

ČESKÉ VYSOKÉ UČENÍ TECHNICKÉ V PRAZE FAKULTA BIOMEDICÍNSKÉHO INŽENÝRSTVÍ Katedra zdravotnických oborů a ochrany obyvatelstva

Produkce vybraných pozitronových radiofarmak v PET centru

Production of Selected Positron Radiopharmaceuticals in a PET Centre

Bakalářská práce

Studijní program: Specializace ve zdravotnictví Studijní obor:

Radiologický asistent

Autor bakalářské práce: Vanessa Kamírová Vedoucí bakalářské práce: Ing. et Ing. Jan Adam, Ph.D

ZADÁNÍ BAKALÁŘSKÉ PRÁCE



I. OSOBNÍ A STUDIJNÍ ÚDAJE

Příjmení:	Kamírová	Jméno:	Vanessa	Osobní číslo:	503383
Fakulta:	Fakulta biomedicínského inženýrství				
Garantující katedra:	Katedra zdravotnických oborů a ochrany obyvatelstva				
Studijní program:	Specializace ve a	dravotnictví			
Studijní obor:	Radiologický asi	stent			

II. ÚDAJE K BAKALÁŘSKÉ PRÁCI

Název bakalářské práce:

Produkce vybraných pozitronových radiofarmak v PET centru

Název bakalářské práce anglicky:

Production of Selected Positron Radiopharmaceuticals in a PET Centre

Pokyny pro vypracování:

Předmětem bakalářské práce bude popsat základy produkce vybraných pozitronových radiofarmak v PET centru a zhodnotit efektivitu a spolehlivost této produkce. V teoretické části bude popsána obecná problematika ionizujícího záření, pozitronová emisní tomografie, její využití, princip a konstrukční řešení. Práce se rovněž bude věnovat radionuklidům a jejich výrobě. Dále zde budou popsána vybraná radiofarmaka pro PET a jejich klinické využití. V praktické části bude mít studentka za úkol popsat základy postupů produkce vybraných PET radiofarmak. Praktická část bude zaměřena jak na samotnou produkci radiofarmak, popis konkrétních výrob, tak i na zhodnocení efektivity a spolehlivosti výrobních procesů. Efektivita a spolehlivost výrobních procesů budou interpretovány formou tabulek s nasbíranými daty. Tato praktická část bude probíhat na základě praxe, pozorování a sběru dat v jednom z PET center divize Radiofarmaka ÚJV Řež, a. s.

Seznam doporučené literatury:

[1] ŠABATA, Ladislav, Nukleární medicína - technické základy: přístrojová a výpočetní technika v nukleární medicíně, základy radiofarmak a specifika radiační ochrany v nukleární medicíně, ed., České Budějovice: Jihočeská univerzita v Českých Budějovicích, Zdravotně sociální fakulta, 2019, ISBN ISBN 978-80-7394-734-7

[2] PODZIMEK, František, Radiologická fyzika - Aplikace ionizujícího záření, V Praze: České vysoké učení technické, 2021, ISBN 978-80-01-06829-8

[3] KUBINYI, Jozef, Jozef SABOL a Andrej VONDRÁK, Principy radiační ochrany v nukleární medicíně a dalších oblastech práce s otevřenými radioaktivními látkami, ed. , Praha: Grada Publishing, 2018, ISBN 978-80-271-0168-9

Jméno a příjmení vedoucí(ho) bakalářské práce:

Ing. et Ing. Jan Adam, Ph.D.

Jméno a příjmení konzultanta(ky) bakalářské práce:

Datum zadání bakalářské práce: **14.02.2023** Platnost zadání bakalářské práce: **20.09.2024**

> doc. Mgr. Zdeněk Hon, Ph.D. vedoucí katedry

prof. MUDr. Jozef Rosina, Ph.D., MBA

PROHLÁŠENÍ

Prohlašuji, že jsem bakalářskou práci s názvem "PET centrum – popis, fungování a produkce radiofarmak" vypracovala samostatně pouze s použitím pramenů, které uvádím v seznamu bibliografických odkazů.

Nemám závažný důvod proti užití tohoto školního díla ve smyslu § 60 zákona č. 121/2000 Sb., o právu autorském, o právech souvisejících s právem autorským a o změně některých zákonů (autorský zákon), ve znění pozdějších předpisů. V Kladně dne 18.05.2023

> Vanessa Kamírová

PODĚKOVÁNÍ

Ráda bych poděkovala svému vedoucímu bakalářské práce Ing. et Ing. Janu Adamovi, Ph.D. za všechny cenné rady, připomínky, trpělivost a veškerý čas, který mi při psaní této práce věnoval. Dále děkuji Ing. Haně Merhautové a všem zaměstnancům PET centra Řež v areálu ÚJV Řež a.s. za všechny přínosné informace, materiály a za pomoc při sběru dat ke zpracování praktické části této práce. Též bych chtěla poděkovat své rodině a blízkým za podporu během celého studia.

ABSTRAKT

Bakalářská práce se zabývá produkcí vybraných pozitronových radiofarmak v PET centru.

V teoretické části této práce je nejdříve popsána problematika ionizujícího záření jak obecně, tak v oboru nukleární medicíny. Dále se tato bakalářská práce zabývá radioaktivitou, pozitronovou emisní tomografií, jejím fyzikálním principem a konstrukcí. Následně jsou zmíněny radionuklidy a jejich způsoby produkce. Jsou zde také zmíněna radiofarmaka obecně a pozitronová radiofarmaka, jejich příprava a kontrola kvality. Dále jsou v této práci přímo popsána vybraná radiofarmaka pro pozitronovou emisní tomografii a jejich klinické využití.

V praktické části jsou nejdříve zpracovány základy postupu produkce radiofarmak [¹⁸F]Fluordeoxyglukózy a [¹⁸F]Fluorocholinu na vybraném PET centru. Dále je součástí praktické části zpracování získaných výrobních dat těchto radiofarmak za roky 2019-2022. Data jsou vypracována ve formě grafů a tabulek, které znázorňují výsledky vybraných parametrů kontroly kvality u šarží FDG a FCH za vybrané časové období. Na základě těchto výsledků je zhodnocena efektivita a spolehlivost výroby.

Klíčová slova

Produkce radiofarmak; radiofarmakum; pozitronová emisní tomografie; radionuklid; ionizující záření

ABSTRACT

The bachelor thesis deals with the production of selected positron radiopharmaceuticals in a PET centre.

In the theoretical part of this thesis, firstly, the problems of ionizing radiation in general and in the field of nuclear medicine are described. Then this bachelor thesis deals with radioactivity, positron emission tomography, its physical principle and construction. Subsequently, radionuclides and their methods of production are mentioned. Radiopharmaceuticals in general and positron radiopharmaceuticals, their preparation and quality control are also mentioned. In addition, selected radiopharmaceuticals for positron emission tomography and their clinical applications are directly described in this thesis.

In the practical part, the basics of the production process of the radiopharmaceuticals [¹⁸F]fluorodeoxyglucose and [¹⁸F]fluorocholine at a selected PET centre are first described. Furthermore, the practical part includes the elaboration of the obtained production data of these radiopharmaceuticals for the years 2019-2022. The data are elaborated in the form of graphs and tables showing the results of selected quality control parameters for FDG and FCH batches for the selected time period. Based on these results, the efficiency and reliability of the production is evaluated.

Keywords

Radiopharmaceutical production; radiopharmaceutical; positron emission tomography; radionuclide; ionizing radiation

Obsah

1	Úvod	l	
2	Cíle p	práce	
3	Přehl	ed současného stavu	
	3.1 Io	nizující záření	
	3.1.1	Nukleární medicína a využití ionizujícího záření	
	3.2 R	adioaktivita	
	3.2.1	Stabilita jader	
	3.2.2	Radioaktivní přeměna	15
	3.2.3	Aktivita	
	3.3 Po	ozitronová emisní tomografie (PET)	16
	3.3.1	Anihilace	
	3.3.2	Princip PET	
	3.3.3	Typy koincidencí u PET skeneru	
	3.3.4	Detektory PET	
	3.3	3.4.1 Fyzikální princip	
	3.3	3.4.2 Polovodičové fotonásobiče	21
	3.3	3.4.3 Scintilační krystaly pro PET	
	3.3.5	Prostorová rozlišovací schopnost PET	
	3.3.6	Hybridní PET systémy	
	3.3	3.6.1 PET/CT	
	3.3	3.6.2 PET/MR	
	3.4 R	adionuklidy	
	3.4.1	Produkce radionuklidů	

3.4.	1.1 Cyklotron	
3.4.	1.2 Radionuklidový generátor	
3.5 Ra	ndiofarmaka	
3.5.1	Příprava radiofarmak obecně	31
3.5.2	Příprava PET radiofarmak	
3.6 Ko	ontrola kvality PET radiofarmak	34
3.6.1	Zkouška radionuklidové čistoty	35
3.6.2	Kontrola radiochemické čistoty	35
3.6.3	Kontrola chemické čistoty	
3.6.4	Další analytické zkoušky QC	
3.7 Vy	vbraná radiofarmaka pro PET a jejich klinické využití	
3.7.1	[18F]Fluordeoxyglukóza (FDG)	
3.7.2	[¹⁸ F]Fluorocholin (FCH)	41
3.7.3	[¹⁸ F]Fluorodopa (¹⁸ F-DOPA)	
3.7.4	[¹¹ C]Methionin (MET)	
3.7.5	[⁶⁸ Ga]PSMA (⁶⁸ Ga-PSMA)	45
4 Metod	lika	47
4.1 Zá	klady postupu produkce FDG a FCH	47
4.2 Sb	ěr výrobních dat radiofarmak na vybraném pracovišti	
5 Výsleo	dky	
5.1 Zá	klady postupu produkce radiofarmak FDG a FCH	53
5.1.1	FDG	
5.1.2	FCH	62
5.2 Sb	ěr výrobních dat radiofarmak na vybraném pracovišti	66

	5.2.1	Výrobní data FDG	67
	5.2.2	Výrobní data FCH	
6	Diskuz	ze	
6	6.1 Zá	klady postupu produkce radiofarmak FDG a FCH	
6	5.2 Sba	ěr výrobních dat radiofarmak na vybraném pracovišti	103
	6.2.1	Výrobní data FDG	103
	6.2.2	Výrobní data FCH	109
7	Závěr		111
8	Seznar	n použitých zkratek	
9	Seznam použité literatury 114		
10	Seznam použitých obrázků126		
11	Seznam použitých tabulek129		
12	Seznar	n Příloh	

1 ÚVOD

Obor nukleární medicíny poskytuje v lékařství velmi cenné poznatky, a to funkční informace o orgánech a tkáních lidského těla. Dále tento obor umožňuje aplikování terapie u určitých onkologických onemocnění. K zobrazování i terapii nukleární medicína využívá otevřené zářiče, radiofarmaka. Těchto léčiv, která v sobě obsahují navázaný radionuklid, existuje celá řada. Radiofarmaka i modality nukleární medicíny procházejí neustálým vývojem. Mimořádný přínos přineslo do moderní medicíny, a to především do oboru onkologie, vyvinutí pozitronové emisní tomografie (PET). Tento přístroj se v současné době využívá v hybridním provedení s výpočetní tomografií a magnetickou rezonancí jako PET/CT a PET/MR, což umožňuje kombinovat funkční informace s anatomickými. Vyšetření pomocí pozitronové emisní tomografie je v klinické praxi nukleární medicíny jedno z nejčastěji prováděných.

Tato práce je zaměřena na PET radiofarmaka. Bezesporu nejpoužívanějším pozitronovým radiofarmakem je od svého počátku až po současnost [¹⁸F]Fluordeoxyglukóza (FDG). Existují ale specifické patologie, u kterých aplikace FDG není vhodná, např. u nádorů mozku, či karcinomu prostaty a další. Právě pro takové případy je snaha vyvinout odlišná PET radiofarmaka se specifickou akumulací. Na území naší republiky je jedno z nejnovějších PET radiofarmak [¹¹C]Methionin, dále i galiová radiofarmaka jako např. [⁶⁸Ga]PSMA. Tato radiofarmaka i spolu s dalšími vybranými budou v této práci popsána.

V teoretické části se tato bakalářská práce bude kromě pozitronových radiofarmak a radiofarmak obecně zabývat i obecnou problematikou ionizujícího záření, samotnou pozitronovou emisní tomografií, dále v ní budou zmíněny i radionuklidy a jejich produkce. V praktické části budou popsány základy postupu produkce určitých PET radiofarmak na vybraném PET centru. Dále zde budou zpracována výrobní data těchto radiofarmak vypovídající o efektivitě a spolehlivosti výroby.

2 CÍLE PRÁCE

Cílem bakalářské práce je teoreticky popsat základy produkce vybraných pozitronových radiofarmak v PET centru na základě absolvované stáže na jednom z PET center divize Radiofarmaka ÚJV Řež, a. s.. Dalším cílem této práce je zhodnotit efektivitu a spolehlivost produkce vybraných radiofarmak na daném pracovišti s využitím získaných dat.

Základy produkce budou popsány pouze u takových radiofarmak, které dané PET centrum rutinně vyrábí. Data týkající se výroby budou získána z počítačového systému pracoviště.

Dalším záměrem práce je získání obecných informací o PET centru a jeho fungování též na základě absolvované stáže. Nabyté informace budou shrnuty ve výsledcích, kde bude i příslušné pracoviště popsáno.

3 PŘEHLED SOUČASNÉHO STAVU

V přehledu současného stavu je popsána obecná problematika ionizujícího záření a radioaktivita. Dále je tato část věnována pozitronové emisní tomografii, radionuklidům a jejich produkci, radiofarmakům obecně, pozitronovým radiofarmakům a jejich klinickému využití.

3.1 Ionizující záření

Ionizující záření je takové záření, které má schopnost při interakci s látkou ionizovat atomy této látky. Pod pojmem ionizace se rozumí děj, během něhož dochází k odtržení elektronu z elektronového obalu neutrálního atomu za vzniku záporných a kladných iontů. Aby záření bylo schopno ionizovat látku, musí k tomu mít dostačující energii. Pro záření α , β a fotonové i elektronové záření činí tato energie 5 keV. Ionizující záření můžeme též definovat jako přenos energie v podobě částic, nebo elektromagnetických vln, jejichž vlnová délka je menší než 100 nanometrů a frekvence vyšší než 3 · 10¹⁵ Hz. [1]

Podle způsobu ionizace atomů jej dělíme na dvě skupiny, a to na nepřímo ionizující záření a přímo ionizující záření. [1; 2]

Přímo ionizující záření ionizuje látku v jednom kroku prostřednictvím nabitých částic, ze kterých je tvořeno. Mezi nabité částice řadíme protony, elektrony a alfa částice. Nepřímo ionizující záření je tvořeno částicemi bez náboje (fotony a neutrony). Toto záření předává látce energii ve dvou krocích. Během prvního kroku interaguje nepřímo ionizující záření s atomy látky za vzniku sekundárně nabitých částic. Tyto sekundárně nabité částice jsou poté ve druhém kroku schopny ionizovat látku přímo. [1]

3.1.1 Nukleární medicína a využití ionizujícího záření

Nukleární medicína je lékařský obor, který se zabývá diagnostikou a terapií pomocí radionuklidových zdrojů. Radionuklidové zdroje emitující ionizující záření spadají mezi tzv. otevřené zářiče. Tyto zdroje se při vyšetření, či terapii využívají v podobě radiofarmak. Radiofarmaka jsou léčivé přípravky obsahující radionuklid, které se aplikují do těla pacienta, a to nejčastěji nitrožilní cestou. [2; 3; 4] Radionuklidy a radiofarmaka budou v této práci rozebrány v samostatných kapitolách.

Nukleární medicína je založena na stopovacím principu, za jehož objevitele se považuje chemik George Havesy, který využil tento princip ke studování metabolických procesů u rostlin a zvířat. Stopovací princip nám umožňuje sledovat (stopovat) akumulaci radioaktivního izotopu v těle pacienta. Radioaktivní izotopy vedou k emisi ionizujícího záření, které z pacienta následně vychází a je snímáno pomocí detektorů. Tímto způsobem jsme schopni zobrazit fyziologické a biochemické procesy, které v pacientově těle probíhají. Znamená to tedy, že jsme schopni zobrazit funkci dané tkáně. [2; 3; 4]

Na obdobném principu je v nukleární medicíně postavena radionuklidová terapie, která využívá záření beta a alfa. Částice těchto záření mají ve tkáni krátký dosah, ale vzato mají schopnost cílové místo ozářit potřebně vysokou dávkou. Při terapii otevřenými zářiči se pacientovi aplikuje vhodné radiofarmakum, které se selektivně vychytává právě v patologické tkáni. V tomto místě, následně spolu s akumulací radiofarmaka, dochází k vnitřnímu ozáření. U terapie radionuklidy musíme znát především biologické vlastnosti cílové tkáně. Informace o umístění a rozsahu ložiska nejsou zapotřebí v takové detailnosti jako u zevní radioterapie externími zdroji. [3; 4]

3.2 Radioaktivita

V 90. letech 19.století fyzik Henri Becquerel objevil přítomnost neznámého pronikavého záření na uranové sloučenině. Tomuto záření dal název "uranové paprsky". [1]

O něco později k objevu přispěla i Marie Curie spolu s manželem Pierrem Curie, kteří uranové paprsky pozorovali na příměsi uranové rudy. Domnívali se, že tato příměs v sobě nese schopnost emitovat záření. Tuto schopnost poté společně pojmenovali "radioaktivitou" [1]

Radioaktivita je tedy schopnost jader atomů emitovat záření v podobě částic, které ionizují okolní prostředí. Jedná se o částice alfa, beta a fotony gama. Emise záření je spjata s jadernou přeměnou (rozpadem), během níž se přeměňuje nestabilní jádro na jádro jiného prvku. [1; 2]

3.2.1 Stabilita jader

Stabilita jader je relativní pojem. Za stabilní jádra považujeme ty, jejichž fyzikální poločas rozpadu (tj. čas, za který se rozpadne právě polovina počtu jader) je tak dlouhý, že jej prakticky nelze změřit. Zpravidla je to poločas rozpadu delší než 10⁸ let. Příkladem stabilního jádra je izotop draslíku ⁴⁰K, jehož poločas rozpadu činí cca až 10⁹ let. Stabilita atomových jader zčásti závisí na poměru mezi počtem protonů (Z) a počtem neutronů (N), který se v jádře nachází. Tento poměr (dále jen poměr N/Z) ovlivňuje i druh emitované částice. Bylo zpozorováno, že atomy, jejichž jádra obsahují přebytečné množství neutronů vůči protonům s větší pravděpodobností emitují částice β^- a částice α . Částice β^+ mají tendenci emitovat jádra, ve kterých je obsažen přebytek protonů. Závislost poměru N/Z na druhu emitované částice je vyjádřena na obrázku 1. [1; 3; 5]

Tato práce se v rámci tématu věnuje pouze částicím β⁺, tedy pozitronům.



Obrázek 1 grafická prezentace stability atomových jader prvků v závislosti na poměru počtu neutronů a protonů pro uvedené zářiče [2]

3.2.2 Radioaktivní přeměna

Mateřské atomové jádro (X), které se nenachází ve stabilním stavu se samovolně transformuje na stabilnější jádro dceřiné (Y). Tento fyzikální děj probíhá za současné emise energie v podobě ionizujícího záření a nazýváme ho radioaktivní přeměnou. V případě, že vzniklé dceřiné jádro je stále nestabilní, může se přeměňovat dále až do docílení stability. [4; 5]

Radionuklidy, respektive jejich jádra, se mohou rozpadat jedním nebo více z osmi základních způsobů, mezi které spadá přeměna alfa (α), přeměna beta plus (β +) a beta mínus (β ⁻), elektronový záchyt, emise protonů a neutronů, emise těžkých jader a v poslední řadě spontánní štěpení. U všech typů přeměn platí zákon zachování energie, hmotnosti, náboje a hybnosti. [4; 6] Tato práce se bude zabývat pouze radioaktivní přeměnou β ⁺

Radioaktivní přeměna β⁺

Touto přeměnou se rozpadají nestabilní jádra, která v sobě obsahují nadbytek protonů. Během tohoto procesu dochází v jádře k transformaci protonu na neutron a k emisi dvou částic, pozitronu a elektronového neutrina. Pozitron je antičástice elektronu, od něhož se liší opačným nábojem (má tedy náboj kladný). K jeho vzniku i vzniku neutrina je zapotřebí dostatečná energie, jejíž hodnota je 1.022 MeV. Přebytek energie (E_{max} -1.022) je poté mezi tyto dvě emitované částice rozdělen náhodně, proto má záření β^+ tzv. spojité spektrum. Průměrná energie spektra (\overline{E}_{β}) se rovná přibližně jedné třetině maximální energie ($E\beta_{max}$). [4; 5; 6; 7]

Dceřiné jádro vzniklé rozpadem β⁺ má ve srovnání s mateřským jádrem o 1 menší atomové číslo. Hmotnostní číslo zůstává beze změny. [4; 7]

3.2.3 Aktivita

Aktivita (A) je veličina, která je používána v souvislosti s radionuklidovými zdroji. Vyjadřuje rychlost radioaktivního rozpadu radionuklidu a je definovaná jako podíl počtu přeměněných jader (-dN) za jednotku času (dt). [4; 6]

$$A = -\frac{dN}{dt}$$

Jednotkou aktivity je becquerel (Bq). V praxi se využívají její násobky, a to s danými předponami, např. 1 MBq, který je rovný 10⁶ Bq. Kromě becquerelu, se můžeme v literatuře setkat s dnes už nepoužívanou jednotkou curie (Ci). 1 Ci se rovná 3,7·10¹⁰Bq. [2; 4]

3.3 Pozitronová emisní tomografie (PET)

Pozitronová emisní tomografie, dnes využívána nikoli samostatně, ale v kombinaci s výpočetní tomografií jako (PET/CT), či magnetickou rezonancí (PET/MR), je aktuálně jednou z nejmodernějších metod oboru nukleární medicíny. V tomto oboru patří vyšetření pomocí PET skeneru zároveň i mezi ta nejčastější, tvoří tak nedílnou část každodenní praxe a současné medicíny celkově. [2; 7; 8]

PET nám poskytuje informace o fyziologii sledované tkáně a o biochemických procesech, které v této tkáni probíhají. Můžeme tak v těle sledovat například metabolismus glukózy, perfuzi daného orgánu a mnoho dalších dějů. Díky poznatkům o metabolické a biologické aktivitě lze případnou nemoc diagnostikovat ještě dříve, než se projeví s ní spojené anatomické změny. Této skutečnosti se využívá zejména v onkologii. Zde pomocí pozitronové emisní tomografie dokážeme detekovat nádorovou tkáň ještě dříve než na jiných zobrazovacích modalitách (např. MR, CT). PET technologie tak svou vysokou citlivostí přispívá k diagnóze časných stádií nádorového onemocnění. [2; 3; 4; 8]

Kromě onkologie má PET své zastoupení i v nukleární kardiologii a to např. u detekce viabilního myokardu. Dále lze PET využít v neurologii k detekci epileptogenního ložiska aj. Též lze pomocí této technologie detekovat některá zánětlivá ložiska (např. u vaskulitidy velkých tepen). [3; 8] PET kamera byla poprvé uvedena do klinické praxe ve Spojených státech amerických roku 1976. V České republice byl nainstalován první PET skener roku 1999 v PET centru v pražské Nemocnici Na Homolce. [2; 9]

3.3.1 Anihilace

Pozitronová emisní tomografie je založena na detekci fotonů vzniklých při tzv. anihilaci. [10]

Anihilace je reakce mezi pozitronem a elektronem. Pozitron je emitován během přeměny β^+ u pozitronového zářiče, který je aplikován do těla pacienta ve formě radiofarmaka. Pozitron ve hmotném prostředí (v tomto případě ve tkáni) ztrácí postupně podél své dráhy kinetickou energii ionizací a excitací. Ve chvíli, kdy pozitron na konci trajektorie ztratí veškerou svou energii, interaguje s volným, či slabě vázaným elektronem atomu tkáně a společně i s ním zaniká (anihiluje). Hmotnostní ekvivalent energie těchto dvou zaniklých částic je vyzářen ve formě dvou fotonů o energii 511 keV (součet klidových energií pozitronu a elektronu). Vzniklé fotony jsou z místa anihilace emitovány současně a v opačném směru skoro přesně pod úhlem 180° (bývá zde odchylka ± 0,25°). [1; 2; 3; 4; 5; 10]

