Farmacie 3-09 14.7.2009 13:11 Str. 129
proLékaře.cz | 22.12.2024

XXXI. PRACOVNÍ DNY SEKCE RADIOFARMACIE ČESKÉ SPOLEČNOSTI NUKLEÁRNÍ MEDICÍNY ČLS JEP

HRADEC KRÁLOVÉ, 3.–5. ČERVNA 2009

Pracovní dny pořádala Sekce radiofarmacie České společnosti nukleární medicíny ČLS JEP spolu s Oddělením nukleární medicíny Fakultní nemocnice Hradec Králové. Jednání bylo zaměřeno na oblast radiofarmak pro diagnostiku a terapii z hlediska jejich výzkumu s tématy teoretických aspektů jejich formulace, vývoje, výroby, přípravy a klinického použití. Větší část odborného programu se zabývala kontrolními metodami radiofarmak a technickým vybavením pro jejich výrobu a přípravu. Diskutovaly se organizační, metodické a legislativní aspekty přípravy radiofarmak v kontextu Správné radiofarmaceutické praxe a potřeby radionuklidů pro nukleární medicínu.

Pracovních dnů se zúčastnilo více než 100 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 20 přednášek zaměřených na uvedenou problematiku a 7 odborných prezentací firem, které rovněž vystavovaly nabídku sortimentu jednotlivých radiofarmak, měřících přístrojů nebo 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.
předseda sekce radiofarmacie

ZOBRAZENI NADORU SE SOMATOSTATINOVÝMI RECEPTORY

VIŽĎA J.
ONM FN Hradec Králové
e-mail: vizda@fnhk.cz

Somatostatin je neuropeptid inhibující sekreci růstového hormonu, TSH, žaludečních, střevních a dalších hormonů. Objeven byl před více než 40 lety v hypothalamu. Somatostatinové receptory mají buňky řady nádorů, hlavně neuroendokrinních, gastro-entero-pankreatických, dále nádorů CNS, lymfomů, nádorů plic aj. Je známo pět subtypů receptorů, označovaných jako SSTR 1–5. Analogy somatostatinu, označené radionuklidy, lze využít k scintigrafickému či PET zobrazení, eventuálně i léčbě nádorů se somatostatinovými receptory. V současnosti jsou v České reublice běžně k dispozici dva značené analogy – ^{111}In-pentetreotid (OctreoScan) a ^{99m}Tc-depreotid (NeoSpect), určené pro scintigrafickou diagnostiku. OctreoScan je vysoce přínosný pro zobrazení neuroendokrinních nádorů gastrointestinálního traktu, jako jsou karcinoid a insulární tumory pankreatu (gastrinom, glucagonom apod.), dále feochromocytomu, malobuněčného ca plic, medulárního ca štítné žlázy, maligních lymfomů, neuroblastomu, meningeomu apod. Zobrazit lze jak primární nádory, tak jejich případné metastázy. Prokázání přítomnosti somatostatinových receptorů u inoperabilních nádorů opravňuje zahájení drahé léčby oktreotidem (Sandostatin). NeoSpect slouží k diferenciální diagnostice solitárních plicních uzlů, použitelný je též pro staging plicních karcinomů a včasnou diagnostiku recidiv. Pro vysoké hepatobiliární vylučování je nepoužitelný pro oblast dutiny břišní. Diagnostika s uvedenými radiofarmaky vykazuje vysokou senzitivitu i specificitu. Vyšetření se provádí jako celotělový scan ze dvou projekcí doplněný jednofotonovou emisní tomografií (SPECT), optimální je hybridní zobrazení SPECT/CT. PET/CT vyšetření s ^{18}FDG je u dobře diferencovaných neuroendokrinních nádorů GIT méně přínosné. Značené analogy somatostatinu pro PET diagnostiku jsou však vyvíjeny.

RADIOAKTIVNĚ ZNAČENÉ RECEPTOROVĚ – SPECIFICKÉ PEPTIDY CÍLENÉ PRO DIAGNOSTIKU A TERAPII NÁDORŮ

Lázníčková A.
Univerzita Karlova, Farmaceutická fakulta, Hradec Králové
e-mail: laznickova@faf.cuni.cz

Úvod. Regulační peptidy řídí v těle celou řadu fyziologických funkcí. Většina radioaktivně značených peptidů používaných v nukleární medicíně je lokalizována na receptorech buněk nebo tkání, které jsou součástí určitého patologického procesu. Vzhledem k tomu, že vazebná místa těchto peptidů jsou exprimována na různých

Farmacie 3-09 14.7.2009 13:11 Str. 130
proLékaře.cz | 22.12.2024

typech nádorů, mohou tyto receptory představovat nové cílové molekulární uskupení pro nádorovou diagnostiku nebo terapii. Avšak, i když existuje široká škála receptorů regulačních peptidů na nejrůznějších typech nádorů, jenom některé dosáhly uplatnění v klinice. Vedle somatostatinu se ukázaly jako slibné pro další možnosti nádorové diagnostiky také cholecystokinin-B, vazoaktivní intestinální peptid a bombesin. Různé nádory, jako jsou karcinoid hypofýzy a endokrinní pankreatické tumory, exprimují velké množství vysoce afinitních vazebných míst pro somatostatin. Tento endogenní tetradekapeptid inhibuje růst některých nádorů, ale jeho přímé klinické použití je omezené díky jeho rychlé enzymatické degradaci v *in vivo* podmínkách. Z toho důvodu byla připravena celá řada syntetických derivátů somatostatinu se sekvencí aminokyselin podobnou receptorově specifickému centru somatostatinu. Prvním z této řady, oktapeptid octreotid modifikovaný chelatonem DTPA pro vazbu ^{111}In, byl vyvinut pod firemním názvem Octreoscan a je již dostatečně dlouho klinicky používán pro vizualizaci somatostatin receptorově-pozitivních nádorů. Navzdory tomuto úspěchu má Octreoscan dvě nevýhody, jednou je vysoká cena a omezená dostupnost tohoto radiofarmaka, protože radionuklid ^{111}In je produkován v cyklotronu. Další nevýhodou je, že nádory exprimující receptory somatostatinu nejsou těmi nejčastějšími.

