziologicky – játra, slezina, ledviny, štítná žláza, močový měchýř, střeva. 30% žlučník, problém – metastázy v játrech a střevech, rektu.

Výsledky: Nejčastěji SRS pozitivní NET jsou v našem souboru karcinoid, feochromocytom, tumory plic exprimující SSTR. Správně pozitivních bylo deset

vyšetření, správně negativních je zatím osm vyšetření a falešně pozitivní jsou dvě vyšetření.

Závěr: Tektrotyd je dobře využitelné radiofarmakum v SRS. Náš soubor je zatím málo početný a sledování krátké, proto jsme zatím nehodnotili specificitu a senzitivitu. Indikace v GIT je negativní endoskopie, primární ložisko, metastázy, hormonálně aktivní adenomy, feochromocytom, léčba radionuklidy. Indikace mimo GIT je zejména solitární plicní uzely, medulární a štítné žlázy, tu hypofýzy, hypertenze nereagující na léčbu, metabolické a endokrinní syndromy.

RIZIKOVÉ ASPEKTY RADIAČNÍ OCHRANY PŘI VÝROBĚ RADIOFARMAK

BUŇATA M.

ÚJV Řež a.s., divize Radiofarmak
e-mail: bun@ujv.cz

Práce se zdroji ionizujícího záření s sebou vždy nese určitou míru rizika. Pro výrobu radiofarmak se využívají radionuklidy s poměrně krátkými poločasy rozpadu v řádech hodin. Výhodou toho z hlediska radiační ochrany je, že je eliminována dlouhodobá kontaminace v případě úniku nebo nehody. Na druhou stranu tento fakt přináší riziko spojené s nutností vyrábět až několikrát vyšší aktivity radiofarmak, než jaké jsou požadovány pro aplikaci pacientů. Poměrně velká radiační rizika jsou spojená s vedlejšími činnostmi, jako je servis a údržba zařízení. Na pracovištích, která vyrábějí cyklotronové preparáty (např. pro metodu PET), obdrží nejvyšší dávky zpravidla pracovníci provádějící servis ozařovacího zařízení, neboť vlivem aktivace mohou být některé součásti takových zařízení kontaminovány dlouhodobými radionuklidy. Vysoké dávky mohou obdržet pracovníci i v případě, že je z určitých důvodů nutné zasáhnout do výrobního zařízení dříve, než v něm obsažená aktivita klesne vlivem rozpadu pod rizikovou úroveň.

V každém případě je nutné na každém pracovišti zavést takový režim provozu, aby v souladu s principem ALARA bylo ozáření pracovníků sníženo na rozumně nízkou úroveň. Přitom je nutné splnit veškeré legislativní podmínky nejen z hlediska radiační ochrany (definované právními předpisy vydávanými SÚJB), ale i z hlediska správné výrobní praxe vyžadované SÚKL.

HODNOCENÍ EXPOZIC ODBORNÝCH PRACOVNÍKŮ PŘI PŘÍPRAVĚ

TERAPEUTICKÝCH DÁVEK RADIOJODU

PEKÁREK J., ULLMANN V., BAGJEROVÁ P., TYDLÁČKOVÁ H., PUCHÁLKOVÁ Z.

Klinika nukleární medicíny FN Ostrava
e-mail: jan.pekarek@fno.cz

Na pracovišti nukleární medicíny v Ostravě jsou vyčleněny dva dny v týdnu pro aplikaci terapeutických dávek radiojodu. Radiojod (^{131}I) je pacientům podáván v lékové formě kapslí a pro přesně stanovené dávky ve formě roztoku.

Farmaka jsou připravována a posléze aplikována ve vyčleněné místnosti, vybavené stíněným laminárním boxem za dodržování podmínek radiační ochrany. Kapsle jsou k aplikaci připravovány ponechány v kontejnerech s označením jménem daného pacienta, jemuž je patřičná dávka určena. K otevření ochranného transportního kontejneru s obsahem 1 cps. dochází až za přítomnosti pacienta, těsně před perorální aplikací za asistence sestry lůžkového odd. kliniky, která do aplikační místnosti pacienta přivádí.

Roztok jodidu (^{131}I) sodného je dodáván v uzavřené lékovce (6,11 GBq) chráněné Pb kontejnerem. Pro vypočtené a požadované dávky jednotlivým pacientům je vypracován přesný pracovní postup, finálně dokumentovaný v uchovávaných dokladech.

V určený terapeutický aplikační den jsou nastaveny a standardizovány měřicí přístroje a pracovní box je aktuálně vybaven pomocným materiálem (čerstvou purifikovanou vodou a roztokem radiojodu v kontejneru). Po obdržení rozpisu požadavků pro jednotlivé pacienty se pracovník radiofarmak dostaví do místnosti k boxu, kde připravuje do označených stíněných kelímků určené dávky k aplikaci jednotlivým pacientům. Poté dává signál k možnosti realizace podání a opouští místnost.

Protože je na ostravském pracovišti ročně zpracováváno poměrně vysoké množství aktivity ^{131}I (cca 500 GBq), rozhodli jsem se podchytit a vyhodnotit míru expozic, kterými jsou vystaveni odborní pracovníci radiofarmak při této činnosti.

Cílem našeho měření byl specifický proces přípravy terapeutických dávek jodu v boxu. Po dobu 18 dnů jsme v jednotlivých dnech sledovali následující parametry: počet aplikačních dávek, celkovou zpracovávanou a aplikovanou aktivitu, celkovou dobu přípravy a expozici v μSv .

Výsledky našeho měření byly po vyhodnocení vyčleněných OSL a prstových dozimetřů přepočteny na celkový roční počet terapeutických dnů na našem pracovišti a porovnány s limitovanými maximálními ročními hodnotami dávkových příkonů.

Prokázali jsme tak, že při přípravě terapeutických dávek radiojodu ^{131}I zdaleka nedochází u pracovníků radiofarmak k překročení stanovených dávkových limitů.