Trajektorie pozitronu je ve tkáni značně krátká a klikatá. Důležitým parametrem je dosah pozitronu, což je vzdálenost mezi místem emise této částice a místem anihilace. Tato vzdálenost je kratší než skutečná dráha pozitronu, což je dáno klikatostí této dráhy (obrázek 2). Dosah pozitronu je ovlivněn jeho energií (s vyšší energií se zvětšuje). Dále je ovlivněn také typem okolní tkáně a to tak, že ve tkáních s nižší elektronovou hustotou je dosah pozitronu větší. [2; 10; 11]



Obrázek 2 Vznik dvojice anihilačních fotonů, které se detekují v koincidenci [2]

3.3.2 Princip PET

Princip pozitronové emisní tomografie spočívá v koincidenční detekci párů anihilačních fotonů. Jak již bylo řečeno v předchozí podkapitole o anihilaci, tyto fotony jsou emitovány (vůči sobě v opačném směru) z těla pacienta, kterému bylo aplikováno pozitronové radiofarmakum. K detekci těchto fotonů je využíváno tisíců detektorů o malé velikosti. Tyto detektory jsou uvnitř PET skeneru kruhovitě uspořádány do prstenců (z anglického "ring"), které obklopují vyšetřovaného. Skener obsahuje dohromady 3-5 takovýchto prstenců. Ve chvíli, kdy dva protilehlé detektory v prstenci zaznamenají letící fotony ve stejný okamžik, mluvíme o koincidenci. Koincidencí se tedy označuje současná detekce dvou fotonů. Současné impulzy z protilehlých detektorů vypovídají o tom, že se na pomyslné přímce mezi těmito detektory nachází místo anihilace. Tuto přímku nazýváme přímkou odezvy (z angl. "line of response", LOR). [3; 4; 7; 10; 12]

K vyhodnocení impulzů vzniklých na detektorech slouží tzv. koincidenční obvod, do kterého jsou detektory zapojeny. Aby párové fotony, které dolétly na protilehlé detektory byly tímto obvodem zaznamenány jako koincidenční událost, musí spadat do tzv. koincidenčního časového okna. Toto okno je pro koincidenční detekci nastaveno v rozmezí cca 6-12 nano sekund. Fotony, které nedopadnou na detektory v rámci tohoto času jsou vyhodnoceny jako nepárové a jsou označeny za tzv. "single event". Takovéto nepárové fotony jsou koincidenčním obvodem vyřazeny. Princip koincidenčního obvodu s koincidenčním časovým oknem je v některé literatuře nazýván "elektronickou kolimací". [2; 5; 8; 13]

Snímání fotonů probíhá během vyšetření v celém rozsahu 360°. Detektory jsou stacionární, tudíž se kolem pacienta neotáčejí. Základem pro vytvoření výsledného obrazu je velké množství nasnímaných přímek odezvy. Tyto přímky procházejí složitou matematickou rekonstrukcí (tzv. iterativní rekonstrukcí), jejíž výsledkem je sada tomografických řezů, které dohromady tvoří trojrozměrný obraz. Ten nám znázorňuje rozložení aplikovaného pozitronového zářiče v těle pacienta. Pro detailnější anatomické zobrazení se PET obraz slučuje s obrazem pořízeným jinou diagnostickou modalitou (CT nebo MR) pomocí počítačové fúze. [4; 8; 10]

3.3.3 Typy koincidencí u PET skeneru

U pozitronové emisní tomografie rozlišujeme tři druhy koincidencí, které mohou nastat při detekci, a to koincidence pravé, rozptýlené a náhodné. K vytvoření kvalitního obrazu jsou žádoucí pouze pravé koincidence. Ostatní druhy, tedy rozptýlené a náhodné koincidence spadají mezi faktory, které způsobují degradaci kvality obrazu. [12; 14]

Pravé koincidence jsou tvořeny dvěma fotony, které patří k sobě, to znamená, že vznikly při jedné anihilaci. Tyto koincidence tvoří přesné lineární přímky odezvy, na jejichž základě je následně zpracován kvalitní výsledný obraz. Jejich počet narůstá lineárně s aktivitou v zorném poli přístroje. [10; 14]

Rozptýlené koincidence nastávají ve chvíli, kdy jeden, či oba fotony z páru před dosažením detektorů interagují s tkání pacienta prostřednictvím Comptonova rozptylu. Při Comptonově rozptylu foton interaguje s elektronem hmoty a předává mu část své energie. Následkem toho se foton, jehož energie se po interakci snížila, vychýlí z původního směru své trajektorie. Právě toto vychýlení vede u koincidenční detekce k chybnému určení místa anihilace, což způsobuje narušení obrazu ve formě šumu. Počet rozptýlených koincidencí narůstá lineárně s aktivitou a dále i s hustotou prostředí, kterým fotony po anihilaci procházejí. [4; 10; 14; 15]

Náhodné koincidence jsou takové koincidence, kdy fotony, které pocházejí z dvou různých anihilací (netvoří pravou dvojici), jsou detekovány dvěma protilehlými detektory ve stejný okamžik, v rámci koincidenčního časového okna. Takovéto fotony jsou systémem chybně považovány za pravou koincidenci a jejich místa anihilace se nenacházejí na vytvořené přímce odezvy mezi detektory. Náhodné koincidence, stejně jako rozptýlené, též představují v zobrazení šum. Jejich počet narůstá s druhou mocninou aktivity zářiče v zorném poli přístroje. Dále, čím větší je nastavené koincidenční časové okno, tím více náhodných koincidencí jím projde a je zaznamenáno. [6; 10; 12; 13; 14] Všechny tři typy koincidencí jsou znázorněny na obrázku 3.



Obrázek 3 Typy koincidenčních událostí [14]

3.3.4 Detektory PET

Jednotlivé PET detektory, uspořádané do prstenců umístěných v gantry pozitronové emisní tomografie, jsou konstruovány v podobě bloků (v některé literatuře jsou tak označeny jako blokové detektory). Každý takový blok sestává z jednoho tzv. scintilačního monokrystalu, který je pomocí řezů rozdělen na jednotlivé drobné krystaly (pixely) o velikosti 4 x 4 x 30 mm. Detektorový blok je obvykle tvořen čtvercovým polem o konfiguraci 8 x 8, či 13 x 13 těchto malých krystalů, z nichž každý je považován za individuální detekční element. Řezy oddělující drobné krystaly jsou vyplněny vrstvou reflexního (světlo-odrazivého) materiálu, a to z toho důvodu, aby mezi nimi nedocházelo k průniku světla. Ke blokům jsou dále připojeny čtyři totožné součástky nazývané fotonásobiče. [6; 10; 14; 15; 16]

3.3.4.1 Fyzikální princip

Ve scintilačním krystalu po kontaktu s ionizujícím zářením, v tomto případě s anihilačními fotony, vznikají záblesky fotonů viditelného světla nazývané scintilace. Fotonásobič je vakuová elektronka určena k převedení těchto fotonů viditelného světla na elektrický signál. Skládá se z fotokatody (vrstva kovu) a soustavy elektrod označovaných jako dynody, z nichž poslední je anoda sloužící jako kladný pól. Scintilační světlo je sdíleno mezi všemi čtyřmi fotonásobiči a cílem je určit, do jakého krystalu (pixelu) anihilační foton dopadl. [3; 15; 16]

Fotony ze scintilací dopadají uvnitř fotonásobiče nejprve na fotokatodu, kde dochází vlivem fotoelektrického jevu k vyražení elektronů. Fotoelektrický jev je typ interakce mezi fotonem a elektronem atomu absorbátoru (zde kovu), při níž foton předá elektronu veškerou svou energii. Elektron je tak následně z atomu uvolněn. Takto vzniklé elektrony na fotokatodě poté prochází soustavou dynod, na které je připojeno postupně se zvyšující se napětí. Při průchodu elektronů dynodami tak dochází k jejich zmnožení, a nakonec dopadají na anodu, odkud se odebírají výstupní impulzy. [3; 4; 16]

Výstupní impulzy jsou vedeny přes analyzátor do koincidenčního procesoru. Analyzátor hodnotí amplitudy impulzů, jejichž velikost odpovídá energii detekovaných fotonů. Po zhodnocení analyzátor propouští pouze ty impulsy odpovídající energii, pro kterou je nastaveno jeho energetické okno. Touto selekcí lze částečně eliminovat nežádoucí rozptýlené fotony. Díky analyzátoru lze určit i potřebnou polohu scintilace, a to na základě porovnání amplitud jednotlivých impulzů. [3; 10; 16] Výše popsaný princip scintilátoru a fotonásobiče platí pro detektory, které obecně nazýváme scintilačními.

3.3.4.2 Polovodičové fotonásobiče

Novější alternativou klasických fotonásobičů jsou polovodičové fotonásobiče (angl. semiconductor photomultiplier, SPM) též připojené ke scintilátoru. Jejich výhodou oproti běžným fotonásobičům je jejich menší velikost, vysoká detekční účinnost, a především to, že nejsou citlivé na magnetické pole, tudíž je lze použít v hybridním provedení s magnetickou rezonancí jako PET/MR. Příkladem SPM fotonásobičů jsou například křemíkové fotonásobiče SiPM (z angl. Silicon Photomultiplier). [10; 16]

Křemíkové fotonásobiče se skládají z velkého počtu paralelně pracujících lavinových diod. Zjednodušeně, jejich princip spočívá v tom, že elektron uvolněný z materiálu fotokatody je následně urychlen v silném elektrickém poli a to natolik, že v diodě nárazovou ionizací vytváří tzv. elektron-děrové páry. Těchto párů postupně nabývá a vzniká tak jejich lavinovitý nárůst, následkem čehož vzniká detekovatelný elektrický impuls. [16; 17; 18]

3.3.4.3 Scintilační krystaly pro PET

U PET blokových detektorů se standardně využívají scintilační krystaly BGO (bismut germanát) a LSO (lutecium ortosilikát). V nukleární medicíně se běžně můžeme setkat, co se týče scintilačních detektorů, s krystalem NaI(Tl) (jodid sodný aktivovaný thaliem), a to například u jednofotonové emisní výpočetní tomografie (angl. Single Photon Emission Computed Tomography, SPECT). SPECT je typ tomografického systému založený na odlišném principu, pracující s jinými radiofarmaky, a tedy i s jinými energiemi. [10; 14; 16]

Krystal jodidu sodného má nízkou denzitu a pro pozitronovou emisní tomografii, která pracuje s vysokou energií anihilačního záření (511 keV), má příliš nízkou detekční účinnost. Detekční účinnost je definována jako poměr mezi počtem nasnímaných impulzů detektorem a počtem částic záření, které do detektoru dopadly. Tato veličina se často udává v procentech. BGO a LSO krystaly mají vyšší denzitu a dosahují tak i vyšší detekční účinnosti, která u těchto scintilátorů činí cca 80 %. Krystaly o vyšší hustotě absorbují více záření, tedy účinněji detekují. [10; 13; 14; 16] Dalším důležitým parametrem je doba trvání scintilace. Kratší čas scintilace částečně vede ke kratší mrtvé době detektoru, což je doba, po kterou detektor nesnímá další přicházejí částice z důvodu zahlcení. Z toho vyplývá, že kratší doba trvání scintilačního záblesku znamená lepší detekční účinnost, proto je žádoucí. Zároveň umožňuje nastavit úzké koincidenční časové okno, což vede k vyšší eliminaci náhodných koincidencí. Doba scintilačního dosvitu u BGO krystalu činí 300 ns, u LSO krystalu 40 ns, tedy z hlediska tohoto parametru má lepší využití lutecium ortosilikát. [10; 14; 16]

3.3.5 Prostorová rozlišovací schopnost PET

Obecně je prostorová rozlišovací schopnost definována jako nejmenší vzdálenost mezi dvěma bodovými zdroji záření, které lze od sebe v obraze ještě rozlišit. V praxi je ve scintigrafickém obrazu vyjádřena jako parametr FWHM (z angl. full width at half maximum). FWHM znamená šířka profilu v obraze bodového či čárového radioaktivního zdroje v polovině výšky tohoto profilu (obrázek 4). Běžně se pro tento parametr využívá jednotka milimetr. Platí, že abychom od sebe mohli rozlišit dva bodové radioaktivní zdroje, musí mezi nimi být vzdálenost minimálně FWHM. [10; 14]



Obrázek 4 Měření prostorového rozlišení - FWHM [14]

Prostorové rozlišení se u pozitronové emisní tomografie pohybuje okolo 5 mm. Toto rozlišení je u PET systému ovlivněno několika jevy. Mezi tyto jevy patří např., už v této práci zmíněný, dosah pozitronu ve tkáni pacienta. To, že pozitron nepodléhá anihilaci ihned v místě emise způsobuje určité "rozmazání" bodového zdroje. [10; 14; 16]

Dalším jevem ovlivňující prostorové rozlišení je nelinearita fotonového páru. Jak už bylo zmíněno, přímka, po které od sebe odlétají dva vzniklé fotony nečiní přesně 180 stupňů, je zde nějaká odchylka v důsledku zbytkové kinetické energie pozitronu. Tato odchylka vede ke zhoršení rozlišovací schopnosti cirka o 2 mm. [10; 14; 16]

Prostorová rozlišovací schopnost u PET je dále ovlivněna i vlastní konstrukcí přístroje, kdy se prostorové rozlišení zhoršuje s rostoucím průměrem detektorových prstenců. Vliv na prostorové rozlišení má i samotný pacient. U obézního pacienta je toto rozlišení zpravidla horší. [10]

3.3.6 Hybridní PET systémy

V dnešní době se již PET systémy nevyrábějí jako samostatné PET skenery. Je tomu tak především díky vývoji přístrojové techniky, který umožňuje konstruovat pozitronovou emisní tomografii jako hybridní PET/CT, či PET/MR systém. Vnější podoba klasické gantry s posuvným lůžkem u těchto moderních zařízení zůstává zachována, rozdíl je v tom, že uvnitř gantry je kromě PET skeneru zabudován i CT, či MR přístroj. Hybridní provedení tedy kombinuje stopovací princip nukleární medicíny s podáním radiofarmaka a princip morfologického zobrazení. Tato kombinace nám přináší příslušné anatomické informace a přispívá tak k přesnější lokalizaci patologií. [2; 4; 19]

3.3.6.1 PET/CT

PET/CT systém obsahuje uvnitř gantry PET skener spolu s CT skenerem a umožňuje tak akvizici dat z obou zobrazovacích modalit během jednoho vyšetření. To je velmi výhodné jak z časového hlediska, tak i komfortu pacienta, kdy pacient nemusí absolvovat PET a CT vyšetření zvlášť. V praxi je nejprve provedeno CT v definovaném rozsahu a ihned poté následuje snímání PET. Získané výsledné obrazy prochází počítačovou fúzí (obrázek 5). Kombinují se tak funkční a anatomické informace, což přináší zvýšení diagnostické přesnosti. [2; 3; 20]



Obrázek 5 Celotělové PET/CT- snímek CT (vlevo), snímek PET (uprostřed), fúzní snímek PET/CT (vpravo) [7]

CT přispívá k zobrazení i svým lepším prostorovým rozlišením v hodnotách 0,5 – 2 mm (u samotného PET, jak už bylo zmíněno, činí tento parametr cca 5 mm). Dále CT slouží též jako metoda pro tzv. korekci atenuace. U PET dochází k atenuaci (zeslabení) záření při průchodu tkání pacienta, což vede ke snížení signálu u hluboko uložených struktur. CT poskytuje data pro vytvoření atenuační mapy (mapa lineárních součinitelů zeslabení), pomocí nichž je atenuace korigována a dochází tak ke kompenzaci deficitu signálu z větších hloubek těla. [8; 16]

Co se týče radiační zátěže, nové moderní PET/CT systémy disponují vyšší účinností, což umožňuje pacientovi aplikovat nižší aktivitu radiofarmaka. Je však ale nutno do celkové radiační zátěže zahrnout i zátěž z CT, která např. při provedení CT trupu může být vyšší než u samotného PET vyšetření. [2]

3.3.6.2 PET/MR

Po úspěšném hybridním PET/CT bylo do klinického provozu uvedeno i PET/MR zařízení, které kombinuje v gantry PET detekční systém a MR skener. Magnetická rezonance disponuje vysokým měkko-tkáňovým rozlišením a je tak velice významná v zobrazení centrálního nervového systému a dále např. u onkologických onemocnění krku, či trupu. Z tohoto hlediska tedy magnetická rezonance přináší do výsledného fúzního obrazu detailnější strukturální a anatomické informace měkkých tkání (obrázek 6). [2; 19; 21]



Obrázek 6 Snímky meningeomu – snímek MR (a), snímek PET /b), fúzní snímek PET/MR (c) [22]

Po technické stránce nebyla konstrukce tohoto hybridního systému jednoduchá, a to především kvůli přítomnosti silného magnetického pole MR skeneru. Běžné fotonásobiče detekčního PET systému jsou velice citlivé vůči tomuto magnetickému poli, tudíž nemohou být spolu s magnetickou rezonancí použity. Pro detekci světla ze scintilací a jeho konverzi na elektrický signál jsou zde místo nich použity lavinovité fotodiody. [2; 19]

Akvizice dat pomocí PET a MR probíhá simultánně. MR data jsou využívána jak pro diagnostický účel, tak i pro korekci atenuace záření, která probíhá, stejně jako u PET/CT, opět na základě atenuačních map (jsou zde ale určité odlišnosti ve fyzikálním principu). [19]

Výhodou hybridního PET/MR oproti PET/CT je z hlediska radiační zátěže nulové přídavné ozáření z magnetické rezonance, která ionizující záření nevyužívá. [2]

3.4 Radionuklidy

Radionuklid je nuklid obsahující jádro, které je nestabilní, tzn. podléhá radioaktivnímu rozpadu. Jak už bylo zmíněno v kapitole o radioaktivitě, při

tomto rozpadu dochází k uvolnění přebytečné energie jádra v podobě ionizujícího záření. [23]

Obecně se radionuklidy dají rozdělit na dvě velké skupiny, a to na přirozené radionuklidy nacházející se v přírodě (jiným slovem tedy přírodní radionuklidy) a na umělé radionuklidy produkované za pomoci člověka. V nukleární medicíně se využívají pouze radionuklidy umělé [1; 3]

Co se týče pozitronové emisní tomografie, pro ni jsou využitelné pouze takové radionuklidy, jejichž jádra emitují při radioaktivním rozpadu pozitrony. [8]

3.4.1 Produkce radionuklidů

Radionuklidy klinicky používané v nukleární medicíně se získávají uměle třemi rozličnými způsoby, a to pomocí buď jaderného reaktoru, urychlovače částic (tzv. cyklotronu), či radionuklidového generátoru. Každá z těchto metod produkuje různé radionuklidy s odlišnými vlastnostmi, které určují jejich následné klinické využití. [2; 24]

Tato bakalářská práce se v následujícím textu bude zabývat pouze těmi metodami, které vedou k produkci pozitronových radionuklidů.

3.4.1.1 Cyklotron

Cyklotron je typ kruhového urychlovače částic. Pomocí tohoto urychlovače lze urychlit protony, a to na tak velkou energii (cca 10-100 MeV), že jsou následně schopny proniknout do atomového jádra. Jak už v této práci bylo zmíněno, jádra, která obsahují přebytek protonů podléhají ve většině případů β^+ radioaktivní přeměně. Výsledkem cyklotronové produkce jsou tak primárně pozitronové radionuklidy (jinými slovy cyklotronové radionuklidy). Kromě protonů lze v cyklotronu urychlit ale i jiné kladně nabité těžké částice, jako např. deuterony, či alfa částice. [1; 2; 24]

Cyklotron na rozdíl od lineárního urychlovače, u nějž se nabité částice pohybují po lineární dráze, urychluje částice po dráze ve tvaru spirály (proto kruhový urychlovač). Takovýto tvar trajektorie zprostředkovává dostatečně dlouhou dráhu k urychlení částice na vysokou kinetickou energii, aniž by cyklotron musel nabývat dlouhých rozměrů. To lze vnímat jako výhodu oproti lineárnímu urychlovači. Cyklotron byl vynalezen v Kalifornii ve 30. letech 20.století Ernestem Lawrencem. Pro lékařské aplikace byl poprvé instalován na Washingtonově univerzitě v Saint Louis roku 1941. [1; 25; 26; 27]

Co se týče konstrukce, cyklotron je složen ze dvou dutých polokruhových elektrod nazývaných duanty (obrázek 7). Ty jsou umístěny ve vakuu mezi póly velkého elektromagnetu, který vytváří silné magnetické pole. Duanty jsou dále připojeny k vysokofrekvenčnímu zdroji napětí. Mezi těmito elektrodami se nachází urychlovací mezera, v jejímž středu je lokalizován iontový zdroj emitující ionty atomů (v našem případě protony). [1; 24; 25; 26]

Fyzikální princip je takový, že kladně nabitá částice, emitovaná z iontového zdroje, je přitažena napříč urychlovací mezerou k duantu se záporným nábojem (druhý duant má v tuto chvíli náboj kladný). V momentě, kdy částice dorazí k prvnímu duantu, dojde ke změně náboje na duantech, v důsledku toho je tak částice od tohoto prvního duantu odpuzována a přitahována k druhému. Tímto způsobem nabitá částice opakovaně přechází od jednoho duantu ke druhému při synchronizované změně náboje. K urychlení částice tedy dochází vlivem elektrického pole v mezeře mezi elektrodami. [1; 24; 25; 28]

Během urychlování se částice pohybuje po kruhové, resp. spirálovité dráze, kdy zakřivení dráhy je způsobeno působícím magnetickým polem elektromagnetu. S rostoucí rychlostí částice dochází k postupnému zvětšování poloměru kruhové dráhy. [24; 25]

V okamžiku, kdy je nabitá částice plně urychlena, je vyvedena tzv. deflektorem (elektroda sloužící k vychýlení částice) na terč obsahující terčový materiál, kde stimuluje jaderné reakce. Tyto reakce vedou ke vzniku požadovaného radionuklidu. Mezi radionuklidy produkované pomocí cyklotronu, které se využívají pro výrobu PET radiofarmak patří např. ¹⁸F, ¹¹C, ¹³N, ¹⁵O, či ⁶⁷Ga. Z těchto radionuklidů je bezkonkurenčně nejvyužívanějším ¹⁸F. [1; 2; 24; 26]



3.4.1.2 Radionuklidový generátor

Radionuklidový generátor je systém obsahující dvojici mateřského a dceřiného radionuklidu. Mateřský radionuklid je získáván při produkci pomocí jaderného reaktoru, či urychlovače částic. Dceřiný radionuklid vzniká v samotném radionuklidovém generátoru rozpadem mateřského radionuklidu a je dále využit k přípravě radiofarmaka. [1; 2; 29]

Mateřský radionuklid se uvnitř generátoru nachází v koloně, která je vložena do olověného stínění (obrázek 8) a rozpadá se zde na dceřiný radionuklid. Nahromaděný dceřiný radionuklid je z kolony následně odseparován elucí (vymytím) pomocí vhodného roztoku. Poločas rozpadu mateřského radionuklidu je zpravidla několikrát delší než u dceřiného radionuklidu. Z tohoto důvodu lze dceřiný radionuklid vymývat opakovaně v pravidelných časových intervalech, jelikož mateřský radionuklid se po eluci dále rozpadá a dceřiný radionuklid se tak začne znovu hromadit. [1; 2; 4; 25]

Výhoda radionuklidového generátoru spočívá především v tom, že umožňuje dostupnost radionuklidů s krátkým poločasem rozpadu přímo na místě oddělení bez závislosti na urychlovači částic, což se jeví i nákladově efektivní. Další výhodou je i opakovaná eluce (radionuklid lze z jednoho generátoru získat vícekrát) [29] Co se týče pozitronové emisní tomografie, je možné využít v klinické praxi k získání radionuklidů pro přípravu PET radiofarmak např. generátory ⁶⁸Ge/⁶⁸Ga (germanium-galiový), či ⁸²Sr/⁸²Rb (stroncium-rubidiový). První radionuklid uvedený ve dvojici je radionuklid mateřský. [30]



