proLékaře.cz | 15.8.2025

SOUHRNY PŘEDNÁŠEK

XXXIX. pracovní dny Radiofarmaceutické sekce

České společnosti nukleární medicíny ČLS JEP

Kroměříž, 31. května až 2. června 2017

Pracovní dny pořádala Radiofarmaceutická sekce České společnosti nukleární medicíny ČLS JEP. Jednání bylo zaměřeno tradičně na oblast radiofarmak pro diagnostiku a terapii z hlediska jejich výzkumu, vývoje, výroby, přípravy a klinického použití ve zdravotnických zařízeních. Odborný program zahrnoval i problematiku kontrolních metod radiofarmak a značených sloučenin a zabýval se i otázkami radiační ochrany pracovníků při přípravě radiofarmak v nukleární medicíně. Letos byl samostatný blok věnován problematice řešení čistých prostor pro přípravu radiofarmak a jejich monitorování dle aktuálních požadavků SÚKL.
Pracovních dnů se zúčastnilo více než 80 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, a z akademických pracovišť. V průběhu pracovních dní odeznělo 29 přednášek zaměřených na uvedenou problematiku rozdělenou do sedmi tematických bloků a čtyři odborné prezentace firem. Součástí akce byla tradičně výstava celkem devíti dodavatelů s nabídkou 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.

Mgr. František Zahrádka
předseda Radiofarmaceutické sekce ČSNM ČLS JEP

ÚSKALÍ PŘÍPRAVY RADIOFARMAK PRO LYMFOSCINTIGRAFII

MRHAČ L.[1], HÄRINGOVÁ K.[1], KOLÁČEK M.[1, 2], KRAFT O.[1, 2]
[1]Klinika nukleární medicíny FN, Ostrava
[2]Ústav zobrazovacích metod, Ostravská univerzita, Ostrava
e-mail: l.mrhac@volny.cz

V současné době jsou k lymfoscintigrafii používány nanokoloidní agregáty lidského albuminu značené ^{99m}Tc. Způsob jejich přípravy se řídí souhrnem údajů o přípravku (SPC) vydaným SÚKL, který určuje způsob ředění, aktivitu a doporučený objem aplikace. Neurčuje však váhové množství aplikovaného bílkovinného nosiče. V práci prof. Bourgeouse z roce 2007 se doporučuje aplikovat co možná největší množství albuminu bez ohledu na objem. V nedávno vydaných guidelines pro lymfoscintigrafii vypracovaných Českou společností nukleární medicíny se uvádí jako doporučené množství bílkoviny 0,2 mg v 0,2 ml radiofarmaka. Tohoto však nelze dosáhnout při dodržování postupů uvedených v SPC pro Nanocoll.
V našem sdělení je diskutován vliv různého množství bílkoviny na výsledky semikvantifikace funkce lymfatického systému získaných z lymfoscintigrafie. Doporučujeme užívat 0,1 mg albuminu na jednu aplikaci. Nabízí se otázka úpravy SPC pro nanokoloidní radiofarmaka týkající se množství bílkovin a tomu odpovídající příslušné změny guidelines.

MONOKLONÁLNÍ PROTILÁTKY V NUKLEÁRNÍ MEDICÍNĚ

ŽILKOVÁ K.
Oddělení nukleární medicíny FN, Hradec Králové
e-mail: katerina.zilkova@fnhk.cz

Potenciál protilátek pro terapii a potažmo i diagnostické využití byl rozpoznán již po jejich objevení před více než 100 lety. Velký rozvoj ovšem nastal až po popsání přípravy monoklonálních protilátek v roce 1974. V roce 1997 FDA schválila první monoklonální protilátku k terapii B-lymfomů.
V nukleární medicíně v České republice jsou v tuto chvíli registrovány tři preparáty s monoklonální protilátkou. Dva kity jsou určeny k diagnostickým účelům a jeden k terapii. Pro diagnostiku se využívají monoklonální protilátky besilesomab a sulesomab. Po jejich označení ^{99m}Tc jsou určeny pro scintigrafické zobrazení k lokalizaci zánětu a infekce v kostech.
Besilesomab patří mezi antigranulocytární monoklonální protilátky myšího původu. Jde o protilátku IgG typu 1 se specifickou vazbou na antigen NCA 95. Besilesomab vykazuje zkříženou reakci s karcinoembrionálním antigenem (CEA).
Sulesomab patří také mezi antigranulocytární monoklonální protilátky myšího původu. V tomto případě jde ale pouze o 2 Fab fragmenty spojené disulfidickými můstky. Sulesomab má specifickou vazbu na povrchový glykoprotein NCA 90. Stejně jakou besilesomabu i u sulesomabu se vyskytuje zkřížená reakce s CEA. Zkřížené reakce s CEA jsou důvodem možnosti falešně pozitivních výsledků u nádorů exprimujících CEA.
Třetí monoklonální protilátkou je ibritumomab tiuxetan značený ^{90}Y. Opět se jedná o myší IgG monoklonální pro-

proLékaře.cz | 15.8.2025

tilátku ovšem určenou pro terapii folikulárních lymfomů a jiných CD20 pozitivních lymfomů. Jak je patrné, ibritumomab tiuxetan se specificky váže na buňky s expresí antigenu CD20. A to jak na B-lymfocyty, tak maligní buňky. Nedochází zde ke zkřížené reakci s jinými leukocyty nebo jinými lidskými buňkami. Normální cirkulující B-lymfocyty jsou před samotnou terapií ibritumomabem tiuxetanem odstraňovány pomocí jiné monoklonální protilátky – rituximabem.

Ve všech případech se jedná o monoklonální protilátky myšího původu, proto také u všech těchto preparátu je možnost vzniku HAMA protilátek (human anti-mouse antibodies). Jedná se o nechtěnou indukci imunitní odpovědi na léčivo a produkci lidských antimyších protilátek. Tato vážná nežádoucí reakce vede k hypersenzitivitě až anafylaxi a omezuje použití dalších léčiv s monoklonální protilátkou. Pozitivní screening na HAMA protilátky je kontraindikací pro použití těchto radiofarmak.

I z těchto důvodů je věnován rozsáhlý výzkum technologiím přípravy lidských, humanizovaných nebo chimérických monoklonálních protilátek. Pro svou vysokou specifickou vazbu na antigeny jsou monoklonální protilátky předurčeny k většímu využití a zařazení do běžné praxe. Snad brzy i v nukleární medicíně.

POUŽÍVANÉ SCINTIGRAFICKÉ METODY V DIAGNOSTICE ZÁNĚTŮ NA ONM KYJOV

TICHÝ I.
Oddělení nukleární medicíny Nemocnice Kyjov
e-mail: tichy.igor@nemkyj.cz

Cíl: Detekce a lokalizace zánětlivého ložiska v organismu představuje mnohdy významný diagnostický problém, jehož řešení bývá někdy neúspěšné i přes použití většího počtu různých vyšetřovacích metod. Nukleární medicína nabízí řadu možností vyšetření s využitím nejrůznějších radiofarmak. Velkou výhodou je možnost celotělového snímání při hledání zánětlivého ložiska neznámého původu.

Metodika: Na oddělení nukleární medicíny Nemocnice Kyjov se při vyšetření zánětů využívají následující postupy: detekce pomocí autologních leukocytů značených ^{99m}Tc-exametazimem (LEUCO-SCINT) nebo ^{111}In-oxinem (INDIUM (111In)OXINATE) a imunoscintigrafie pomocí techneciem (^{99m}Tc) značeného sulesomabu (LEUKOSCAN) a besilesomabu (SCINTIMUN). V případě použití posledně jmenovaného preparátu je nutné před jeho použitím provést vyšetření lidských protilátek proti monoklonálním myším protilátkám BW 250/183 obsaženým v přípravku. Test se provádí pomocí soupravy MILENIA QuickLine HAMA a jeho pozitivita je kontraindikací k použití přípravku SCINTIMUN.

Závěr: Počet vyšetření značenými leukocyty má na našem oddělení stoupající tendenci. V posledních 5 letech se celkový počet zvýšil o cca 65 %. V současnosti dosahuje přibližně 100 vyšetření za rok. Nejčastěji používanou metodou je detekce zánětlivých ložisek pomocí ^{99m}Tc-HM-PAO a imunoscintigrafie s použitím ^{99m}Tc-besilesomabu, přičemž v posledních 2 letech se mění poměr provedených vyšetření ve prospěch ^{99m}Tc-besilesomabu.