ZNAČENÉ KREVŇÍ ELEMENTY A INDIVIDUÁLNÍ PŘÍPRAVY RADIOFARMAK

MOŽNOSTI ZJEDNODUŠENÍ

A STANDARDIZACE POSTUPŮ ZNAČENÍ KREVŇÍCH ELEMENTŮ

VRÁNA V., BELUJSKÁ L., DAVIDOVÁ Z.

Ústav nukleární medicíny 1. LF UK a VFN, Praha
e-mail: vaclav.vrana@lf1.cuni.cz

Postup značení krevních elementů by měl být jednoduchý, dobře reprodukovatelný, při použití standardních, cenově přiměřených kitů a zdravotnických prostředků. Nejdéle a nejčastěji se používá v České republice ke zna-

čení leukocytů souprava LEUCO-SCINT. Je v České republice registrovaná a cenově přijatelná. Manipulace s tradičně používanými šroubovacími zkumavkami, však není příliš pohodlná a představuje jisté riziko kontaminace radiofarmaka, případně okolí. Náhradu vstupní, doporučené sedimentace erytrocytů ve zkumavkách, přímo v nakloněných odběrových stříkačkách, přijala, pokud vím, většina pracovišť. Ať už na základě vlastní intuice a běžně známého principu urychlení sedimentace v nakloněné poloze nebo ze známého řešení dále uvedeného komerčního kitu. Použití saviček k odstraňování supernatantu není rovněž zcela optimální. Souprava zdravotnických prostředků pro značení leukocytů LEUKOKIT představuje značně sofistikovaný uzavřený systém s dobrou návazností jednotlivých kroků, bez šroubování a s výše zmíněnou sedimentací přímo v odběrové stříkačce. Cena uvedené soupravy je však srovnatelná s cenou vlastního radiofarmaka ke značení a představuje tak pravděpodobně hlavní překážku pro její běžné použití. Námi navrhované řešení představuje opuštění navykklého systému zkumavek, který je nahrazen běžnými penicilínkami používanými k eluci techneciového generátoru. Bylo opakovaně ověřeno, že snáší se bez škody doporučené zrychlení v centrifuze. Celý proces separace a značení leukocytů se provádí v uzavřeném systému jedné penicilínky umístěné v nakloněné poloze ve stínění průhledového kontejneru s vlastním, neoslňujícím osvětlením pracovního prostoru.

V nejnižším bodě skleničky jsou sedimentovány leukocyty a v protějším rohu lze bezpečně odsávat plazmu. Toutéž jehlou se pak přidá značený roztok HMPAO. Následně rozmíchávání leukocytů a jeho kontrola je snazší než v případě zkumavek. To se týká i finálního rozmíchání před odběrem značených leukocytů k aplikaci. Popsaný způsob práce lze v alternativním provedení používat i pro ostatní varianty značení krevních elementů, včetně kmenových buněk, přípravy alterovaných erytrocytů, případně též erytrocytů značených ^{51}Cr .

LEUKOCYTY ZNAČENÉ $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HM-PAO U PŘEDČASNĚ NAROZENÝCH DĚTÍ

DRYMLOVÁ J., KORANDA P.

Klinika nukleární medicíny FN a LF Olomouc
e-mail: jarmila.drymlova@fnol.cz

Tématem přednášky jsou dva případy úspěšné detekce místa zánětu pomocí leukocytů značených $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HM-PAO u předčasně narozených dětí. Nekrotická enterokolitida byla detekovaná u dítěte s vahou 1,6 kg. Scintigrafie potvrzuje neonatální osteomyelitidu v distální části nohy jiného pacient s vahou 2,2 kg. Tyto dva případy dokazují, že je možná úspěšná scintigrafie značenými leukocyty i s menším objemem krve ke značení, než je doporučovaný minimální objem v návodu pro pediatrické pacienty.

OSMNÁCTILETÉ PRAKTICKÉ ZKUŠENOSTI S POUŽITÍM PŘÍPRAVKU LEUCO-SCINT KIT

TICHÝ I.¹, HÁLOVÁ J.¹, GRECMAN V.1, HARISOVÁ I.¹, TRTKOVÁ J.¹, DOUBRAVSKÁ M.²

¹ONM Uherskohradištská nemocnice a.s.

²G and Ge ME s.r.o., Praha

e-mail: igor.tichy@seznam.cz

Detekce zánětlivých ložisek autologními leukocyty značenými *in vitro* pomocí preparátu LEUCO-SCINT kit (výrobce MEDI-RADIOPHARMA, Érd Maďarsko) je rutinně prováděna na ONM Uherskohradištské nemocnice a.s. od roku 1994. Během tohoto období bylo provedeno přibližně 3400 vyšetření touto metodou. Při separaci leukocytů a následném značení pomocí $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -exametazimu (HM-PAO) využíváme několik odlišností od postupu uvedeného výrobcem v příbalové informaci. Statisticky byla vyhodnocena vyšetření z roku 2011. Na našem pracovišti bylo v tomto období provedeno 266 vyšetření pomocí přípravku LEUCO-SCINT kit. Soubor tvořilo 51 % žen a 49 % mužů, průměrný věk byl 60,2 let. Vyhodnoceny nejčastější diagnózy, množství odebrané krve a z ní získané plazmy. Průměrná radiochemická čistota byla 93,44 % a účinnost značení 73,43 %.

Výhodou vyšetření pomocí přípravku LEUCO-SCINT kit je relativně nízká cena preparátu, příslušenství k separaci leukocytů je součástí balení kitu, nepřítomnost alergických reakcí (HAMA protilátky). Nevýhodou je nutnost odběru většího množství krve, časově náročná příprava, nutnost vybavení laboratoře (laminární box pro značení biologického materiálu, centrifuga). Počet vyšetření na našem pracovišti má stoupající tendenci. V letošním roce (leden-květen) bylo provedeno již 118 vyšetření pomocí značených leukocytů.