Obrázek 8 Schéma elučního generátoru (upraveno) [16]

3.5 Radiofarmaka

Radiofarmaka spadají mezi léčivé přípravky, které jsou vyráběny specificky pro lékařské aplikace na oddělení nukleární medicíny. Jsou zde určeny k diagnostickým, popř. terapeutickým účelům. Radiofarmaka jsou pro medicínu obecně velice důležitá, jejich využití napomáhá k diagnostice různých onemocnění a patologických stavů, zejména rakoviny. Jejich vznik je datován cca ve 20., či 30. letech 20.století. [2; 31; 32; 33]

Radiofarmakum je tvořeno dvěma základními komponenty, a to radionuklidem a biologicky aktivní látkou, na kterou je radionuklid navázán. Radioaktivní atom v těle pacienta umožňuje sledovat lokalizaci a množství radiofarmaka (diagnostika), či umožňuje ozáření nádorové tkáně z bezprostřední blízkosti (terapie). Biologicky aktivní látka (nosič) zajišťuje specifickou akumulaci radiofarmaka v místě patologie. Tato akumulace je dána známou farmakokinetikou určitých biologických látek (víme, jak se v těle chovají a v jakých orgánech se uplatňují). Biologicky účinnou látkou může být anorganická látka (např. sodík), či organická látka jako monosacharid (např. glukóza), protein, či protilátka nebo i dokonce krevní buňka (erytrocyt, leukocyt aj.). Biologicky aktivní látka je k radioaktivnímu atomu navázána chemickou syntézou. [2; 4; 32; 34]

U radiofarmaka jakožto u léčiva musí být splněna všechna požadovaná kritéria jako je sterilita a minimální toxicita. Dále musí být apyrogenní, izotonické a minimálně antigenní. Produkce radiofarmak a jejich aplikace je pod důkladnou kontrolou Státního ústavu pro kontrolu léčiv (SÚKL) a z hlediska radiační ochrany i pod kontrolou Státního úřadu pro jadernou bezpečnost (SÚJB). [2; 4; 35]

Radiofarmaka mohou být připravena v různých lékových formách jako např. roztoky, aerosoly, kapsle, či mohou být připraveny ve formě injekce. Metoda aplikace radiofarmaka pacientovi může být též různá v závislosti na lékové formě a v závislosti na tom, co je potřeba v těle vyšetřit. Radiofarmakum může být aplikováno např. intravenózně, subkutánně, perorálně, inhalačně aj. Převládající formou aplikace je nitrožilní podání v podobě injekce. [2; 31]

3.5.1 Příprava radiofarmak obecně

Výroba radiofarmaka se obecně skládá ze tří základních kroků, a to produkce potřebného radionuklidu, následně z navázání radionuklidu na biologicky aktivní látku (značení) a kontroly kvality radiofarmaka. Radiofarmakum během produkce prochází různými úpravami a očistnými procesy. [4; 36]

Jelikož už během výroby dochází k rozpadu daného radionuklidu, musí být celý postup, a to především u diagnostických radiofarmak, která se vyznačují krátkým poločasem rozpadu, co nejrychlejší a nejefektivnější. Tím se předchází ztrátě aktivity radiofarmaka. Zároveň se při výrobě klade velký důraz na dodržování příslušných předpisů, a to jak z farmaceutického hlediska, tak i z hlediska radiační ochrany. [2; 36] Některá radiofarmaka mohou být připravena přímo na oddělení nukleární medicíny ve speciálně vymezeném prostoru, a to v radiofarmaceutické laboratoři. Tato laboratoř musí z bakteriálního hlediska disponovat prostředím s vysokou třídou čistoty. Dále musí obsahovat pro vlastní přípravu radiofarmaka stíněný laminární box (tzn. s laminárním prouděním vzduchu). K chemické syntéze a vytvoření celistvého radiofarmaka přímo na oddělení nukleární medicíny se ve většině případů využívají radionuklidy (nejčastěji technecium) vytvořené pomocí radionuklidového generátoru, který je též na oddělení k dispozici. Syntéza probíhá za pomocí tzv. kitů (souprav), do kterých se přidává eluát z generátoru. Přípravný kit má podobu vialky, která obsahuje všechny potřebné složky k chemickému navázání radionuklidu. Mezi tyto složky patří zejména biologicky aktivní látka, dále se v kitu mohou nacházet redukční činidla, pufry, antioxidanty aj. [2; 4; 36]

Jiná určitá radiofarmaka se vyrábějí mimo oddělení nukleární medicíny na specializovaných pracovištích, to se týká i PET radiofarmak, jejichž obecná příprava bude popsána v následující podkapitole.

3.5.2 Příprava PET radiofarmak

V této kapitole bude příprava pozitronových radiofarmak popsána obecně. Detailněji se přípravě vybraných PET radiofarmak bude práce věnovat v praktické části.

Radiofarmaka pro pozitronovou emisní tomografii se na oddělení nukleární medicíny dovážejí. Postupy produkce PET radiofarmak jsou poměrně složité. Jak už bylo řečeno v předchozích kapitolách, k výrobě radionuklidu je zapotřebí cyklotron, který musí být situovaný ve speciálně stíněným prostoru s betonovou stěnou o tloušťce až 2 metry. Vyprodukovaný radionuklid z cyklotronu následně putuje stíněnými kapilárními trasami do výrobních, či jinak řečeno syntézních modulů (probíhá zde radiochemické navázání radionuklidu na biologicky aktivní látku). [36; 37] Výrobní moduly jsou umístěny v tzv. polohorkých komorách. Tyto komory jsou vyráběny z olova, tudíž jsou stíněné a chrání tak příslušného pracovníka, který je při syntéze přítomen, od ionizujícího záření. Polohorká komora obsahuje dále prostor pro rozplnění připraveného radiofarmaka do lahviček. Tento prostor je nazýván dispenzačním boxem. Manipulace v dispenzačním boxu probíhá za pomocí speciálních manipulátorů (obrázek 9). [34; 37]



Obrázek 9 Polohorké komory (dispenzační box s manipulátory napravo) [37]

Samotná syntéza ve výrobním modulu je v dnešní době už převážně plně automatizovaná za pomoci počítače, který obsahuje speciální software s příslušnými výrobními programy. Moduly mohou sestávat buď z fixního systému hadiček a dalších potřebných částí, které se po každé syntéze musí vyčistit a znovu připravit, či mohou být použity kazetové moduly (obrázek 10). U kazetových modulů jsou používány kazety obsahující veškerý potřebný materiál pro syntézu. Reagencie jsou v kazetě buď plně integrovány nebo jsou dodány v kitu jako součást balení. Výrobní kazety se dle typu vyměňují buď ;po každé syntéze, nebo po každé druhé. Výměna kazety a celková příprava modulu je poměrně rychlá, což je velká výhoda. Nevýhodou kazet je však jejich vysoká pořizovací cena. [36; 37]



Obrázek 10 Setový modul (vlevo) a klasický modul s fixním materiálem (vpravo) [37]

Celý proces syntézy probíhá v čistých prostorech. Po syntéze je zhotovené a rozplněné radiofarmakum připraveno do stínícího kontejneru a transportováno na příslušné pracoviště. Zároveň je vzorek radiofarmaka přenesen do laboratoře kontroly kvality (LKK), kde probíhá jeho detailní analýza. Aplikace radiofarmaka pacientovi může být realizována až po obdržení certifikátu, který potvrzuje, že je radiofarmakum z kvalitativního hlediska v pořádku. Kvalitativní parametry posuzuje kvalifikovaná osoba daného pracoviště. [34; 37]

3.6 Kontrola kvality PET radiofarmak

Vyhláška č. 84/2008 Sb., "Vyhláška o správné lékárenské praxi, bližších podmínkách zacházení s léčivy v lékárnách, zdravotnických zařízeních a u dalších provozovatelů a zařízení vydávajících léčivé přípravky" má ve třetí části ("příprava radiofarmak a bližší podmínky provozu na pracovištích nukleární medicíny") jasně definováno, že před vydáním připraveného radiofarmaka musí být ověřena jeho jakost [38]. Radiofarmakum jakožto léčivý přípravek musí z hlediska kvality splňovat požadavky Českého lékopisu [39]

Kontrola kvality (QC, z angl. quality control) PET radiofarmak tvoří v celém procesu produkce nesmírně důležitou roli. Zahrnuje v sobě analýzu radiochemické, radionuklidové, chemické i např. mikrobiologické čistoty. Analytické práce musí být opět provedeny poměrně rychle vzhledem ke ztrátě aktivity radiofarmaka v důsledku jeho rozpadu a zároveň vysoce efektivně z důvodu docílení spolehlivých výsledků. [36; 40] Analytické metody kontroly kvality provádí odborný pracovník se vzděláním odpovídajícím dané činnosti (obor chemie, farmacie, či biologie). Takovýto pracovník musí být řádně proškolen v oblasti kontroly jakosti radiofarmak a musí mu být známy základy jaderné fyziky a chemie. [40]

3.6.1 Zkouška radionuklidové čistoty

Zkouška radionuklidové čistoty slouží k ověření nepřítomnosti jiného než požadovaného radionuklidu ve vzorku radiofarmaka. Znečištění vzorku jiným radionuklidem by pro pacienta znamenala zbytečnou radiační zátěž a mohla by ohrozit jeho zdraví. [2]

Radionuklidová čistota je stanovena pomocí spektrometru spojeného se scintilačním, či polovodičovým detektorem. Jednotlivé energie fotonů vyzařovaných radionuklidovými jádry ve vzorku jsou zobrazeny na připojeném počítačovém monitoru jako příslušné píky (z angl. peak jako špička). Z polohy píku je dle vodorovné osy určena energie záření. Pozitronová radiofarmaka, resp. radionuklidová jádra z nichž jsou tvořena, se vyznačují ionizujícím zářením o energii 511 keV. [2; 36; 40]

3.6.2 Kontrola radiochemické čistoty

Při kontrole radiochemické čistoty je kvantitativně zhodnoceno chemické navázání radionuklidu na biologicky aktivní látku a případná přítomnost nežádoucích složek, tedy nečistot, kterými může být např. právě volný (nenavázaný) radionuklid. K této kontrole jsou dominantně využívány chromatografické metody. [2; 39]

Velmi často využívanou chromatografickou metodou je tzv. chromatografie na tenké vrstvě (z angl. thin layer chromatography, TLC). Tenkovrstvá chromatografie je technika využívaná k oddělení látek analyzované směsi. Provádí se na TLC desce, která může být skleněná, hlinitá, či plastová. Na tuto destičku je nanesena tenká vrstva adsorbentu, kterým je nejčastěji silikátový gel (zkráceně silika gel). Adsorbentem ale může být i např. oxid hlinitý, či celulóza aj. Vrstva adsorbentu je nazývána "stacionární fází". [40; 41; 42]

Na desku s adsorbentem je dále nanesen vzorek radiofarmaka v určitém objemu. Poté je deska ponechána k vyvinutí v chromatografické komoře obsahující směs rozpouštědel (tzv. mobilní fáze). Tato směs je obvykle tvořena acetonitrilem a vodou. Vyvinutím se zde rozumí děj, kdy roztok vzlíná směrem nahoru po tenké vrstvě adsorbentu (tzv. kapilární elevace). Spolu s roztokem vzlínají po desce i analyty (látky obsažené ve vzorku), každý různou rychlostí, tím je dosaženo jejich separace a lze je následně identifikovat. [40; 42]

Vyvinutá TLC destička je po vyschnutí vložena pod detektor, kterým je stanoveno rozložení aktivity po celé její délce. Aktivita je při tom zobrazena ve formě píků na připojeném počítačovém monitoru (obrázek 11). Následným výpočtem je získáno procentuální zastoupení ploch jednotlivých píků, které odpovídají daným složkám (látkám) obsažených ve vzorku radiofarmaka. [40]



Obrázek 11 Radiochromatogram radiofarmaka [¹⁸F]FDG (fluordeoxyglukózy) s výsledkem radiochemické čistoty (RCP, z angl. radiochemical purity) 95,58 % [43]

Nejnižší povolená hodnota u radiochemické čistoty je 95 %, tzn. že nejméně 95 % z celkové aktivity musí odpovídat celistvému radiofarmaku. Chromatografie na tenké vrstvě má výhodu ve své jednoduchosti, rychlosti a spolehlivosti. [40]
3.6.3 Kontrola chemické čistoty

Ke kontrole chemické čistoty lze využít též tenkovrstvou chromatografii, jejíž výsledky jsou následně porovnávány se standardem obsahující limitní koncentraci určité nečistoty. [40]

Kapková zkouška stanovení kryptofixu

U radiofarmak tvořených radionuklidem fluoru jako je např. nejpoužívanější PET radiofarmakum fluordeoxyglukóza (FDG), je velmi důležitá tzv. kapková zkouška stanovení kryptofixu 222 (4,7,13,16,21,24-hexaosa-1,10diazabicyklo [8.8.8] hexakosan). Tato zkouška patří též mezi chromatografické metody. Kryptofix 222 je sloučenina, která se u fluorových radiofarmak využívá jako činidlo při radiochemické syntéze. Pro svou toxicitu je po syntéze odstraňován za pomocí filtrů a dalších čistících procesů. Vzhledem k této toxicitě musí být před humánním použitím v daném radiofarmaku stanovena koncentrace kryptofixu. [41; 44; 45]

Kapková zkouška stanovení kryptofixu probíhá aplikováním čtyř roztoků na desku se silika gelem. Jako první je pipetou na desku nanesen porovnávací roztok A (voda pro injekci), jako druhý porovnávací roztok B (kryptofix). Dále je na desku naaplikována kapka samotného radiofarmaka a jako poslední kapka radiofarmaka v kombinaci s porovnávacím roztokem B. Po jedné minutě jsou vizuálně zhodnoceny vzniklé skvrny (porovnávají se). [41]

Vizuálně musí být skvrna po kapce radiofarmaka v jejím centru méně intenzivně zbarvená než skvrna po kapce kryptofixu, která je tvořena modročernou barvou (limitní koncentrace činí 0,44 mg/ml). Poslední skvrna vzniklá po kapce radiofarmaka v kombinaci s kryptofixem musí vzhledově odpovídat právě skvrně kryptofixu (roztoku B). Skvrna obsahující vodu pro injekci je v centrální části hnědorůžová. [41] Požadované vizuální zbarvení skvrn i s popisky je vidět na obrázku 12.



Obrázek 12 Kontrola obsahu kryptofixu u FDG [41]

Stanovení zbytkových rozpouštědel

Při kontrole chemické čistoty se stanovují i tzv. zbytková rozpouštědla, což jsou organické těkavé látky přítomné při produkci radiofarmaka. Mezi tyto látky patří např. acetonitril, ethanol, dimethylformamid, tetrahydrofuran aj. (to, která rozpouštědla jsou analyzována se odvíjí od druhu radiofarmaka). Analýza probíhá metodou plynové chromatografie. [41; 46]

Plynová chromatografie stejně jako TLC chromatografie slouží k separaci látek ve směsi. Jako mobilní fáze je zde používán nosný plyn (např. plyn dusíku N₂). Stacionární fáze (např. silikagel) se nachází v chromatografické koloně. [40; 47]

Vzorek je nejprve nastříknut do vyhřívané kolony, kde je odpařován a unášen procházejícím nosným plynem do kolony se stacionární fází. Zde probíhá separace vzorku na jednotlivé látky, které jsou dál plynem unášeny až na konec chromatografické kolony. Každá látka prochází kolonou individuální rychlostí. Následně látky putují stále za pomocí nosného plynu z kolony do připojeného detektoru. Tento detektor registruje koncentrace jednotlivých látek v plynu. [40; 47]

Na počítačovém monitoru je na základě signálu z detektoru vytvořen chromatogram reprezentující píky příslušejících jednotlivým látkám analyzovaného vzorku. Dle polohy píku, jeho ploše a výšce lze určit identitu

látky a její koncentraci. Limitní koncentrace jsou obsaženy v Českém lékopise. [40; 47]

Tato analytická metoda umožňuje jednoduché, spolehlivé a rychlé stanovení zbytkových rozpouštědel. [40]

3.6.4 Další analytické zkoušky QC

Mezi další analytické zkoušky, které jsou při kontrole kvality radiofarmaka prováděny patří např. určení hodnoty potenciálu vodíku pH (z angl. potential of hydrogen), zkouška sterility a zkouška na bakteriální endotoxiny. Dále je stanovován poločas přeměny (v určitých frekvencích) a pomocí ionizační komory aktivita a objemová aktivita vzorku daného radiofarmaka. [40; 41]

3.7 Vybraná radiofarmaka pro PET a jejich klinické využití

V této kapitole jsou zmíněna některá vybraná radiofarmaka využívající se pro vyšetření pozitronovou emisní tomografií. Tato radiofarmaka byla zvolena dle úsudku autora. Jednotlivá radiofarmaka jsou zde stručně popsána a dále je k nim uvedeno jejich klinické využití.

3.7.1 [¹⁸F]Fluordeoxyglukóza (FDG)

Fluordeoxyglukóza, systematickým názvem 2-deoxy-2-[¹⁸F]-fluoro-Dglukóza, je radiofarmakum, které je složeno z radionuklidu fluoru osmnáct (¹⁸F) a navázané glukózy. ¹⁸F je získáván z cyklotronu a jeho poločas rozpadu činí 110 minut. Fluordeoxyglukóza je nejčastěji využívané radiofarmakum v oblasti pozitronové emisní tomografie. [48; 49]

Radiofarmakum FDG funguje jako analog glukózy, v těle pacienta je po aplikaci akumulováno v místech, ve kterých dochází ke zvýšené spotřebě tohoto cukru. Díky této farmakokinetice je tak možné lokalizovat tkáně s abnormálně zvýšenou metabolickou aktivitou, či naopak s patologicky sníženou metabolickou aktivitou. [49; 50] Toto radiofarmakum nachází své klinické využití zejména v onkologii (až z 90 %) a dále i například v neurologii, kardiologii a v diagnostice zánětů. V onkologii vyšetření pomocí FDG přispívá k hodnocení a stagingu některých nádorů. Mezi nádory, jejichž buňky mají jasně viditelnou zvýšenou akumulaci fluordeoxyglukózy patří např. karcinom plic, maligní melanom, kolorektální karcinom, karcinomy v oblasti hlavy a krku aj. [22; 48; 50; 51]

Aplikace FDG v kardiologii slouží ku příkladu k posouzení viability myokardu a případné dysfunkce levé komory. V neurologii FDG může zobrazit abnormální metabolismus glukózy spojený s epilepsií (obrázek 13), či Alzheimerovou chorobou. [50; 51]



Obrázek 13 Interiktální PET sken s FDG prokazující sníženou aktivitu levého temporálního laloku (šipka) [22]

Vyšetření pomocí fluordeoxyglukózy je u mnoha případů velmi citlivé, avšak ne vždy specifické. Nelze v některých případech např. ihned rozlišit tumor od zánětu (obrázek 14). Dále některé orgány v těle mají fyziologicky vysokou spotřebu glukózy, což může být v obraze zavádějící. I přesto je však FDG v diagnostické nukleární medicíně nesmírně přínosná. [49]



Obrázek 14 Snímky PET u případu sarkoidózy s akumulací FDG v hrudníku, která může být mylně považována např. za lymfom [22]

3.7.2 [¹⁸F]Fluorocholin (FCH)

[¹⁸F]fluorocholin, systematickým názvem N,N-dimethyl-N-[¹⁸F]fluormethyl-2--hydroxyethylamonium-chlorid, je radiofarmakum tvořené analogem cholinu, který je označen radionuklidem ¹⁸F. [52; 53]

Fluorocholin je využíván především v diagnostice karcinomu prostaty (zejména u relapsu), který vykazuje zvýšenou akumulaci tohoto radiofarmaka (obrázek 15). Cholin je v těle uplatňován v biosyntéze fosfolipidů, což jsou nezbytné komponenty buněčné membrány. U nádorových buněk karcinomu prostaty dochází ke zvýšené syntéze fosfolipidů, což se projevuje zvýšeným cholinovým transportem a při vyšetření následně i zvýšenou akumulací radiofarmaka FCH. [52; 53; 54; 55]



Obrázek 15 PET/CT s akumulací [18F]Fluorocholinu v ložisku v levém laloku (šipka) [55]

Již předtím zmíněná fluordeoxyglukóza se v diagnostice karcinomu prostaty nevyužívá kvůli nízké senzitivitě. Karcinom prostaty je relativně pomalu rostoucí, dobře diferencovaný a v drtivé většině případů nevykazuje zvýšený metabolismus glukózy. FDG se v tumorech tohoto typu tedy nevychytává. [55; 56] Nicméně v poslední době je v diagnostice tohoto onemocnění využíváno i radiofarmakum ⁶⁸Ga-PSMA, které bude dále v této práci popsáno v samostatné podkapitole.

U řady pacientů byla zaznamenána akumulace fluorocholinu např. i u adenomu příštítných tělísek (obrázek 16). Bylo prokázáno, že zvýšený cholinový transport zde souvisí se sekrecí parathormonu z hyperfunkčních příštítných tělísek. Nicméně v nukleární medicíně u diagnostiky tohoto typu adenomu není vyšetření pomocí FCH na PET/CT první volbou. [54]



Obrázek 16 PET/CT s akumulací [¹⁸F]Fluorocholinu (a-transaxiální řez, b-koronární řež) u adenomu příštítných tělísek (šipky) [54]

3.7.3 [¹⁸F]Fluorodopa (¹⁸F-DOPA)

¹⁸F-DOPA (18F-3,4-dihydroxyphenylalanine) je analog aminokyseliny L-dihydroxyfenilalaninu (L-DOPA), který je značen radionuklidem fluoru 18. Toto radiofarmakum je uplatňováno zejména v onkologické diagnostice a dále též i v neurologii. [49; 57; 58]

U tohoto radiofarmaka dochází ke zvýšené akumulaci v určitých malignitách jako jsou např. nádory mozku (obrázek 17) a neuroendokrinní nádory. Zvýšená akumulace je zde zapříčiněna zvýšenou expresí aminokyselinového transportéru LAT-1 (z angl. large amino acid transporter 1) v nádorových buňkách. Tento transportér vychytává ¹⁸F-DOPU. [57; 58; 59]



Obrázek 17 Axiální řež CT (A) a axiální řez PET/CT (B) vykazující anaplastický astrocytom se zvýšeným vychytáváním ¹⁸F-DOPA (šipka na snímku B) [58]

Co se týče neurologie, pomocí radiofarmaka ¹⁸F-DOPA lze hodnotit i nigrostriatální dopaminergní systém, což lze využít v diagnostice Parkinsonovy choroby. U Parkinsonovy choroby dochází k degeneraci dopaminergních neuronů. Takováto degenerace se projevuje sníženou akumulací ¹⁸F-DOPA. [58; 60]

¹⁸F-DOPA umožňuje rozpoznat i hyperplazii β-buněk nacházejících se v pankreatu u vrozeného hyperinzulinismu. Toto radiofarmakum přináší cenné diagnostické informace, avšak má i své nevýhody spojené s jeho fyziologickou distribucí. ¹⁸F-DOPA je fyziologicky vychytávána např. ve žlučníku příp. i ve žlučových cestách, což může připomínat střevní nádor či jaterní metastázu. Dále se ¹⁸F-DOPA intenzivně akumuluje v ledvinách (je jimi totiž vylučována). Takováto akumulace může např. skrýt případné patologie ve slinivce břišní, zejména v jejím ocase. [58; 59]

3.7.4 [¹¹C]Methionin (MET)

[ⁿC]Methionin (kyselina 2-amino-4-[11C] metylsulfanylbutanová) je aminokyselina značená radionuklidem ⁿC. Tento radionuklid je získáván v cyklotronu a jeho poločas rozpadu činí pouze 20 minut. Celý proces od produkce až po aplikaci [ⁿC]Methioninu pacientovi musí být tedy rychlý a efektivní. Neznačený methionin spadá mezi esenciální aminokyseliny vyskytující se v těle člověka, kde hraje důležitou roli při syntéze bílkovin. [61; 62]

[ⁿC]Methionin je využíván především v diagnostice mozkových nádorů, z nichž nejčastější jsou vysoce agresivní gliomy. U nádorových buněk dochází ke zvýšené spotřebě aminokyselin, což se u nich projevuje zvýšenou expresí transportérů L-aminokyselin (transportéry LAT 1 a LAT 2). MET je těmito transportéry vychytáván. [61; 63; 64]

Výhodou tohoto radiofarmaka oproti FDG je, že ve zdravé mozkové tkáni akumuluje minimálně, tudíž nádor je tak zobrazen přehledně. Naproti tomu u FDG dochází v mozku k intenzivní fyziologické akumulaci (glukóza je pro mozek hlavním zdrojem energie). Tato fyziologická akumulace vede ke snížení citlivosti detekce a případné mozkové malignity nelze tedy jasně odlišit od normální tkáně, proto není FDG pro tyto indikace vhodná. [61; 63; 64] Rozdíl mezi využitím MET a FDG u mozkových malignit lze vidět na obrázku 18.