Radioaktivní značení peptidů. Jednoduchou metodou značení je oxidativní jodace, která vyžaduje struktury obsahující nesubstituovaný tyrosyl mimo receptorově-specifické centrum sekvence. Další možností je vazba Bolton-Hunterova činidla, která umožňuje jodaci peptidů navázáním tyrosylu prostřednictvím aktivovaného kruhu N-hydroxysukcinimidylu na volnou aminoskupinu. Vedle této techniky byla pro vazbu kovových radionuklidů navázána na N-terminus řada chelátorů od již zmíněné DTPA (diethylentriamino-pentaoctová kyselina) nebo DFO (desferoxamin) pro ^{67}Ga, ^{90}Y a další trojmocné radionukliody až po různé makrocykly, jako je DOTA (tetraazacyklododekan-tetraoctová kyselina), která umožňuje kromě vazby ^{90}Y nebo ^{67}Ga i vazbu radiolanthanoidů, například ^{177}Lu nebo ^{188}Ho. Pro současnou scintigrafii je důležitým radionuklidem ^{99m}Tc díky vynikajícím fyzikálním parametrům, nízké ceně a snadné dostupnosti z generátorového systému. Problémem je složitý chemismus kovu, ten je nutno před vazbou do komplexu redukovat a vznik směsi oxidačních stavů při redukci. Oxidační stupeň závisí na podmínkách redukce a konečný náboj komplexu řídí, především u nízkomolekulárních látek, také jeho distribuci v organismu. Zajímavým chelátorem technecia-99m je tetraazaudekan, který byl použit pro modifikaci derivátů somatostatinu a gastrinu v Ústavu Demokritos v Athénách. Jiná metoda značení biologicky aktivních sloučenin techneciem-99m váže hydrazinonikotinamid (HYNIC) na aminoskupinu, tento ligand však pro vazbu technecia vyžaduje koligand, například tricin nebo EDDA (etylendiamondioctovou kyselinu) případně další jednoduché chelátory, jako jsou fosfiny, izonitril nebo některé heterocykly. Díky podobnosti chemismu technecia a rhenia, jehož izotopy rhenium-186 a 188 jsou beta-zářiči, se pro terapeutické využití uvažuje o vazbě tohoto kovu do biologicky aktivních látek. V této oblasti existuje tzv. karbonylová technika, kdy v komplexu $[M(OH_2)_3(CO)_3]^+$, v němž M představuje izotop technecia nebo rhenia, může jiný chelátor nahradit vazbu M-H_2O, zatímco vazby karbonylové jsou relativně pevné. Jako struktura schopná nahradit zmíněná tři koordinační místa (vazby M-H_2O) je znám histidin. Peptidy obsahující histidin jsou proto považovány za vhodné struktury pro značení techneciem nebo rheniem přímo do sekvence. U radioaktivně značených terapeutických peptidů je velmi důležitá radiochemická čistota produktu. Například volné ^{90}Y je distribuováno do skeletu, kde následně působí poškození kostní dřeně. Z tohoto důvodu jsou při vývoji nových radioterapeutik v centru zájmu jak analytické a předseparační techniky, tak i metody studia stability značených látek obecně.

Výzkum byl uskutečněn v rámci programu EU COST B12 a je dále podporován Akcí COST BM0607.

PROBLEMATIKA KONTROLY INDIVIDUÁLNĚ PŘIPRAVOVANÝCH RADIOFARMAK

KOMÁREK P.[1,2], FOUSKOVÁ L.[2], STAŠKOVÁ J.[2]
[1]IPVZ, Praha
[2]IKEM, Praha
e-mail: komarek@ipvz.cz

Úvod. Kontrola účinnosti značení, případně radiochemické čistoty hromadně vyráběných kitů značených ^{99m}Tc se provádí po každé přípravě pro podání pacientům. V současné době je v České republice registrováno 39 kitů. Chromatografie ITLS SG, případně jiná obtížně dostupná metoda je výrobcem předepsána u 28 kitů, tj. 72 % všech registrovaných.

Cíl. Účelem práce je posoudit možnost použití některých modifikovaných postupů kontroly účinnosti značení kitů porovnáním s metodami stanovenými výrobcem nebo platným lékopisem. Důvodem je nedostupnost některých nosičů pro planární chromatografii.

Materiál a metody. Pro kontrolu byly vybrány hromadně vyráběné kity domácích i zahraničních výrobců registrované a nejčastěji používané v České republice: MDP, DMSA, DTPA, LyoMAA MAG3, Hepatate II, LeukoScan, Senti-Scint, Nano-Albumon. Kity byly hodnoceny kontrolními postupy podle ČL 2005, příbalových informací nebo jejich modifikací, metodami využívajícími planární chromatografii a membránovou filtraci. Modifikace metod spočívala při chromatografii ve výběru nosičů a použitých rozpouštědel. Z časových důvodů nelze před podáním radiofarmaka pacientům použít planární chromatografii prováděnou ve více soustavách, nebo HPLC (např. HM-PAO, případně MAG3). Validace modifikovaných postupů zahrnovala 100–400 značení každého jednotlivého kitu. Radioaktivita chromatogramů se detegovala proporcionálním detektorem a studnovým NaI(Tl) detektorem. Naměřené hodnoty účinnosti značení nebo obsahu „volného“ ^{99m}Tc byly statisticky zpracovány a jsou pro jednotlivá radiofarmaka vyjádřena graficky.

Výsledky. Sdělení poskytuje přehled výsledků porovnání modifikovaných metod v letech 2005–2006 [1, 2)]

Farmacie 3-09 14.7.2009 13:11 Str. 131
proLékaře.cz | 22.12.2024

a 2007–2009. Všechny značené kity vykazovaly účinnost značení větší než 95 %. Pokud byly výsledky nižší než stanovený limit radiochemické čistoty, kontrola byla opakována. U všech šarží jednotlivých kitů vyhovovala účinnost značení specifikacím uvedeným v ČL 2005 a v příbalových informacích. V limitech těchto specifikací byly i výsledky získané modifikovanými postupy pro rutinní požití.

Chromatografické metody: ^{99m}Tc-MDP 99,9 %, DMSA 99,7 %, DTPA 99,9 %, MAG3 97,4 %, ^{99m}Tc--sulesomab 98,7 %, ^{99m}Tc-Sn-koloid 99,5 %, ^{99m}Tc-HSA--nanokoloid 99,8 %, ^{99m}Tc-HSA-koloid 99,9 %, ^{99m}Tc--MAA 99,5 %.

Metoda membránové filtrace: ^{99m}Tc-MAA 99,7 %.

Prezentované grafické vyjádření kontrol jednotlivých příprav ukazuje rozptyl hodnot v rámci stanovených specifikací, což potvrzuje validaci metod pro rutinní použití.

Závěr. Do studie bylo zahrnuto devět radiofarmak značených ^{99m}Tc. Účinnost značení vyhovovala specifikaci ČL 2005 nebo požadavku výrobce. Na základě dlouhodobého porovnávání se statistickým vyhodnocením výsledků považují autoři jimi rutinně používané metody pro kontrolu radiochemické čistoty, resp. obsahu „volného“ ^{99m}Tc za zcela průkazné.

Literatura

1. **Komárek, P., Stašková, J., Kupcová, B. et al.:** Kontrola účinnosti značení ^{99m}Tc radiofarmak při jejich rutinní přípravě. Souhrny přednášek XXVIII. Pracovní dny sekce radiofarmacie ČSNM. Čes. a slov. Farm., 2006; 55, 139–140.
2. **Komárek, P., Komárková, I., Polívková, L.:** Control of labelling efficiency of ^{99m}Tc- radiopharmaceuticals: Retrospective validation of modified procedures. Annual Congress of the EANM Athens, Greece 2006. Abstract No. P244. In.: Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging, 2006; 33 (Suppl. 2), S311–S312.

POROVNÁNÍ KONTROLY PLICNÍCH RADIOFARMAK PULMOCIS A MACROALBUMON

KAFKA P., BRACHTLOVÁ E.
ONM FN, Hradec Králové
e-mail: kafka@fnhk.cz

Byla porovnávána účinnost značení u radiofarmak Pulmocis (CIS Francie) a Macro-Albumon (Medi-Radiofarma Maďarsko).

Kontrola přípravku Pulmocis je prováděna na principu filtrace, kdy aktivita neprochází polykarbonátovým membránovým filtrem o průměru 13–25 mm, tloušťky 10 μm s okrouhlými póry průměru 3 μm (MILLIPORE). Promytí filtru se provádí 0,9% roztokem chloridu sodného.