MOŽNOSTI A LIMITACE INDIVIDUÁLNÍ PŘÍPRAVY RADIOFARMAK

KOMÁREK P.

IPVZ, IKEM, Praha

e-mail: komarek@ipvz.cz

Množství individuálně připravovaných radiofarmak v současné době vysoce převažuje nad průmyslově vyráběnými radiofarmaky a individuální příprava je tak posledním krokem před jejich použitím v nukleární medicíně. To hodlají zohlednit i navrhované změny v lékové legislativě. Možnosti a limitace přípravy radiofarmak vymezuje léková legislativa, stav vědeckého poznání v oboru radiofarmacie, vzdělání pracovníků v oboru, přístrojová vybavenost pracovišť a ekonomická situace. Individuální příprava je vázána legislativou EU harmonizovanou v České republice. Patří sem i Evropský lékopis (PhEur), do kterého je navržen nový článek „5.19. Compounding of radiopharmaceuticals“, který by umožnil přípravu i z neregistrovaných komponent. Dosud používaná příprava z registrovaných komponent má výhodu, že všechny složky jsou schválené, odzkoušené a vyhovující. Nevýhodou může být důsledné dodržování registrovaných údajů při přípravě a kontrole. Příprava i z neregistrovaných komponent se jeví výhodnou

pro přípravu radiofarmak, pro něž neexistují kity a generátory, nebo nejsou registrované. Naopak nevýhodou by byla nutnost zajistit veškeré certifikáty surovin a materiálů k přípravě, provádět validaci postupů příprav a analytické i biologické kontroly. Mohly by se však použít specifikace a postupy nově uvedené v lékopisu a pro PET radiofarmaka automatické syntézy např. v kazetách a použití komerčních kitů. Počítat se musí i se zařízením pro čištění a separaci produktů. Výběr pracovišť pro takto náročnou přípravu bude omezený (PET centra, centralizované radiofarmacie, univerzitní nemocnice, centra a zařízení). Výhody přípravy současného sortimentu radiofarmak jsou v jejich pevně stanovené úhradě (avšak jen v případě jejich registrace), dostupného vybavení pracoviště a jednoduchými, časově nenáročnými postupy přípravy a kontroly. Budoucnost tzv. přípravy radiofarmak v malém měřítku (Small scale preparation) bude zatížena ekonomickou náročností potřebného vybavení pro časově limitovanou výrobu, přípravu a kontrolu radiofarmak s velmi krátkým poločasem přeměny a dobou použitelnosti, a omezena na lokalizaci v blízkosti místa použití. Cílem navrhovaných změn je urychlit zavádění a používání nových radiofarmak.

INDIVIDUÁLNĚ PŘÍPRAVOVANÁ RADIOFARMAKA – ROKY 2008 AŽ 2011 V ČÍSLECH

PAVLÍKOVÁ J.

Státní ústav pro kontrolu léčiv, odd. stanovení výše a podmínek úhrady léčivých přípravků
e-mail: jitka.pavlikova@sukl.cz

Státní ústav pro kontrolu léčiv (dále jen Ústav) v souladu s § 15, odst. 5) zákona č. 48/1997 Sb. o veřejném zdravotním pojištění v platném znění vydává opatření obecné povahy, kterým stanovuje výši a podmínky úhrady individuálně připravovaných radiofarmak (dále IPRF). Dále se Ústav řídí platným cenovým předpisem, vydávaným Ministerstvem zdravotnictví ČR. Mimo jiné je také povinností Ústavu provádět kontrolu a ověření správnosti nastavených parametrů, dodržovat zásady uvedené v platné metodice a sledovat optimální nastavení výše a podmínek úhrady. K tomuto sledování zpracovává a vyhodnocuje údaje o dodávkách a spotřebě hromadně vyráběných radiofarmak, které přejímá z pravidelných hlášení jednotlivých dodavatelů radiofarmak Ústavu. Získané údaje jsou porovnávány se spotřebou IPRF, uhrazenou z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Z dlouhodobého pohledu lze sledovat změny, které jsou dalším ukazatelem pro hodnocení. Ukazují směr, kterým se používání IPRF v letech 2008 až 2012 posouvá. Za uvedené období bylo zrušeno osm kódů v podskupině 13 Seznamu IPLP. Byly zavedeny tři nové kódy, z toho dva pro PET diagnostiku. Celkově se potvrzuje předpokládané významné zvýšení PET diagnostiky a pozvolné snižování spotřeby „klasických“ radiofarmak.

PET RADIOFARMAKA I

MODERNÍ TREND V RADIOFARMAKÁCH ZNAČENÝCH ^{18}F

KOCUROVÁ V.¹, MOŠA M.²

¹Ústav jaderné fyziky AVČR, v.v.i., Husinec-Řež

²Ústav nukleární medicíny I. LF UK, Praha

e-mail: kocurova@ujf.cas.cz

Radiofarmaceutické léčivé přípravky značené ^{18}F (β^+ , poločas 109,7 min) pro PET zobrazení tvoří důležitou skupinu radiofarmak v nukleární medicíně. Kromě obvyklé aplikace univerzálního radiofarmaka (^{18}F)-FDG dochází v současné době k významnému nárůstu použití další řady specifitějších sloučenin značených ^{18}F pro diagnostické účely stágingu nádorových onemocnění, zaměření radioterapie, kontroly chemoterapie, genové terapie, diagnostiku neurologických onemocnění atd.

Radiofarmaka značená ^{18}F lze systematicky rozdělit do skupin na radiofarmaceutické léčivé přípravky určené pro diagnostiku:

- kostních metastáz – (^{18}F)NaF,
- proliferace – (^{18}F)FLT,
- hypoxie – (^{18}F)FMISO, (^{18}F)FETNIM,
- genové terapie – (^{18}F)FHBG,
- nádorů prsu, prostaty – (^{18}F)FLT, (^{18}F)F-Ch, (^{18}F)FES,
- neurologických onemocnění, Parkinsonovy choroby, idiopatický parkinsonický syndrom (IPS) – (^{18}F)FESP, (^{18}F)F-DOPA, (^{18}F)Fallypride,
- epilepsie – (^{18}F)Flumazenil,
- deprese – (^{18}F)Mefway.