Obrázek 18 PET snímky a fúzní snímky PET/MR u glioblastomu s akumulací MET (řádek 1.) a FDG (řádek 2.), upraveno z [64]

Radiofarmakum MET přispívá i ke stanovení gradingu (stupně diferencovanosti) tumoru. U nádoru s vyšším stupněm malignity a vyšší proliferační aktivitou je pozorována vyšší akumulace MET. Tímto radiofarmakem lze následně hodnotit i efektivitu léčby a případnou recidivu. [61; 63]

[¹¹C]Methinonin se v České republice v klinické praxi začal standardně využívat až v roce 2021. Vývoj tohoto radiofarmaka, jeho klinické hodnocení a jeho následná registrace byl celkově velmi náročný proces trvající několik let. O jeho realizaci se zasloužilo PET centrum Brno ÚJV (Ústav jaderného výzkumu) Řež, a.s., díky kterému je dnes možné MET využívat ve standardní klinické praxi jako registrované radiofarmakum i v Česku. Proces probíhal ve spolupráci s Masarykovým onkologickým ústavem (MOÚ) v Brně. [34; 61]

Výhodou MET je mimo jiné nižší radiační zátěž pacienta v porovnání s fluorovými radiofarmaky, což jej činí lepší volbou např. v pediatrickoonkologických případech. [34]

Limitací tohoto radiofarmaka je však jeho krátký poločas rozpadu. Kvůli němu nelze radiofarmakum transportovat na příliš dlouhé vzdálenosti. Vzdálenost mezi výrobním pracovištěm a pracovištěm nukleární medicíny je omezena cca na několik jednotek kilometrů. [61; 63]

3.7.5 [68Ga]PSMA (68Ga-PSMA)

Radiofarmakum ⁶⁸Ga-PSMA je ligand prostatického specifického membránového antigenu (PSMA) značený radionuklidem ⁶⁸Ga. Tento radionuklid je převážně získáván elucí z germanium-galiového generátoru (alternativně ho lze získat i pomocí cyklotronu). Fyzikální poločas tohoto radionuklidu činí 68 minut. [49; 56; 65]

⁶⁸Ga-PSMA je určeno k detekci jak primárního, tak i metastatického karcinomu prostaty. PSMA je protein, který je fyziologicky přítomen v buněčné membráně prostatické tkáně. U karcinomu prostaty dochází v této tkáni ke zvýšené expresi PSMA, což se projevuje zvýšenou akumulací radiofarmaka ⁶⁸Ga-PSMA. [22; 56]

Jak už bylo v této práci zmíněno, v diagnostice karcinomu prostaty se využívá i radiofarmakum [¹⁸F]Fluorocholin, avšak existují komparativní studie, které prokazují, že ⁶⁸Ga-PSMA přináší vyšší senzitivitu detekce a vyšší diagnostickou kvalitu vyšetření (porovnání lze vidět na obrázku 19). Výhodou ⁶⁸Ga-PSMA je také z logistického hlediska jeho způsob výroby, tudíž produkce pomocí radionuklidového generátoru. Radionuklidový generátor může mít oddělení nukleární medicíny k dispozici přímo na svém pracovišti, čímž tak odpadá závislost na transportu radiofarmaka od jiného výrobce. Další výhodou je, už v této práci zmíněná, opakovaná eluce. [56; 65]



Obrázek 19 Pacient s recidivou karcinomu prostaty, A- [¹⁸F]Fluorocholine PET/CT vykazující slabé vychytávání v metastatických břišních lymfatických uzlinách (šipky) B- [⁶⁸Ga]PSMA PET/CT vykazující mnohočetné a zřetelně jasnější vychytávání v břišních lymfatických uzlinách (šipky) [65]

Galiová radiofarmaka obecně mají velký potenciál. Patří mezi ně i např. radiofarmakum ⁶⁸Ga-DOTATOC, které slouží k diagnostice neuroendokrinních nádorů a mnoho dalších. [66]

4 METODIKA

Praktická část této bakalářské práce se nejdříve zabývá teoretickým vypracováním obecných základů postupu produkce [¹⁸F]Fluordeoxyglukózy (FDG) a [¹⁸F]Fluorocholinu (FCH) na základě nabitých znalostí při stáži na vybraném PET centru a na základě interních materiálů pracoviště, popř. i odborných článků. Součástí praktické části je i zpracování výrobních dat pozitronových radiofarmak FDG a FCH na vybraném PET centru za roky 2019-2022. Získaná data výroby jsou zpracována ve formě tabulek a grafů v Microsoft office 365.

Před samotným vstupem na pracoviště je nutno vyřízení potřebné dokumentace ve spolupráci s personálním oddělením. Dále je zapotřebí podstoupit lékařskou prohlídku v ordinaci přímo u areálu ÚJV Řež. Na tuto prohlídku je třeba přinést výpis ze zdravotní dokumentace od praktického lékaře. Lékařská prohlídka je spojena i s odběrem krve a moče k ověření způsobilosti k činnosti. Další nezbytností je absolvování školení ohledně radiační ochrany a BOZP (bezpečnost a ochrana zdraví při práci). První a poslední den stáže je nutné podstoupit i celotělové měření kontaminace.

4.1 Základy postupu produkce FDG a FCH

Sběr informací a materiálů k vypracování základů postupu produkce u radiofarmak FDG a FCH probíhal formou pětidenní stáže na vybraném PET centru v období od 13.3.2023 do 17.3.2023. Dle vedoucí PET centra byl vymyšlen a rozvržen harmonogram, který zahrnoval přítomnost u všech potřebných kroků výroby. Po celou dobu stáže zde byla možnost využívat prostor s počítačem k samostudiu a literaturu přítomnou na pracovišti (se souhlasem i interní výrobní dokumenty).

První den stáže bylo zapotřebí podstoupit celotělové měření kontaminace a školení, bez něhož člověku není umožněn přístup do KP (kontrolované pásmo).

Během tohoto dne dále probíhalo počáteční seznámení s pracovištěm a jeho fungováním.

Na druhý den byla na pracovišti zajištěna přítomnost v ovládací místnosti cyklotronu při produkci požadovaného radionuklidu. Proběhlo zde i vysvětlení principu cyklotronu jeho operátorem a ozřejmění celého průběhu výroby. Byla zde též příležitost seznámit se s řídícím softwarovým systémem.

Třetí den byl dle harmonogramu věnován chemické syntéze radiofarmak v čistých prostorech. Odehrálo se zde obeznámení s přípravou syntézního modulu a se softwarovým systémem řídící syntézu. Dále zde byla příležitost pozorovat samotnou chemickou syntézu prováděnou automaticky za pomocí počítače v polohorkých komorách a rozplňování radiofarmaka v dispenzačním boxu. Po chemické syntéze následoval transport radiofarmaka.

Čtvrtý den zahrnoval přítomnost u kontroly kvality radiofarmaka v LKK, kde proběhlo seznámení s postupem kontroly vzorku a s jednotlivými laboratorními metodami i příslušnými zařízeními. Proběhl zde též rozhovor s kvalifikovanou osobou za účelem zjištění náplně práce této osoby.

Poslední den byl věnován zpracování všech poznámek a k doplnění zbylých potřebných informací. Veškeré poznámky byly následně zpracovány do souvislého textu v programu MS Word.

Základy postupu produkce FDG a FCH byly zhotoveny jak na základě vlastních poznámek, tak na základě interních dokumentů a materiálů, popř. i na odborných článcích k dovysvětlení terminologie.

4.2 Sběr výrobních dat radiofarmak na vybraném pracovišti

Sběr dat byl proveden v březnu 2022 pomocí interního systému správy dokumentů (z angl. document management system, DMS), jinak nazývaný "Výrobní a laboratorní manažerský systém". Tento systém obsahuje veškerá data spojená s produkcí radiofarmak na daném pracovišti. Jelikož běžné populaci není umožněn přístup do interního DMS z důvodu bezpečnosti, bylo získání dat provedeno vedoucí pracoviště, která autora této práce s celým postupem vygenerování dat seznámila. Na obrázku 20 lze vidět interní DMS s nabídkami výběru po levé straně.



Obrázek 20 Interní DMS s výběrem funkcí po levé straně (zde po rozkliknutí záložky "Export")[autor]

Nejprve byl v interním DMS proveden export výrobních dat pro radiofarmakum FDG v letech 2019-2022. Jako první krok byla zvolena funkce "Export" a následně u sekce "Dokument" vybrána možnost s názvem "Trendy (data)" (zeleně označený obdélník na obrázku 21). V dalším kroku byla u sekce "Produkt" zvolena možnost "FDG-CZ" a dále bylo v poslední sekci "Období" zadáno časové období vždy jednoho kalendářního roku. Po vybrání všech požadovaných možností a doplnění časového období bylo provedeno vygenerování dat přes funkci "Generovat". Data byla po vygenerování automaticky stažena do počítače jako soubor v MS excel. U získání výrobních dat radiofarmaka FCH byl aplikován totožný postup, pouze u sekce "Produkt" byla vybrána rozdílná možnost a to "FCH-CZ".



Obrázek 21 Snímek interního DMS představující jednotlivé sekce u funkce "Export" [autor]

Další data, která byla pomocí interního DMS získána, byly zaznamenané odchylky v produkci též za roky 2019-2022. Zde byla nejdříve zvolena "Přehled QA" po levé straně monitoru. Po zobrazení možností byla vybrána funkce "odchylky" (žlutě označený obdélník na obrázku 22). Ve výběru produktů (červeně označený obdélník na obrázku 22) byla odkliknuta možnost "Všechny vyráběné produkty". Do pole časového období bylo zadáno období 01.01.2019-01.01.2022. Vygenerování a stažení dat odchylek ve formě souboru MS Excel bylo provedeno pomocí funkce v podobě symbolu MS Excel (zelená šipka na obrázku 23). Na obrázku 23 byla z důvodu ochrany interních a osobních dat některá data skryta (černý obdélník).

Veškeré soubory s daty byly zaslány na osobní emailovou adresu autora bakalářské práce za účelem analýzy a zpracování těchto dat. Vybrána byla pouze ta data vhodná pro vypracování této práce na základě úsudku autora. Zároveň byly z dat extrahovány testovací vyrobené šarže. Vybraná data byla zanesena do tabulek v programu MS excel.

Moje pracoviště PET Centrum Řež Výrobní a laboratorní manažerský systém Přihlášen:									iež ∨								
21.04.2023 Pátek	Přehled QA	Přehled šarží Odch	ylky Žijištění auditů Částice	Teploty Audi	t trail										-	<u>Odhlásit se</u> Zm	<u>iěnit hesl</u>
Kalendář	Všechny vyráběné produkty	-					Založeno: 0 R	tozpracováno: 4 Zpracováno: 0	Uzavřeno QA: 44	4						×	•
Kalkulačka	Přepnout na zobrazení pro vš	echna pracoviště				Vyhled	at šarži	Období		0						Celkově 48 z	áznamů
ERP číselníky	Datum odchylky 👌 Datum	výroby 🕴 Datum odběru 🔅	Odchylka 🔅 🚺 Místo vzniku	Kategorie Pr	odukt Šarže 🕀	Radiochemik 🛐	Analytik 🕥	Popis		Příčina		Řešení	Náprav	a	Stav 🕀	Neshoda 🕥	
Objednávky	12 12 2019 09 12	2 2018	V. R. 001/18 Witcha	Zation EF	A100121	Vatariaa Katiliania	Čáska	ha e e e e	1					P	and a second		0
Doprava																	
Externí výroba																	-
- Plánovaní výroby																	0
PLOZmejkr																	
LKK																	0
Monitoring ČP																	0
Propouštění QP																	
Přehled QA																	
Fakturace																	0
Administrace																	
Export																	
																PDF	0
Nastavení																ek.pdi	f
O systému																	
																PDF	0
																	0
																	0
																	0
			ČP Holmium	ČР				monitoringu pracovníka při vý	írobě	nestandardního postupu. Příčinou	id	lentifikace,	materiálu. Byla				0

Obrázek 22 Snímek interního DMS představující přehled odchylek [autor]

5 VÝSLEDKY

Kapitola výsledky je rozdělena do dvou částí. V první části jsou popsány základy postupu produkce [¹⁸F]Fluordeoxyglukózy a [¹⁸F]Fluorocholinu. Následně, v části druhé je provedeno zpracování získaných výrobních dat těchto PET radiofarmak.

Vybrané PET centrum sídlící v areálu ÚJV Řež a.s., je pracoviště specializované na výrobu pozitronových radiofarmak. Spolu s dalšími dvěma PET centry produkují a dodávají tato radiofarmaka na základě objednávek do pracovišť nukleární medicíny po celé republice. Vybrané PET centrum je rutinně soustředěno pouze na produkci radiofarmak FDG a FCH (probíhají zde ale momentálně i testovací výroby [¹¹C]methioninu). Samotná produkce je na pracovišti zahajována nejčastěji v nočních, či velmi brzkých ranních hodinách.

PET centrum disponuje všemi zařízeními a prostorami potřebnými pro produkci PET radiofarmak. V kontrolovaném pásmu pracoviště se nachází cyklotron s ovládací místností. Dále se zde nachází čisté prostory zahrnující místnosti s polohorkými komorami, místnost s laminárním boxem a potřebným instrumentáriem a místnost skladující potřebný materiál jako výrobní kazety s reagencii aj. V kontrolovaném pásmu je dále situována laboratoř kontroly kvality s laminárním boxem, všemi zařízeními a přístroji sloužící pro analýzu vzorků radiofarmak. Jsou zde i prostory pro uchovávání a skladování retenčních vzorků a vzorků sloužících ke kontrole mikrobiologické čistoty. Pracoviště disponuje mimo jiné i skladem pro radioaktivní odpad.

Vybrané PET centrum zahrnuje mimo jiné i část s prostory pro administrativní práci, pro konzumaci a pro případná zasedání.

5.1 Základy postupu produkce radiofarmak FDG a FCH

Následující postupy jsou rozděleny na dílčí kroky, a to na ozařování na cyklotronu, chemickou syntézu, transport a kontrolu kvality.

5.1.1 FDG

Ozařování na cyklotronu

Při produkci radiofarmaka FDG je nejprve operátorem cyklotronu zahájeno ozařování za účelem získání radionuklidu ¹⁸F. Před samotným ozařováním je třeba naplnit kapalinový terč terčovým materiálem, kterým je v tomto případě [¹⁸O] H₂O (voda obohacená izotopem ¹⁸O). Použitý objem obohacené vody závisí na velikosti požadované šarže a na specifikaci výrobce. [41; 67]

Terčový materiál [¹⁸O] H₂O je bombardován svazkem protonů o energii 18 MeV. Protony jsou získávány z vodíkového plynu, který je přiváděn do iontového zdroje. Tyto protony jsou následně po urychlení na již zmíněnou energii 18 MeV vyvedeny na terč, kde dochází k samotnému ozařování obohacené vody a jaderné reakci ¹⁸O (p, n) ¹⁸F. Proces ozařování trvá v rozmezí 20-180 minut (liší se na základě požadované aktivity radionuklidu ¹⁸F). [41; 67]

Výsledným produktem ozařování je vodný roztok s volnými ionty ¹⁸F-. Tento roztok je z terče následně transportován připojeným stíněným systémem kapilár do výrobního modulu v čistých prostorech, kde probíhá druhý krok výroby radiofarmaka, a to chemická syntéza. [26; 41]

Proces ozařování na vybraném PET Centru probíhá na cyklotronu typu Cyclone 18/19 (obrázek 23) od výrobce IBA (z angl. Ion Beam Applications).



Obrázek 23 Cyklotron Cyclone 18/19 od výrobce IBA [67]

Chemická syntéza

Před zahájením chemické syntézy musí být výrobní modul řádně připraven, což zahrnuje především správné zapojení výrobní kazety. Pokud je použita kazeta, která v sobě neobsahuje integrované reagencie, musí se do ní tyto reagencie vložit z příslušného kitu (typ kazety se liší dle výrobce). Mezi potřebné reagencie při syntéze FDG patří např. acetonitril, hydroxid sodný, či kyselina chlorovodíková, mannosyltriflat, tetrabutylamoniová sůl, či kryptofix a další. Výrobní kazeta musí být vyměněna před každou výrobou (s výjimkou kazet, které jsou určeny pro dvojitý běh, tzn. vyměňují se až po dvou syntézách). Výměnu je doporučeno provádět co nejpozději je to možné z důvodu radiační zátěže personálu. [41]

Příprava kazety v modulu probíhá současně ve spolupráci se softwarovým výrobním programem v počítači, který během procesu provádí kontrolní testy a následně řídí i celou syntézu (syntéza je tedy automatizovaná).

Vybrané PET centrum využívá k chemické syntéze kazetové moduly FASTlab od firmy GE a moduly AllInOne od firmy TRASIS (obrázek 24)



Obrázek 24 Výrobní modul AllInONE od firmy TRASIS s vloženou výrobní kazetou [autor]

Po provedení řádné přípravy je radiochemikem v počítači potvrzen transport vyprodukovaného roztoku s ionty ¹⁸F- z cyklotronu do modulu stíněnými kapilárami. Po tomto transportu je následně zahájena samotná automatizovaná syntéza, která trvá cca 35 minut. [41]

Základem chemické syntézy FDG je tzv. nukleofilní substituce. Nukleofilní substituce je obecně typ chemické reakce, při níž dochází k adici nukleofilní molekuly, zkráceně nukleofilu (vysoce záporně nabitá molekula) do molekuly, která má k sobě připojenou nestabilní chemickou vazbou tzv. odstupující skupinu (z angl. leaving group). Tato skupina je během nukleofilní substituce nukleofilem vytěsněna. Nukleofil je k molekule, ze které vytěsnil odcházející skupinu připojen kovalentní vazbou. [41; 68]

V případě syntézy FDG je nukleofilem [¹⁸F]-fluorid získaný z cyklotronu a prekurzorem (molekula s odstupující skupinou) 1,3,4,6-tetra-O-acetyltrifluormethansulfonyl-β-D-mannopyranosa. U této sloučeniny jsou uhlíky na pozici 1,3,4,6 chráněny acetylovou skupinou. Odstupující skupinou je zde triflátová skupina. [41; 68]

[¹⁸F]-fluorid je nejdříve zapotřebí odseparovat od obohacené vody. [¹⁸F]-fluorid je tedy adsorbován na speciální kolonku, z ní je následně eluován nejčastěji roztokem kryptofixu 222 (může být použita i tetrabutylamoniová sůl). K eluovanému [¹⁸F]-fluoridu je následně přidán roztok 1,3,4,6-tetra-O-acetyltrifluormethansulfonyl-β-D-mannopyranosy v suchém acetonitrilu. V reakční směsi poté probíhá nukleofilní substituce, kdy je triflátová skupina nahrazena [¹⁸F]-fluoridem (obrázek 25). [41; 68]

Acetonitril je po nukleofilní substituci z reakční směsi odstraněn a produkt prochází dále hydrolýzou za účelem odstranění acetylových skupin (obrázek 25). Po hydrolýze je finální produkt pročištěn přes čistící kolonky a následně vyveden do dispenzačního boxu. [41; 68]



Obrázek 25 Nukleofilní substituce a následující hydrolýza [68]

V dispenzačním boxu (obrázek 26) je nejprve změřena aktivita celého objemu vyprodukovaného radiofarmaka v ionizační komoře. Následně je provedeno ředění produktu a jeho rozplnění přes sterilizační filtr do připravených sterilních lahviček dle objednávek nemocnic. Každá lahvička je opatřena štítkem s identifikačními údaji (číslo šarže, objem, objemová aktivita, doba expirace a identifikační číslo). Kromě rozplnění radiofarmaka pro zákazníky radiochemik odebírá i vzorky pro analytickou kontrolu kvality tohoto radiofarmaka. Je odebrán jeden vzorek k okamžité analýze, jeden vzorek kontrolní (pro případ, že by se naskytl nevyhovující kvalitativní parametr) a dva vzorky pro kontrolu sterility a zkoušku na bakteriální endotoxiny. [41]



Obrázek 26 Dispenzační box s manipulátory [autor]

Odebrané vzorky pro analýzu jsou následně odevzdány do laboratoře kontroly kvality. Lahvičky s radiofarmakem pro zákazníky jsou v dispenzačním boxu vloženy do připravených transportních stínících kontejnerů.

Transport

Převoz radiofarmaka na pracoviště nukleární medicíny probíhá v transportních kontejnerech ze stínícího materiálu jako je např. olovo. Transport radiofarmaka k zákazníkům má na starosti smluvní přepravce. K jednotlivým zakázkám, resp. kontejnerům musí být přidělen průvodní list otevřeného radionuklidového zdroje (PLOZ), příbalová informace a případně i dodací list.

Na obrázku 27 lze vidět PLOZ u konkrétní šarže FDG se všemi potřebnými údaji.

A.S.	ÚJV Ř divize Ra Hlavní 130, Husine PET Cer	ež, a. s. diofarmaka ec - Řež, PSČ 250 68 ntrum Řež	te fa email:	1.: ()X:
Průvodní list otevře	eného radionuklidovéh	no zdroje č. AR0956	ze dne: 1	5.03.2023
Přípravek:	Fludeoxyglukosa	Reg. číslo SÚKL:	88/320/01-0	>
Číslo výr. šarže: Aktivita k RD: Objemová aktivita:	A23R105 500 MBq 1000 MBq/ml	Referenční datum a čas: Množství (objem):	den: 1 hodina: 0 0,5 ml	5.03.2023 9:00
Radionuklid / RChČ:	18F / ≥95%	Datum a čas expirace:	15.03.202 17:00	3
<u>Odběratel:</u> LKK_1 LKK PET Centrum Ř	ež	Vystavil:	jméno: příjmení:	
Hlavní 130 250 68 Husinec - Řež		Podpis pracovníka:		
		· · · ·	_	

Obrázek 27 Průvodní list otevřeného radionuklidového zdroje [41]

Kontrola kvality radiofarmaka

Každý pracovní den je nutno v laboratoři kontroly kvality nejdříve otestovat každý přístroj a ověřit tím jeho funkčnost.

<u>Vzhled</u>

Po obdržení vzorků z čistých prostor je vizuálně zkontrolován vzhled roztoku, který musí být čirý, bezbarvý a bez viditelných částic. [41]

Radiochemická čistota

Analytikem je dále odebrán malý objem radiofarmaka a nanesen na TLC destičku se silika gelem k provedení chromatografie na tenké vrstvě, která je součástí zkoušky radiochemické čistoty. TLC destička je ponechána k vyvinutí v chromatografické komoře v mobilní fázi (obrázek 28), která je tvořena acetonitrilem a vodou.



Obrázek 28 Vyvíjení TLC destičky v chromatografické komoře [autor]

Po vyvinutí je TLC destička radiochemikem následně vložena do spektrofotometrického detektoru zapojeného v sérii s radiometrickým detektorem (obrázek 29). Výsledkem detekce je chromatogram se zobrazenými píky.