Kontrola Macro-Albumonu se provádí metodou tenkovrstvé chromatografie. Jako stacionární fáze jsou užity proužky ITLC-Al a jako mobilní fáze je užit aceton p.a. ^{99m}Tc-makroagregát zůstává na startu (Rf 0,0) a volný $^{99m}TcO_4^-$ se pohybuje s mobilní fází (Rf 0,9–1,0).

U obou radiofarmak byly provedeny oba způsoby kontroly radiochemické čistoty s vyhovujícími výsledky – více než 95 % značených částic.

Zároveň byla sledována velikost částic též s uspokojivými výsledky – 30–50 μm, resp. 10–90 μm.

MAPOVÁNÍ LYMFATICKÝCH UZLIN CA KOLOREKTA – BARVA ČI KOLOID?

LIBUS P., ZADRAŽIL L., KUŽELKA I., DRÁPELA P., JANOUŠKOVÁ M., BOHÁČ R.
Nemocnice Havlíčkův Brod p.o., odělení nukleární medicíny, chirurgické oddělení, gastroenterologické oddělení, oddělení patologie
e-mail: petr.libus@onhb.cz

Cíl. Zhodnotit použití barviva Patent Blau ve srovnání s koloidy značenými ^{99m}Tc při mapování lymfatických uzlin (LU) u operací kacinomu kolorekta.

Metoda. Při colonoskopii jsme aplikovali pacientům v jedné injekci jak barvivo Patent Blau, tak nanokoloidní částice velikosti 80 nm značené ^{99m}Tc o aktivitě 100 MBq a objemu 3 ml ve čtyřech místech kolem tumoru submukózně a ve dvou místech do tumoru. Místo aplikace jsme potom opláchli fyziologickým roztokem a sledovali rychle se šířící modré zbarvení v oblasti lymfatických cév mezokola a mezorekta. Měřili jsme čas a přibližnou vzdálenost modrého zabarvení od aplikovaného místa.

Při operaci jsme se snažili pomocí chirurgické gamasondy vyhledat sentinelovou uzlinu a označit ji stehem. Druhý den jsme na fixovaném preparátu vyhledali lymfatické uzliny akumulující radiofarmakum, změřili vzdálenost od tumoru a jejich aktivitu.

Výsledky. Rychlost zobrazení LU pomocí barviva byla cca 2–5 minut. Fixace barviva v LU byla také pouze několik minut. Fixace koloidních částic v LU byla stabilní 24 hodin. Detekce LU byla mnohem výtěžnější na fixovaném preparátu druhý den po operaci než během operace.

Závěr. Pro účel detekce sentinelové uzliny ca kolorekta je výhodnější používat nanokolodiní částice 80–160 nm.

Pro celkové mapování lymfatických uzlin je vhodné využívat částice menší než 80 nm případně barviva.

PŘÍPRAVA INJ. ^{99m}Tc-HMPAO ZNAČENÝCH LEUKOCYTŮ U PACIENTA S EXTRÉMNÍ LEUKOPENIÍ

KUPROVÁ M., VOJTĚCHOVÁ V.
Oblastní nemocnice Kolín, oddělení nukleární medicíny
e-mail: marie.kuprova@nemocnicekolin.cz

Ve sdělení je uvedena příprava inj. ^{99m}Tc-HMPAO značených leukocytů u pacienta s extrémní leukopenií – v době objednání vyšetření koncentrace leukocytů $2{,}17.10^9$/l, před odběrem krve na přípravu pokles kon-

Farmacie 3-09 14.7.2009 13:11 Str. 132
proLékaře.cz | 22.12.2024

centrace na $1{,}70.10^9$/l. Účinnost značení leukocytů tohoto pacienta je porovnána s účinností značení leukocytů skupiny dospělých pacientů a s údaji z příbalové informace přípravku.

Ve druhé části sdělení jsou demonstrovány snímky pacienta současně s anamnestickými a klinickými údaji.

PENTAVALENTNÍ ^{99m}Tc-DMSA – PŘÍPRAVA, KONTROLA A POUŽITÍ NA KNM FN OLOMOUC

DRYMLOVÁ J., KORANDA P.
KNM FN a LF Olomouc
e-mail: jarmila.drymlova@fnol.cz

Úvod. Sdělení se zabývá přípravou, kontrolou a použitím ^{99m}Tc(V)-DMSA na KNM FN Olomouc.

Radiofarmakum ^{99m}Tc(V)-DMSA. Vzniká alkalizací DMSA, používanou pro statickou scintigrafii ledvin, redukcí ^{99m}Tc na pětimocnou formu (^{99m}Tc(V)-DMSA).

Skutečný mechanismus akumulace v tumoru není úplně znám. Je nespecifický a pravděpodobně je za akumulaci v různých nádorech zodpovědná podobnost pentavalentní DMSA s fosfátovým iontem.

Radiofarmakum je identické s chemicky charakterizovaným vzorkem $[^{99m}TcO(DMSA)_2]^-$, pentavalentní technecium je koordinováno pomocí oxo-ligandu a čtyř thiolátových atomů síry se dvěma DMSA ligandy. Beznosičové přípravky se skládají ze směsi tří stereoizomerů. Izomery vznikají rozdílnou orientací karboxylových skupin v ligandech DMSA a lze je označit syn-endo, syn-exo a anti.

Příprava ^{99m}Tc(V)-DMSA. Za aseptických podmínek se přidá 0,17 ml sterilního 4,2% roztoku bikarbonátu sodného do lahvičky neaktivního kitu DMSA.

Po rozpuštění se přidá 500–700 MBq eluátu pertechnetátu sodného v objemu 3 ml. Inkubuje se 15 minut při pokojové teplotě. pH roztoku je okolo 8.

Kontrola ^{99m}Tc(V)-DMSA. Chromatografie na ITLC-SG ve dvou soustavách.

1. Methylethylketon: ^{99m}Tc(V)-DMSA zůstává na startu, $^{99m}TcO_4^-$ jde s čelem.

2. n-butanol : kyselina octová : destilovaná voda, poměr 60 : 40 : 60. ^{99m}Tc(III)-DMSA Rf 0–0,1; ^{99m}Tc(V)-DMSA Rf 0,4–0,5; $^{99m}TcO_4^-$ Rf 0,7–0,8.

Požadované hodnoty: ^{99m}Tc(V)DMSA ≥ 95% (volný technecistan ≤ 2 %).

Použití ^{99m}Tc(V)-DMSA. U pacientů s medulárním karcinomem štítné žlázy. Scintigrafie se provádí za 2–3 hodiny po nitrožilní aplikaci 500 MBq radiofarmaka. Senzitivita detekce pomocí tohoto radiofarmaka je udávaná okolo 80 %.