(^{18}F)NaF – (^{18}F)fluorid sodný

Diagnostika: metastázy v kostní dřeni, malé osteolytické léze.

(^{18}F)FLT – (^{18}F)-fluoro-3'-deoxy-3'-L-fluorothymidin

Diagnostika: plicní nádory, primární rakovina prsu, prostaty.

(^{18}F)FET – O-(2-(^{18}F)fluoroethyl)-L-tyrosin

Diagnostika: mozkové nádory, plánování terapie gliomů, odlišení nekrózy od nádorové recidivy.

Hypoxie zejména u nádorů mozku, hlavy a krku, ischemie srdečního svalu, mozkové mrtvice.

(^{18}F)FETNIM – (^{18}F)Fluoroerythronitroimidazol

Diagnostika: hypoxie nádorů.

(^{18}F)Flumazenil

Diagnostika: epilepsie atd.

(^{18}F)F-DOPA – (^{18}F)fluorodopamin

Diagnostika: neurologická a neurodegenerativní onemocnění.

(^{18}F)F-Ch – (^{18}F)F-Cholin

Diagnostika: rakovina prostaty a metastatické procesy.

(^{18}F)FES – (^{18}F)Fluoroestradiol

Diagnostika: primární rakovina prsu.

(^{18}F)FHBG – 9-(4-(^{18}F)fluoro-3-(hydroxymethyl)butyl)guanin

Diagnostika: kontrola genové terapie.

(^{18}F)Fallypride – (S)-N-((1-Allyl-2-pyrrolidinyl)methyl)-5-(3-(^{18}F)fluoropropyl)-2,3dimethoxybenzamid

Diagnostika: parkinsonská onemocnění, Alzheimerova choroba, Huntingtonova choroba, schizofrenie.

(¹⁸F)FESP – (¹⁸F)fluoroethylspiperon

Diagnostika: kvantifikace neurologických onemocnění na základě dopaminergní aktivity, schizofrenie, Parkinsonova choroba.

(¹⁸F)Mefway – N-{2-(4-(2-Methoxyfenyl)piperazinyl)-ethyl}-N-(2-pyridyl)-N-(4(¹⁸F)fluoromethyl cyclohexan) carboxamid

Diagnostika: deprese a další neurologická onemocnění.

V současné době je více než 90 % PET vyšetření v Evropě prováděno pomocí (¹⁸F)-FDG, ovšem vzhledem ke zvyšujícím se nárokům na specifitu diagnostiky dochází k významnému nárůstu využití dalších radiofarmak značených ¹⁸F. Jedná se zejména o analogy aminokyselin a tracers receptorů. Tento progresivní přístup umožňuje lékařům efektivnější diagnostiku, následnou účinnější léčbu zhoubných onemocnění a maximální přínos pro pacienty ve smyslu zlepšení kvality jejich života.

POTENCIÁLNĚ RÁDIOFARMAKÁ NA BÁZE ⁶⁴CU

BENKOVSKÝ I., STANÍK R., GALBA J., SVĚTLÍK J.
Katedra farmaceutické analýzy a nukleární farmacie, Farmaceutická fakulta, Univerzita Komenského, Bratislava
e-mail: benkovsky@fpharm.uniba.sk

Ciel: Autori KULKARNI et al. 2005. sa zaoberali využitím komplexu medi s L-histidínom v terapii pri liečení Mankesovej choroby. Predmetom našej práce bolo sledovanie tvorby komplexov medi s L-histidínom a verifikovať možnosť použitia týchto komplexov na diagnostiku porúch metabolizmu medi v organizme. Naša pozornosť sa upriamila hlavne na otázky, či vzniká iba jeden komplex alebo viac komplexov. Ak vzniká viac komplexov, za akých reakčných podmienok. Ďalšou otázkou bolo, či je možné pripraviť iba jeden komplex a aká je jeho stabilita v prípade ak sa zmení pH na fyziologické (pH 5–7).

Metóda: V práci boli použité nasledovné analytické metódy: UV-VIS spektrometria, Fluorescenčná spektrometria, metóda HPLC-TOF a potenciometrické titrácie.

Výsledky: Na základe nameraných UV-VIS a fluorescenčných spektier ako aj titračných kriviek a MS spektier, môžeme konštatovať, že dochádza k tvorbe relatívne stabilných komplexov. Stabilita komplexov vo všetkých prípadoch je závislá od pomeru kov/ligand, od počiatočného pH reakčného prostredia ako aj od zmeny pH prostredia.

Najpravdepodobnejším štruktúrnym typom sledovaných komplexov L-histidínu s CuCl₂ v zásaditom prostredí je typ ML₂. V neutrálnom, resp. v slabo kyslom prostredí (pH 4–7) dochádza k vzniku aj komplexu typu ML. Komplexy L-histidínu s CuCl₂ môžu navzájom prechádzať z jedného štruktúrneho typu na druhý.

Záver: Pri všetkých pomeroch kov/ligand vzniká pravdepodobne viac typov komplexov. Jednotlivé pripravené komplexy sú netoxické, dostatočne stabilné. V zásaditom pH okolo pH 8 v prevažnej miere vzniká stabilný komplex typu ML₂, ktorý je stabilný aj pri zme-

ne pH. V blízkej budúcnosti sa zameriame na štúdium tohto komplexu a jeho použiteľnosť ako rádiofarmaka v nukleárnej medicíne pri štúdiu metabolických porúch medi. Vhodnosť tohto komplexu ukážu ďalšie experimenty, najmä však štúdium metabolizmu pomocou mikroPET.