Obrázek 29 Radio-TLC skener [autor]

Stanovení objemové aktivity

Za účelem stanovení objemové aktivity je odebrán další vzorek radiofarmaka o přesně stanoveném objemu, který je následně vložen do měřiče aktivity tzv. Curiementoru se studnovou ionizační komorou (obrázek 30). Měření je opakováno celkem třikrát, poté je z výsledků vypočtena průměrná hodnota, která je i s časem provedení měření zadána do interního počítačového DMS, kterým je objemová aktivita vypočítána.



Obrázek 30 Měřič aktivity (Curiementor) [autor]

Chemická čistota (stanovení zbytkových rozpouštědel)

Stejný vzorek, který je použit na měření objemové aktivity je následně použit i v rámci chemické čistoty ke stanovení koncentrace zbytkových rozpouštědel, a to etanolu a acetonitrilu. Analýza probíhá metodou plynové chromatografie při použití plynového chromatografu s plamenoionizačním detektorem (obrázek 31). Jako nosný plyn je zde použit plynný dusík. Výsledkem analýzy je chromatogram s příslušnými píky zbytkových rozpouštědel.



Obrázek 31 Plynový chromatograf Perkin-Elmer Clarus 580 [autor]

Radionuklidová čistota

Dalším krokem kontroly kvality radiofarmaka je provedení zkoušky radionuklidové čistoty pomocí gama spektrometrické soustavy, kdy je vzorek radiofarmaka umístěn do příslušného detektoru (obrázek 32). Při vyhodnocování spektra záření jsou na připojeném počítačovém monitoru posouzeny zobrazené píky, resp. jejich energie. Energie by v tomto případě měla být rovna 0,511 MeV.



Obrázek 32 Spektrometrický detektor [autor]

Chemická čistota (stanovení obsahu kryptofixu 222)

Další provedenou zkouškou je stanovení obsahu kryptofixu metodou kapkové zkoušky. Na destičku se silika gelem je nanesen vzorek porovnacího roztoku A (voda pro injekci), vzorek porovnávacího roztoku B (zředěný kryptofix v injekční vodě), dále vzorek samotného radiofarmaka a jako poslední vzorek radiofarmaka s následnou aplikací porovnávacího roztoku B na stejné místo (obrázek 33). Cca 1 minutu po aplikaci je analytikem vizuálně porovnáno zbarvení skvrn.

Fludeoxyglukosa šarže	A23R105	
Kontrola obsahu Kryptofi	ixu 2.2.2	
		KEDG/250105
	Porovnávací roztok A (voda pro inj.)	• POR A
	FDG	O FDC
F	DG s následnou aplikací porovnávacího roztoku B	• + 48 A

Obrázek 33 Kapková zkouška stanovení obsahu kryptofixu 222 [autor]

<u>Měření pH</u>

pH vzorku radiofarmaka je měřeno pH metrem, který lze vidět na obrázku 34.



Obrázek 34 pH metr [autor]

Zhodnocení výsledků analýzy

V posledním kroku jsou výsledky analytických zkoušek zhodnoceny kvalifikovanou osobou. Po schválení šarže tímto pracovníkem, je vydán k radiofarmaku orazítkovaný certifikát jakosti, na jehož základě může být radiofarmakum aplikováno pacientovi.

Na tabulce 1 lze vidět vybrané parametry kontroly kvality radiofarmaka i s příslušnými požadavky a požadovanými hodnotami.

Parametry	Požadavky
Radionuklidová čistota (spektrofoto	Fotony o energii 0,511 MeV
Chemická čistota (zbytková rozpouštědla)	< 5
[mg/ml]	< 0,82
Radiochemická čistota [%]	≥ 95
рН	4,5 - 8,5

Tabulka 1 Vybrané parametry kontroly kvality FDG a jejich požadavky

5.1.2 FCH

Některé metody a jejich postupy jsou při kontrole kvality [¹⁸F]Fluorocholinu totožné jako při kontrole [¹⁸F]Fluordeoxyglukózy. Jelikož byly tyto metody a postupy již rozebrány v předchozí podkapitole, nejsou v následujícím textu popsány znovu. Stejně tak, pokud byly využity totožné přístroje, nejsou k nim obrázky v textu níže použity podruhé.

Ozařování na cyklotronu

Jelikož je [¹⁸F]Fluorocholin, stejně jako [¹⁸F]Fluordeoxyglukóza, tvořen radionuklidem fluoru 18, je postup ozařování na cyklotronu u těchto obou radiofarmak totožný.

Chemická syntéza

Proces chemické syntézy FCH v sobě zahrnuje též jako proces syntézy FDG přípravu modulu, resp. výrobní kazety, dále transport roztoku s volnými ionty ¹⁸F- z cyklotronu do výrobního modulu a zahájení automatizované syntézy pomocí softwarového programu počítače.

Mezi reagencie použité ve výrobní kazetě patří kryptofix 222, acetonitril, dále např. dimethylaminoethanol (DMEA), dimethylformamid (DMF), methylen bis(toluen-4- sulfonát) a další. [41]

Fluorid [¹⁸F ⁻] je po zahájení chemické syntézy nejdříve odseparován od obohacené vody na iontoměničové kolonce a následně je z ní vymyt pomocí roztoku kryptofixu 222 a uhličitanu draselného do reakční nádoby. V dalším kroku dochází k nukleofilní substituci, kdy je jako prekurzor k fluoridu přidán methylen bis(toluen-4-sulfonát) s tosylovou odstupující skupinou. Během této reakce fluorid nahrazuje tosylovou skupinu prekurzoru a vzniká tak meziprodukt [¹⁸F] fluor-methyl-4-methylbenzensulfonát. K tomuto meziproduktu je dále přidána směs DMEA a DMF v poměru 1:1, což vede k vytvoření finálního produktu, a to roztoku [¹⁸F]Fluorocholinu ([18F]fluoromethyl-dimethyl-2-hydroxyethyl-ammonium chloridu). [41] Roztok je poté pročištěn a zachycen v poslední koloně. Po následné eliminaci zbytkových nečistot jako DMEA a DMF za pomocí amoniaku, etanolu a vody, je roztok z kolony eluován fyziologickým roztokem do sběrné nádoby. [41]

V dispenzačním boxu je proces rozplnění roztoku radiofarmaka totožný jako u FDG. [41]

Transport

Transport FCH probíhá stejným způsobem jako již zmíněný transport u FDG.

Na obrázku 35 lze vidět PLOZ šarže FCH s příslušnými údaji.

The	ÚJV Řež divize Radiofi Hlavní 130, Husinec - F PET Centru	, 	tel.: fax: emàil:	
Průvodní list otevř	eného radionuklidového z	<u>droje č.</u> FR0194	ze dne:	30.03.2023
<u>Přípravek:</u>	Fluorocholine (18F) UJV	Reg. číslo SÚKL:	88/001/1	8-C
Číslo výr. šarže: Aktivita k RD: Objemová aktivita:	F23R026 350 MBq 700 MBq/ml	Referenční datum a čas: Množství (objem):	den: hodina: 0.5 ml	30.03.2023 09:00
Radionuklid / RChČ:	18F / ≥95%	Datum a čas exspirace:	30.03.20 18:30	023
Odběratel: LKK_1 LKK PET Centrum Ř Hlavní 130	ež	Vystavil: Podpis pracovníka:	jméno: příjmení:	8
200 68 HUSINEC - Rez				

Obrázek 35 PLOZ šaže radiofarmaka FCH [autor]

Kontrola kvality radiofarmaka

<u>Vzhled</u>

Při vizuální kontrole vzorku FCH musí být splněny stejné požadavky jako u vzhledu FDG (roztok musí být čirý, bezbarvý a bez viditelných částic).

Radiochemická čistota (obsah [18F]-fluoromethylcholinu)

Zkouška radiochemické čistoty ke zjištění obsahu [¹⁸F]-fluoromethylcholinu je provedena metodou vysokoúčinné kapalinové chromatografie HPLC (z angl. high performance liquid chromatography) za použití chromatografické kolony a spektrofotometrického detektoru zapojeným v sérii s radiometrickým detektorem. [41]

K HPLC metodě je využita modifikovaná chromatografická kolona se stacionární fází katexu. Jako mobilní fáze je zde použit roztok tvořený dihydrogenfosforečnanem sodným, bezvodým pyridinem, kyselinou fosforečnou a vodou. [41]

Nejdříve je na kolonu injektován a zanalyzován porovnávací roztok C, tvořený fluorocholinem chloridu (FMCH) ve vodě a fluoroethyl(2-hydroxyethyl)dimethylamoniem chloridu (FECH) ve vodě. Dále je injektován samotný vzorek zkoušeného přípravku (radiofarmaka) a porovnávací roztok D (smíchaný FMCH se zkoušeným přípravkem). Výsledkem HPLC metody je chromatogram, na němž jsou následně vyhodnoceny příslušné peaky. [41]

Radiochemická čistota (obsah [18F]-fluoridu)

Zjištění obsahu [¹⁸F]-fluoridu je provedeno metodou TLC, která probíhá stejně jako u tenkovrstvé chromatografie při zkoušce FDG pouze s rozdílem v mobilní fázi, která je zde tvořena acetonitrilem a roztokem chloridu sodného. [41]

Stanovení objemové aktivity

Stanovení objemové aktivity vzorku probíhá za pomocí měřiče aktivity a počítačového výpočtu totožně jako u FDG.

Chemická čistota (stanovení zbytkových rozpouštědel)

Zkouška stanovení zbytkových rozpouštědel u FCH je provedena plynovou chromatografií, při níž dochází k analýze acetonitrilu, etanolu a dimethylformamidu. [41]

Je zde užita limitní metoda, to znamená, že vyhodnocení je provedeno pomocí limitního roztoku. Na získaném chromatogramu plochy píků zbytkových rozpouštědel ve vzorku radiofarmaka musí být menší než plochy píků zbytkových rozpouštědel v limitním roztoku. Výsledky analýzy tedy nejsou zapisovány číselně, ale pouze jako "vyhovuje/nevyhovuje". [41]

<u>Stanovení DMAE</u>

Ke stanovení množství DMAE ve vzorku radiofarmaka je použita opět plynová chromatografie. Metoda je zde limitní za použití limitního roztoku s maximální povolenou koncentrací DMAE. Vyhodnoceny jsou plochy píků, kdy plocha píku příslušejícímu DMAE ve vzorku radiofarmaka musí být menší než plocha píku DMAE v limitní roztoku. [41]

Radionuklidová čistota

Zkouška radionuklidové čistoty FCH je provedena pomocí gama spektrometrické soustavy stejným postupem jako u FDG.

Chemická čistota (stanovení obsahu kryptofixu 222)

Stanovení obsahu kryptofixu 222 u FCH je provedeno kapkovou zkouškou totožně jako u FDG.

<u>Měření pH</u>

Měření pH vzorku FCH je uskutečněno za pomocí pH metru stejným způsobem jako u FDG.

Zhodnocení výsledků analýzy

Veškeré výsledky analýzy získané při kontrole kvality radiofarmaka FCH jsou vyhodnoceny opět kvalifikovanou osobou. Vybrané hodnocené parametry kontroly kvality FCH i s příslušnými požadavky a požadovanými hodnotami lze vidět na tabulce 2.

Parametr	Požadavky		
Radionuklidová čistota (s	Fotony o energii 0,511 MeV		
Chamieltá žistata (zbytková	Ethanol	< 5	
roznoučtědla) [mg/m]]	Acetonitril	< 0,82	
	Dimethylformamid	< 1,76	
Chemická čistota [mg/ml]	DMAE	< 0,2	
Radiochemická čistota [%]	[18F]- fluoromethylcholin	≥ 95	
	[18F]-fluorid	≤5	
pH	4,5 - 8,5		

Tabulka 2 Vybrané parametry kontroly kvality FCH a jejich požadavky

5.2 Sběr výrobních dat radiofarmak na vybraném pracovišti

Obrázek 36 znázorňuje shrnuté počty vyrobených šarží vybraných radiofarmak (FDG a FCH) na vybraném PET centrum ve zvoleném časovém rozmezí, a to v letech 2019-2022. Graf je zde použit k ukázce skutečnosti narůstající poptávky vybraných pozitronových radiofarmak.



Obrázek 36 Počet vyrobených šarží FDG a FCH v letech 2019-2022

Z uvedeného grafu vyplývá, že největší počet šarží FDG i FCH bylo vyprodukováno v roce 2022 a naopak nejméně v roce 2019. V roce 2019 bylo vyrobeno 45 šarží FDG a 20 šarží FCH. V roce 2020 bylo vyprodukováno 121 šarží FDG a 68 šarží FCH. Dále v roce 2021 bylo výrobou získáno 202 šarží FDG a 56 šarží FCH. V posledním sledovaném roce 2022 bylo vyrobeno celkem 358 šarží FDG a 84 šarží FCH.

5.2.1 Výrobní data FDG

Z důvodu velkého počtu šarží za rok 2020-2022 u FDG bylo do analýzy za každý rok vybráno pouze maximálně sto šarží. Do tohoto výběru byly dle úsudku autora této práce zahrnuty všechny šarže, u kterých se ve sledovaném časovém období objevila nějaká odchylka, která vyžadovala jako řešení výrobu nové šarže pro všechny zákazníky (tzn. že původní šarže nebyla propuštěna k využití z důvodu nevyhovujícího výsledku při kontrole kvality, nebo nebyla využita z jiného důvodu). Zbytek šarží byl do výběru zvolen náhodně.

Grafy jsou zpracovány pouze u takových parametrů kontroly kvality, u nichž jsou výsledky číselné (např. číselné koncentrace získané měřením). K parametrům, které se hodnotí např. limitní metodou tzn. vzorek je porovnán s porovnávacím roztokem obsahující limitní koncentraci dané látky, jsou zvlášť vytvořeny tabulky s výsledky. Tyto tabulky v sobě zahrnují šarže, u kterých kontrola kvality proběhla (u některých šarží nebyla kvalita hodnocena). Zpracování těchto tabulek bylo provedeno na základě tabulek v příloze, které obsahují výsledky ve formě "vyhovuje/nevyhovuje". Obrázek 37 znázorňuje hodnoty radiochemické čistoty získané provedením tenkovrstvé chromatografie (TLC) u šarží FDG za rok

2019.



Obrázek 37 Hodnoty radiochemické čistoty u šarží FDG za rok 2019

Z grafu na obrázku 37 vyplývá, že nejnižší hodnota radiochemické čistoty byla 98,2 % a naopak nejvyšší hodnota byla 99,4 %.

Tento graf znázorňuje též skutečnost, že žádná z hodnot nebyla nižší než minimální povolená hodnota.



Obrázek 38 zobrazuje hodnoty radiochemické čistoty získané metodou TLC u šarží FDG za rok 2020.

Obrázek 38 Hodnoty radiochemické čistoty u šarží FDG za rok 2020

Na grafu lze zpozorovat, že nejnižší hodnota radiochemické čistoty u těchto šarží byla 95,4 % a nejvyšší 99,3 %. Žádná z hodnot nebyla nižší než minimální povolená hodnota, tudíž všechny hodnoty byly v normě.



Obrázek 39 vykresluje hodnoty radiochemické čistoty získané TLC metodou u šarží FDG za rok 2021.

Obrázek 39 Hodnoty radiochemické čistoty u šarží FDG za rok 2021

Z uvedeného grafu vyplývá, že nejnižší hodnota radiochemické čistoty byla 92,6 % (šarže č. 100), což je méně než minimální povolená hodnota. Nejvyšší hodnota radiochemické čistoty byla 99,98 %. Na grafu lze též spatřit, že u šarže č. 57 nebyla radiochemická čistota hodnocena.



Obrázek 40 znázorňuje hodnoty radiochemické čistoty získané tenkovrstvou chromatografií u šarží FDG za rok 2022.

Obrázek 40 Hodnoty radiochemické čistoty u šarží FDG za rok 2022

Z grafu na obrázku 40 vyplývá, že nejnižší hodnota radiochemické čistoty byla 97,1 % a naopak nejvyšší hodnota 99,27 %. Žádná z hodnot nebyla nižší než uvedená minimální povolená hodnota. Graf též znázorňuje skutečnost, že u šarže č. 11 a č. 75 nebyla radiochemická čistota vyhodnocena.

Obrázek 41 vykresluje hodnoty zbytkových rozpouštědel ethanolu a acetonitrilu u šarží FDG za rok 2019. Hodnoty byly získány metodou plynové chromatografie.



Obrázek 41 Hodnoty ethanolu a acetonitrilu u šarží FDG za rok 2019

Na grafu lze zpozorovat, že nejnižší hodnota ethanolu byla 0,6842 mg/ml, naopak nejvyšší 1,9981 mg/ml. U stanovení acetonitrilu byla nejnižší hodnota 0,0078 mg/ml a nejvyšší 0,1547 mg/ml. U ethanolu ani u acetonitrilu nebyla vyhodnocena hodnota vyšší než jejich maximální povolená hodnota.


Obrázek 42 zobrazuje hodnoty ethanolu a acetonitrilu získané plynovou chromatografií u šarží FDG za rok 2020.

Z grafu vyplývá, že nejnižší hodnota ethanolu byla 0,9112 mg/ml a nejvyšší 1,8489 mg/ml. Nejnižší hodnota acetonitrilu byla 0,0066 mg/ml, naopak nejvyšší 0,1517 mg/ml. Žádná ze zobrazených hodnot nepřekročila maximální povolenou hodnotu.



Obrázek 43 vykresluje hodnoty ethanolu a acetonitrilu získané metodou plynové chromatografie u šarží FDG za rok 2021.

Obrázek 43 Hodnoty ethanolu a acetonitrilu u šarží FDG za rok 2021

Na grafu z obrázku 43 lze vidět, že nejnižší hodnota ethanolu byla 0,3686 mg/ml a nejvyšší 2,3186 mg/ml. Nejnižší hodnota acetonitrilu byla 0,0065 mg/ml, naopak nejvyšší 0,2031 mg/ml. Z grafu také vyplývá, že u šarže č. 57 nebyla zbytková rozpouštědla stanovena. Graf též zobrazuje skutečnost, že nebyla získána žádná hodnota ethanolu ani acetonitrilu, která by byla vyšší než jejich maximální povolená hodnota.



Obrázek 44 znázorňuje hodnoty ethanolu a acetonitrilu získané metodou plynové chromatografie u šarží FDG za rok 2022.

Obrázek 44 Hodnoty ethanolu a acetonitrilu u šarží FDG za rok 2022

Z uvedeného grafu vyplývá, že u ethanolu byla nejnižší hodnota 0,8751 mg/ml a nejvyšší 1,924 mg/ml. Nejnižší hodnota acetonitrilu byla 0,0192 mg/ml, naopak nejvyšší 4,0561 mg/ml (šarže č. 100), což je hodnota vyšší než maximální povolená hodnota. Z grafu dále vyplývá, že u šarže č. 11 a šarže č. 75 nebyla zbytková rozpouštědla stanovena.



Obrázek 45 zobrazuje hodnoty pH získané pomocí pH metru u šarží FDG za rok 2019.

Obrázek 45 Hodnoty pH u šarží FDG za rok 2019

Na grafu lze zpozorovat, že nejnižší naměřená hodnota pH byla 4,67, naopak nejvyšší 7,37. Hodnoty se u všech šarží pohybovaly v normě.



Obrázek 46 vykresluje hodnoty pH získané pH metrem u šarží FDG za rok 2020.

Obrázek 46 *Hodnoty pH u šarží FDG za rok* 2020

Z grafu výše vyplývá, že nejnižší hodnota pH byla 4,67 a nejvyšší 7,81. Dále lze z grafu vyčíst, že nebyly naměřeny žádné hodnoty, které by překročily maximální povolenou hodnotu a zároveň nebyly naměřeny žádné hodnoty, které by byly nižší než minimální povolená hodnota.



Obrázek 47 znázorňuje hodnoty pH naměřené pH metrem u šarží FDG za rok 2021.

Obrázek 47 Hodnoty pH u šarží FDG za rok 2021

Z grafu na obrázku 47 vyplývá, že nejnižší hodnota pH byla 4,36 (šarže č. 100), což je hodnota menší než minimální povolená hodnota. Nejvyšší hodnota byla 7,87. Všechny ostatní hodnoty byly v normě. Dále lze z grafu vyčíst, že u šarže č. 57 nebylo pH měřeno.



Obrázek 48 znázorňuje graf s hodnotami pH získané měřením pH metrem u šarží FDG za rok 2022.

Obrázek 48 Hodnoty pH u šarží FDG za rok 2022

Na uvedeném grafu lze vyčíst, že nejnižší naměřená hodnota pH byla 3,3 (šarže č. 100), což je hodnota menší než minimální povolená. Naopak nejvyšší hodnota pH byla 5,91. Dále lze na grafu zpozorovat, že u šarže č. 11 a č. 75 nedošlo k vyhodnocení pH.

Tabulka 3 shrnuje výsledky dalších vybraných parametrů kontroly kvality u šarží FDG za rok 2019.

Další parametry kontroly kvality a jejich výsledky u šarží FDG za rok 2019								
Chemická čistota	Radionuklidová čistota	Sterilita						
Kryptofix								
vyhovující 100 % šarží	≥ 99,9 % 0,511 MeV u 100 % šarží	sterilní 100 % šarží						

Tabulka 3 Další vybrané parametry kontroly kvality a jejich výsledky u šarží FDG za rok 2019

Z tabulky výše lze vyčíst, že při kontrole obsahu kryptofixu v rámci chemické čistoty bylo všech 100 % šarží vyhovujících. Co se týče radionuklidové čistoty u 100 % šarží bylo spektrum záření nejméně z 99,9 % tvořeno zářením o energii 0,511 MeV. Tabulka dále ukazuje, že všechny šarže byly sterilní.

Tabulka 4 obsahuje shrnuté výsledky dalších vybraných parametrů kontroly kvality u šarží FDG za rok 2020.

Další parametry kontroly kvality a jejich výsledky u šarží FDG za rok 2020							
Chemická čistota	Radionuklidová čistota	Sterilita					
Kryptofix							
vyhovující 100 % šarží	≥ 99,9 % 0,511 MeV u 100 % šarží	sterilní 100 % šarží					

Tabulka 4 Další vybrané parametry kontroly kvality a jejich výsledky u šarží FDG za rok 2020

Z tabulky výše je zřejmé, že výsledky stanovení obsahu kryptofixu byly vyhovující u 100 % šarží. Při kontrole radionuklidové čistoty u 100 % šarží bylo spektrum záření tvořeno nejméně z 99,9 % zářením o energii 0,511 MeV. Dále lze z tabulky vyčíst, že všech 100 % šarží bylo sterilních. Tabulka 5 shrnuje výsledky dalších vybraných parametrů kontroly kvality u šarží FDG za rok 2021.

Další parametry kontroly kvality a jejich výsledky u šarží FDG za rok 2021								
Chemická čistota	Radionuklidová čistota	Sterilita						
Kryptofix								
vyhovující 100 % šarží	≥ 99,9 % 0,511 MeV u 100 % šarží	sterilní 100 % šarží						

Tabulka 5 Další vybrané parametry kontroly kvality a jejich výsledky u šarží FDG za rok 2021

Tabulka výše ukazuje, že opět 100 % šarží bylo vyhodnoceno jako vyhovující při stanovení obsahu kryptofixu v rámci chemické čistoty. Dále u 100 % šarží bylo spektrum záření tvořeno nejméně z 99,9 % zářením o energii 0,511 MeV. Co se týče sterility, všechny šarže byly vyhodnoceny jako sterilní.

Tabulka 6 zobrazuje shrnuté výsledky dalších vybraných parametrů kontroly kvality u šarží FDG za rok 2022.

Tabulka 6 Dalši	í vybrané parametry	kontroly kvality	a jejich výsledky	u šarží FDG za rok 2022
-----------------	---------------------	------------------	-------------------	-------------------------

Další parametry kontroly kvality u šarží FDG za rok 2022								
Chemická čistota	Radionuklidová čistota	Sterilita						
Kryptofix								
vyhovující 100 % šarží	≥ 99,9 % 0,511 MeV u 100 % šarží	sterilní 100 % šarží						

Z uvedené tabulky lze vyčíst, že 100 % šarží bylo vyhovujících při kontrole obsahu kryptofixu. Dále nejméně z 99,9 % bylo spektrum záření u všech šarží tvořeno zářením o energii 0,511 MeV. 100 % šarží bylo vyhodnoceno jako sterilní.