POZNÁMKY K NÁZVOSLOVÍ RADIOFARMAK

KOMÁREK P.
Institut postgraduálního vzdělávání ve zdravotnictví, Praha
Radioizotopové pracoviště IKEM, Praha
e-mail:komarek@ipvz.cz

V oblasti radiofarmak, jejich chemické, biologické a radiační nomenklatury se často v písemném i ústním projevu setkáváme s řadou přejatých, z velké části cizích slov. Jejich ústní i písemné vyjadřování závisí na způsobu a účelu prezentace. Je nutné používat pouze výrazy v souladu s Pravidly českého pravopisu i Akademického slovníku cizích slov a v odborné literatuře a textech dodržovat správné názvosloví a nomenklaturu stanovenou organizací IUPAC a IUBMB. Rozmáhá se používání velkého množství zkratek, které, pokud jsou správně zvolené a srozumitelné, usnadňují orientaci, snižují rozsah psaného textu a stávají se i užitečnou verbální pomůckou. Při výzkumu, přípravě, výrobě a použití radiofarmak v lékařství se setkáváme s kombinací názvosloví chemického, biologického, lékařského, se slovy původu českého, latinského, řeckého, případně anglického aj. Z oblasti farmacie od vývoje k použití radiofarmak to mohou být názvy triviální, kódová označení, generické názvy, národní a mezinárodní nechráněné názvy (INN), systematické, chemické názvy, názvy lékopisné, obchodní a výrobní. Sdělení navazuje na aktivity EANM v oblastech názvosloví radiofarmak, výkladu pojmů a definic v oblasti radionuklidů i značených sloučenin. V současném legislativním rámci je správné názvosloví radioaktivně značených anorganických, organických sloučenin i látek biologického původu a jejich finálních produktů nezbytné.

RADIOAKTIVNĚ ZNAČENÝ RAMUCIRUMAB PRO SPECT VIZUALIZACI VEGFR2-POZITIVNÍCH NÁDORŮ

BÁRTA P.[1], JANOUŠEK J.[2], TREJTNAR F.[3]
[1]Katedra biofyziky a fyzikální chemie FaF UK, Hradec Králové
[2, 3]Katedra farmakologie a toxikologie FaF UK, Hradec Králové
e-mail: pavel.barta@faf.cuni.cz

Proces angiogeneze je nepostradatelným fyziologickým procesem pro zajištění zásobování tkání v živém organismu živinami. Stejně tak je i nezbytnou složkou nádorového procesu z hlediska nutričního zásobení proliferující tkáně a jejího následného rozvoje/růstu. Ačkoliv je cévní systém nádorové tkáně vývojově poměrně nedokonalý, je plně postačující pro přežití a prospívání nádorových buněk. Angiogeneze je poměrně komplexní proces, který zahrnuje zejména endoteliální buňky. Vaskulární endoteliální buňky jsou nádorovými buňkami stimulovány k proliferaci, migraci do prostředí rozvíjejícího se nádoru a k formování nových kapilár pro zajištění zásobování nezbytnými nutrienty a kyslíkem. Neovaskularizace zahrnuje komplexní systém signálních molekul, jako jsou například růstové faktory nebo cytokiny. Mezi nimi pak hlavní úlohu zastává vaskulární endoteliální růstový faktor (VEGF), který je regulátorem fyziologické a nádorové angiogeneze. Jeho

proLékaře.cz | 15.8.2025

vliv na cílové buňky je přenášen specifickým receptorem pro VEGF označovaným jako VEGFR. Rodina VEGFR s tyrosin-kinázovou aktivitou zahrnuje tři typy receptorů, z nichž hlavním pro proces angiogeneze je VEGFR2. Specifické cílení na VEGFR2 se tak jeví jako možná naděje pro zobrazení nádorového procesu anebo dokonce jeho potlačení. Kromě různých inhibitorů tyrosin-kinázové aktivity lze funkci VEGFR2 regulovat i pomocí monoklonálních protilátek (mAb). Jednou z nejnovějších anti-VEGFR2 specifických mAb, která se s většími či menšími úspěchy klinicky testuje, je lidská mAb ramucirumab (RAM) třídy IgG1.

Cílem prezentované práce bylo provést radioaktivní značení monoklonální protilátky ramucirumab pomocí SPECT radionuklidu ^{99m}Tc. RAM byl konjugován s ^{99m}Tc pomocí přímého a nepřímého značení. Přímé značení probíhalo prvotní redukcí disulfidických můstků v molekule protilátky a následným navázáním radioaktivního technecia na uvolněné SH skupiny. Oproti tomu, nepřímé značení probíhalo přes bifunkční chelátor hydrazinonikotinamid (HYNIC). Konjugace HYNIC s RAM probíhala po dobu 2 hodin při laboratorní teplotě. Následné navázání ^{99m}Tc na HYNIC-RAM probíhalo po dobu 30 minut při 37 °C v prostředí redukujících cínatých iontů. U připraveného radiofarmaka byla stanovena radiochemická čistota pomocí ITLC. Vazebné vlastnosti ^{99m}Tc-RAM a ^{99m}Tc-HYNIC-RAM byly stanoveny *in vitro* na dvou druzích lidských nádorových buněk exprimujících VEGFR2 pomocí real-time radioimunoanalýzy. Metoda přímého značení protilátky RAM radioaktivním techneciem nebyla příliš úspěšná. Radiochemická čistota připraveného preparátu nedosáhla 95 %. Podmínky značení navíc způsobily degradaci molekuly protilátky a ta díky tomu ztratila svou vazebnou schopnost na VEGFR2, což bylo demonstrováno v *in vitro* studii svou velmi nízkou vazbou na receptory. Oproti tomu, nepřímé značení MoAB techneciem za použití bifunkčního chelátoru HYNIC přineslo slibné výsledky. Radiochemická čistota ^{99m}Tc-HYNIC-RAM byla více než 95 % a zároveň afinita protilátky k VEGFR2 se pohybovala v rozmezí hodnot 0,69 ± 0,67 nM a 1,44 ± 0,19 nM dle druhu použitých nádorových buněk.

Radioaktivní značení monoklonální protilátky ramucirumab pomocí technecia bylo úspěšně provedeno pomocí nepřímé metody s využitím bifunkčního chelátoru HYNIC. Protilátka si zachovala svou afinitu k cílovému receptoru srovnatelnou s neznačeným RAM fragmentem Fab (0,05–0,2 nM). RAM byl značen SPECT radiotracerem z hlediska případného významu pro zobrazovací účely VEGFR2 pozitivních nádorů. Nicméně, jsme si vědomi toho, že z důvodu pomalé distribuce MoAB v organismu je poločas fyzikálního rozpadu technecia velmi malý. Tato studie posloužila pro prvotní studie a použitý SPECT zářič bude v blízké době nahrazen SPECT radionuklidem o delším fyzikálním poločasu.

IN VIVO ŠTÚDIE S [^{223}Ra]HANPS NA NU-NUDE MYŠIACH S B16-F10 MELANÓMOM

MÁLKOVÁ E.[1], MIČOLOVÁ P.[1], VLK M.[1], MAREŠOVÁ L.[2], JANDOVÁ L.[2], NAGY R.[2], HRUBÝ M.[3] KOZEMPEL J.[1]
[1]Katedra jaderné chemie, Fakulta jaderná a fyzikálně inženýrská, ČVUT, Praha
[2]*ÚJV Řež, a.s., Husinec-Řež*
[3]*Ústav makromolekulární chemie AV ČR, v. v. i., Praha*
e-mail: emmalkova@gmail.com

Cieľom tejto práce bola príprava, značenie a stabilitné štúdie nanočastíc hydroxy-apatitu (*HANPs*) značených ^{223}Ra ($T_{1/2}$ = 11,43 dňa) *in vitro* (fyziologický roztok, krvná plazma a sérum), a následné biodistribučné a stabilitné štúdie *in vivo* na bezsrstých atymických myšiach *Nu-Nude* nesúcich *B16-F10* melanóm (ÚJV Řež, a.s.). Boli vykonané *in vitro* a *in vivo* štúdie na *[^{223}Ra]HANPs* vo fyziologickom roztoku a na ^{223}Ra značených časticiach stabilizovaných termoresponzívnym polymérom *HPMA* (*[^{223}Ra]HANPs-HPMA*).

Na *in vivo* štúdie boli pripravené vzorky *[^{223}Ra]HANPs* o mernej aktivite 28 kBq/mg a *[^{223}Ra]HANPs-HPMA* o mernej aktivite 135 kBq/mg. Po 24 hodinách od intratumorálnej aplikácie vzorky *[^{223}Ra]HA* sa v nádore nachádzalo v priemere 3,2 %ID/g aktivity z celkovej podanej na gram tkaniva, zatiaľ čo u *[^{223}Ra]HANPs-HPMA* to bolo až 10,0 %ID/g. U *HANPs* stabilizovaných polymérom *HPMA* bola pozorovaná zvýšená aktivita v slezine, spôsobená stabilizáciou týchto nanočastíc.