Literatúra

1. Kulkarni, P. et al. The saga of copper(II)-L-histidine. Coordination Chemistry Reviews 2005, 249: 895–909.

ZPŮSOBY ŘEŠENÍ PROBLÉMU ÚPRAVY pH A NÁSLEDNĚ APLIKACE ¹⁸F-DOPA

VRÁNA V., BELUJSKÁ L., DAVIDOVÁ Z.
Ústav nukleární medicíny 1. LF UK a VFN v Praze
e-mail: vaclav.vrana@lf1.cuni.cz

Rozplňování a aplikace ¹⁸FDG představuje řetězec problémů spojených především s vyššími objemovými aktivitami. Odběr malých objemů, jejich měření a kvantitativní aplikace (uplatnění objemu kónusů stříkaček, vzduchových bublin). Uvedené obtíže odběru a aplikace ¹⁸FDG řešíme u nás s použitím dávkovacího zařízení zajišťujícího odběr do stříkačky s fixovanou jehlou, opřenu o dno nakloněné penicilínky, s přímým měřením odebrané aktivity a využití bublin do 0,2 ml pro kvantitativní aplikaci. Posuv pístu stříkačky je zajišťován motorem řízeným počítačem. Systémově navazující odběr a aplikace ¹⁸FDG nevyžadují otáčení zařízení ani použití čerpadel s hadičkami. V případě ¹⁸F-DOPA komplikuje situaci, oproti ¹⁸FDG, ještě nezbytná úprava pH bezprostředně před aplikací pacientovi. Objemové aktivity ¹⁸F-DOPA jsou vzhledem k ¹⁸FDG nejméně desetkrát nižší, což vyžaduje zpravidla použití 5 ml stříkaček. Před úpravou pH je nutné znát objem odebrané ¹⁸F-DOPA. Roztok hydrogenuhličitanu sodného se pak přidává v poměru 0,1 ml na 1 ml ¹⁸F-DOPA. To vyžaduje použití tuberkulínky (případně i zohlednění podílu zbytkového objemu v ní). Další, závažnější problém představuje vývoj oxidu uhličitého, reakcí základního roztoku ¹⁸F-DOPA ve zředěné kyselině octové s roztokem hydrogenuhličitanu. Nasycení vodného roztoku CO₂ je nutné spojené s přetlakem, který může způsobit kontaminaci okolí při následných manipulacích. Navrhli jsme a vyzkoušeli přidávání roztoku hydrogenuhličitanu přímo do stíněné stříkačky (Pb sklo), ve které je možné ověřit objem odebrané aktivity ¹⁸F-DOPA, nezbytný pro určení objemu hydrogenuhličitanu pro úpravu pH. Zároveň může CO₂ bezpečně unikat do volného prostoru ve stříkačce nad roztokem. Odstranění části CO₂ rozpuštěného v roztoku se provádí užitím podtlaku, vyvolaného zpětným pohybem pístu 20 ml stříkačky připojené hadičkou. Aplikace se pak provádí jako u ¹⁸FDG, standardně používaným poloautomatickým zařízením.

PET RADIOFARMAKA II A OXIDRONÁT

VÝZNAM ^{68}Ga PŘI PET ZOBRAZENÍ NEUROENDOKRINNÍCH PROCESŮ, RADIONUKLIDOVÝ GENERÁTOR $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$

MELICHAR F., KROPÁČEK M., PROCHÁZKA L.
MIRZAJEVOVÁ M.
RadioMedic s.r.o.
ÚJF AV ČR v.v.i.
3. LF UK a FNKV, Praha
e-mail: melichar@radiomedic.cz

Diagnostika neuroendokrinních nádorů (NET) v nukleární medicíně je založena na zobrazování analogů somatostatinových receptorů. NET představují heterogenní skupinu nádorů společnou mají typickou histologickou skladbu a endokrinní metabolismus. V České republice je ročně minimálně 200 nových případů NET. Na svých buněčných membránách mají velké množství receptorů pro vazbu peptidových hormonů, což je činí ideálním cílem pro metody nukleární medicíny, a to jak pro diagnostiku, tak pro terapii. Na rozdíl od monoklonálních protilátek mají peptidy výrazně příznivější farmakokinetiku. Jejich vylučování je rychlé, rychle pronikají do tkání a mají velmi nízkou antigenicitu – vyvolávat odpověď imunitního systému. Současné přípravky SPECT pro zobrazení somatostatinových receptorů lze uvést v následujícím přehledu:

- Pentetreotid značený radioizotopem indium-111 (přípravek OctreoScan In-111 kit, Mallinckrodt Medical, Nizozemí);
- Depreotid (přípravek NeoSpect, CIS bio international, Francie);
- Tektrotyd (Polatom, Polsko) značené techneciem-99m;
- Současné přípravky PET pro zobrazení somatostatinových receptorů:
 - (^{68}Ga)-DOTA-TOC, INJ není registrován v EU,
 - (^{68}Ga)-DOTA-TATE, INJ není registrován v EU.

Peptidy značené ^{68}Ga prostřednictvím DOTA se na receptory vážou rychle a také se rychle odstraňují z krve. Obě tyto vlastnosti jsou velmi výhodné pro kvalitu zobrazení vzhledem ke krátkému poločasu přeměny ^{68}Ga . Pro zobrazování somatostatinových receptorů byly vyvinuty tři formy, DOTATOC, DOTANOC a DOTATATE. Jednotlivé formy se liší svou afinitou k jednotlivým podtypům somatostatinových receptorů (1, 2A, 2B, 3, 4, 5). Všechny se dobře vážou na receptory 2 a 5, pouze DOTANOC se váže také na receptory 3, nezdá se však, že by to ovlivnilo jejich klinické použití (Ambrosini 2010). V současné době je nejužívanějším receptorovým radiofarmakem v PET diagnostice ^{68}Ga DOTATOC. V preklinických zkouškách je však již i fluorovaný analog (^{18}F)FTOCA).