^{117m}Sn-DTPA A ^{188}Re-HEDP – NOVÁ RADIOFARMAKA PRO LÉČBU BOLESTIVÝCH KOSTNÍCH METASTÁZ

DOLEŽAL J., KOUTNÍKOVÁ M., ČERNÁ E.
Lékařská fakulta UK a FN Hradec Králové, oddělení nukleární medicíny
e-mail: dolezal@fnhk.cz

Přednáška má za cíl blíže seznámit s novějšími osteotropními kombinovanými beta + gama terapeutickými radiofarmaky, jako jsou ^{117m}Sn-DTPA a ^{188}Re-HEDP. Tato radiofarmaka dosud nejsou na trhu v České republice a jsou určena pro léčbu bolestivých kostních metastáz především u pacientů s karcinomem prsu a prostaty. Sdělení provede seznámení s fyzikálním poločasem, způsobem rozpadu, energiemi emitovaného ionizujícího (beta + gama) záření u výše popsaných radionuklidů a způsobem jejich výroby. Vysvětlí způsob vazby radiofarmak do skeletu, jejich farmakokinetiku a způsoby eliminace z organismu. Dále poskytne informace o indikacích a kontraindikacích radionuklidové léčby bolestivých kostních metastáz u pacientů s bolestivými kostními metastázami a o terapeutických hodnotách nitrožilně aplikované aktivity. Během přednášky bude také provedeno srovnání absorbovaných dávek v nádoru, zdravé kosti a v kostní dřeni, a to jak pro výše zmíněná radiofarmaka, tak i pro ostatní osteotropní preparáty, jako jsou ^{89}Sr-chlorid, ^{186}Re-HEDP, ^{153}Sm-EDTMP. Poté bude následovat přehled klinických zkušeností s léčbou pomocí ^{117m}Sn-DTPA a ^{188}Re-HEDP u pacientů s bolestivými kostními metastázami, převážně u karcinomu prsu a prostaty, z několika studií ze zahraničních pracovišť, stanovení efektivity léčby, tj. procentuální vyjádření, u kolika pacientů došlo k úplnému vymizení bolesti, významnému, resp. částečnému ústupu bolesti, popřípadě kolik pacientů nemělo žádný terapeutický efekt, a doba trvání účinku. Budou také probrány nežádoucí účinky léčby, hodnoty hematologické toxicity, a to jak pro dávkově konstantní aplikace, tak i pro léčbu s eskalovanou dávkou.

GLOMERULÁRNÍ FILTRACE VYŠETŘOVANÁ POMOCÍ DTPA ZNAČENÉ ^{99m}Tc U DĚTSKÝCH PACIENTŮ

KRAJÍČKOVÁ M., VRÁNOVÁ A., LANČOVÁ L.
Univerzita Karlova v Praze, 2. LF a FN Motol, Klinika nukleární medicíny a endokrinologie
e-mail: alavranova@seznam.cz

Ledvinná clearance je veličina sloužící k nepřímému zjištění míry glomerulární filtrace GFR (glomerular filtration rate).

Definuje se jako množství plazmy očištěné ledvinami od indikátorové látky za jednotku času. Průměrná hodnota clearance pro dospělého jedince je přibližně 120 ml/min/1,73m^2, u dětí je to v závislosti na věku:

Farmacie 3-09 14.7.2009 13:11 Str. 133
proLékaře.cz | 22.12.2024

- do 2 dnů 5–7 ml/min/1,73 m^2,
- 2 dny až 1 týden 17–20 ml/min/1,73 m^2,
- 1 týden až 2 týdny 17–45 ml/min/1,73 m^2,
- do 6 měsíců 35–91 ml/min/1,73 m^2,
- do 1 roku 63–91 ml/min/1,73 m^2,
- 1–10 let 60–132 ml/min/1,73 m^2,
- 10 až 20 let 90–138 ml/min/1,73 m^2.

Hodnoty GFR (glomerulární filtrace) se stanovují měřením clearance látek, které splňují tyto základní požadavky:

- Nevychytávají se ledvinnými tubuly.
- Volně se filtrují přes glomerulární membránu.
- Nejsou vázány na plazmatické bílkoviny, nebo pokud možno co nejméně.
- Nejsou toxické a jsou metabolicky inertními sloučeninami.
- Jde-li o radiofarmaka, musí být radiochemicky stabilní.

Z tohoto pohledu tyto požadavky splňují cheláty – ideální je DTPA (kyselina diethylentriaminopentaoctová), která tvoří komplex s techneciem (^{99m}Tc), který se ledvinami vylučuje výhradně glomerulární filtrací. DTPA značená ^{99m}Tc byla zavedena v 70. letech minulého století a je běžným radiofarmakem. DTPA komplexy jsou stabilní a mají velmi nízkou vazbu na proteiny. Celotělová absorbovaná dávka po aplikaci tohoto přípravku je 1–2 μGy/MBq, dávky absorbované v jednotlivých orgánech ledviny: 8 μGy/MBq, stěna močového měchýře 20–80 μGy/MBq, radiační riziko bývá snižováno podporou diurézy a častého močení.

Kinetika plazmy s ^{99m}Tc-DTPA bývá vysvětlena jako dvou kompartmentový model s izotopovým indikátorem prostupujícím vaskulární a extravaskulární prostory, které jsou vyprazdňovány do moči. Tyto dva prostory se stávají prakticky jedním po úplném promíchání a vymizení izotopového indikátoru do moči díky glomerulární filtraci. Metoda odběru dvou vzorků krve je velmi zjednodušená procedura v porovnání s mnohačetnými odběry krve. Nejčastěji používaná je metoda odběru dvou krevních vzorků 2 a 3 hodiny po aplikaci, která je uplatněna i zde. Měření glomerulární filtrace se v klinické praxi používá ke stanovení renálních funkcí. Poškození ledvin většinou chorob se projeví právě poklesem glomerulární filtrace.

Výraznější snížení pozorujeme hlavně u chronické renální insuficience, renovaskulárních chorob, při akutní rejekci transplantované ledviny nebo během chemoterapie neurotoxickými látkami. K určování hodnoty glomerulární filtrace existuje celá řada metod, radionuklidové však patří k nejpřesnějším.

Na našem pracovišti měření glomerulární filtrace pomocí ^{99m}Tc-DTPA užíváme hlavně k monitoraci ledvinných funkcí dětských pacientů v průběhu chemoterapie pro nejrůznější druhy zhoubných nádorů. Na základě našich výsledků jsou upravovány podávané dávky chemoterapeutik tak, aby bylo předcházeno významné nefrotoxicitě.

ZKUŠENOSTI S TERAPIÍ ^{131}I-CAPSION

KOPÁČEK R.
Masarykova nemocnice v Ústí nad Labem, o.z., Krajská zdravotní, a.s., oddělení nukleární medicíny
e-mail: rudolf.kopacek@mnul.cz

Vyzkoušeli jsme terapeutické kapsle CAPSION dodávané firmou Lacomed spol. s r.o. a shrnujeme poznatky, které jsme při práci s nimi získali. Odzkoušeli jsme kapsle o malé aktivitě (333 MBq) i velké (3700 MBq). Výrobcem je CIS bio International Francie. Kapsle jsou určené k terapii hyperthyreóz a akumulujících karcinom štítné žlázy. K dispozici je 40 cps v aktivitách 50 až 3700 MBq za 2157 až 7115 Kč (s DPH). Objednání čtvrtek – dodání středa (s kalibrací k pátku).

Kontejnery mají stěnu 1,5 a 2,5 cm olova, což dobře odstíní záření, nevýhodou je však jejich hmotnost: 333 MBq má 2,2 kg (bez víčka 1,5 kg); větší 3700 MBq 5,3 kg (bez víčka 3,3 kg), a tak manipulace s ním je obtížná, zejména pro pacientky. Při zvedání nad úroveň hlavy, při eventuálním vyklouznutí z rukou hrozí možnost těžkého poranění. Poněkud zvláštní je také to, že plastová trubička sloužící k podání pacientovi, není součástí každé dodávky, ale musí se objednat balení (CAPSION-TUB) po 25 kusech za 1321 Kč (53 Kč/kus).