Výsledky *in vitro* štúdií ukazujú, že u vzoriek *[^{223}Ra]HANPs* bolo do kontaktného média uvoľnených maximálne 7 % rádioaktívnych fragmentov, zatiaľ čo u *[^{223}Ra]HANPs-HPMA* to bolo maximálne 21 %. Množstvo uvoľňovaných aktívnych častíc záležalo na spôsobe prípravy vzoriek, na množstve pripraveného *HANPs* i na druhu použitého kontaktného média.

Tieto štúdie poskytujú základ pre ďalšie experimenty vedúce k vývoju nového terapeutického, resp. teranostického rádiofarmaka so špecifickým cielením.

Práca bola z časti podporená Technologickou agentúrou Českej republiky TA03010027 a Českým vysokým učením technickým – grant č.: SGS15/094/OHK4/1T/14.

Literatúra

1. **Nie S.** Understanding and overcoming major barriers in cancer nanomedicine. Nanomedicine 2010; 5(4), 523–528.
2. **Albernaz M. D. S., Ospina C. A., Rossi A. M., Santos-Oliveira R., et al.** Radiolabelled nanohydroxyapatite with ^{99m}Tc: perspectives to nanoradiopharmaceuticals construction. Artificial Cells, Nanomedicine, and Biotechnology 2014; 42(2), 88–91.
3. **Kozempel J.; Vlk M., Málková E., et. al.** Prospective carriers of ^{223}Ra for targeted alpha particle therapy. Journal of Radioanalytical and Nuclear Chemistry 2015; 304 (1), 443–447.

proLékaře.cz | 15.8.2025

NOVÉ ALTERNATÍVY PRI PRÍPRAVE PEPTIDOV ZNAČENÝCH ^{68}Ga

BÍREŠ O., URBÁNEK L.
THP Medical Products Vertriebs GmbH, Vienna, Austria
e-mail: o.bires@thp.at

Rakovina prostaty (CaP) je jednou z najčastejších maligných tumorov a zároveň druhým najčastejším rakovinovým ochorením spôsobujúcim smrť u mužov. Spoľahlivý staging rakoviny prostaty je esenciálnym komponentom pre prognózu ochorenia a voľbu optimálnej terapie. Pozitrónová emisná tomografia /počítačová tomografia (PET/CT) s Flór-18-Cholin (^{18}F-Cholin) je štandardnou zobrazovacou metódou na detekciu manifestácie tumoru. Jednou z limitácií pre Cholin-PET/CT je však nízka senzitivita a špecificita pri nízkych hodnotách PSA.
Medzi veľmi nádejné tracery od zavedenia FDG v PET zobrazovaní patria nepochybne ligandy PSMA (prostatický špecifický membránový antigén). Pri veľkom množstve CaP je tento povrchový antigén exprimovaný rakovinovými bunkami až 1000-krát viac ako v normálnych bunkách. V ostatných častiach tela sa tento povrchový antigén nevyskytuje vôbec alebo len v nízkom množstve. Od roku 2011 sa vo viacerých štátoch EU využíva ^{68}Ga-PSMA pri rutinnej diagnostike CaP.
Pre výrobu ^{68}Ga-PSMA sú vo väčšine prípadov využívané tzv. syntézové moduly. Široká paleta ponúkaných modulov na trhu (od jednoduchých kazetových systémov až po zložité systémy) umožňuje prípravu ^{68}Ga-PSMA elúciou ^{68}Ge/^{68}Ga generátora priamo na oddeleniach nukleárnej medicíny. Využitie tejto priamej „výroby“ ^{68}Ga-PSMA na oddeleniach nie je z hľadiska personálnych zdrojov ale i z hľadiska legislatívy v niektorých krajinách EU možné. V súčasnej dobe sú však už na trhu prítomné „PSMA cold kity“, ktoré uľahčujú prípravu ^{68}Ga-PSMA, zvyšujú výťažok pripraveného ^{68}Ga-PSMA a odbúravajú niektoré legislatívne zábrany.
V našom príspevku priblížime konkrétne jednu z možných alternatív prípravy ^{68}Ga-PSMA bez použitia syntézového modulu, ktorá by mohla umožniť využiť PSMA v diagnostike.

RADIONUKLIDY MĚDI-64, ZIRKONIA-89 A GALIA-68 V PET DIAGNOSTICE

MELICHAR F.[1, 2], KROPÁČEK M.[1]
[1]RadioMedic s.r.o., Řež
[2]3. LF UK, Praha
e-mail:melichar@radiomedic.cz

Současný rozvoj radiofarmacie reflektuje rozvoj moderních zobrazovacích metod v nukleární medicíně, a to především v pozitronové emisní tomografii. Lze pozorovat přechod od konvenčních radiofarmak k molekulárním sondám. „Malé molekuly“ typu ^{18}F-FDG a některé další radiofarmaka pro PET tvoří plynulý přechod mezi konvenčními radiofarmaky (zobrazením funkce) a molekulárními sondami. Často se do molekulárního zobrazování započítávají, ale představují jen jeho malou část (i když je to část klinicky zatím nejvýznamnější). Zvýšená akumulace ^{18}F-FDG v nádorové buňce je nespecifická změna společná více různým nádorům a také jiným onemocněním a nedosahuje vysoké specificity nálezu požadované od typického molekulárního zobrazení.
Z radiofarmak se to však týká jen těch, která se vážou ke specifickým proteinům (např. k receptorům). Rozvoj molekulárního zobrazení také nevychází z nukleární medicíny, ale je podmíněn obrovským nárůstem poznatků molekulární biologie a genetiky a rozvojem technických prostředků pro detekci a zobrazení genové exprese a proteosyntézy *in vivo*. Cílem sdělení je použití v PET diagnostice radionuklidů mědi-64, zirkonia-89 a galia-68, které mají vysokou citlivost a rozlišení.

AKTUÁLNÍ TRENDY DIAGNOSTIKY A LÉČBY KARCINOMU PROSTATY V EVROPĚ

MOŠA M.[1], KOCUROVÁ V.[2]
[1]PřF UK, Praha
[2]RadioMedic s.r.o., Husinec
e-mail: mosa@mbph.cz

Většinu maligních nádorů prostaty tvoří karcinom a při histopatologickém vyšetření je nejčastěji zjištěn adenokarcinom, který zpravidla vzniká v periferní části žlázy, a proto zejména v počátečním stadiu nemusí nemocnému působit prakticky žádné subjektivní obtíže.
V České republice je karcinom prostaty **nejčastějším onkologickým onemocněním u mužů**. V období mezi lety 1990–2010 došlo k zvýšení jeho incidence přibližně o 100 %. Přestože nárůst mortality není zdaleka tak rychlý, je třetí nejčastější příčinnou úmrtí na zhoubný nádor u mužů u nás. Incidence karcinomu prostaty vzrůstá s věkem, zejména po 50. roce života.
Na přítomnost onemocnění většinou upozorní zvýšená hladina prostatického specifického antigenu (PSA) nebo subjektivní obtíže, ovšem hladina PSA nebývá zvýšená pouze u karcinomu, ale i u zánětů prostaty. Nejčastějším místem, kam se tento nádor často exprimuje, jsou kostní buňky, a tak se někdy může nádor projevit až tzv. patologickou frakturou. V rámci odborného urologického vyšetření se standardně využívají metody, jako jsou ultrazvuk, CT, biopsie (stanovením buněčné diferenciace nádorových buněk a tzv. Gleasonova skóre) a posléze i sofistikované metody nukleární medicíny.
U nemocných s lokalizovaným karcinomem prostaty je nejčastěji provedena buď radikální operace, nebo radioterapie. Radioterapie je obecně prováděna dvojím způsobem – zevní radioterapií nebo tzv. brachyterapií, případně konformní 3D radioterapií. Na většině pracovišť se v současné době využívá technika intenzivně modulované radioterapie (IMRT) i technika obrazem řízené radioterapie (IGRT). Aktuálně diskutovaným typem zevní radioterapie je protonová terapie, jejíž plošné použití je zatím limitováno počtem radioterapeutických center a diskutabilními výsledky, jež se zatím považují oficiálně za experimentální.
V Evropě se aktuálně v oblasti diagnostiky karcinomu