^{11}C -METHIONIN INJ. – VÝVOJ NOVÉHO DIAGNOSTICKÉHO PŘÍPRAVKU PRO PET

KADEŘÁVEK J., NOVOTNÁ A., ADAM J., ANTOŠ M.
ÚJV Řež a.s.
Masarykův onkologický ústav, Brno
e-mail: kdr@ujv.cz

Cíl: ^{11}C -methionin je potenciálně zajímavé radiofarmakum, využitelné jako marker proliferace, proteosyntézy a hypoxie. Využívá se k detekci nádorů mozku (snadno překonává hematoencefalickou bariéru), plic, prsu a některých lymfomů. ÚJV Řež a.s. ve spolupráci s MOÚ Brno zavádí přípravek ^{11}C -Methionin inj. do rutinní výroby, v současné době probíhá klinická studie. Po provedení klinické studie bude přípravek registrován v České republice.

Metoda: Jako zdroj příslušného radionuklidu (^{11}C , β^+ , 20,1 min) je využíván plynový terč cyklotronu IBA 18/9, plněný směsí N_2 a O_2 . V terči probíhá reakce $^{14}\text{N}(p, \alpha)^{11}\text{C}$, díky přítomnosti O_2 je vzniklý ^{11}C ve formě (^{11}C) CO_2 . Následně je (^{11}C) CO_2 v modulu pro syntézu převeden na (^{11}C) CH_4 , jodován na (^{11}C) CH_3I a inkorporován do vhodného prekurzoru (homocystein-thiolakton) za vzniku (2S)-2-amino-(4-(^{11}C)methylsulfanyl)butanové kyseliny (^{11}C -methioninu). Ten je pomocí semipreparativní HPLC kolony oddělen od zbytku reakční směsi a po úpravě objemové aktivity sterilizován filtrací a expedován ve formě vhodné k intravenózní aplikaci.

Nedílnou součástí výrobního procesu je kontrola kvality přípravku, která probíhá bezprostředně po ukončení syntézy a odpovídá plně požadavkům Českého lékopisu v aktuálním znění. Vzhledem k tomu, že přípravek nesmí být aplikován před splněním požadavků na kvalitu, je nezbytné minimalizovat časové nároky na analýzy s ohledem na poločas použitého radionuklidu (cca 20 min).

Výsledek: V průběhu zavádění rutinní výroby bylo vyrobeno 35 šarží přípravku, všechny splňovaly požadavky dané Českým lékopisem. Optimalizací výrobního procesu i analytických postupů bylo dosaženo maximální časové úspory (30 min syntéza, 20 min analýza přípravku), typická velikost vyrobené šarže přípravku je 8 GBq k EOS (4 GBq v době uvolnění šarže k aplikaci), což je dostačující pro vyšetření 1–2 pacientů.

Závěr: Na pracovišti PET Centra Brno byla vyvinuta metoda výroby a analýzy v České republice unikátního PET diagnostického preparátu ^{11}C -Methionin inj. Vzhledem k poločasu přípravku není možné tento přípravek distribuovat k ostatním PET kamerám v ČR, je pouze možné přenést technologii výroby a analýzy přípravku na ostatní PET Centra v ČR, disponující cyklotronem.

PRVNÍ ZKUŠENOSTI S PŘÍPRAVOU KLINICKÝCH PET RADIOFARMAK NA JINÉ BÁZI NEŽ FDG

MOŠA M., VRÁNA V., KUBINYI J., PTÁČNÍK V.,
CHROUSTOVÁ D.
ÚNM VFN, Praha
e-mail: mosa@imuna.cz

V České republice jsou v současné době k dispozici pro klinické PET vyšetření pouze tři registrovaná radiofarmaka: ^{18}F FDG, ^{18}NaF a ^{18}FLT – jsou používána na pracovištích nukleární medicíny, která mají k dispozici pozitronovou emisní tomografii (PET).

Ve vyšetřování nádorů prostaty jsou v zahraničí kromě fluorodeoxyglukosy (jen výjimečně ji karcinom prostaty využívá) klinicky zkoušena či již používána i další radiofarmaka, jako jsou např. ^{11}C - nebo ^{18}F -cholin a acetát, ^{11}C -methionin, značený flurodihydrotestosteron ($^{18}\text{FDHT}$), apod. Od roku 2011 se také na našem pracovišti ve Všeobecné fakultní nemocnici v Praze používá k diagnostice především u relapsu karcinomu prostaty pozitronickým fluorem značený cholin dovážený v rámci specifického léčebného programu.

Naše výsledky odpovídají datům i z ostatních pracovišť nukleární medicíny. U intraprostatického tumoru je totiž v literatuře srovnávána PET/CT, MRI a MRIS (spektroskopie): senzitivita dosahuje 55 % – vs. 54 % – vs. 81 %, specificita 86 % – vs. 75 % – vs. 67 % a přesnost (accuracy) 67 % – vs. 61 % – vs. 76 %. V současné době je v iniciálním stagingu preferována MRIS, která zhodnotí velmi významně měkkotkáňovou invazi tumoru (např. do semenných váčků), což je důležitá informace pro stanovení terapeutické strategie. Na druhou stranu, výhodou PET a PET/CT je oproti MRI/MRIS celotělové snímání (tzn. vyloučení generalizace onemocnění).