Tabulka 7 ukazuje všechny odchylky sledovaného typu ve výrobě FDG, ke kterým došlo ve vybraném časovém období. Veškeré zmíněné odchylky vyžadovaly jako řešení u všech zakázek výrobu nové šarže. Každá odchylka je v tabulce tvořena číslem šarží s rokem výroby a popisem. Všechny uvedené odchylky jsou zároveň viditelné na grafech zpracovaných výše.

Tabulka 7 Výrobní	odchylky u	šarží FD0	G za	sledované	časové	období,	které	vyžadovaly	потои	šarži	pro
všechny zákazníky											

Odchylky					
Číslo šarže a rok výroby	Popis				
57 (2021)	Vyrobeno nedostatečné množství aktivity vlivem chybného nasazení výrobní kazety				
100 (2021)	Neodpovídající radiochemická čistota a pH pravděpodobně vlivem závady na výrobní kazetě (šarže nepropuštěna do použití)				
11 (2022)	Vyprodukováno málo aktivity z výrobního modulu (příčina nezjištěna)				
75 (2022)	Ztráta aktivity během výroby (pravděpodobně jednorázová chyba výrobní kazety)				
100 (2022)	Vysoký obsah acetonitrilu a nízké pH, šarže tedy nebyla propuštěna do použití (pravděpodobně problém ve výrobní kazetě)				

Z tabulky 7 lze zjistit, že za rok 2019 a 2020 se ve výrobě nenaskytla žádná odchylka sledovaného typu. Za rok 2021 se v produkci objevily celkem 2 odchylky, které vedly k výrobě nové šarže pro všechny zakázky, a to u šarže č. 57 a č. 100. Za rok 2022 se ve výrobě vyskytly celkem 3 takové odchylky, a to u šarže č. 11, č. 75 a č. 100.

5.2.2 Výrobní data FCH

Jelikož za žádný rok ve vybraném časovém rozmezí nebylo vyrobeno sto a více šarží FCH, byly do analýzy použity všechny vyprodukované šarže. Jsou sledovány takové odchylky ve výrobě, jako u výrobních dat FDG.

Grafy jsou opět zpracovány pouze u takových parametrů kontroly kvality, u nichž jsou výsledky číselné. K dalším vybraným parametrům, které se hodnotí limitní metodou jsou stejným způsobem jako u radiofarmaka FDG zvlášť vytvořeny tabulky s výsledky (tyto tabulky opět zahrnují pouze šarže, u kterých kontrola kvality proběhla).



Obrázek 49 vykresluje hodnoty obsahu [¹⁸F]-fluoromethylcholinu získané kapalinovou chromatografií u šarží FCH za rok 2019.

Obrázek 49 Hodnoty obsahu [18F]-fluoromethylcholinu u šarží FCH za rok 2019

Z uvedeného grafu je zřejmé, že u všech šarží dosáhly hodnoty obsahu [18F]-fluoromethylcholinu 100 %.

Obrázek 50 znázorňuje hodnoty obsahu [18F]-fluoromethylcholinu získané pomocí kapalinové chromatografie u šarží FCH za rok

2020



Obrázek 50 Hodnoty obsahu [18F]-fluoromethylcholinu u šarží FCH za rok 2020

Z uvedeného grafu jednoznačně vyplývá, že hodnoty u všech šarží dosáhly 100 %.

Obrázek 51 vykresluje hodnoty obsahu [¹⁸F]-fluoromethylcholinu, které byly získány metodou kapalinové chromatografie u šarží FCH za rok 2021.



Obrázek 51 Hodnoty obsahu [18F]-fluoromethylcholinu u šarží FCH za rok 2021

Na grafu výše lze zpozorovat, že nejnižší hodnota byla 99,77 %. Ostatní hodnoty dosáhly 100 %. Dále lze na grafu spatřit, že u šarže

č. 18 nebyl obsah [18F]-fluoromethylcholinu stanoven.



Obrázek 52 znázorňuje hodnoty obsahu [18F]-fluoromethylcholinu získané kapalinovou chromatografií u šarží FCH za rok 2022.

Obrázek 52 Hodnoty obsahu [18F]-fluoromethylcholinu u šarží FCH za rok 2022

Z grafu vyplývá, že nejnižší hodnota byla 99,84 %. U ostatních šarží hodnoty činily 100 %.



Obrázek 53 vykresluje hodnoty obsahu [18F]-fluoridu získané metodou TLC u šarží FCH za rok 2019.

Obrázek 53 Hodnoty obsahu [18F]-fluoridu u šarží FCH za rok 2019

Na uvedeném grafu lze spatřit, že nejnižší hodnota byla 0,16 % a nejvyšší hodnota 0,33 %. Žádná z uvedených hodnot tedy nepřekročila maximální povolenou hodnotu.



Obrázek 54 zobrazuje hodnoty obsahu [18F]-fluoridu, které byly získány pomocí TLC metody u šarží FCH za rok 2020.

Obrázek 54 Hodnoty obsahu [18F]-fluoridu u šarží FCH za rok 2020

Z grafu na obrázku 54 vyplývá, že nejnižší získaná hodnota byla 0,14 %, naopak nejvyšší 0,68 %. Dále tedy z grafu vyplývá, že všechny získané hodnoty byly v normě.



Obrázek 55 znázorňuje hodnoty obsahu [18F]-fluoridu získané tenkovrstvou chromatografií u šarží FCH za rok 2021.

Obrázek 55 Hodnoty obsahu [18F]-fluoridu u šarží FCH za rok 2021

Na výše uvedeném grafu lze spatřit, že nejnižší hodnota byla 0,12 %. Nejvyšší hodnota byla 0,44 %. Žádná ze zobrazených hodnot tedy nepřekročila maximální povolenou hodnotu. Dále lze na grafu zpozorovat, že u šarže č. 18 nebyla hodnota obsahu [¹⁸F]-fluoridu stanovena.



Obrázek 56 vykresluje hodnoty obsahu [18F]-fluoridu získané TLC metodou u šarží FCH za rok 2022.

Z uvedeného grafu vyplývá, že nejnižší získaná hodnota byla 0,11 % a nejvyšší 0,4 %. Dále z tohoto grafu vyplývá, že všechny

hodnoty byly v normě, tedy žádná nepřekročila maximální povolenou hodnotu.



Obrázek 57 vykresluje hodnoty pH získané měřením pomocí pH metru u šarží FCH za rok 2019.

Obrazek 57 Hoanoty pH u sarzi FCH za rok 2019

Z výše uvedeného grafu vyplývá, že nejnižší hodnota pH byla 5, naopak nejvyšší 7,55. Žádná z hodnot nepřekročila maximální povolenou hodnotu a zároveň žádná z hodnot nebyla ani nižší než minimální povolená hodnota.



Obrázek 58 znázorňuje získané hodnoty pH, které byly stanoveny pH metrem u šarží FCH za rok 2020.

Obrázek 58 Hodnoty pH u šarží FCH za rok 2020

Z grafu na obrázku 58 vyplývá, že nejnižší hodnota byla 4,52 a nejvyšší 7,25. Všechny naměřené hodnoty tedy byly v normě.



Obrázek 59 zobrazuje hodnoty pH stanovené pH metrem u šarží FCH za rok 2021.

Obrázek 59 Hodnoty pH u šarží FCH za rok 2021

Na grafu výše lze spatřit, že nejnižší hodnota pH byla 4,82, naopak nejvyšší 7,36. Nebyla tedy naměřena žádná hodnota vyšší než maximální povolená ani žádná hodnota nižší než minimální povolená. Na grafu lze dále vidět, že u šarže č. 18 nebyla pH hodnota stanovena.



Obrázek 60 vykresluje hodnoty pH získané měřením pomocí pH metru u šarží FCH za rok 2022.

Obrázek 60 Hodnoty pH u šarží FCH za rok 2022

Z grafu vyplývá, že nejnižší naměřená hodnota byla 4,66 a nejvyšší naměřená hodnota 6,93. Žádná hodnota nepřekročila maximální povolenou hodnotu a ani žádná z hodnot nebyla nižší než minimální povolená hodnota.

Tabulka 8 shrnuje výsledky dalších vybraných parametrů kontroly kvality u šarží FCH za rok 2019.

Tabulka 8 Další vybrané parametry kontroly kvality a jejich výsledky u šarží FCH za rok 2019

Další parametry kontroly kvality u šarží FCH za rok 2019									
Chemická čistota	Chemická čistota	Chemick	á čistota (zbytk	ová rozpouštědla)	Radionuklidová čistota	Sterilita			
Kryptofix	DMAE	Ethanol	Acetonitril	Dimethylformamid					
vyhovující 100 % šarží	vyhovující 100 % šarží	vyhovující 100 % šarží	vyhovující 100 % šarží	vyhovující 100 % šarží	≥99,9 % 0,511 MeV u 100 % šarží	sterilní 100 % šarží			

Z uvedené tabulky je zřejmé, že při kontrole obsahu kryptofixu bylo vyhovujících 100 % šarží. Při kontrole obsahu DMAE byly všechny šarže vyhovující. Stejně tak u stanovení zbytkových rozpouštědel, a to ethanolu, acetonitrilu a dimethylformamidu bylo vyhovujících opět 100 % šarží. Dále při zkoušce radionuklidové čistoty bylo spektrum záření u všech šarží tvořeno nejméně z 99,9 % zářením o energii 0,511 MeV. Z tabulky lze dále vyčíst, že 100 % šarží bylo vyhodnoceno jako sterilní.

Tabulka 9 obsahuje shrnuté výsledky dalších vybraných parametrů kontroly kvality u šarží FCH za rok 2020

T 1 11 0	D 1V/ 1 /		7 . 7	1 11.		/ 1 11	V V(DOIT	1
Tahulka 9	Další znihrané	narametru	kontrolu	kmalitu (7 1e11ck	i misledki	11 11 sarži F(H z	za rok 2020 -
	Duiter egerune	pununucing	nonnong	neconory o	v jejien	i e goreonici	9 11 0111 21 1 011 2	20010002020

	Další parametry kontroly kvality u šarží FCH za rok 2020									
Chemická čistota	Chemická čistota	Chemick	á čistota (zbytl	ková rozpouštědla)	Radionuklidová čistota	Sterilita				
Kryptofix	DMAE	Ethanol	Acetonitril	Dimethylformamid						
vyhovující 100 % šarží	vyhovující 100 % šarží	vyhovující 100 % šarží	vyhovující 100 % šarží	vyhovující 100 % šarží	≥99,9 % 0,511 MeV u 100 % šarží	sterilní 100 % šarží				

Z tabulky 9 lze vyčíst, že chemická čistota celkově byla u všech šarží při kontrole všech zmíněných látek vyhovující. Dále u 100 % šarží bylo spektrum záření tvořeno z nejméně 99,9 % zářením o energii 0,511 MeV a opět 100 % šarží bylo sterilních. Tabulka 10 je tvořena shrnutými výsledky dalších vybraných parametrů kontroly kvality u šarží FCH za rok 2021.

Tabulka 10 Další vybrané parametry kontroly kvality a jejich výsledky u šarží FCH za rok 2021

Další parametry kontroly kvality u šarží FCH za rok 2021									
Chemická čistota	Chemická čistota	Chemic	cká čistota (zby	rtková rozpouštědla)	Radionuklidová čistota	Sterilita			
Kryptofix	DMAE	Ethanol	Acetonitril	Dimethylformamid					
vyhovující 100 % šarží	Vyhovující 100 % šarží	vyhovující 100 % šarží	vyhovující 100 % šarží	vyhovující 100 % šarží	≥ 99,9 % 0,511 MeV u 100 % šarží	sterilní 100 % šarží			

Z uvedené tabulky vyplývá, že 100 % šarží bylo v rámci chemické čistoty u stanovení všech uvedených látek vyhovujících. Dále, co se týče radionuklidové čistoty, bylo spektrum záření u všech šarží opět tvořeno zářením o energii 0,511 MeV, a to nejméně z 99,9 %. Za sterilní bylo vyhodnoceno 100 % šarží.

Tabulka 11 znázorňuje shrnuté výsledky dalších vybraných parametrů kontroly kvality u šarží FCH za rok 2022.

Tabulka 11 Další vybrané parametry kontroly kvality a jejich výsledky u šarží FCH za rok 2022

Další parametry kontroly kvality u šarží FCH za rok 2022									
Chemická čistota	Chemická čistota	Chemick	á čistota (zbytl	ková rozpouštědla)	Radionuklidová čistota	Sterilita			
Kryptofix	DMAE	Ethanol	Acetonitril	Dimethylformamid					
vyhovující 100 % šarží	vyhovující 100 % šarží	vyhovující 100 % šarží	vyhovující 100 % šarží	vyhovující 100 % šarží	≥ 99,9 % 0,511 MeV u 100 % šarží	sterilní 100 % šarží			

Z tabulky výše je zřejmé, že výsledky zkoušky chemické čistoty byly u 100 % šarží vyhovující, a to u každé výše uvedené látky. Při kontrole radionuklidové čistoty bylo zjištěno, že u 100 % šarží bylo spektrum záření z nejméně 99,9 % tvořeno zářením o energii 0,511 MeV. Co se týče sterility, všech 100 % šarží bylo vyhovujících. Tabulka 12 obsahuje všechny výrobní odchylky sledovaného typu u šarží FCH, ke kterým došlo ve vybraném časovém období. Všechny zmíněné odchylky vyžadovaly jako řešení u všech zakázek výrobu nové šarže. Každá odchylka je v tabulce tvořena číslem šarží s rokem výroby a popisem. Všechny uvedené odchylky jsou zároveň viditelné na grafech zpracovaných výše.

Tabulka 12 Výrobní odchylky u šarží FCH za sledované časové období, které vyžadovaly novou šarži pro všechny zákazníky

Odchylky		
Číslo šarže a příslušný rok	Popis	
18 (2021)	Závada na kazetě výrobního modulu	

Z uvedené tabulky je zřejmé, že za celé vybrané časové období se ve výrobě FCH vyskytla pouze jedna odchylka sledovaného typu.

6 DISKUZE

Praktická část bakalářské práce se věnovala produkci vybraných pozitronových radiofarmak v PET centru, a to FDG a FCH. Nejdříve byly teoreticky popsány základy postupu produkce těchto radiofarmak. Následně byla tato část bakalářské práce také doplněna o zpracování výrobních dat těchto léčivých přípravků, kdy byly zpracovány především výsledky vybraných parametrů, resp. zkoušek kontroly kvality.

6.1 Základy postupu produkce radiofarmak FDG a FCH

Výroba pozitronových krátkodobých radiofarmak, tzn. s krátkým poločasem rozpadu, je obecně poměrně složitý proces, a především časově náročný (proces výroby musí být dostatečně rychlý, aby nedošlo ke ztrátě aktivity radiofarmaka). Celý proces výroby od ozařování přes syntézu radiofarmaka, jeho kontrolu kvality a distribuci, vyžaduje efektivní rozplánování jednotlivých dílčích kroků a též i dobrou komunikaci mezi zaměstnanci, kteří v těchto dílčích krocích zastávají svou pracovní pozici.

Velká část výroby radiofarmaka je tvořena samotnou chemickou syntézou, při které dochází ke značení biologicky aktivní látky radionuklidem, což vede k vytvoření finálního produktu. Chemická syntéza, jak už bylo v této práci popsáno, je v současné době prováděna pomocí kazetových výrobních modulů s automatizovanou syntézou, tzn. je řízena počítačovým softwarovým systémem.

K vývoji plně automatizované chemické syntézy jak FDG, tak i FCH a spousty jiných běžně využívaných PET radiofarmak vedla narůstající klinická poptávka. Na rozdíl od manuální syntézy je automatizovaná syntéza spolehlivější a přispívá tak ke stabilnějším výsledkům a menší chybovosti v celkové výrobě. [69] Tuto stabilitu lze mimo jiné zhodnotit i na výsledcích vybraných parametrů kontroly kvality FDG a FCH, které jsou zpracované ve druhém oddíle této praktické části. Jak už je ve výsledcích uvedeno, na vybraném PET centru jsou využívány kazetové výrobní moduly firmy GE a firmy TRASIS (obrázek 24). Moduly těchto firem spadají mezi specializované syntézní moduly, které se využívají k syntéze těchto PET radiofarmak i jinde ve světě. Tyto specializované moduly jsou vyvinuty a zkonstruovány tak, aby produkovaly radiofarmaka dle lékopisných požadavků, tzn. například s vysokou radiochemickou a chemickou čistotou. [70] Jelikož vybrané firmy dodávají k syntéze i výrobní kazety s integrovanými reagenciemi nebo reagenciemi v kitu, je chemický princip syntézy radiofarmak na vybraném PET centru totožný jako všude jinde ve světě, kde tyto výrobní kazety a moduly používají. Chemická syntéza FDG i FCH na vybraném PET centru je obecně prováděna za pomoci moderního přístrojového vybavení.

Stejně tak, co se týče produkce radionuklidů, cyklotron využívaný na daném PET centru (i na ostatních dvou PET centrech v republice) je vyrobený firmou IBA (obrázek 23). Tato firma je jedním ze světových lídrů v oblasti dodávek cyklotronů. [71]

V neposlední řadě je velmi důležitou součástí výroby radiofarmak i ve výsledcích popsaná kontrola kvality radiofarmaka. Metody provádění zkoušek kontroly kvality na vybraném PET centru i s příslušným přístrojovým vybaveným jsou opět standardní. Tuto skutečnost potvrzuje i odborná studie od autora Uddin a kol. [43], kde je popsána kontrola kvality radiofarmaka FDG v národní univerzitní nemocnici v Soulu. Popsané postupy kontroly kvality v této studii využívají principiálně totožné metody jako jsou metody rozebrané v praktické části této práce.

Na základě osobní zkušenosti ve formě absolvované stáže je možné říci, že PET centrum je velice dobře organizované pracoviště pro výrobu radiofarmak.

6.2 Sběr výrobních dat radiofarmak na vybraném pracovišti

Na úvod se tato část bakalářské práce zabývá celkovým počtem vyprodukovaných šarží radiofarmak FDG a FCH na vybraném PET centru v letech 2019-2022. Obrázek 36 znázorňuje, že největší počet šarží obou radiofarmak bylo vyprodukováno v roce 2022. Počet vyrobených šarží FDG rostl každým rokem z důvodu rostoucí poptávky. Tato skutečnost potvrzuje již v této práci zmíněný fakt, že FDG je v současné době stále nejvyužívanější radiofarmakum. Toto radiofarmakum je využíváno především v diagnostice řady onkologických onemocnění. Incidence těchto onemocnění je vysoká [72], a právě tento faktor může vést i k vysoké poptávce FDG.

Co se týče FCH, počet vyprodukovaných šarží v roce 2021 poklesl v porovnání s rokem 2020. Lze tedy předpokládat, že v roce 2021 bylo vyšetření s aplikací tohoto radiofarmaka vyžadováno u menšího počtu pacientů, než v roce 2020. V roce 2022 počet šarží FCH znovu vzrostl. Počet vyrobených šarží FCH ve srovnání s FDG je celkově výrazně menší, což může být především způsobeno tím, že FCH je radiofarmakum s velmi specifickou akumulací využívající se zejména pro patologii (karcinom prostaty) [65], kdežto FDG je využívána pro širokou řadu indikací. Je možné, že se klinická poptávka FCH bude v budoucnu snižovat kvůli konkurenčnímu radiofarmaku ⁶⁸Ga-PSMA.

6.2.1 Výrobní data FDG

Prvním sledovaným parametrem za vybrané časové období byla radiochemická čistota. Pokud šarže nedosahuje požadované hodnoty tohoto parametru, nemůže být aplikována pacientovi. Vznik radiochemických nečistot může nastat z různých příčin, např. ze změny teploty roztoku, či pH nebo se může naskytnout problém v proběhnutí reakce při chemické syntéze. Přítomnost radiochemických nečistot snižuje kvalitu zobrazení při vyšetření, a především radiačně zatěžuje pacienta. [73] Pokud se nejdříve zaměříme na roky 2019 (obrázek 37) a 2020 (obrázek 38) lze zpozorovat, že za tyto dva roky nenastal žádný nevyhovující výsledek radiochemické čistoty.

Další rok 2021 je prezentován obrázkem 39, na němž lze spatřit 2 odchylky. První odchylka se vyskytla u šarže č. 100, kdy hodnota radiochemické čistoty byla nižší, než je povoleno v rámci specifikace. Při hledání příčin bylo zjištěno, že tato odchylka byla způsobena pravděpodobně technickou závadou na výrobní kazetě. Co se týče druhé odchylky, ta se pojí se šarží č. 57, kdy nebyla radiochemická čistota vůbec hodnocena z důvodu, že nebylo vyrobeno dostatečné množství aktivity. Tato situace byla způsobena chybným nasazením výrobní kazety do modulu, tedy byla to chyba lidského faktoru. U obou odchylek byly dodávky realizovány z dalších nových výrob a nedošlo tak k nevyšetření objednaných pacientů.

Za poslední rok 2022 (obrázek 40) došlo ke dvou situacím, kdy nebyla radiochemická čistota u daných šarží hodnocena, a to u šarže č. 11 a č. 75. U šarže č. 11 došlo k vyprodukování malého množství aktivity z výrobního modulu, kdy příčina nebyla zpětně zjištěna. Problém mohl nastat např. v důsledku jednorázové chyby kazety (např. její netěsnosti). U šarže č. 75 došlo ke ztrátě aktivity během výroby, což bylo pravděpodobně zapříčiněno opět nějakou jednorázovou chybou kazety.

Pokud zhodnotíme všechny šarže, u kterých byla radiochemická čistota vyhodnocena, tak můžeme říci, že výsledky byly celkově stabilní a k nevyhovující hodnotě došlo pouze u jedné šarže. Následující tabulka porovnává průměrnou hodnotu radiochemické čistoty získanou z hodnot v této bakalářské práci s odbornou studií od autora Uddin a kol. [43]

Studie	Průměrná hodnota radiochemické čistoty [%]
Kamírová	$98,85 \pm 0,48$
Uddin a kol.	96,70 ± 0,38

Tabulka 13 Porovnání průměrné hodnoty radiochemické čistoty

Průměrná hodnota radiochemické čistoty v této práci je podobná průměrné hodnotě v odborné studii od autora Uddin a spol. Je nutné zmínit, že v odborné studii bylo analyzováno pouze 46 šarží, kdežto v této práci bylo analyzováno 340 šarží (pokud počítáme pouze ty, u kterých byla kontrola kvality provedena). Do průměrné hodnoty radiochemické čistoty v této práci zároveň nebyl zahrnut vzniklý nevyhovující výsledek (odchylka), a to z toho důvodu, že se nejednalo o standardní výrobní proces. S odchylkami nebude v této části bakalářské práce počítáno ani u dalších porovnávání průměrných hodnot parametrů QC mezi studiemi.

Mezi dalšími sledovanými hodnotami u výrobních dat FDG byly hodnoty zbytkových rozpouštědel ethanolu a acetonitrilu. Za rok 2019 (obrázek 41) a 2020 (obrázek 42) nebyly opět zaznamenány žádné odchylky.

V letech 2021 (obrázek 43) a 2022 (obrázek 44) nebyla zbytková rozpouštědla hodnocena celkem u tří šarží, a to u šarže č. 57, č. 11 a č. 75. Jelikož u těchto šarží nebyla provedena zkouška kontroly kvality, nebude se jimi následující text již více zabývat. Důvody neprovedení kontroly kvality u těchto uvedených šarží byly popsány již výše v odstavcích věnovaných radiochemické čistotě.