proLékaře.cz | 15.8.2025

prostaty nukleární medicína soustřeďuje na použití nekonvenčních PET radionuklidů pro značení vhodných biomolekul, jako jsou ^{64}Cu, ^{68}Ga a ^{124}I, přičemž se k nim hledají terapeutické analogy (většinou značené ^{177}Lu) tak, aby ke každému značenému peptidovému či protilátkovému prekurzoru určenému pro zobrazování byla dostupná značící technologie pro finální substanci vhodnou pro současné zobrazení i terapii jako tzv. teranostikum.
Prostatický specifický membránový antigen, známý jako tzv. PSMA, a jeho analogy se používají zejména jako modifikované verze tzv. PSMA-11 vhodná pro zobrazování značená pomocí ^{68}Ga a PSMA-617, vhodná pro terapii značená pomocí ^{177}Lu. Srovnávací studie a průběžné povzbudivé výsledky teranostika PSMA v Bad Berka či na univerzitě v Heidelbergu v Německu prokázali trendy v tomto endokrinologickém odvětví, které vede v terapii k použití alfa zářičů, jako jsou ^{213}Bi a ^{225}Ac. V zobrazování se výzkum spíše přiklání k použití značících metod pomocí ^{18}F prekurzorů jako např. (Al^{18}F)HBED-PSMA a ^{18}F-Phosphoramidate Peptidomimetic, přičemž není rozhodně vyloučen zatím nejvhodnější zobrazovací PET radionuklid pro tyto účely ^{68}Ga navázaný na DOTATOC či DOTATE (vědci jsou stále poněkud skeptičtí vzhledem k výpočtům a korekcím na rozpad a neumí se zatím úplně shodnout na nejlepším kontrastu a poměru T/N ratio).
Na závěr je nutné říci, že metody nukleární medicíny přinášejí bezesporu nezanedbatelná diagnostická data pro strategické možnosti léčby karcinomu prostaty v prvních 10 letech 21. století.

TECHNOLOGICKÉ CELKY VÝROBNÍHO PET CENTRA

VARGOVÁ B.
ÚJV Řež, a. s., Divize radiofarmaka, Husinec-Řež
e-mail: brigita.vargova@ujv.cz

Výroba radiofarmak pro zobrazovací metodu pozitronové emisní tomografie je specifická svými nároky na technologické vybavení provozu. Specificita je dána generováním radionuklidů o vysoké aktivitě, jejich zpracováním ve farmaceuticky čistých prostorech a krátké exspirační době konečného produktu. Provoz lze rozdělit do několika celků dle použité technologie, požadavků na jejich provoz a na personál, který je obsluhuje.
Pozitronové zářiče pro syntézu PET radiofarmak se aktivují na cyklotronu. Cyklotron je urychlovač částic, který generuje urychlené ionty. Ty po dosažení potřebné kinetické energie bombardují terčový materiál. Sama technologie cyklotronu vyžaduje ke svému provozu další podpůrné systémy jako externí chlazení, aktivní vzduchotechniku apod. Přítomnost cyklotronu v PET centru zařazuje pracoviště do III. kategorie. Z kategorizace vyplývá povinnost vybudovat záchytnou kanalizační nádrž jako další technologický systém.
Pozitronové zářiče generované cyklotronem jsou následně použity ke značení prekurzorů léčivých přípravků. Značení probíhá v syntézních modulech umístěných v laboratorních tzv. čistých prostorech, pro které jsou definovány limitní parametry. K jejich provozu je nutné zajistit definovanou kvalitu vzduchu, tlakové kaskády, přístrojové vybavení.
Kontrola kvality každé vyrobené šarže radiofarmaka je nedílnou součástí výrobního procesu. Zahrnuje několik analytických metod i mikrobiologických kontrol vzorku šarže. Analytické přístroje musejí být v první řadě vhodně zvoleny, pravidelně ověřovány a testovány. Provoz laboratoře je náročný díky značnému počtu přístrojů a rozsahu jejich validací.
Výrobní PET centrum funguje jako jeden celek. Jednotlivé části technologií musí pracovat současně a bez významnějších poruch. Porucha technologie jednoho provozního celku odstaví provoz celého PET Centra, a tím i dodávky radiofarmak na odběratelská místa. Výhodou všech tří PET center ÚJV Řež, a. s. je jejich vzájemná zastupitelnost. Produkce farmak může být zabezpečena z ostatních výrobních pracovišť bez omezení zákazníka.

MIKROBIOLOGICKÉ MONITOROVÁNÍ ČISTÝCH PROSTOR NA ONM PŘÍBRAM

KOPECKÁ K., STAŠOVÁ J., ZAHRÁDKA F.
Oddělení nukleární medicíny Oblastní nemocnice Příbram, a.s
e-mail: klara.kopecka78@gmail.com

Ve sdělení pracovníků úseku přípravy radiofarmak na ONM v Příbrami podáváme kolegům přehled kontroly čistých prostor a připravených radiofarmak.
Od dubna 2016 předepisuje monitorování čistých prostor z pohledu mikrobiologického velmi striktně pokyn SÚKL s označením LEK-17. Jeho požadavky chápeme v souladu s jeho přesnou dikcí jako doporučení a naši konkrétní praxi jsme proto přizpůsobili našim konkrétním podmínkám a možnostem.
Od ledna 2017 máme tedy rutinně zavedeno monitorování čistých prostor následujícím způsobem:

1. spadová metoda: 1krát měsíčně na pěti pracovních místech (3krát laminární boxy tj. třída čistoty A, 2krát pracovní stoly tj. třída čistoty C) – misky s agarem, 4 hodiny expozice
2. stěry z povrchů: obdobná četnost a místa, sterilní vatové tamponky, plocha cca 10 × 10 cm
3. prováděno během normálního provozu laboratoře, jedná se tedy o odběr vzorků „za provozu“
4. vzorky vzduchu nejsou odebírány (služba není dostupná), otisky rukavic zatím neprovádíme; kontrolu počtu částic v prostředí tř. čistoty A a C se však provádí během pravidelných validací 1krát ročně, v případě laminárních boxů navíc pololetně v rámci kontrolního servisu
5. výsledky zatím vždy negativní; pouze 1krát jsme zaznamenali na spadech záchyt jedné kolonie v prostoru tř. čistoty C (limit je 50 kolonií)

Je nutné zdůraznit, že na našem oddělení zcela rutinně (od roku 2001) a podrobně provádíme kontrolu sterility připravovaných radiofarmak, vždy s negativním nálezem. Mj. i díky tomu považujeme za zvolený způsob mo-

proLékaře.cz | 15.8.2025

nitorování za vyhovující, neboť je dlouhodobě prokázána požadovaná jakost připravovaných radiofarmak.
Veškeré uváděné činnosti provádíme ve velmi dobré součinnosti s Oddělením klinické mikrobiologie a parazitologie Oblastní nemocnice Příbram, a.s.

ZKUŠENOSTI S MIKROBIOLOGICKÝM MONITOROVÁNÍM ČISTÝCH PROSTOR PRO PŘÍPRAVU RADIOFARMAK VE FN BRNO

ŠTĚPÁN J.
Klinika radiologie nukleární medicíny LF MU a FN, Brno
ONM Uherskohradišťská nemocnice a. s., Uherské Hradiště
e-mail: jirs@sci.muni.cz

V biočistých prostorech, jako například farmaceutických, se musí kontrolovat mikrobiální populace a stejně tak prachové částice, protože prostor prostý bakterií není to samé jako prostor prostý částic. Lidé pohybující se ve špatných oděvech pro čisté prostory, jako například pracovní haleny nebo laboratorní pláště, vytvářejí průměrně okolo 2×10^6 částic ≥ 0,5 µm/min, okolo 300 tisíc částic ≥ 5,0 µm/min a okolo 160 částic nesoucích bakterie za minutu. Pokud lidé nosí oděvy navržené pro čisté prostory vyrobené z neprodyšné bezprašné látky, bude snížení počtu částic ≥ 0,5 µm o 50 %, ≥ 5,0 µm o 88 % a nesoucích bakterie o 92 %.
Doporučení pro oděvy pro čisté prostory je v pokynu LEK-17 SÚKL Příprava sterilních léčivých přípravků v lékárně a zdravotnických zařízeních platném od 15. 4. 2016, kde jsou přísnější požadavky než v pokynech, ze kterých tento pokyn vychází VYR-32 Doplněk 1 verze 1 Výroba sterilních léčivých přípravků a pokynu VYR-36 Čisté prostory. V pokynu LEK-17 je i doporučené mikrobiologické monitorování.
Čisté prostory pro přípravu radiofarmak FN Brno byly dobudovány na začátku roku 2011 a od února 2011 se provádí mikrobiologické monitorování pomocí spadové metody s četností 1krát za 2 měsíce na 14 monitorovaných místech zahrnujících dva laminární boxy. Od ledna 2017 se provádí mikrobiologické monitorování i v roce 2016 zbudovaných čistých prostorech pro přípravu PET-radiofarmak rovněž s četností 1krát za 2 měsíce na sedmi monitorovacích místech zahrnujících jeden laminární box. V případě, že dojde k nevyhovujícímu výsledku na některém z monitorovaných míst, monitorování se pro toto místo zopakuje. Blíže k jednotlivým bodům a výsledkům monitorování viz celý příspěvek, který bude dostupný na webu ČSNM (www.csnm.cz) a také na stránkách autora na internetu: http://www.sci.muni.cz/~jirs/technology/Microbial_monitoring_of_cleanrooms.pdf