Užití PET/CT se značeným cholinem je doporučováno k vyloučení lokální recidivy, kde PSA je vyšší než 4 ng/ml; zde se v literatuře udává úspěšnost až v 80 % (obdobný výsledek je při užití značeného acetátu – obě radiofarmaka jsou totiž závislá na lipidovém metabolismu). Problémem ovšem je fyziologicky zvýšený uptake značeného cholinu u zánětů (např. při prostatitidě) a v močovém měchýři, do kterého se vylučuje. Dále je vysoká utilizace cholinu v prostatě i při její hyperplazii. Dosud také není objasněn vliv antihormonální léčby na cholinový uptake, neboť antihormonální léčba snižuje PSA hladinu. PET/CT s užitím cholinu může tedy identifikovat lokální relaps či vzdálené metastázy, a to pravděpodobně ještě dříve, než dojde ke zvýšení PSA. Nicméně podstatná většina studií, včetně našich zkušeností prokázala, že senzitivita vyšetření pro relaps onemocnění je nejvyšší při použití značeného cholinu. Do budoucna se očekává nahrazení fluorocholinu v diagnostice tumorů prostaty a močových cest do moči se nevyklučující ^{18}F FACBC (fluorocyklobutanová kyselina), u které právě probíhají klinické studie.

Neuroendokrinní tumory (NET) představují heterogenní skupinu poměrně vzácných nádorů, které se liší od běžných epitelových nádorů histogenetickým původem, mikroskopickým obrazem i biologickým chováním. Charakteristickou vlastností NET je endokrinní diferenciací nádorových buněk spojená se schopností produk-

vat, hromadit a uvolňovat biologicky aktivní látky hormonální povahy.

Histopatogeneticky mají NET blízký vztah k rozptýleným endokrinním buňkám difúzního neuroendokrinního systému (APUD) a k buňkám Langerhansových ostrůvků pankreatu, nebo podle dnešních představ spíše k prekursorům těchto buněk. Závažnost příznaků neuroendokrinních tumorů se může pohybovat od velmi nenápadných až po těžké, život ohrožující projevy, jakými jsou karcinoidová krize, metabolický rozvrat a dehydratace při VIPomu, či těžká až protražovaná hypoglykémie u inzulinomu, hypertenzní krize u feochromocytomu a další.

U NET, které jsou většinou dobře diferencované a mají nižší metabolický obrat, je senzitivita vyšetření s ^{18}F FDG nižší a procento falešně negativních výsledků je tedy vyšší. Je známo, že experimentální PET s ^{11}C -5-HTP (u karcinoidů je nevhodnější 5-hydroxytryptofan značený izotopem uhlíku), dosahuje výborných diagnostických výsledků. PET se značeným 5-HTP však není běžně dostupný. PET s 68-galiem je další perspektivní vyšetření v diagnostice NET. Dnes se však mezi rutinní diagnostikou na našem pracovišti řadí i vyšetření pomocí ^{18}F -DOPA, které máme k dispozici od rakouského výrobce radiofarmak od loňského roku.

Naše první zkušenosti jednoznačně prokázaly, že použití radioaktivního dihydroxyphenylalaninu je na místě především u dětských pacientů, kde průkaz fokálního původu zvýšené produkce inzulinu (hyperinzulinismus), může znamenat radikální změnu v zamýšlené kurativní terapii. Význam tohoto radiofarmaka u diagnostiky karcinoidů eliminuje především aktivitu ve střevech, což je v případech lokalizace v dutině břišní, velmi interferující faktor.

Příprava ^{18}F -DOPA radiofarmaka pro klinické aplikace se poněkud komplikuje z důvodu úpravy pH. Při transportu z místa výroby se totiž pH pohybuje v nižších hodnotách, než je pak hodnota potřebná při samotné aplikaci. Na našem pracovišti byl odzkoušen alternativní způsob této úpravy s výbornými výsledky.

ZÁVĚREČNÉ POZNATKY PRO ANALÝZU

$^{99\text{m}}\text{Tc}$ -OXIDRONÁTU

ZAHRÁDKA F.^{1,2}, RAUS K.³, KOPECKÁ K.², STAŠOVÁ, J.²,
MATĚJŮ, M.⁴

¹KC SOLID, spol. s r.o., Rokycany

²ONM Oblastní nemocnice Příbram

³Centrum nukleární medicíny, Praha

⁴KNM FN Královské Vinohrady, Praha

e-mail: fanda@kcsolid.cz

Sdělení přímo navazuje a rozšiřuje příspěvek z Pracovních dnů radiofarmaceutické sekce ČSNM v Rožnově p.R., červen 2011.

Vzhledem k tomu, že analýza připraveného radiofarmaka ($^{99\text{m}}\text{Tc}$ -oxidronát) chromatografií na tenké vrstvě či papíru ve vodné mobilní fázi je prováděna stále na základě víceméně empirických poznatků, je v našem příspěvku diskutováno konkrétní provedení analýzy v rutinních podmínkách pracovišť nukleární medicíny České republiky.

Výchozím bodem zůstává doporučená metoda pro analýzu radiofarmaka, dle lékopisu, na kterou se odkazuje i návod HVLP kitu. Lékopisný článek *Technetii (^{99m}Tc) medronati solutio iniectionis* přitom neurčuje blíže hodnoty Rf jednotlivých píků a pro konkrétní případ daného radiofarmaka je tedy použitelná s obtížemi.

Na základě externích dat je konstatováno, že vhodnou hodnotou Rf pro oddělení nečistoty na startu od samotného radiofarmaka je hodnota Rf = 0,0–0,1 a tato skutečnost je demonstrována na křivkách chromatografického analyzátoru po cílené přípravě relevantní radiochemické nečistoty. Tento způsob lze tedy doporučit pro korektní a validní provádění analýz na pracovištích NM.

Jako ilustrace zjištěného tvrzení jsou ukázány analýzy diskutovaného radiofarmaka při odlišně použitých hodnotách Rf, kdy takový postup vede chybným výsledkům, aniž je jakost připraveného radiofarmaka jakkoliv dotčena.

NOVINKY V OBLASTI RADIOFARMAK

VÝZKUM NOVÝCH RADIONUKLIDŮ PRO NUKLEÁRNÍ MEDICÍNU

KOZEMPEL J.