Závěr. CAPSION kapsle nás moc nenadchly. Nejsou výhodnější než dosud používané kapsle THERACAP (GE-Healthcare), s nimiž je manipulace lehčí a jsou nyní k dispozici dokonce v 82 velikostech 37–3700 MBq, mají podávací plastovou trubičku v každém balení. Stačí je objednat až v pátek (údajně i v pondělí do 9.00 hodin, což jsme zatím neodzkoušeli) a dodané jsou v úterý ráno. Cenou 1591 až 5777 Kč (s DPH) jsou levnější než CAPSION. Lacomed nabízí ještě kapsle CURICAP (MDS Nordion Belgie) 16 velikostí 37–3700 MBq za 1382 až 5354 Kč (s DPH). Objednat se musí do středy 12.00 hodin s dodáním příští úterý až středu. Ty uvažujeme vyzkoušet v následujícím období.

VÝROBA ^{123}I A PŘEDNOSTI RADIOFARMAK ZNAČENÝCH TÍMTO RADIONUKLIDEM

LEBEDA O., FIŠER M., HRADILEK P., RÁLIŠ J., SEIFERT D.
RadioMedic s.r.o., Husinec-Řež
e-mail:lebeda@radiomedic.cz

Izotop jodu ^{123}I (13,27 hod.) patří mezi radionuklidy s ideálními vlastnostmi pro zobrazení SPECT. Přeměňuje se elektronovým záchytem (absence částicového záření) a emituje jednu jedinou dominantní linku záření gama o energii 159 keV.

Tento radionuklid se dosud vyrábí na velmi omezeném počtu pracovišť. Existuje několik cest k jeho přípravě: ^{123}Te(p,n); ^{124}Te(p,2n); ^{127}I(p,5n)^{123}Xe→^{123}I a ^{124}Xe(p,2n)^{123}Cs→^{123}Xe→^{123}I. Pro účely rutinní výroby radionuklidu pro syntézu radiofarmak je nejvhodnější poslední způsob. Tato nepřímá reakce má jednak dostatečně vysoký výtěžek, jednak dovoluje získat prakticky beznosičový produkt o vysoké radionuklidové a radio-

Farmacie 3-09 14.7.2009 13:11 Str. 134
proLékaře.cz | 22.12.2024

chemické čistotě. Navíc lze obohacený plynný terčový materiál velmi efektivně a elegantně recyklovat.

Na našem pracovišti byl proto vyvinut, otestován a uveden do provozu plynový terčový systém založený na této reakci. Tento systém vznikl ve spolupráci s laboratoří mikrotronu FJFI ČVUT a oddělením urychlovačů ÚJF AV ČR, v.v.i. V současné době je systém schopen produkovat ^{123}I v množství řádu jednotek GBq a v kvalitě odpovídající požadavkům na vstupní surovinu pro výrobu radiofarmak značených tímto radionuklidem. Je dosud jediným produkčním systémem v naší republice i ve střední Evropě.

Rutinně připravovaný ^{123}I byl v naší laboratoři již využit pro přípravu [^{123}I]jodidu sodného, který byl nyní registrován. V současnosti se užívá k výrobě [^{123}I]*m*-jodbenzylguanidinu pro klinické hodnocení.

Ačkoliv nejsou radiofarmaka na bázi ^{123}I u nás běžně užívána, pokládáme je za optimální SPECT diagnostika v kategorii všech jodovaných radiofarmak. Například jen ve srovnání s $^{99m}TcO_4^-$ pro diagnostiku štítné žlázy si ^{123}I zachovává podstatně vyšší specificitu a selektivitu. I ve srovnání s ^{131}I pro tytéž účely poskytuje lepší zobrazení. Navíc je radiační zátěž pacienta při vyšetření ^{123}I o více než dva řády nižší než v případě ^{131}I. Jelikož lze navíc ve srovnání s ^{131}I aplikovat pro kvalitní zobrazení téměř 4× nižší aktivity, je radiační zátěž celkově cca 500× nižší. Tato fakta mluví jasně ve prospěch širšího užití ^{123}I ve SPECT diagnostice.

[^{18}F]FMISO – PERSPEKTIVNÍ PET DIAGNOSTIKUM PRO ZOBRAZENÍ HYPOXICKÝCH NÁDORŮ

ZIMOVÁ J., BAŠTA J., PROCHÁZKA L., KROPÁČEK M., MELICHAR F.
Ústav jaderné fyziky AV ČR, v.v.i., Řež, oddělení radiofarmak
e-mail: zimova@ujf.cas.cz

Misonidazol a jeho deriváty jsou metabolicky zachycovány v buňkách, které jsou živé, ale hypoxické, a jsou tudíž používány jako markery hypoxické tkáně. [^{18}F]FMISO (2-nitro-3-(1-[^{18}F]fluor-2-hydroxypropan-3-yl)imidazol) je první značená sloučenina nitroimidazolu pro PET, která je zkoumána jako velmi slibný radiosenzibilátor hypoxie.

[^{18}F]FMISO se připravuje nukleofilní substitucí reaktivní tetrahydropyranylové skupiny prekurzoru (1-(2'-nitro-1'-imidazolyl)-2-O-tetrahydropyranyl-3-O-toluensulfonyl-propandiol (NITTP)) beznosičovým [^{18}F]fluoridem v programem řízeném automatickém zařízení.

Biodistribuční data získaná při preklinických zkouškách na potkanech po 30 minutách a 1 hodině po aplikaci přípravku, ukazují vysokou koncentraci aktivity v moči a močovém měchýři. Výrazně nižší absorpce byla v ledvinách, mozku, srdci, plicích, žaludku, slinivce, stolici a kosterním svalstvu. Nízká aktivita byla zaznamenána také v játrech, krvi a tenkém a tlustém střevě. Tím byl potvrzen malý záchyt [^{18}F]FMISO v normálně okysličené tkáni a jeho exkrece renálně.

V současné době probíhají preklinické studie na potkanech s implantovaným gliomem.

Výzkum je podporován projektem MPO č. 2A-1TP1/055: Vývoj PET radiodiagnostik pro zobrazování v onkologii a neurologii.

VÝROBA A KONTROLA KVALITY RADIOFARMACEUTICKÉHO PREKURZORU [^{177}Lu] LUTECIUM

TOMEŠ M., KROPÁČEK M., VENTRUBA J., PROCHÁZKA L., ŠRANK J., KLEJZAROVÁ M., MOJŽÍŠOVÁ V., MELICHAR F.
ÚJF AV ČR, v.v.i., Řež, RadioMedic s.r.o., Řež
e-mail: tomes@ujf.cas.cz

Vyráběný prekurzor Lu-177 (6,7d) je radionuklid emitující záření beta s dostatečnou energií pro terapeutické aplikace, se současnou emisí záření gama vhodnou k zobrazení distribuce po aplikaci. Jeví se jako ideální radionuklid pro radioimunoterapii menších tumorů. Vzorky jsou pro aktivaci v reaktoru umístěny do vnitřního titanového šroubovacího pouzdra ve formě dusičnanu lutecitého. Jako terčový materiál je použita uměle obohacená směs na izotop Lu-176 (cca 64 %). Ozařuje se 96 hodin s následným chladnutím 48 hodin. Pak jsou terče zpracovány na elučním zařízení pracujícím v poloautomatickém režimu a umožňujícím otevření ampule, rozpuštění terče v 1M HNO_3, odpaření do sucha, znovu rozpuštění v 0,01M HCl a transport přes filtr do finální lahvičky. Po rozplnění šarže a odběru vzorků pro analytickou kontrolu probíhá ve stíněném autoklávu tepelná sterilizace v konečných obalech. V rámci kontroly kvality je určena radiochemická a radionuklidová čistota, celková a specifická radioaktivita a radioaktivní koncentrace, pH a celkový objem. Radiochemická čistota je stanovena metodou TLC s radiodetekcí. Je použit jednak systém s ITLC s mobilní fází 0,9%NaCl v 0,02M HCl a dále systém ITLC s mobilní fází hydroxylamin : methanol : voda v poměru 0,2 : 2 : 4.