ČÁSTICOVÝ A MIKROBIOLOGICKÝ MONITORING ČISTÝCH PROSTOR PŘI VÝROBĚ RADIOFARMAK

KROPÁČEK M., PROCHÁZKA L., ZIMOVÁ J., MIRZAJEVOVÁ M.
RadioMedic s.r.o., Husinec
e-mail: kropacek@radiomedic.cz

Výroba, stejně tak jako příprava sterilních léčivých přípravků je podřízena speciálním požadavkům k minimalizaci rizika mikrobiální a částicové kontaminace a kontaminace pyrogenními látkami. Nutnost stanovit tyto požadavky vyplývá z požadavku na zajištění jakosti, bezpečnosti a účinnosti sterilních léčivých přípravků. Otázkou výroby sterilních léčivých přípravků se zabývá pokyn VYR-32 doplněk 1, otázkou přípravy sterilních léčivých přípravků v lékárně a zdravotnických zařízeních pak pokyn LEK-17. Při obou výše uvedených způsobech získání konečných forem sterilních léčivých přípravků musí být důsledně dodržovány pečlivě stanovené a validací ověřené pracovní postupy. V zájmu zajištění sterility a ostatních jakostních parametrů se nesmí spoléhat pouze na závěrečné výrobní postupy (např. sterilizace, filtrace filtrem zachycujícím mikroorganismy) nebo na zkoušení konečného přípravku.
Výroba sterilních přípravků musí probíhat v čistých prostorech, přístupných pouze propustmi pro zaměstnance anebo pro zařízení a materiály. Čisté prostory pro výrobu sterilních přípravků jsou klasifikovány podle požadovaných charakteristik prostředí a rozlišují se čtyři třídy čistoty: A, B, C a D. Jsou kladeny speciální požadavky na konstrukci čistého prostoru, na vzduchotechniku, která je považována za nejdůležitější část čistého prostoru. Úkolem VZT je chránit personál, produkt i okolní prostředí, a proto je čistota přiváděného vzduchu (zajištěna zpravidla filtrací s koncovým HEPA nebo ULPA filtrem) jedním z nejdůležitějších parametrů. Pro všechny úkony mají být vypracovány a odpovědnou osobou schváleny písemné postupy. Jedná se zejména o pravidelnou preventivní údržbu, úklid a sanitaci, školení pracovníků atd. Nástrojem hodnocení pracovního prostředí je monitoring čistých prostor. Provádí se fyzikální monitoring a mikrobiologický monitoring. Cílem monitorování je získat nejen aktuální informaci, ale i dlouhodobý přehled o stavu čistých prostor. V případě, že analýza vzorků a vyhodnocení výsledků monitoringu se provádí ve smluvní laboratoři, je nutné zajistit způsob, kterým smluvní laboratoř informuje zejména o nevyhovujícím výsledku tak, aby na straně výrobce mohly být bezodkladně iniciovány kroky vedoucí ke zjištění příčiny neshodného výsledku. Všechny výsledky jsou kriticky hodnoceny a zaznamenávány formou tabulek a grafů, které slouží jako podklad pro sestavování trendových analýz.

proLékaře.cz | 15.8.2025

TEKTROTYD – ZMĚNY V SPC

ŽILKOVÁ K.
Oddělení nukleární medicíny FN, Hradec Králové
e-mail: katerina.zilkova@fnhk.cz

Tektrotyd patří mezi diagnostická radiofarmaka značená ^{99m}Tc. Jedná se o HYNIC-[D-Phe1, Tyr3-oktreotid]. TFA určený k diagnostice patologických lézí s nadměrnou expresí somatostatinových receptorů a upřesnění diagnózy a dalšího postupu léčby neuroendokrinních nádorů. Na přelomu roku 2011/2012 bylo možné použití tohoto preparátu jeden rok ve specifickém léčebném programu. Od září 2016 je již tento kit u nás registrován, nicméně došlo k několika změnám v SPC.

Prvně je to obsah vlastní účinné látky, který byl zvýšen z 16 µg na 20 µg. V přípravě radiofarmaka došlo k několika změnám. Maximální aktivita přidávaná do kitu je 1600 MBq v 1 ml oproti původním 2200 MBq. Čas inkubace byl snížen z 20 min na 10 min, ale byla zvýšena teplota inkubace z 80 °C na 100 °C. Nyní je možné kit po přípravě naředit až do objemu 6,5 ml místo 3 ml. Použitelnost preparátu od přípravy se z 6 hod. snížila na 4 hod. Změny nastaly i u samotného vyšetření. Dávka aplikovaná pacientovi byla snížena ze 740–1200 MBq téměř na polovinu, tedy na 370–740 MBq. Starší SPC uvádělo provedení akvizice během 2–4 hod. po i. v. aplikaci, nové již vymezuje dvě akvizice. První za 1–2 hodiny po podání radiofarmaka a druhou ve 4. hod po aplikaci.

PRVNÍ ZKUŠENOSTI S PŘÍPRAVKEM TEKTROTYD 20 MIKROGRAMŮ

PÍŠEK M.
Prague Medical Care Department s.r.o. – oddělení nukleární medicíny v Ústřední vojenské nemocnici v Praze
e-mail: pisek@prague-medical.cz

Cíl: Seznámení se s vyšetřovací metodou pro odhalení neuroendokrinních nádorů se stomatostatinovými receptory pomocí přípravku Tektrotyd 20 mikrogramů.

Metodika: Označený přípravek se podává intravenózně. Aktivita dávky pro jednoho pacienta je 370–740 MBq. Přípravek se váže v žaludku, ve střevech, ledvinách a slinivce břišní na specifické buňky, které mají somatostatinové receptory. Následně se gama kamerou zobrazí abnormální tkáň nebo nádorové buňky, kde se přípravek navázal. Chromatografická čistota se stanovuje pomocí vyvíjení na slisovaných skleněných vláknech pomocí methylethylketonu a acetonitrilu.

Výsledky: Snímky se pořizují 1–2 hodiny po aplikaci a následně po 4 hodinách od aplikace. Při snímání po 4 hodinách je maximální zobrazení poměru mezi pozadím a tkání, kde se přípravek vychytal.

Závěr: Vyšetření přípravkem skýtá výhodu snadné přípravy pomocí eluátu z ^{99}Mo/^{99m}Tc generátoru. Tím, že se vychytává převážně v hlavních orgánech, dochází i k rychlému vyloučení z těla díky metabolismu. Krátký poločas rozpadu technecia (^{99m}Tc) poskytuje výhodu v tom, že lze vyšetření provést v poměrně krátké době před operací.

NANOČÁSTICE HYDROXYAPATITU ZNAČENÉ ^{68}Ga a ^{18}F

KUKLEVA E., MIČOLOVÁ P., KOZEMPEL J., VLK M., SAKMÁR, M.
Fakulta jaderná a fyzikálně inženýrská, ČVUT, Praha
e-mail: ekaterina.kukleva@fjfi.cvut.cz

Cíl: Cílem studie bylo připravit nanočástice hydroxyapatitu (HAp-NPs) značené diagnostickými radionuklidy ^{68}Ga a ^{18}F a provést testy stabilit připravených nanočástic *in vitro* v biologicky relevantních matricích.

Úvod: Dnes je hydroxyapatit používán jako materiál pro tkáňové inženýrství, potažení kostních a zubních implantátů jako součást kožní výplně v kosmetice či remineralizační látka v zubních pastách. Mnoho dalších možností se teprve zkoumá, avšak jednou z nich je použití hydroxyapatitu ve formě nanočástic jako nosičů farmak a radionuklidů díky jejich vysokému specifickému povrchu, stabilitě v různých matricích, biokompatibilitě a nízké toxicitě. Fluor-18 a galium-68 patří mezi pozitronové zářiče, přičemž ^{18}F je nuklid dlouhodobě využíván v diagnostice různorodých onemocnění a ^{68}Ga je teprve postupně zaváděno do klinické praxe. Předností ^{68}Ga je možnost radionuklid získat přímo na pracovišti elucí generátoru.