Katedra organické a jaderné chemie PFF UK, Praha
e-mail: kozempel@centrum.cz

Novými metodami přípravy radionuklidů, nebo spíše „oprášením“ starších postupů, lze připravit radionuklidy s velmi zajímavými fyzikálními vlastnostmi, potenciálně využitelnými v nukleární medicíně. Pokud se v rozpadových schématech vyskytuje záření vhodné pro terapii i diagnostické aplikace – lze je využít jako tzv. terapeutické radionuklidy, či páry radionuklidů. V takových případech, lze jednoduše plánovat a zobrazovat postup terapie *in vivo*. Kromě přípravy cyklotronových (např. ⁶⁷Cu, ⁶⁴Cu, ⁶⁸Ga, ⁴⁴Sc, ⁴⁷Sc) a reaktorových (¹⁶¹Tb) nuklidů, zažívají renesanci i přírodní radionuklidy, i když připravovány uměle (²²³Ra).

V příspěvku bude prezentována a diskutována možnost přípravy a využití takovýchto radionuklidů v České republice, včetně stručného popisu jejich přípravy a fyzikálně-chemických charakteristik.

KONTROLA KVALITY (¹⁸F)FDG S VYUŽITÍM PULZNÍHO AMPEROMETRICKÉHO DETEKTORU (PAD)

KROPÁČEK M., ZIMOVA J., TOMEŠ M., VENTRUBA J.
ÚJF AV ČR v.v.i.
e-mail: kropacek@ujf.cas.cz

S rostoucími požadavky na kvalitu nejen radiofarmaceutických přípravků jsou současně kladeny stále vyšší nároky i na analytické techniky používané v laboratorních kontroly kvality. Cílem práce bylo ověřit vhodnost pulzního amperometrického detektoru (PAD) jako součást HPLC systému, při určení chemické čistoty jednoho

z nejrozšířenějších radiofarmak (¹⁸F)FDG a porovnat jeho výsledky s běžně používanými detektory, jakými jsou například refraktometrický detektor nebo detektor UV/VIS.

PAD detektor ANTEC Decade II byl zařazen do HPLC sestavy za účelem detekce především 2-fluor-2-deoxy-D-glukosy (FDG). Byly určeny parametry jako linearita a rozsah, přesnost, mez detekce, mez stanovení a parametr selektivita (k určení tohoto parametru bylo použito matrice registrovaného přípravku 2-(¹⁸F)-FDG). V případě UV/VIS detektoru byla pro detekci FDG nalezena oblast linearit v rozmezí 500–1000 µg/ml, v případě RI detektoru v rozmezí 5–1000 µg/ml a pro PAD detektor v rozmezí 0,25–250 µg/ml. Mez detekce byla pro UV/VIS detektor 89 µg/ml, pro RI detektor 9 µg/ml a pro PAD 0,2 µg/ml. Mez stanovení byla pro UV/VIS 270 µg/ml, pro RI 27 µg/ml a pro PAD 0,7 µg/ml.

Z porovnání výše uvedených parametrů je patrné, že PAD detektor poskytuje přibližně 40× vyšší citlivost vzhledem k RI detektoru a přibližně 400× vyšší citlivost v porovnání s detektorem UV/VIS. Vezmeme-li v úvahu, že v případě použitého registrovaného přípravku 2-(¹⁸F)-FDG je lékopisný limit pro obsah FDG 50 µg/ml, poskytuje detektor typu PAD citlivost s dostatečnou rezervou. Uplatní se nejen při rutinních analýzách, ale i při experimentech v rámci vývoje nových přípravků.

RADIOAKTIVNĚ ZNAČENÉ OLIGONUKLEOTIDOVÉ DNA/RNA ANTIKÓDUJÍCÍ SONDY PRO ZOBRAZENÍ KOMPLEMENTÁRNÍ mRNA

ŠTĚPÁN J.

Klinika nukleární medicíny LF MU a FN, Brno
e-mail: jirs@sci.muni.cz

Oligonukleotidy hrají ústřední úlohu v živých organismech. Jako velké molekuly nesou genetickou informaci (DNA a geny), která se prostřednictvím RNA přenáší do proteinů. Jako kratší řetězce mají stejně životně důležité úlohy v řadě homeostatických procesů. Biologické procesy mohou být zobrazeny za použití radioaktivně značených oligonukleotidů.

Značením se rozumí zavedení značky do sloučeniny umožňující její sledování v průběhu různých dějů a procesů. Značení může být radioaktivní pomocí radioaktivního izotopu (např. ³²P, kdy se detekuje záření) a neradioaktivní pomocí stabilního izotopu (např. ¹⁸O – detekce vibrační spektroskopii, hmotnostní spektrometrií) nebo pomocí snadno rozpoznatelné chemické skupiny (např. digoxigeninu – imunochemická detekce, biotinu – detekce na základě afinity k avidinu). Látka označená radioaktivním izotopem (značkou) se označuje jako radioaktivní indikátor. Při použití radioaktivního značení je možno ke sledování značky v organismu využít nukleární zobrazovací metody – PET (pozitronová emisní tomografie), SPECT (jednofotonová emisní počítačová tomografie).

V příspěvku je uvedena základní terminologie molekulární biologie týkající se tématu. Je popsán princip použití protismyslných (antikódujících) oligonukleotido-

vých sond a jejich praktické aplikace. Dále je stručně uvedena chemie značení oligonukleotidů a polynukleotidů techneciem-99m a jsou probrány otázky týkající se směřování a transportu (doručení) produktů značených techneciem-99m na cílová místa v organismu včetně možností zlepšení doručení využitím různých přístupů – formulace léčivého přípravku, farmakochemie, moleku-

lární derivatizace. Zmíněna je i možnost použití aptamerů – oligonukleotidových nebo peptidových molekul, které se vážou ke specifické cílové molekule.

Celý příspěvek bude dostupný na internetu: http://sci.muni.cz/~jirs/drug_development/radioactively_labeled_DNA_RNA_probes.pdf