Radionuklidová čistota se stanoví metodou spektrometrie gama, při níž jsou identifikovány zpravidla minimálně dvě hlavní linky gama s energiemi 113 a 208 keV.

V současné době jsou prekurzory dostupné jako radiochemikálie a probíhá výroba validačních šarží s cílem registrovat přípravky ve formě prekurzoru radiofarmaka (RAD PRE). Dostupnost prekurzoru je odhadována na 1–2× měsíčně. Připravené prekurzory jsou na našem pracovišti využívány k přípravě Lu-EDTMP, Lu-DOTA, Lu-DTPA a značených monoklonálních protilátek. Plánují se rovněž experimenty se značením peptidu bombesinu.

Farmacie 3-09 14.7.2009 13:11 Str. 135
proLékaře.cz | 22.12.2024

SYNTÉZA hR3-DOTA KONJUGÁTŮ ZNAČENÝCH ^{177}Lu PROTI RECEPTORŮM EGF A JEJICH BIOLOGICKÉ CHOVÁNÍ

MÁLKOVÁ M.[1,4], BECKFORD D.[1], LÁZNÍČKOVÁ A.[3], LÁZNÍČEK M.[3], MELICHAR F.[1,4], MONTANA LEYVA R.[2], BÁRTA P. [3], BERAN M.[1,4]
[1]Ústav jaderné fyziky AV ČR, v.v.i., Řež, oddělení radiofarmak,
[2]Isotopes Center, Department of Radiopharmacy, Havana, Cuba
[3]Univerzita Karlova v Praze, Farmaceutická fakulta, Hradec Králové
[4]RadioMedic s.r.o., Řež
e-mail: foersterova@ujf.cas.cz

Úvod. Nimotuzumab (hR3)je humanizovaná monoklonální protilátka (mAb), která se selektivně váže na receptory epidermálního růstového faktoru (EGFR). Tato protilátka je již používána v klinické praxi pro imunoterapii karcinomů hlavy a krku, jejichž buňky se vyznačují nejvyšší hustotou EGFR. Mezi další onkologická onemocnění s vysokou hustotou EGFR patří například karcinom pankreatický, kolorektální a plicní nemalobuněčný. Pokusy o využití hR3 pro cílenou molekulární onkologickou radioimunoterapii jsou teprve v začátcích, jsou však velice slibné. Značení mAb radioaktivními kovy je obvykle spojeno s použitím bifunkčních chelatačních činidel, zejména polyazaligandů jako DTPA a DOTA. V této práci popisujeme přípravu DOTA-hR3 imunokonjugátů dvěma jednoduchými přístupy, jejich následné značení ^{177}Lu a studium biologických vlastností.

Metody. Humanizovaná mAb hR3 (CIM, Cuba) byla konjugována s bifunkčními ligandy DOTA-NHS-ester a p-SCN-Bn-DOTA (Macrocyclics, Texas) (0,1 M fosfátový pufr, pH = 8,5, 24 hod., 16 °C). Immunokonjugáty byly přečištěny gelovou filtrační chromatografií na odsolovacích kolonkách PD-10 a analyzovány pomocí SE-HPLC. Průměrný počet chelátů navázaných na protilátku byl stanoven značením konjugátů nosičovým ^{111}In. Konjugáty byly následně označeny ^{177}Lu (UJF AV ČR, v.v.i.). Radiochemická čistota byla analyzována pomocí ITLC s radiodetekcí a SE-HPLC s radio/UV detekcí. Biodistribuční a eliminační *in vivo* studie byly provedeny na potkanech kmene Wistar.

Výsledky. Byla optimalizována příprava imunokonjugátů hR3-[NH-DOTA]$_n$ a hR3-[p-(NH-CS-NH)-Bz-DOTA]$_n$ (kde n ~ 4–6) a jejich čištění. Tyto imunokonjugáty byly značeny ^{177}Lu (pH = 6–7, 42 °C, 60 min, 400 MBq/mg hR3). Jejich afinita k EGFR byla ověřena *in vitro* na buněčných liniích HaCaT a A431. Krevní clearance, akumulace v játrech a renální a biliární exkrece byly znatelně pomalejší pro hR3-DOTA[^{177}Lu]Lu radioimunokonjugát s delším konjugačním řetězcem, -p-(NH--CS-NH)-Bz-.

Závěry. Byla vyvinuta metoda pro přípravu hR3-DOTA imunokonjugátů a jejich značení ^{177}Lu. Výsledky na zdravých zvířatech jsou velmi nadějné, a proto by měly následovat další testy na vhodném modelu s implantovaným nádorem.

Grant č. 1QS100480501 AV ČR; EUREKA Grant No. E08018 (MŠMT).

RADIOFARMAKA JAKO IZOTOPOVĚ MODIFIKOVANÉ SLOUČENINY Z POHLEDU NÁZVOSLOVÍ IUPAC

ŠTĚPÁN J.
KNM-FN Brno a LF MU Brno
e-mail: jirs@sci.muni.cz

Dle Českého lékopisu je radiofarmakum jakýkoliv léčivý přípravek, který, je-li připraven k použití, obsahuje jeden nebo více radionuklidů (radioaktivních izotopů) včleněných pro lékařské účely. Radiofarmakum tedy obsahuje léčivou látku s obsahem radionuklidu. Vzhledem k tomu, že je v takové léčivé látce uměle zvýšeno zastoupení určitého nuklidu prvku (radionuklidu) oproti jeho výskytu v přírodě, jedná se z chemického hlediska dle názvosloví IUPAC (International Union of Pure and Applied Chemistry) o izotopově modifikovanou sloučeninu, pro kterou platí, že má takové makroskopické složení, že se izotopový poměr nuklidů alespoň jednoho prvku měřitelně odchyluje od poměru, který se vyskytuje v přírodě.

Podle charakteru modifikace se izotopově modifikované sloučeniny rozdělují na izotopově substituované sloučeniny a izotopově značené sloučeniny, které se dále dělí na specificky značené, selektivně značené (zvláštní případy: generelně a uniformně značené), neselektivně značené a izotopově deficitní. V radiofarmacii se setkáváme především s izotopově značenými sloučeninami, tj. na rozdíl od izotopově substituovaných sloučenin, ne všechny molekuly dané sloučeniny mají v každé označené poloze jenom udaný nuklid (buď je přidán nosič izotopu – stejné, ale neradioaktivní chemické individuum, jako je radioaktivní léčivá látka, nebo je kromě požadovaného radioaktivního izotopu přítomen ještě nějaký další radioaktivní izotop daného prvku jako nečistota).

Po shrnutí základních pojmů je v příspěvku na příkladu jednoduché sloučeniny – aminokyseliny valinu, vysvětleno názvosloví izotopově modifikovaných sloučenin.

V další části příspěvku jsou pravidla názvosloví izotopově modifikovaných sloučenin aplikována na běžné zástupce radiofarmak používaných v praxi.