Metodika: HAp-NPs se připravily sražením $Ca(NO_3)_2$ a $(NH_4)_2PO_3$ při pH 10–11. Po 24 hodinách míchání sraženina byla separována centrifugaci, promyta a vysušena. Připravené nanočástice byly dispergovány v pufru při různých hodnotách pH a následně inkubovány s eluátem z generátoru ^{68}Ga a s [^{18}F]NaF. Pro zvýšení účinnosti značeni ^{68}Ga byly do reakční směsi přidávány azamakrocyklické ligandy a směs byla zahřívána po dobu značení na 95 °C. *In vitro* stabilitní studie ^{68}Ga značených částic byly provedeny ve fyziologickém roztoku, hovězím séru a plazmě po dobu 4 hodin, přičemž výměna matrice se prováděla po 1, 2 a 4 hodinách od ukončení značení.

Výsledky: Byla provedena optimalizace reakčních podmínek včetně pH a reakční doby. Výtěžky značeni HAp-NPs ^{68}Ga a ^{18}F byly srovnatelné a pohybovaly se v rozmezí od 90 do 95 %. Stabilitní testy *in vitro* ukázaly, že uvolněná aktivita ve sledovaných časových intervalech nepřesahovala 5 %.

Závěr: Byly připraveny a radioaktivně značeny hydroapatitové nanočástice. Výtěžky značení ^{68}Ga a ^{18}F byly v rozmezí 90–95 %. Stabilitní studie ukázaly, že připravený materiál lze považovat za stálý v biologicky relevantních matricích.

Agentura pro zdravotnický výzkum České republiky – grant č. NV 16-30544A, ČVUT – grant č.: SGS15/094/OHK4/1T/14.

Literatura

1. **Sandhöfer B., Merkel M., et al.** Appl Mater Interfaces 2015.
2. **Kozempel J., Vlk M., Málková E., et al.** J. Radioanal. Nucl. Chem. 2015; 304, 443.

proLékaře.cz | 15.8.2025

POZITRONY – NÁVŠTĚVNÍCI Z ANTISVĚTA

ULLMANN V.
Klinika nukleární medicíny FN, Ostrava
e-mail: vojtech.ullmann@fno.cz

V oboru nukleární medicíny dochází v posledních letech k výraznému rozšíření zobrazovací metody **pozitronové emisní tomografie PET**, v hybridní kombinaci s rentgenovou tomografií (PET/CT), příp. s nukleární magnetickou rezonancí (PET/MR).

Pro pracovníky, kteří se s touto modalitou stále častěji setkávají, může být proto zajímavé zamyslet se nad samotnými pozitrony z širšího **přírodovědného** (a snad i poněkud filozofického) hlediska. Jaká je jejich podstata, kde v přírodě a laboratoři vznikají? Obrázek názorně ukazuje, jak při **radioaktivitě β^+** pozitrony vznikají uvnitř protonů při **transmutaci kvarku** „u“ na kvark „d“ za účasti intermediálního **bosonu W^+** slabé interakce, který se okamžitě rozpadá na **pozitron e^+** a **neutrino ν**.

Za jakých podmínek jsou pozitrony **stabilní** či **nestabilní**? Jakým způsobem mohou spolu s antiprotony a antineutrony vytvářet **anti-atomy**? Existuje někde **antihmota**, „antisvěty“ či dokonce „antivesmíry“? Povíme si trochu humorný sci-fi příběh o setkání „hmoťanky“ s „antihmoťanem“. Pokusíme se též odpovědět na otázku, zda **antihmota gravituje, nebo antigravituje**? Podle *principu ekvivalence* obecné teorie relativity musí antihmota gravitovat, avšak u urychlovačů v CERN se provádějí citlivé experimenty zkoumající spektrometrické vlastnosti a gravitační chování atomů *antivodíku*.

Na závěr se zmíníme o některých fyzikálních zajímavostech kolem PET problematiky – možnosti zdokonalení analýzy TOF a vnitřní radioaktivita scintilátorů LSO.

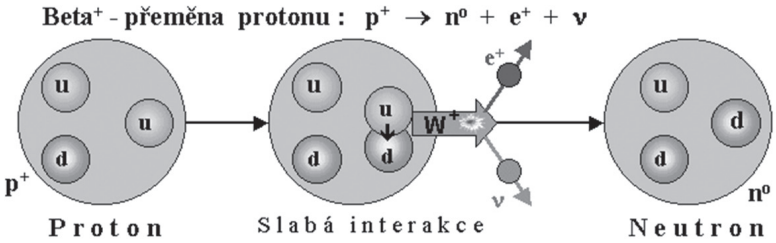
Více informací na:
http://www.astronuklfyzika.cz/JadRadFyzika5.htm
http://www.astronuklfyzika.cz/Scintigrafie.htm#PET

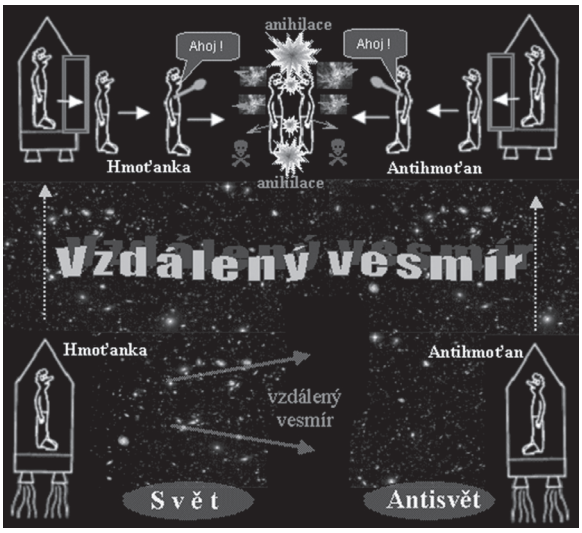
STABILIZACE NANONOSIČŮ PŘED ZNAČENÍM ^{99m}Tc, ^{68}Ga a ^{223}Ra

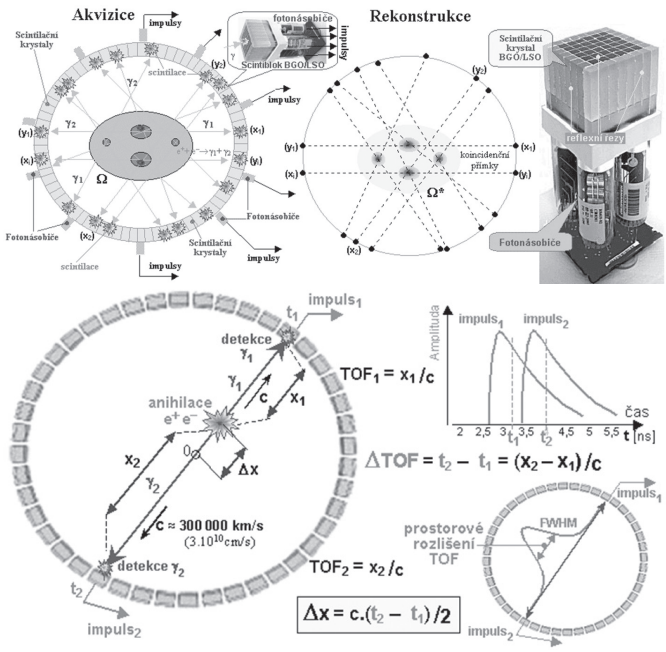
VLK M.[1], NYKL P.[1], SAKMÁR M.[1], MÁLKOVÁ E.[1], KUKLEVA E.[1], MIČOLOVÁ P.[1], LOBAZ V.[2], ŠLOUF M.[2], HRUBÝ M.[2], KOZEMPEL J.[1]
[1]Katedra jaderné chemie, Fakulta jaderná a fyzikálně inženýrská, ČVUT, Praha
[2]Ústav makromolekulární chemie AV ČR, v. v. i., Praha
e-mail: martin.vlk@fjfi.cvut.cz

Cílem práce je příprava stabilních nanosond vhodných pro diagnostiku a terapii s ohledem na úzkou distribuci velikosti částic s vysokou stabilitou v relevantních matricích.