Co se týče odchylky v samotné koncentraci zbytkového rozpouštědla, taková odchylka nastala pouze jednou, a to u šarže č. 100 v roce 2022, kdy byla překročena maximální povolená hodnota acetonitrilu. Nevyhovující výsledek obsahu acetonitrilu byl způsobem pravděpodobně technickou závadou ve výrobní kazetě. Vyrobená šarže přípravku nebyla propuštěna do použití. Vyjma této odchylky a tří zmíněných šarží, které nebyly hodnoceny, byly výsledky stanovení zbytkových rozpouštědel opět velmi stabilní a koncentrace ethanolu i acetonitrilu byly obecně výrazně menší než jejich limitní hodnota. V tabulce 14 jsou porovnány průměrné hodnoty výsledků koncentrace zbytkových rozpouštědel získané z dat v této bakalářské práci s průměrnými hodnotami těchto rozpouštědel z odborné studie od autora Uddin a kol. [43] (totožná studie jako u tabulky 13).

Studie	Průměrná hodnota zbytkových rozpouštědel [mg/ml]		
	Ethanol	Acetonitril	
Kamírová	$1,247 \pm 0,25$	$0,058 \pm 0,04$	
Uddin a kol.	1,114 ± 0,23	0,017 ± 0,01	

Tabulka 14 Porovnání průměrných hodnot zbytkových rozpouštědel

Průměrná hodnota koncentrace ethanolu v této práci je podobná průměrné hodnotě koncentrace ethanolu zjištěné v odborné studii. Stejně tak, co se týče průměrných hodnot acetonitrilu, tak jsou opět obě porovnávané hodnoty podobné, tedy rozdíl mezi porovnávanými hodnotami je minimální.

Obrázek 45 a obrázek 46 prezentují hodnoty pH u šarží FDG za rok 2019 a 2020. Během těchto dvou let se výsledky pH pohybovaly v normě, tudíž nedošlo k žádné odchylce. V roce 2021 (obrázek 47) došlo u šarže č. 100 k nevyhovujícímu výsledku, kdy pH bylo naměřeno menší, než je povolená hodnota. U této samé šarže mimo jiné došlo i k nevyhovující radiochemické čistotě. Šarže opět nebyla propuštěna do použití. Jak bylo již zmíněno, problém pravděpodobně nastal vlivem závady na výrobní kazetě. V roce 2022 (obrázek 48) nastala druhá odchylka, kdy u šarže č. 100 bylo opět příliš nízké pH. U této samé šarže došlo i k vysokému obsahu acetonitrilu, důvodem, jak už bylo psáno, byla pravděpodobně technická chyba kazety.

Tabulka 15 porovnává průměrnou hodnotu pH získanou z dat v této bakalářské práci opět s odbornou studií od autora Uddin a kol. [43]

Tabulka 15 Porovnání průměrných hodnot pH

Studie	Průměrná hodnota pH
Kamírová	$5,5 \pm 0,63$
Uddin a kol.	$6,5 \pm 0,05$

Průměrná hodnota pH v této práci je ve srovnání s průměrnou hodnotou pH z odborné studie nižší. Důvodem je ředění vyrobené léčivé látky fyziologickým roztokem (v kombinaci s ethanolem jako stabilizátorem). Většina ostatních výrobců léčivou látku z výrobního modulu již neředí a objemovou aktivitu neupravují. Pracoviště ÚJV objemovou aktivitu upravuje na přesné hodnoty (nejčastěji 800, 1000, 1200 a 1500 MBq/ml), což je pro zákazníky (nemocnice) z hlediska práce komfortní (tyto informace byly získány od interního pracovníka v oblasti kontroly kvality radiofarmak). Nicméně obě průměrné hodnoty v tabule jsou optimální. Hodnota pH se dle lékopisných požadavků musí pohybovat v rozmezí 4,5-8,5. [41]

U analýzy dalších vybraných parametrů, jako je obsah kryptofixu v rámci chemické čistoty, radionuklidová čistota a sterilita, nedošlo za celé sledovací období ani k jediné odchylce (tabulky 3 až 6). Hodnota povolené koncentrace kryptofixu je vzhledem k jeho toxicitě maximálně 0,44 mg/ml. V porovnání s acetonitrilem, který je též toxický, je toxicita kryptofixu vyšší. U obou látek je tedy dbáno na to, aby jejich koncentrace v roztoku radiofarmaka byla co nejnižší. Co se týče radionuklidové čistoty, pokud by byly v roztoku radiofarmaka přítomny nečistoty, vedly by k nežádoucí radiační zátěže pacienta. Tyto nečistoty mohou při procesu ozařování na cyklotronu vzniknout v důsledku nežádoucích jaderných reakcí kvůli izotopickému znečištění terčového materiálu. [73]

Poslední sledovanou zkouškou je zkouška sterility, ta spočívá v inkubaci testovaného vzorku za účelem kultivace případných mikroorganismů. Inkubační doba je 14 dní. [41; 43]

Během analýzy výrobních dat FDG bylo zjištěno, že během samotné výroby nastalo dohromady pouze 5 odchylek, přičemž k nevyhovujícímu výsledku kontroly kvality došlo z tohoto počtu pouze u dvou šarží. Je důležité opět zmínit, že autor práce na základě svého úsudku vybral pouze odchylky takového typu, které se týkaly přímo samotné výroby, nikoli např. transportu. Dále byly vybrány pouze takové odchylky, které vedly k nepropuštění/nevyužití šarže, tzn. nepokryly ani jedinou plánovanou zakázku. Pokud počítáme se všemi zahrnutými pěti odchylkami a celkovým počtem šarží z grafu na obrázku 36 (dohromady tedy 726 šarží FDG), tak výsledkem je, že pouze u 0,69 % všech šarží FDG došlo k situaci, že šarže buď nebyla propuštěna k využití, nebo nepokryla ani jedinou domluvenou zakázku (tedy nebyly vůbec použity). Tento výsledek tvoří ze skutečného celku velmi zanedbatelné množství. Je nutné též podotknout, že pokud se vyskytne takováto nestandardní situace, je okamžitě zahájena nová výroba jako náhrada tak, aby v daný den došlo k vyšetření objednaných pacientů.

Analýzou bylo též zjištěno, že nestandardní situace, co se týče výroby, vznikají nejčastěji na základě nějakého technického problému, a to především u výrobních kazet. Tyto situace jsou ale velmi výjimečné a tím, že je chemická syntéza plně automatizovaná, je chybovost samotné syntézy téměř nulová. I při samotném nasazování kazety provádí připojený softwarový počítačový systém před samotnou syntézou kontroly a radiochemika případně upozorňuje. Byla zpozorována pouze jediná chyba lidského faktoru za celé sledované období 2019-2022, a to ta, že kazeta byla špatně aretována. Počítač na tuto chybu během aktivace kazety s reagencii následně upozornil. Poté byla kazeta aretována znovu a spuštěna syntéza. Kazeta s reagencii se ale neaktivovala, což vedlo k nedostatečnému výtěžku syntézy. Na základě této situace bylo zajištěno opatření a to takové, že pokud počítač hlásí chybu při testu kazety s reagencii, musí být kazeta vyměněna za novou.
Obecně lze říci, že pracoviště umí velmi rychle a efektivně reagovat na případné nestandardní situace. Celkovou výrobu FDG na vybraném PET centru lze zhodnotit jako velmi efektivní a spolehlivou.

6.2.2 Výrobní data FCH

Pokud se nejdříve zaměříme na hodnoty obsahu [¹⁸F]-fluoromethylcholinu v rámci zkoušky radiochemické čistoty, tak za celé sledované časové období se nevyskytla žádná nevyhovující hodnota. Pouze u šarže č. 10 za rok 2021 (obrázek 51) nebyla šarže hodnocena z důvodu technické závady na kazetě výrobního modulu. U této šarže nebyla provedena žádná ze zkoušek kontroly kvality, tudíž již nebude v následujícím textu více zmiňována.

Hodnoty obsahu [¹⁸F]-fluoromethylcholinu vycházejí standardně takto vysoké, nejnižší zpozorovaná hodnota byla 99,77 %. V odborné studii od autora Otabashi a kol. [74] je zmíněno, že automatizovaná syntéza poskytuje standardně radiochemickou čistotu vyšší než 98 % (syntéza byla provedena na modulu firmy TRASIS AllInOne, tedy na stejném modulu, který využívá dané PET centrum).

V rámci radiochemické čistoty byly sledovány i hodnoty obsahu [¹⁸F]-fluoridu. Tyto hodnoty byly během všech čtyř let mnohem menší, než je jejich maximální povolená hodnota, což je 5 %. Průměrná hodnota byla 0,19 ± 0,06 (vyjádřeno v %).

Co se týče hodnot pH, všechny hodnoty byly vyhovující. Průměrná hodnota byla 5,52 ± 0,56. U ostatních vybraných zkoušek kontroly kvality, a to u stanovení obsahu kryptofixu a DMAE, u stanovení zbytkových rozpouštědel (ethanolu, acetonitrilu a dimethylformamidu), dále u radionuklidové čistoty a sterility, bylo za celé analyzované časové období (roky 2019-2022) vyhovujících 100 % šarží, tedy nenaskytla se žádná odchylka (tabulky 8-11). U zbytkových rozpouštědel FCH nemohla být provedena statistika jako je tomu u FDG. Jak už bylo v této práci zmíněno, stanovení těchto rozpouštědel je prováděno limitní metodou pomocí porovnávacího roztoku. Nebyly tedy pro tuto analýzu získány číselné hodnoty koncentrací.

Samotnou výrobu FCH na vybraném PET centru lze zhodnotit opět jako velmi efektivní a spolehlivou s optimálními a stabilními výsledky kontroly kvality.

7 ZÁVĚR

Tato bakalářská práce se zabývá produkcí pozitronových radiofarmak FDG a FCH v PET centru. Věnuje se základům postupu produkce těchto radiofarmak a analýze jejich výrobních dat.

V teoretické části je popsána obecná problematika ionizujícího záření a radioaktivity. Dále je zde popsána pozitronová emisní tomografie a její princip. Jsou zde zmíněny i radionuklidy a jejich způsoby produkce. Tato část bakalářské práce je též věnována radiofarmakům obecně i pozitronovým radiofarmakům a jejich klinickému využití.

V praktické části je popsáno vybrané PET centrum, na kterém byl proveden sběr dat a informací. Následně jsou v této části bakalářské práce zpracovány teoretické základy postupu produkce FDG a FCH. Dále je zde prezentován sběr výrobních dat těchto radiofarmak za roky 2019-2022. V této části je sledován počet vyrobených šarží a výsledky kontroly kvality.

Na základě zpracovaných dat bylo zjištěno, že nestandardní situace v samotné výrobě se na vybraném PET centru vyskytují velmi výjimečně a z velké většiny jsou technického rázu. Na tyto situace vybrané pracoviště však umí rychle reagovat a zakázky splnit. Kvalita finálních vyrobených šarží, které jsou následně aplikovány pacientovi, splňují všechny stanovené požadavky dle lékopisu a registrační dokumentace přípravku. Na základě výrobních dat bylo zhodnoceno, že výroba radiofarmak na vybraném PET centru je velice efektivní a spolehlivá.

8 SEZNAM POUŽITÝCH ZKRATEK

BGO	bismut germanát				
BOZP	bezpečnost a ochrana zdraví při práci				
СТ	Computed Tomography (výpočetní tomografie)				
DMEA	dimethylaminoethanol				
DMF	dimethylformamid				
FDG	fluordeoxyglukóza				
FECH	fluoroethyl(2-hydroxyethyl)-dimethylamonium chlorid				
FCH	fluorocholin				
FMCH	fluorocholin chlorid				
FWHM	Full Width at Half Maxium (šířka profilu v obraze bodového či				
	čárového radioaktivního zdroje v polovině výšky tohoto profilu)				
HPLC	High Performance Liquid Chromatography (vysokoúčinná				
	kapalinová chromatografie)				
IBA	Ion Beam Applications (výrobní společnost cyklotronů)				
KP	kontrolované pásmo				
LAT 1	Large Amino Acid Transporter 1 (aminokyselinový transportér 1)				
LAT 2	Large Amino Acid Transporter 1 (aminokyselinový transportér 2)				
LKK	laboratoř kontroly kvality				
LOR	Line of Response (přímka odezvy)				
LSO	lutecium ortosilikát				
MET	methionin				
MOÚ	Masarykův onkologický ústav				
MR	magnetická rezonance				
NaI(tl)	jodid sodný aktivovaný thaliem				
PET	pozitronová emisní tomografie				
pН	Potential of Hydrogen (potenciál vodíku)				
PLOZ	průvodní list otevřeného radionuklidového zdroje				

- QC Quality Control (kontrola kvality)
- SiPM Silicon Photomultiplier (křemíkové fotonásobiče)
- SPECT Single Photon Emission Computed Tomography (jednofotonová emisní výpočetní tomografie)
- SPM Semiconductor Photomultplier (polovodičové fotonásobiče)
- SÚJB Státní úřad pro jadernou bezpečnost
- SÚKL Státní ústavu pro kontrolu léčiv
- TLC Thin Layer Chromatography (chromatografie na tenké vrstvě)
- ÚJV Ústav jaderného výzkumu

9 SEZNAM POUŽITÉ LITERATURY

- PODZIMEK, František. *Radiologická fyzika: fyzika ionizujícího záření*. 1.
 vyd. V Praze: České vysoké učení technické, 2013. ISBN 978-80-01-05319-5.
- [2] KUBINYI, Jozef, Jozef SABOL a Andrej VONDRÁK. Principy radiační ochrany v nukleární medicíně a dalších oblastech práce s otevřenými radioaktivními látkami. 1. vydání. Praha: Grada Publishing, 2018. ISBN 978-80-271-0168-9.
- [3] KORANDA, Pavel. *Nukleární medicína*. 1. vyd. Olomouc: Univerzita Palackého v Olomouci, 2014. ISBN 978-80-244-4031-6.
- [4] PODZIMEK, František. *Radiologická fyzika: Aplikace ionizujícího záření*.
 1. vydání. V Praze: České vysoké učení technické, 2021. ISBN 978-80-01-06829-8.
- [5] POWSNER, Rachel, Matthew PALMER a Edward POWSNER. Essentials of Nuclear Medicine Physics and Instrumentation. 3rd. ed. Chichester: Wiley-Blackwell, 2013. ISBN 978-0-470-90550-0.
- [6] SAHA, Gopal B. *Physics and Radiobiology of Nuclear Medicine* [online].
 4rd ed. New York: Springer, 2012 [cit. 2022-11-19]. ISBN 9781461440123.
 Dostupné z: https://ebookcentral.proquest.com/lib/techlibebooks/detail.action?docID=973520#
- [7] KHALIL, Magdy M. *Basic Science of PET Imaging* [online]. 1.vyd.
 Switzerland: Springer Cham, 2017 [cit. 2022-11-20]. ISBN 978-3-319-40070 9. Dostupné z: doi:https://doi.org/10.1007/978-3-319-40070-9
- [8] VOTRUBOVÁ, Jana. *Klinické PET a PET/CT*. 1. vyd. Praha: Galén, 2009. ISBN 978-80-7262-619-9.

- [9] JARŮŠKOVÁ, MUDr., CSc., BĚLOHLÁVEK a Ing. DOSTÁLOVÁ.
 Almanach PET/CT vyšetření: 20 let PET centra v Nemocnici Na Homolce.
 Praha: Nemocnice Na Homolce, 2019. ISBN 978-80-270-6066-5.
- [10] ŠABATA, Ladislav. Nukleární medicína technické základy: přístrojová a výpočetní technika v nukleární medicíně, základy radiofarmak a specifika radiační ochrany v nukleární medicíně. 1. vydání. České Budějovice: Jihočeská univerzita v Českých Budějovicích, Zdravotně sociální fakulta, 2019. ISBN 978-80-7394-734-7.
- [11] GONZÁLEZ, J, J HERRAIZ, S ESPAñA, P CORZO, J VAQUERO, M
 DESCO a J UDIAS. Positron range estimations with PeneloPET. *Physics in Medicine & Biology* [online]. 2013, 58(15), 5127-5152 [cit. 2022-12-11].
 Dostupné z: doi:10.1088/0031-9155/58/15/5127
- [12] TURKINGTON, Timothy G. Introduction to PET Instrumentation. *Journal of Nuclear Medicine Technology* [online]. 2001, 29(1), 4-11 [cit. 2022-12-20].
 1535-5675. Dostupné z: https://tech.snmjournals.org/content/29/1/4
- [13] KAPOOR, Vibhu, Barry MCCOOK a Frank TOROK. An Introduction to PET-CT Imaging. *RadioGraphics* [online]. 2004, 24(2), 523-543 [cit. 2022-12-20]. Dostupné z: doi:10.1148/rg.242025724
- [14] HUŠÁK, Václav, Pavel KORANDA, Miroslav MYSLIVEČEK, Milan KAMÍNEK a Jaroslav PTÁČEK. Fyzikální základy zobrazování v nukleární medicíně a radiační ochrana: Typy koincidenčních událostí [online]. 2009 [cit. 2022-12-23].
 1804-5936.
 Dostupné z: https://mefanet.upol.cz/clanky.php?aid=35
- [15] TOWNSEND, D.W. Physical principles and technology of clinical PET imaging. *Annals-Academy of Medicine Singapore* [online]. 2004, 33(2),

133-145 [cit. 2022-12-23]. Dostupné z: doi:10.47102/annalsacadmedsg.V33N2p133

- [16] ULLMANN, RNDr. Vojtěch. *Astro Nukl Fyzika* [online]. In: . [cit. 2022 12-25]. Dostupné z: https://astronuklfyzika.cz/index.htm
- SCHAART, Dennis R. Introduction to Silicon Photomultipliers for Time-of-Flight PET. In: ZHANG, Jun a Michael KNOPP. *Advances in PET* [online]. Springer, Cham, 2020 [cit. 2022-12-28]. ISBN 978-3-030-43040-5. Dostupné z: https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-3-030-43040-5_3
- [18] RONCALI, EMILIE a SIMON CHERRY. Application of Silicon Photomultipliers to Positron Emission Tomography. *Annals of Biomedical Engineering* [online]. 2011, **39**(4), 1358–1377 [cit. 2022-12-28]. Dostupné z: doi:10.1007/s10439-011-0266-9
- [19] FERDA, Jiří, Eva FERDOVÁ a Jan BAXA. Hybridní zobrazení PET/MR. Česká radiologie [online]. 2017, 71(4), 353–362 [cit. 2023-02-16].
 ISSN 1210-7883. Dostupné z: http://www.cesradiol.cz/dwnld/CesRad_1704_353_362.pdf
- BĚLOHLÁVEK, , a Pavel FENCL. Hybridní zobrazování výpočetní a pozitronovou emisní tomografií. *Interní medicína pro praxi* [online]. 2004, 6(2), 61-63 [cit. 2023-02-16]. ISSN 1803-5256. Dostupné z: https://www.internimedicina.cz/pdfs/int/2004/02/03.pdf
- [21] STRASMAJEROVÁ, Ivana. Hybridní zobrazovací přístroj PET/MRI v České republice. *Technický týdeník* [online]. 2015 [cit. 2023-02-10].
 Dostupné z: https://www.technickytydenik.cz/rubriky/medicinskatechnika/hybridni-zobrazovaci-pristroj-pet-mri-v-ceskerepublice_32748.html

- [22] LIN, Eugene a Abass ALAVI. PET and PET/CT: A Clinical Guide: A Clinical Guide. 3rd. ed. NEW YORK: Thieme Medical Publishers, Incorporated, 2019, . ISBN 9781626231351. Dostupné také z: https://go.exlibris.link/lryprp8h
- [23] BROMOVÁ, Edita, Dušan VARGONČÍK a Michael SOVADINA. Jaderná energie a energetika [online]. Simopt, 2013 [cit. 2023-02-20]. ISBN 978-80-87851-01-2. Dostupné z: https://www.svetenergie.cz/cz/stahujzdarma/aplikace/encyklopedie/encyklopedie-jaderna-energie-aenergetika
- [24] WILLOWSON, Kathy P. Production of radionuclides for clinical nuclear medicine. *European Journal of Physics* [online]. 2019, 40(4) [cit. 2023-02-21]. ISSN 0143-0807. Dostupné z: doi:10.1088/1361-6404/ab169b
- [25] CURRIE, GM, JM WHEAT, R DAVIDSON a H KIAT. Radionuclide production. *Radiographer* [online]. 2011, 58(3), 46-52 [cit. 2023-02-27].
 ISSN 00338273. Dostupné z: doi:10.1002/j.2051-3909.2011.tb00155.x
- [26] DVOŘÁČEK, Tomáš a Miloš ORLÍK. Činnost operátora cyklotronu: (úvod do kompletní činnosti). Brno: PET centrum Brno.
- [27] Technical reports series: Cyclotron Produced Radionuclides: Physical Characteristics and Production Methods [online]. Vienna: International Atomic Energy Agency, 2009, [cit. 2023-02-28]. ISSN 0074–1914. Dostupné z: https://www-pub.iaea.org/mtcd/publications/pdf/trs468_web.pdf
- [28] REICHL, Jaroslav a Martin VŠETIČKA. Encyklopedie fyziky: Cyklotron
 [online]. In: . [cit. 2023-02-28]. Dostupné z: http://fyzika.jreichl.com/main.article/view/859-cyklotron
- [29] DASH, Ashutosh a Rubel CHAKRAVARTY. Radionuclide generators: the prospect of availing PET radiotracers to meet current clinical needs and future research demands. *American Journal of Nuclear*

Medicine and Molecular Imaging [online]. 2019, **9**(1), 30-66 [cit. 2023-03-04].

ISSN 2160-8407. 30911436. Dostupné z: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6420712/pdf/ajnmmi00 09-0030.pdf

- [30] RÖSCH, Frank a Richard BAUM. Generator-based PET radiopharmaceuticals for molecular imaging of tumours: on the way to THERANOSTICS. *Dalton Transactions* [online]. 2011, 40(23), 6104-6111 [cit. 2023-03-04]. ISSN 1477-9226. Dostupné z: doi:10.1039/c0dt01504k
- [31] KOMÁREK, Pavel. Radiofarmaka v nemocniční praxi. Farmacie pro praxi [online]. 2006, 2(5), 231-235 [cit. 2023-03-10]. Dostupné z: https://www.praktickelekarenstvi.cz/pdfs/lek/2006/05/10.pdf
- [32] BOCCATO PAYOLLA, Filipe, Antonio MASSABNI a Chris ORVIG.
 Radiopharmaceuticals for diagnosis in nuclear medicine: a short review.
 Eclética Química Journal [online]. 2019, 44(3), 11-19 [cit. 2023-03-10]. ISSN 1678-4618. Dostupné z: doi:10.26850/1678-4618eqj.v44.3.2019.p11-19
- [33] BRUGAROLAS, Pedro et al. Fifty Years of Radiopharmaceuticals. Journal of Nuclear Medicine Technology [online]. 2020, 48(2), 34-39 [cit. 2023-03-10]. 1535-5675. Dostupné z: https://tech.snmjournals.org/content/jnmt/48/Supplement_1/34S.full.pd f
- [34] ÚJV Řež, a.s. [online]. Husinec: ÚJV Řež, a. s. [cit. 2023-03-12].
 Dostupné z: https://www.ujv.cz/
- [35] Radiofarmaka ve zkratce pro pacienty a veřejnost [online]. Řež: ÚJV Řež, a.s, 2022 [cit. 2023-03-12]. Dostupné z: https://www.ujv.cz/cs/produktya-sluzby/radiofarmaka/radiofarmaka-pomahaji
- [36] VERMEULEN, Koen, Mathilde VANDAMME, Guy BORMANS a Frederik CLEEREN. Design and Challenges of Radiopharmaceuticals.