Celý příspěvek bude dostupný na internetu: http://sci.muni.cz/~jirs/nomenklatura/Isotop_mod_comp_radiopharmaceuticals(cz).pdf

PŘÍSTROJE PRO DALŠÍ ZPRACOVÁNÍ LÉČIVÉ LÁTKY – MĚŘIČE AKTIVITY, AUTOMATICKÉ DÁVKOVACÍ SYSTÉMY

PAŘÍZEK R.
Ústav jaderného výzkumu Řež a.s., PET Centrum Brno
e-mail: prz@ujv.cz

Na pracovišti ÚJV Řež a.s, PET Centrum Brno, se připravuje diagnostické radiofarmakum fludeoxyglukosa inj. (FDG). Výroba probíhá na dvojitých modulech. Jednotlivé moduly jsou vybaveny třemi měřidly aktivity, jimiž jsou Geiger-Müllerovy trubice, sloužící ke zjištění

Farmacie 3-09 14.7.2009 13:11 Str. 136
proLékaře.cz | 22.12.2024

množství příchozí aktivity z cyklotronu, množství aktivity přesáté přes separační ionex do reakční nádobky a výsledného množství aktivity v konečném produktu.

Dalším měřidlem aktivity je pravidelně kalibrovaná ionizační komora Curriementor 4, jež se používá při rozplňování a následném ověření množství aktivity v jednotlivých lahvičkách, v nichž se produkt distribuuje.

K dávkování FDG podle jednotlivých objednávek se využívá automatického dávkovacího systému EDOS 5222. Dávkovač se pravidelně ověřuje, a v kombinaci s Curriementorem 4 lze velmi přesně nadávkovat požadované množství produktu.

Prezentace zahrnuje popisy jednotlivých zařízení vč. možných doplňků, popis jejich funkcí a praktického využití, a rovněž postupy ověření a kalibrací s ukázkami výstupů kalibračních procesů.

VALIDACE ASEPTICKÉHO PLNĚNÍ VE VÝROBĚ RADIOFARMAK

NOVOTNÁ A.
Ústav jaderného výzkumu Řež,a.s., PET Centrum Brno
e-mail: noa@ujv.cz

Výroba léčivého přípravku Fludeoxyglukosa inj., kterou není možno vzhledem ke krátkému poločasu rozpadu v konečných obalech terminálně sterilizovat, probíhá za aseptických podmínek, které jsou ověřovány a v průběhu výroby monitorovány. Vlastní ověření, že aseptický proces poskytuje opakovaně a spolehlivě produkt požadované jakosti, se provádí validací aseptického plnění.

Validace aseptického plnění zahrnuje simulaci výrobního procesu s použitím živné půdy. Výběr živné půdy je dán lékovou formou léčivého přípravku, její selektivitou, čirostí, koncentrací a možností sterilizace. Validace v co nejvyšší možné míře napodobuje standardní aseptický výrobní postup, zahrnuje všechny kritické po sobě následující výrobní kroky a také všechny známé situace a zásahy do procesu, které se vyskytují během výroby. Simulace aseptického plnění byla na pracovišti PET Centra Brno provedena jako úvodní validace v rozsahu tří po sobě jdoucích validací s vyhovujícím výsledkem a dále probíhá v půlročních intervalech. Cílem je ověření vhodnosti a spolehlivosti postupů sanitace před výrobou, zachycení změn v kvalitě ovzduší při manipulacích ve výrobních boxech při simulované výrobě a ověření vhodnosti a spolehlivosti postupu aseptického plnění přípravku přes membránový filtr.

ZAČLENĚNÍ A MÍSTO ÚSEKU RADIOFARMAK V SYSTÉMU A KOORDINACI S OSTATNÍMI ODBORNÝMI ÚSEKY KNM

PEKÁREK J., KRAFT O., TYDLÁČKOVÁ H.
KNM FN, Ostrava
e-mail: jan.pekarek@fnspo.cz

Odborná pracoviště nukleární medicíny se formovala v 60. a začátkem 70. let minulého století. Pod vedením lékařů byly zakládány multidisciplinární pracovní týmy s odborníky jiných profesí – chemiky, fyziky, farmaceuty a elektroniky. Postupně pak byly ve vzájemné spolupráci zkoušeny a zaváděny mimo jiné diagnostické a terapeutické metody s použitím přípravků obsahujících radionuklid – radiofarmak. Formování těchto pracovišť s rozšiřující se specifikací jednotlivých servisních oborů a jejich vzájemná návaznost na primární odborné zaměření nukleární medicíny následně vyprofilovalo jejich pevné zakotvení v organizačním schématu pracovišť nukleární medicíny. Na KNM v Ostravě jsou tak ke kmenovým jednotkám – ambulantní a lůžkové – přiřazeny odborné úseky laboratoří pro přípravu radiofarmak, fyzikálně technický úsek a imunoanalytická laboratoř. Každý z těchto pracovních úseků je přísně specifikován svou odborností, pracovní náplní, personálním vybavením a vnitřní organizací. Pracoviště úseku laboratoří pro přípravu radiofarmak denně produkující a poskytující radioaktivní diagnostika a léčiva má vytvořen specifický komunikační systém zejména s ambulantní a lůžkovou jednotkou. Kontakty s fyzikálněnetechnickým úsekem jsou účelově podmiňovány praktickými potřebami, vztahujícími se k přípravě radiofarmak (radiační kontrola, dozimetrie, likvidace odpadů, nastavování a kontrola měřících přístrojů). Pro dokonalou funkci a souhru ambulance a lůžkové části KNM s pracovištěm radiofarmaceutickým je nezbytný jejich nejužší vzájemný kontakt na základě jasně vymezených pravidel spolupráce. Ta jsou vytyčována farmaceutem a lékaři. Ostatní personál obou pracovišť se těmito pravidly řídí. Prostředky používané ke vzájemné pracovní návaznosti jsou dány potřebami informačního spádu a dohodnutého způsobu kladení a plnění požadavků.

Nástrojem dokonalé pracovní souhry je například přesné plánování dodávek radionuklidů, generátorů a kitů, denní konkrétní rozepisování plánovaných podání radiofarmak s uvedením přesně stanoveného času aplikace, aktivity, měrné aktivity, způsobu aplikace, počtu jednotlivých dávek apod. Jasně vymezená a účelná spolupráce klinických pracovišť KNM s úsekem laboratoří pro přípravu radiofarmak je pro dokonalou funkci kliniky nezbytná. Je tak zajištěn účelný, efektivní a časově přesně definovaný chod pracoviště nukleární medicíny.

Při celkovém ročním počtu zhruba 14 000 pacientů poskytují radiofarmaceutické laboratoře radiofarmaka průměrně pro podání 40 pacientům denně (z toho 97 % diagnostických aplikací). Pro zajištění správného plnění potřeb a požadavků klinických pracovišť KNM jsou stanoveny jasné, jednoznačné a funkční způsoby rychlé a účinné oboustranné komunikace.

DMSA ZNÁMA, NEZNÁMA?