Práce vychází z metod spolusrážení nanohydroxyapatitů z 1,2 M $Ca(NO_3)_2 \cdot 2H_2O$ a 0,8 M $(NH_4)2HPO_4$ při pH 10–11 za laboratorní teploty v prostředí iontových a neiontových tenzidů a následného značení povrchovou sorpcí nebo koprecipitací a evaluace stabilit *in vitro* a *in vivo*. Takto připravené nanosondy vykazují omezené stability a dochází k makroagregaci připravených nanočástic, co výrazně snižuje výtěžek nanofrakce a ovlivňuje jejich použitelnost.







proLékaře.cz | 15.8.2025

Z tohoto důvodu byly studovány systémy, kdy *in situ* připravené nanočástice byly obalovány vrstvou bisfosfonátů s polárními skupinami (-NH_2, -COOH), které byly následně protonovány/deprotonovány, čímž dochází ke stabilizaci systému. Po koprecipitaci z roztoku methoxidu vápenatého a kyseliny fosforečné, byly přímo k suspenzi nanočástic dávkovány 1–10% roztoky bisfosfonátů, směsi byly suspendovány pomocí ultrazvuku a následně měřeny pomocí DLS a elektronové mikroskopie. Značení bylo následně prováděno s přídavkem eluátů z generátorů – ^{68}Ga a ^{223}Ra po příslušných úpravách pH a ^{99m}Tc s přídavkem redukčního činidla.
Bylo dosaženo částečné stabilizace nanočástic v závislosti na použitých bisfosfonátech. Lepších výsledků dosahovali bisfosfonáty s delším řetězcem. Zároveň byly syntetizovány částice rozdílného tvaru, s podstatně sníženou schopností agregace. Výtěžky značení se pro ^{99m}Tc a ^{223}Ra pohybovali od 90 do 100 %, v případě ^{68}Ga byly výtěžky přímého značení nižší.

Práce vznikla za podpory Agentury pro zdravotnický výzkum České republiky – grant č. NV16-30544A.

SUPERPARAMAGNETICKÉ „CORE-SHELL“ NANOSONDY

VALOVÁ V., KUKLEVA E., MIČOLOVÁ P., KOMÁNKOVÁ L., MOKHODOEVA O., VLK M., KOZEMPEL J.
Fakulta jaderná a fyzikálně inženýrská, ČVUT, Praha
e-mail: verono@seznam.cz

Cíl: Provedení syntézy superparamagnetických nanočástic oxidů železa (SPIONs) a jejich funkcionalizace pro zamýšlené aplikace v diagnostice a terapii.
Úvod: Z hlediska kombinace terapie a diagnostických metod se jako perspektivní materiály jeví oxidy železa, používané zejména pro svou snadnou přípravu, nízkou toxicitu, chemickou stabilitu ale hlavně pro biokompatibilitu a superparamagnetické vlastnosti.
Metodika: Syntéza SPIONs, jejichž jádra jsou tvořena magnetitem (Fe_3O_4), vychází z koprecipitace vodných roztoků železnatých a železitých solí. Povrch vzniklých SPIONs byl modifikován oxidem křemičitým. U připravených nanočástic byly charakterizovány jejich fyzikálně chemické vlastnosti, jejich morfologie byla vyhodnocena obrazovou analýzou snímků z rastrovacího mikroskopu (SEM), hydrodynamický poloměr a velikost zeta potenciálu byly určeny z dynamického rozptylu světla (DLS). Funkcionalizací magnetických nanočástic, hydrolytickým obalením lipofilní vrstvou za použití triethoxysilanů a aminopropyltriethoxysilanu, došlo na povrchu nanočástic k vytvoření xerogelu, který může být dále modifikován aminovými a karboxylovými funkcemi pro jejich následné použití ke značení radionuklidem ^{68}Ga a to po zavedení chelátoru vycházejícího z azamakrocyklického motivu.
Výsledky: Byly připraveny SPIONs koprecipitací s ohledem na optimalizací distribuci velikosti nanočástic. Připravené nanočástice byly hydrolyticky obaleny TEOS/APTES vrstvou a dále funkcionalizovány. Modifikované částice vykázali mimořádnou stabilitu v biologických matricích.
Závěr: Syntéza kompozitních SPIONs s modifikovanými povrchovými centry přináší širokou škálu modalit využitelných v diagnostice a terapii, což může vést k ovlivnění vektorizace radiofarmaka nebo interakci se specifickými vazebnými proteiny. Navázání specifických protilátek, fragmentů a aminokyselin na obalovou vrstvu může následně vést ke snížení radiační zátěže pro pacienta.

Agentura pro zdravotnický výzkum České republiky – grant č.: NV16-30544A, ČVUT – grant č. SGS15/094/OHK4/1T/14.

Literatura

1. **Mokhodoeva O., Vlk M., Málková E., et al.** Journal of Nanoparticle Research 2016. xxx

PŘÍPRAVA ^{99m}Tc ZNAČENÝCH HYDROXYAPATITOVÝCH NANOČÁSTIC A JEJICH *IN VITRO/IN VIVO* CHARAKTERIZACE

NOVÝ Z.[1], PETŘÍK M.[1], GURSKÁ S.[1], KOZEMPEL J.[2], VLK M.[2], LOBAZ V.[3], KUČKA J.[3], HRUBÝ M.[3], DRYMLOVÁ J.[4], HAJDÚCH M.[1]
[1]Ústav molekulární a translační medicíny LF UP, Olomouc
[2]Katedra jaderné chemie, Fakulta jaderná a fyzikálně inženýrská, ČVUT, Praha
[3]Ústav makromolekulární chemie AV ČR, Praha
[4]Klinika nukleární medicíny FNO, Olomouc
e-mail: zbynek.novy@upol.cz

Cíl: Preklinický screening vybraných hydroxyapatitových nanočástic modifikovaných biokompatibilními polymery (HAP-PEG5000, HAP-POX5000, HAP-POX10000 a HAP-PHPMA12000). Cílem práce bylo označit nově připravené nanočástice radioizotopem ^{99m}Tc a to nepřímo pomocí již klinicky užívaného radiofarmaka ^{99m}Tc-HDP. Dalším cílem bylo ověřit stabilitu takto označených nanočástic *in vitro* a následně popsat jejich *in vivo* biodistribuci v nenádorových myších pomocí systému microSPECT/CT. Všechny studované nanočástice byly testovány též ve smyslu stanovení jejich cytotoxicity *in vitro* na vybraných buněčných liniích.
Metodika: Nanočástice (1,5 mg a 3 mg) byly inkubovány po dobu 60 minut s ^{99m}Tc-HDP při laboratorní teplotě. Následovala kontrola radiochemické čistoty pomocí ITLC za použití dvou různých mobilních fází (octan amonný a aceton). Stabilitní studie značených nanočástic probíhaly ve dvou různých prostředích – fyziologický roztok a lidská plazma (2 h, 4 h a 24 h). Biodistribuce *in vivo* byla sledována pomocí SPECT/CT zobrazování, a to v časech 1 h, 3 h, 6 h a 24 h po podání zkoumané látky. Pro porovnání bylo provedeno zobrazování i pro samotné radiofarmakum ^{99m}Tc-HDP. Cytotoxicita – zvolené nanočástice v neznačené formě byly testovány pomocí metody MTS na šesti buněčných liniích (B2, BJ, MRC5, HCT116, HCT116p53–/–, CCRF-CEM) s využitím high-throughput přístupu, následně byla vypočtena koncentrace IC50. Nanočástice byly s buněčnými kulturami inkubovány po dobu 72 hodin.

proLékaře.cz | 15.8.2025

Výsledky: Značení všech čtyř zkoumaných nanočástic pomocí ^{99m}Tc-HDP probíhalo za laboratorní teploty s radiochemickou čistotou větší než 90 %. Stabilitní studie ukázaly dostatečnou stabilitu takto připraveného radiofarmaka, pokles radiochemické čistoty po 24 h byl maximálně 10,7% ve fyziologickém roztoku a 11,0 % v lidské plazmě. Zobrazovací experimenty za použití SPECT/CT ukázaly velmi specifickou biodistribuci, a to především do jater a sleziny, která zde přetrvávala i 24 h po podání látky, což platilo pro všechny čtyři testované typy nanočástic. V kratších časových intervalech (1 h, 3 h) byla pozorována akumulace v srdci a močovém měchýři. Pro většinu použitých buněčných linií nebyly zkoumané nanočástice toxické (IC50 > 1000, resp. > 2000 µg/ml). Velmi nízká toxicita byla pozorována u HAP-PHPMA12000 v případě buněk CCRF-CEM (IC50 = 625 µg/ml). Nanočástice HAP-PHPMA12000 indukovaly slabou cytotoxickou odpověď u normálních fibroblastů MRC5 (IC50 = 643 µg/ml).

Závěr: Testované nanočástice vykazují poměrně snadnou označitelnost klinicky užívaným radiofarmakem ^{99m}Tc-HDP. Jejich stabilita ve fyziologickém roztoku i lidské plazmě po dobu 24 hodin je na poměrně vysoké úrovni. Biodistribuční studie odhalily specifickou akumulaci v játrech a slezině, přičemž část podané dávky se poměrně rychle vyloučí renální cestou. *In vitro* toxicita těchto nanočástic je poměrně velmi nízká. Všechny tyto parametry naznačují, že je možné přistoupit k testování těchto látek na nádorovém modelu s cílem zobrazit nádor v *in vivo* podmínkách na podkladě EPR efektu.