BENKOVSKÝ I., STANÍK R., HOSTINSKÁ I.
Univerzita Komenského v Bratislave, Farmaceutická fakulta, Katedra farmaceutickej analýzy a nukleárnej farmácie
e-mail: benkovsky@fpharm.uniba.sk

Kyselina mezo-2,3-bis(sulfanyl)butándiová, známa tiež ako kyselina mezo-2,3-dimerkaptojantárová (ďalej iba DMSA), je známe chelatačné činidlo. V nukleárnej medicíne sa používajú jej komplexy s ^{99m}Tc ako rádio-

Farmacie 3-09 14.7.2009 13:11 Str. 137
proLékaře.cz | 22.12.2024

diagnostiká. Využívané sú dva komplexy, a to komplex ^{99m}Tc(III)-DMSA, ktorý sa používa na diagnostiku lokalizácie a hodnotenie ložiskových zmien v parenchýmu obličiek ako aj na stanovenie relatívnej funkcie obličiek a lokalizáciu obličiek pred ich iným funkčným vyšetrením. Tento komplex sa pripravuje z komerčného kitu vyrábaného rôznymi dodávateľmi. Vzniká pri pH 3–4.

Na diagnostiku metastáz karcinómu štítnej žlazy sa používa komplex ^{99m}Tc(V)$(DMSA)_2$, ktorý sa tvorí pri pH 7,5–8. Pokiaľ je autorom známe, doposiaľ na Slovensku nebol registrovaný kit pre prípravu tohto komplexu. V súčasnosti sa tento komplex pripravuje ako magistraliter pripravok z komerčných kitov pre prípravu komplexov ^{99m}Tc(III)-DMSA, úpravou pH v komerčnom kite na pH 8 prídavkom $NaHCO_3$. Z publikovaných prác Ikedu a kolektív [1, 2] vyplýva, že predpokladajú vznik štyroch komplexov. K podobným záverom prišiel aj kolektív Garciu [3]. Jeghers et al. [4] sledovali biodistribúciu komplexu ^{99m}Tc(V)DMSA v kostných metastázach karcinómu prostaty. Ramamoorthy et al. [5] použil komplex ^{99m}Tc(V)DMSA na vizualizáciu modulárneho karcinómu štítnej žlazy. Aj Boneu et al. [6] študoval použitie ^{99m}Tc(V)DMSA u modulárneho karcinómu štítnej žlazy, pričom sa mu u zdravých jedincov zobrazoval komplex okrem obličiek aj v močovom mechúre a ďalej v pečeni, pľúcnej báze, slezine, kostiach a genitáliach a u niektorých dokonca aj vo veľkých cievach. Z uvedeného vyplýva, že pravdepodobne vznikajú okrem dvoch komplexov, doteraz používaných aj iné komplexy s inou štruktúrou a vlastnosťami, pričom štruktúra ani vlastnosti týchto komplexov neboli zatiaľ popísané. V predkladanej práci sme sa zaoberali popísaním týchto komplexov, reakčnými podmienkami ich vzniku, ich stabilitou a štúdiom ďalších vlastností. Dokázala sa závislosť vzniku týchto komplexov na pH, pomere Sn a DMSA a čase.

Práca bola vypracovaná za podpory grantu MŠ SR VEGA č. 1/4299/07.

Literatúra

1. **Ikeda, I., Inoue, O., Kurata, K.:** Chemical and biological studies on ^{99m}Tc-DMS : II. Effect of Sn (II) on the formation of various Tc-DMS complexes. Int. J. Appl. Rad. Isot., 1976; 27, 681–688.
2. **Ikeda, I., Inoue, O., Kurata, K.:** Preparation of various 99m-Tc dimercaptosuccinate complexes and their evaluation as radiotracers. J. Nucl. Med., 1977; 18, 1222–1229.
3. **Garcia, R., Galvez, J., Moreno, J. L.:** Stechiometric and kinetic study of 99Tc-DMSA complex obtained with stannous excess: A possible model for the physico-chemical behaviour of the radiopharmaceutical ^{99m}Tc-DMSA. Int. J. Appl. Rad. Isot., 1982; 33, 521–524.
4. **Jeghers, O., Puttemans, N., Urbain, D. et al.:** Comparison of two 99mTc(V)- dimercaptosuccinic acid preparations. Appl. Rad. Isot., 1987; 38, 13–18.
5. **Ramamoorthy, N., Shetye, S. V., Pandey, P. M.:** Preparation and evaluation of ^{99m}Tc-DMSA complex: Studies in modullary carcinoma of thyroid. Eur. J. Nucl. Med., 1987; 12, 623–628.
6. **Boneu, A. Lucot, H.:** Scintigraoie au ^{99m}Tc-DMSA alcalinisé. Resultats préliminaires le cancer médullaire de la thyroide. J. Biophys. Bioméc., 1986; 10, 47–49.

SITUACE A VÝHLEDY V PRODUKCI RADIONUKLIDŮ Z EVROPSKÉHO POHLEDU

KOMÁREK P.
IPVZ, Praha
e-mail: komarek@ipvz.cz

Radiofarmaka jako skupina léčiv s obsahem radioaktivních nuklidů (radioizotopů) jsou nezbytnou součástí diagnostiky a terapie v nukleární medicíně. Na rozdíl od ostatních léčivých přípravků není obsah účinných látek, v tomto případě radioizotopu konstantní (stálý), ale vlivem radioaktivní přeměny se exponenciálně s časem snižuje. To kromě jejich vlastností vyplývajících z obsahu radionuklidu klade zvláštní nároky na jejich výrobu, přípravu, distribuci i použití. Proto i režim jejich použití v nemocničních zařízeních vyžaduje specifický postup objednávání a pro distributory kromě logistiky i často složitější požadavky na výrobce. Při problémech s dodržováním harmonogramu dodávek dochází i k situacím, které mohou mít nepříznivý dopad na pacienty.

Obsahem sdělení je informace o situaci a výhledech v produkci technecia – ^{99m}Tc, dosud nejpoužívanějšího radionuklidu v diagnostické praxi nukleární medicíny. Popisuje se způsob produkce molybdenu – ^{99}Mo,ze kterého technecium – ^{99m}Tc vzniká, jaderná zařízení a centra která zajišťují jeho výrobu, separaci a následné sestavení do generátorového systému pro získávání technecia – ^{99m}Tc. Jednotlivé články této unikátní technologie na sebe těsně navazují a výpadek jednoho ze článků tohoto řetězce může mít za následek zastavení činnosti celého výrobního a distribučního systému. Jsou to především odstavení jaderných reaktorů a výpadky ve výrobě molybdenu – ^{99}Mo. Poukazuje se na nedostatek zařízení pro „lékařské“ izotopy vyráběné v reaktorech v Evropě i v ostatních částech světa. Po dramatickém výpadku ve výrobě molybdenu – ^{99}Mo na podzim roku 2008 provedli odborníci analýzu s cílem vytvořit opatření, která by měla v budoucnosti podobným situacím zabránit. Podle výrobních kapacit jednotlivých výrobců je potřeba koordinovat a aktualizovat již plánované výrobní cykly s ohledem na plánovanou údržbu a odstávky některých reaktorů. Téměř všechny reaktory, které umožňují výrobu více než 90 % potřebného molybdenu – ^{99}Mo jsou starší než 40 let. Proto je potřebná nejen častější údržba reaktorů, ale nezbytné budou i investice do této oblasti výroby radiofarmak. Technecium – ^{99m}Tc se používá přibližně pro 80 % diagnostických vyšetření v nukleární medicíně. Celosvětově je to více než 25 milionů vyšetření, přibližně 8 milionů v Evropě samotné. Vzhledem k zachování dostupnosti lékařské péče v oblasti nukleární medicíny, která je závislá předně na dostupnosti tzv. „lékařských“ radionuklidů se podle provedených analýz očekává nejen potřeba investic, ale i vyšší cenová náročnost radiofarmak a s tím i prováděných vyšetření v nukleární medicíně.