Projekt byl spolufinancován z prostředků projektu AZV ČR 16-30544A.

LUTECIUM-177 – PERSPEKTIVNÍ RADIONUKLID PRO BIOLOGICKY CÍLENOU RADIONUKLIDOVOU TERAPII

ULLMANN V., KOLÁČEK M., PEKÁREK J., KRAFT O., HÄRINGOVÁ K.
Klinika nukleární medicíny FN, Ostrava
e-mail: vojtech.ullmann@fno.cz

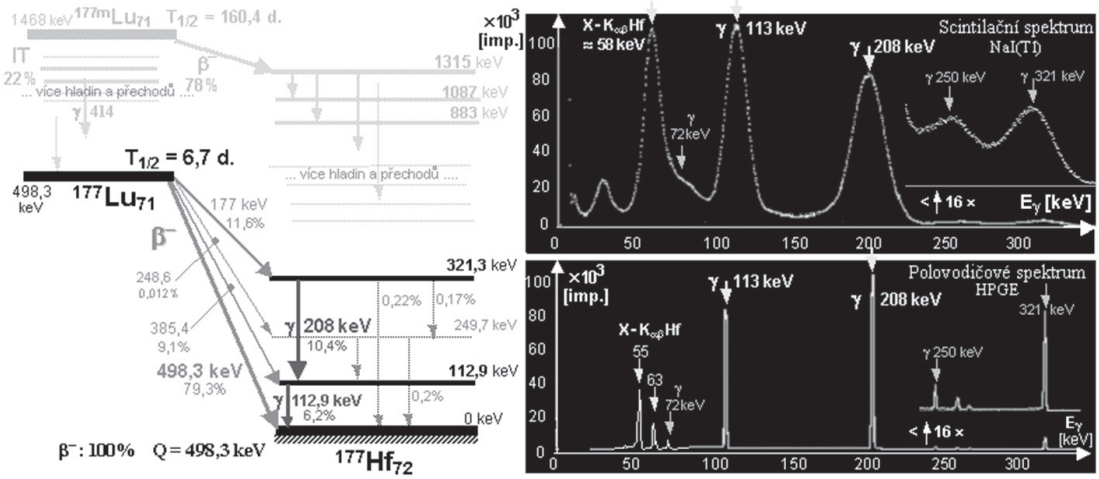
Lutecium je kovový prvek ze skupiny vzácných zemin, poslední člen lantanoidů. Jediným stabilním isotopem lutecia je **^{175}Lu**. Každé přírodní lutecium však vedle základního stabilního isotopu ^{175}Lu (97,4 %) imanentně obsahuje i **příměs** 2,6 % dlouhodobého radioizotopu **^{176}Lu** (přírodní radionuklid primárního původu), který se s poločasem 3,8.10^{10} let β^--přeměnou rozpadá na stabilní hafnium ^{176}Hf, přičemž emituje i několik energií záření gama. Tento neodstranitelný přírodní kontaminant způsobuje vnitřní radioaktivitu scintilátorů LSO, požívaných v PET kamerách.

Pro **biologicky cílenou radionuklidovou terapii** našel uplatnění isotop **lutecium ^{177}Lu**, který se vyrábí uměle ozařováním neutrony v jaderném reaktoru dvěma způsoby:

1. **Přímý způsob** spočívá v ozařování lutetia, obohaceného izotopem ^{176}Lu, neutrony v reakci ^{176}Lu(n, γ)^{177}Lu. Díky vysokému účinnému průřezu této reakce lze získat radionuklid o poměrně vysoké specifické aktivitě. Určitou nevýhodou tohoto postupu je současně probíhající reakce ^{176}Lu(n, γ)^{177m}Lu, při níž vzniká jaderný izomer ^{177m}Lu s poločasem 160 dní. Tento nevítaný kontaminant emituje řadu energií gama, z nichž některé jsou stejné jako u ^{177}Lu, avšak jsou zastoupeny i vyšší energie. Radiace kontaminantu ^{177m}Lu dlouhodobě zvyšuje radiační zátěž a může zhoršovat kvalitu scintigrafických obrazů.
2. **Nepřímý způsob** spočívající v kombinaci neutronového ozařování ytterbia, obohaceného izotopem ^{176}Yb, neutrony v reakci ^{176}Yb(n, γ)^{177}Yb a následné beta-přeměny ^{177}Yb(β^-, $T_{1/2}$ = 1,9 hod.) → ^{177}Lu na výsledné lutetium-177. Při tomto způsobu nevzniká rušivé ^{177m}Lu (při beta-přeměně ^{177}Yb není sycena metastabilní hladina 970 keV ^{177m}Lu), může být přítomno pouze stopové množství isotopů Yb.

^{177}Lu se s poločasem **$T_{1/2}$ = 6,65 dní** přeměňuje **β^--radioaktivitou** ($E_{\beta max}$=498 keV) na ^{177}Hf – z 79,4 % na základní stav, dále na excitované stavy 113 keV (9 %) a 321 keV (11,6 %). Při deexcitaci vzbuzených jader 177-hafnia jsou emitovány fotony **záření gama** o energiích především 113 keV (6,2 %) a 208 keV (10,4 %), s nízkou intenzitou (cca 0,2 %) pak 72, 250 a 321 keV. Na začátku spektra je pík charakteristického X-záření ($K_{\alpha,\beta}$Hf) 55–63 keV.

Pro biologicky cílenou radionuklidovou terapii v nukleární medicíně se využívá **záření beta** o střední energii 134 keV. Záření **gama** ^{177}Lu se při terapii přímo neuplatňuje, ale může být využito pro **gamagrafické monitorování** distribuce radiofarmaka v organismu –



proLékaře.cz | 15.8.2025

pro ***scintigrafické zobrazení*** tkání a orgánů, kam terapeutický preparát pronikl. Na těchto scintigrafických obrazech můžeme posuzovat (vizuálně, příp. i kvantitativně) míru žádoucího vychytávání radiofarmaka v nádorových ložiscích a nežádoucí akumulace ve zdravých tkáních a kritických orgánech – provádět ***monitorování průběhu radioizotopové terapie***. Zastoupení záření gama rovněž umožňuje **snadné měření aktivity** preparátů ^{177}Lu v běžných měřičích aktivity s ionizační komorou, za použití příslušné kalibrace gama-konstanty.

Provedli jsme podrobná spektrometrická měření záření γ pomocí scintilačního NaI(Tl) a polovodičového HPGE detektoru, spojeného s mnohokanálovým analyzátorem (Canberra Packard Genie 2000). V přednášce jsou analyzována naměřená spektra ^{177}Lu a ^{177m}Lu. Dále diskutujeme fyzikální a radiobiologické faktory při biologicky cílené radionuklidové terapii.

Více informací na:
http://www.astronuklfyzika.cz/JadRadFyzika4.htm
http://www.astronuklfyzika.cz/JadRadMetody.htm#RadionuklTerapie

TERANOSTIKA Z POHĽADU DISTRIBÚCIE LIEKOV – PRVÉ PRAKTICKÉ SKÚSENOSTI

DEVERA R.
M.G.P., spol. s r.o., Zlín
e-mail: devera@mgpslov.sk

Teranostika ako pomerne mladá medicínska veda sa dnes klinicky najviac prekrýva s odborom nukleárnej medicíny. Tieto klinické úspechy sú však podmienené regulačnými rámcami jednotlivých krajín, či spoločenstiev krajín, čím vytvárajú podmienky pre nejednotnú rýchlosť rozvoja tejto vedy naprieč rozvinutým svetom. Existujú rôzne spôsoby získavania klinicky použiteľných rádiofarmák a od toho sa odvíjajúce možné kombinácie, ktoré sú v súlade s platnými regulačnými rámcami. Z tohto pohľadu sa dnes v členských štátoch Európskej únie, ktoré akceptujú Európsky liekopis ako právny základ pre lieky, dá hovoriť o liekoch hromadne vyrábaných vo veľkom objeme, a preto registrovaných a potom o neregistrovaných prípravkoch pripravovaných v malom objeme pre individuálneho pacienta alebo skupinu pacientov extemporálne, tzv. magistraliter prípravkoch a oficinálnych prípravkoch. Úlohou distribúcie liekov je vzájomnou kombináciou týchto regulačne akceptovaných prípravkov a postupov dosiahnuť plnohodnotnú teranostickú šírku pre každé oddelenie nukleárnej medicíny, ktoré svojim personálnym a materiálno-technickým vybavením zodpovedá miestnym legislatívnym požiadavkám.