Seminars in Nuclear Medicine [online]. 2019, **49**(5), 339-356 [cit. 2023-03-25]. ISSN 00012998. Dostupné z: doi:10.1053/j.semnuclmed.2019.07.001

- [37] ANTOŠ, M. Činnost radiochemika: Úvod do kompletní činnosti. PET Centrum Praha.
- [38] ČESKO. Vyhláška č. 84/2008 Sb.: Vyhláška o správné lékárenské praxi, bližších podmínkách zacházení s léčivy v lékárnách, zdravotnických zařízeních a u dalších provozovatelů a zařízení vydávajících léčivé přípravky. In: *Zákony pro lidi.cz*. AION CS, s.r.o., 2010-2023, 25/2008. Dostupné také z: https://www.zakonyprolidi.cz/cs/2008-84
- [39] KOVÁČIK, Andrej, Barbora VRANÍKOVÁ a Kateřina ŽILKOVÁ.
 Technology and preparation of radiopharmaceutical preparations at the departments of nuclear medicine. *Praktické lékárenství* [online]. 2021, 17(3), 171-174 [cit. 2023-03-29]. ISSN 18012434. Dostupné z: doi:10.36290/lek.2021.035
- [40] NOVOTNÁ, Alena a Eva VESELÁ. Činnost analytika a kvalifikované osoby: úvod do kompletní činnosti. Brno: PET centrum Brno.
- [41] Výrobní dokumentace ÚJV Řež, a.s.
- [42] BELE, Archana a Anubha KHALE. AN OVERVIEW ON THIN LAYER CHROMATOGRAPHY. International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research [online]. 2011, 2(2), 256-267 [cit. 2023-05-17]. ISSN 0975-8232. Dostupné z: doi:10.13040/IJPSR.0975-8232.2(2).256-67
- [43] UDDIN, Jashim, Mustafizur RAHMAN, Yong-Hyun CHO, Chang-Sik YOON, Woo-Jin IN, Jong-Bum PARK a Yun-Sang LEE. Evaluation of [18F]FDG Synthesis and Quality Control: Experience in the Seoul National University Hospital (SNUH), Seoul, South Korea. OMICS

Journal of Radiology [online]. 2021, **10**(9), 1-6 [cit. 2023-04-14]. ISSN 2167-7964. Dostupné z: doi:10.4172/2167-7964.1000340

- [44] FREI, Angelo, Alex RIGBY, Thomas YUE, George FIRTH, Michelle MA a Nicholas LONG. To chelate thallium(i) synthesis and evaluation of Kryptofix-based chelators for 201 Tl. *Dalton Transactions* [online]. 2022, 51(23), 9039-9048 [cit. 2023-04-01]. ISSN 1477-9226. Dostupné z: doi:10.1039/D2DT01074G
- [45] SCOTT, Peter a Michael KILBOURN. Determination of residual Kryptofix 2.2.2 levels in [18F]-labeled radiopharmaceuticals for human use. *Applied Radiation and Isotopes* [online]. 2007, 65(12), 1359-1362 [cit. 2023-04-01]. ISSN 09698043. Dostupné z: doi:10.1016/j.apradiso.2007.04.020
- [46] JÓSZAI, István, Nándor VÉKEI, Dávid BAJNAI, István KERTÉSZ a György TRENCSÉNYI. A generic gas chromatography method for determination of residual solvents in PET radiopharmaceuticals. *Journal* of Pharmaceutical and Biomedical Analysis [online]. 2022, 207 [cit. 2023-04-01]. ISSN 07317085. Dostupné z: doi:10.1016/j.jpba.2021.114425
- [47] ZACHAŘ, P. a D. SÝKORA. Plynová chromatografie. In: VŠCHT
 [online]. Praha: VŠCHT Praha, 2019 [cit. 2023-04-17]. Dostupné z: http://old.vscht.cz/anl/lach2/GC.pdf
- [48] TICHÝ, Lubomír. Vyšetřovací metoda PET/CT. Medicína pro praxi
 [online]. Solen s.r.o., 2009, 6(1), 46-49 [cit. 2023-04-07]. ISSN 1803-5310.
 Dostupné z: https://www.medicinapropraxi.cz/artkey/med-200901-0011_Vysetrovaci_metoda-PET_CT.php
- [49] ADAM, Jan, Jan KADEŘÁVEK, Filip KUŽEL, Jiří VAŠINA a Zdeněk ŘEHÁK. Current Trends in Using PET Radiopharmaceuticals for Dia

gnostics in Oncology. *Klinicka onkologie* [online]. 2014, **27**(1), 129-136 [cit. 2023-04-07]. ISSN 0862495X. Dostupné z: doi:10.14735/amko20141S129

- [50] ASHRAF, Muhammad a Amandeep GOYAL. Fludeoxyglucose (18F).
 STATPEARLS [online]. [cit. 2023-04-07]. 32491585. Dostupné z: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557653/
- [51] HOH, Carl K. Clinical use of FDG PET. Nuclear Medicine and Biology
 [online]. 2007, 34(7), 737-742 [cit. 2023-04-07]. ISSN 09698051. Dostupné z:
 doi:10.1016/j.nucmedbio.2007.07.001
- [52] KUŽEL, Filip, Alena NOVOTNÁ a Jan ADAM. Syntéza PET radiofarmaka [¹⁸F] fluorocholin, vývoj analytických metod a optimalizace obsahu dimethylaminoethanolu v koncovém produktu. *Chemické listy* [online]. 2017, **111**(9), 604-609 [cit. 2023-04-08]. ISSN 1213-7103. Dostupné z: http://www.chemicke-listy.cz/ojs3/index.php/chemicke-listy/article/view/48
- [53] PTÁČNÍK, Václav a Jozef KUBINYI. PET/CT vyšetření u pacientů s karcinomem prostaty. *Urologie pro praxi* [online]. 2016, 17(1), 7-10 [cit.
 2023-04-08]. Dostupné z: https://www.solen.cz/artkey/xon-201603-0009_PET_CT_vysetreni_u_pacientu_s_karcinomem_prostaty.php
- [54] GIOVANELLA, Luca, Lorenzo BACIGALUPO, Giorgio TREGLIA a Arnoldo PICCARDO. Will 18F-fluorocholine PET/CT replace other methods of preoperative parathyroid imaging?. *Endocrine* [online]. 2021, 71(2), 285-297 [cit. 2023-04-08]. ISSN 1355-008X. Dostupné z: doi:10.1007/s12020-020-02487-y
- [55] KUDLÁČKOVÁ, Šárka, Milan KRÁL, Pavel KORANDA a Vladimír ŠTUDENT. 18-F cholin PET CT v primodiagnostice karcinomu prostaty. Česká urologie [online]. 2016, 20(1), 57-64 [cit. 2023-04-08]. ISSN 2336-5692.

Dostupné z: https://www.czechurol.cz/artkey/cur-201601-0009_18-F_cholin_PET_CT_v_primodiagnostice_karcinomu_prostaty.php

- [56] FERDA, Jiří, Eva FERDOVÁ, Jan PERNICKÝ et al. Zobrazení karcinomu prostaty pomocí PET/CT a PET/MR s podáním 68Ga-PSMA-11. Česká radiologie [online]. 2021, 75(1), 31-44 [cit. 2023-04-08]. ISSN 1210-7883. Dostupné z: http://www.cesradiol.cz/detail.php?stat=749
- [57] HUMBERT, Olivier, Véronique BOURG, Lydiane MONDOT et al. 18F-DOPA PET/CT in brain tumors: impact on multidisciplinary brain tumor board decisions. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging* [online]. 2019, **46**(3), 558-568 [cit. 2023-04-09]. ISSN 1619-7070. Dostupné z: doi:10.1007/s00259-018-4240-8
- [58] CASCIANI, Emanuele, Cristina DE ANGELIS, Saadi SOLLAKU a Gianfranco GUALDI. Clinical application of 18F-DOPA PET/TC in pediatric patients. *American Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging* [online]. 2021, 11(2), 64-76 [cit. 2023-04-09]. ISSN 2160-8407.
 34079636. Dostupné z: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8165723/
- [59] NARAYAN, Athira, Yu YAN, Ala LISOK et al. A side-by-side evaluation of [18F]FDOPA enantiomers for non-invasive detection of neuroendocrine tumors by positron emission tomography. *Oncotarget*[online]. 2019, 10(56), 5731-5744 [cit. 2023-04-09]. ISSN 1949-2553. Dostupné z: doi:10.18632/oncotarget.27184
- [60] PINEDA-PARDO, José, Álvaro SÁNCHEZ-FERRO, Mariana MONJE, Nicola PAVESE a José OBESO. Onset pattern of nigrostriatal denervation in early Parkinson's disease. *Brain* [online]. 2022, 145(3), 1018-1028 [cit. 2023-04-09]. ISSN 0006-8950. Dostupné z: doi:10.1093/brain/awab378

- [61] ADAM, Jan, Regina DEMLOVÁ a Zdeněk ŘEHÁK. Current Progresses in Developing PET Radiopharmaceuticals for Patients in the Czech Republic. *Klinicka onkologie* [online]. 2016, 29(4), 495-4100 [cit. 2023-04-11]. ISSN 0862495X. Dostupné z: doi:10.14735/amko20164S95
- [62] BROSNAN, John, Margaret BROSNAN, Robert BERTOLO a Janet
 BRUNTON. Methionine: A metabolically unique amino acid. *Livestock Science* [online]. 2007, 112(1-2), 2-7 [cit. 2023-04-11]. ISSN 18711413.
 Dostupné z: doi:10.1016/j.livsci.2007.07.005
- [63] KOłODZIEJ, Maciej, Barbara BOBER, Marek SARACYN a Grzegorz KAMIńSKI. THE ROLE OF PET/CT WITH 11C-METHIONINE IN CONTEMPORARY NUCLEAR MEDICINE. Wiadomości Lekarskie [online]. 2020, 73(9), 2076-2079 [cit. 2023-04-11]. ISSN 00435147. Dostupné z: doi:10.36740/WLek202009234
- [64] KARDAN, Arash, Serah CHOI, Martin SATTER, Andrew SLOAN a Raymond MUZIC. Methionine PET – overview and application to brain tumour imaging and treatment. In: *Handbook of Neuro-Oncology Neuroimaging* [online]. Elsevier, 2022, s. 439-459 [cit. 2023-04-11]. ISBN 9780128228357. Dostupné z: doi:10.1016/B978-0-12-822835-7.00066-4
- [65] PAYMANI, Zeinab, Taryn ROHRINGER, Reza VALI, Wolfgang LOIDL, Nafiseh ALEMOHAMMAD, Hans GEINITZ, Werner LANGSTEGER a Mohsen BEHESHTI. Diagnostic Performance of [18F]Fluorocholine and [68Ga]Ga-PSMA PET/CT in Prostate Cancer: A Comparative Study. *Journal of Clinical Medicine* [online]. 2020, 9(7) [cit. 2023-04-14]. ISSN 2077-0383. Dostupné z: doi:10.3390/jcm9072308
- [66] BUDINSKÝ, Michal, Petr VYŠINSKÝ, Stanislav SYNEK, Beatrix BENCSIKOVÁ, Iveta SELINGEROVÁ a Zdeněk ŘEHÁK. 68Ga-DOTATOC. Česká a slovenská farmacie [online]. 2021, 70(4), 136-141 [cit. 2023-04-14]. ISSN 12107816. Dostupné z: doi:10.5817/CSF2021-4-136

- [67] ORLÍK, Miloš a Brigita VARGOVÁ. Cyklotron: první článek v procesu přípravy radiofarmak [online]. ÚJV Řež, a.s [cit. 2023-04-27]. Dostupné z: https://www.csfm.cz/userfiles/file/Udalosti_2016/orlik_vargova.pdf
- [68] KUMAR, Rajeev, Madhavi TRIPATHI, Aditi KHURANA, Arunav KUMAR, ShubhaG RAVINDRA, Sumit GARG, Manish KUMAR a SanjayKumar SUMAN. Synthesis of 18 fluoride-fluorodeoxyglucose and its clinical applications in positron emission tomography/computed tomography. *Journal of Indira Gandhi Institute Of Medical Sciences* [online]. 2022, 8(2), 82-93 [cit. 2023-05-04]. ISSN 2394-9031. Dostupné z: doi:10.4103/jigims.jigims_29_22
- [69] FADZIL, Muhammad, Zarif ASHHAR a Zaitulhusna SAFEE.
 Upgrades and regulatory aspects of [18F]Fluorodeoxyglucose ([18F]FDG) production using the FASTLab2 synthesizer. *Journal of Radioanalytical and Nuclear Chemistry* [online]. 2022, 331(1), 99-110 [cit. 2023-05-14]. ISSN 0236-5731. Dostupné z: doi:10.1007/s10967-021-08065-4
- [70] SAXENA, Priya, AkhileshKumar SINGH, Manish DIXIT, SubhashChandra KHERUKA, Tarique MAHMOOD Sanjay а GAMBHIR. Establishing the [18 F]-FDG production via two different automated synthesizers for routine clinical studies: Our institutional experiences of 4 years. Indian Journal of Nuclear Medicine [online]. 2021, 36(2), 120-124 [cit. 2023-05-14]. ISSN 0972-3919. Dostupné z: doi:10.4103/ijnm.IJNM_137_20
- [71] *Iba radiopharmasolutions* [online]. [cit. 2023-05-14]. Dostupné z: https://www.iba-radiopharmasolutions.com/cyclotrons/
- [72] YATES, Patsy, Andreas CHARALAMBOUS, Laura FENNIMORE, Brenda NEVIDJON, Winnie SO, Eunyoung SUH, Emma WOODFORD a Annie YOUNG. Cancer Nursing's Potential to Reduce the Growing Burden of Cancer Across the World. *Oncology Nursing Forum* [online].

2020, **47**(6), 625-627 [cit. 2023-05-16]. ISSN 0190-535X. Dostupné z: doi:10.1188/20.ONF.625-627

- [73] MOLAVIPORDANJANI, Sajjad a Seyed HOSSEINIMEHR.
 Fundamental concepts of radiopharmaceuticals quality controls.
 Pharmaceutical and Biomedical Research [online]. 2019, 4(3), 1-8 [cit. 2023-05-14]. ISSN 2423-4494. Dostupné z: doi:10.18502/pbr.v4i3.538
- [74] OTABASHI, Muhammad, Caroline DESFOURS, Thomas VERGOTE, Laurent BRICHARD, Jean-Luc MORELLE a Gauthier PHILIPPART. Automated production of high purity [18F]Fluorocholine at high activity on the AllInOne Synthesizer. *The Journal of Nuclear Medicine* [online].
 2016, 57(2) [cit. 2023-05-02]. ISSN 2159-662X. Dostupné z: https://jnm.snmjournals.org/content/57/supplement_2/2732

10 SEZNAM POUŽITÝCH OBRÁZKŮ

Obrázek 1 grafická prezentace stability atomových jader prvků v závislosti na
poměru počtu neutronů a protonů pro uvedené zářiče [2]14
Obrázek 2 Vznik dvojice anihilačních fotonů, které se detekují v koincidenci
[2]
Obrázek 3 Typy koincidenčních událostí [14] 20
Obrázek 4 Měření prostorového rozlišení - FWHM [14]23
Obrázek 5 Celotělové PET/CT- snímek CT (vlevo), snímek PET (uprostřed),
fúzní snímek PET/CT (vpravo) [7]25
Obrázek 6 Snímky meningeomu – snímek MR (a), snímek PET /b), fúzní
snímek PET/MR (c) [22]26
Obrázek 7 Schéma cyklotronu [28]
Obrázek 8 Schéma elučního generátoru (upraveno) [16]
Obrázek 9 Polohorké komory (dispenzační box s manipulátory napravo) [37]
Obrázek 10 Setový modul (vlevo) a klasický modul s fixním materiálem
(vpravo) [37]
Obrázek 11 Radiochromatogram radiofarmaka [18F]FDG (fluordeoxyglukózy)
s výsledkem radiochemické čistoty (RCP, z angl. radiochemical purity) 95,58 %
[43]
Obrázek 12 Kontrola obsahu kryptofixu u FDG [41]
Obrázek 13 Interiktální PET sken s FDG prokazující sníženou aktivitu levého
temporálního laloku (šipka) [22]40
Obrázek 14 Snímky PET u případu sarkoidózy s akumulací FDG v hrudníku,
která může být mylně považována např. za lymfom [22] 40
Obrázek 15 PET/CT s akumulací [18F]Fluorocholinu v ložisku v levém laloku

Obrázek 16 PET/CT s akumulací [18F]Fluorocholinu (a-transaxiální řez, b-
koronární řež) u adenomu příštítných tělísek (šipky) [54] 42
Obrázek 17 Axiální řež CT (A) a axiální řez PET/CT (B) vykazující anaplastický
astrocytom se zvýšeným vychytáváním ¹⁸ F-DOPA (šipka na snímku B) [58] 42
Obrázek 18 PET snímky a fúzní snímky PET/MR u glioblastomu s akumulací
MET (řádek 1.) a FDG (řádek 2.), upraveno z [64] 44
Obrázek 19 Pacient s recidivou karcinomu prostaty, A- [18F]Fluorocholine
PET/CT vykazující slabé vychytávání v metastatických břišních lymfatických
uzlinách (šipky) B- [68Ga]PSMA PET/CT vykazující mnohočetné a zřetelně
jasnější vychytávání v břišních lymfatických uzlinách (šipky) [65] 46
Obrázek 20 Interní DMS s výběrem funkcí po levé straně (zde po rozkliknutí
záložky "Export")[autor]49
Obrázek 21 Snímek interního DMS představující jednotlivé sekce u funkce
"Export" [autor]
Obrázek 22 Snímek interního DMS představující přehled odchylek [autor]51
Obrázek 23 Cyklotron Cyclone 18/19 od výrobce IBA [67]53
Obrázek 24 Výrobní modul ALL-IN-ONE od firmy TRASIS s vloženou
výrobní kazetou [autor]54
Obrázek 25 Nukleofilní substituce a následující hydrolýza [68]56
Obrázek 26 Dispenzační box s manipulátory [autor]56
Obrázek 27 Průvodní list otevřeného radionuklidového zdroje [41] 57
Obrázek 28 Vyvíjení TLC destičky v chromatografické komoře [autor]58
Obrázek 29 Radio-TLC skener [autor]58
Obrázek 30 Měřič aktivity (Curiementor) [autor]59
Obrázek 31 Plynový chromatograf Perkin-Elmer Clarus 580 [autor]59
Obrázek 32 Spektrometrický detektor [autor]60
Obrázek 33 Kapková zkouška stanovení obsahu kryptofixu 22260
Obrázek 34 pH metr [autor]61
Obrázek 35 PLOZ šaže radiofarmaka FCH [autor]63

Obrázek 36 Počet vyrobených šarží FDG a FCH v letech 2019-2022 66
Obrázek 37 Hodnoty radiochemické čistoty u šarží FDG za rok 2019 68
Obrázek 38 Hodnoty radiochemické čistoty u šarží FDG za rok 2020 69
Obrázek 39 Hodnoty radiochemické čistoty u šarží FDG za rok 2021
Obrázek 40 Hodnoty radiochemické čistoty u šarží FDG za rok 202271
Obrázek 41 Hodnoty ethanolu a acetonitrilu u šarží FDG za rok 2019
Obrázek 42 Hodnoty ethanolu a acetonitrilu u šarží FDG za rok 2020
Obrázek 43 Hodnoty ethanolu a acetonitrilu u šarží FDG za rok 2021
Obrázek 44 Hodnoty ethanolu a acetonitrilu u šarží FDG za rok 202275
Obrázek 45 Hodnoty pH u šarží FDG za rok 2019
Obrázek 46 Hodnoty pH u šarží FDG za rok 202077
Obrázek 47 Hodnoty pH u šarží FDG za rok 2021
Obrázek 48 Hodnoty pH u šarží FDG za rok 2022
Obrázek 49 Hodnoty obsahu [18F]-fluoromethylcholinu u šarží FCH za rok 2019
Obrázek 50 Hodnoty obsahu [18F]-fluoromethylcholinu u šarží FCH za rok
2020
Obrázek 51 Hodnoty obsahu [18F]-fluoromethylcholinu u šarží FCH za rok 2021
Obrázek 52 Hodnoty obsahu [18F]-fluoromethylcholinu u šarží FCH za rok
2022
Obrázek 53 Hodnoty obsahu [18F]-fluoridu u šarží FCH za rok 2019
Obrázek 54 Hodnoty obsahu [18F]-fluoridu u šarží FCH za rok 2020
Obrázek 55 Hodnoty obsahu [18F]-fluoridu u šarží FCH za rok 202190
Obrázek 56 Hodnoty obsahu [18F]-fluoridu u šarží FCH za rok 202291
Obrázek 57 Hodnoty pH u šarží FCH za rok 201992
Obrázek 58 Hodnoty pH u šarží FCH za rok 202093
Obrázek 59 Hodnoty pH u šarží FCH za rok 202194
Obrázek 60 Hodnoty pH u šarží FCH za rok 2022

11 SEZNAM POUŽITÝCH TABULEK

Tabulka 1 Vybrané parametry kontroly kvality FDG a jejich požadavky61
Tabulka 2 Vybrané parametry kontroly kvality FCH a jejich požadavky 66
Tabulka 3 Další vybrané parametry kontroly kvality a jejich výsledky u šarží
FDG za rok 2019
Tabulka 4 Další vybrané parametry kontroly kvality a jejich výsledky u šarží
FDG za rok 2020
Tabulka 5 Další vybrané parametry kontroly kvality a jejich výsledky u šarží
FDG za rok 2021
Tabulka 6 Další vybrané parametry kontroly kvality a jejich výsledky u šarží
FDG za rok 2022
Tabulka 7 Výrobní odchylky u šarží FDG za sledované časové období, které
vyžadovaly novou šarži pro všechny zákazníky
Tabulka 8 Další vybrané parametry kontroly kvality a jejich výsledky u šarží
FCH za rok 2019
Tabulka 9 Další vybrané parametry kontroly kvality a jejich výsledky u šarží
FCH za rok 2020
Tabulka 10 Další vybrané parametry kontroly kvality a jejich výsledky u šarží
FCH za rok 2021
Tabulka 11 Další vybrané parametry kontroly kvality a jejich výsledky u šarží
FCH za rok 2020
FCH za rok 2020
 FCH za rok 2020
 FCH za rok 2020
 FCH za rok 2020

12 SEZNAM PŘÍLOH

Příloha 1 Hodnoty výsledků vybraných parametrů kontroly kvality u FDG za rok 2019

č v	Radiochemická	Chemická čistota		
Sarze	cistota	Zbytková	rozpouštědla	рН
		Ethanol	Acetonitril	
	%	mg/ml	mg/ml	
1.	98,7	1,023	0,1272	5,63
2.	98,8	1,0115	0,1547	5,17
3.	98,9	1,0736	0,0741	5,54
4.	99	1,1241	0,1073	4,69
5.	98,8	1,0096	0,0506	5,55
6.	99,3	1,0344	0,024	5,57
7.	99,1	1,0534	0,0799	6,86
8.	98,9	1,0492	0,0335	5,12
9.	99,2	1,0621	0,1487	5,65
10.	98,7	1,0995	0,0492	6,81
11.	98,6	1,1293	0,0078	7,37
12.	99,2	1,5249	0,0119	5,88
13.	99	1,3666	0,0146	5,5
14.	99,2	1,0265	0,1328	5,73
15.	99,1	1,1206	0,0312	5,28
16.	99,2	1,1152	0,0314	5,17
17.	98,9	1,2631	0,1227	5,69
18.	99,1	1,0878	0,0442	6,07
19.	98,6	1,264	0,0092	6,25
20.	98,99	0,6842	0,0161	4,67
21.	98,7	1,3619	0,0155	7,24
22.	99,4	0,9983	0,0699	5,63
23.	99,4	1,787	0,0175	5,61
24.	99,4	1,9981	0,0214	7,03
25.	98,9	1,3409	0,0088	7,27
26.	99,1	0,985	0,1004	5,27
27.	99	1,0807	0,0361	5,83
28.	98,7	1,4616	0,0174	6,57
29.	98,9	1,0752	0,102	5,19
30.	99,2	1,0494	0,0478	5,74
31.	99	1,1153	0,0384	5,15
32.	98,9	1,084	0,0988	5,38
33.	99,4	1,0788	0,0871	5,49
34.	99,2	1,1109	0,0451	5,82
35.	99	1,0683	0,085	6,47
36.	99,3	0,964	0,0457	5,69
37.	98,2	1,0436	0,0094	7,14
38.	99,3	1,0991	0,0643	5,43
39.	99,1	1,0773	0,0319	5,87

40.	98,5	1,1786	0,0082	7,06
41.	99,4	1,5877	0,0129	6,08
42.	99,3	1,0819	0,07	5,22
43.	98,7	1,5452	0,0156	6,37
44.	98,9	1,2925	0,0313	7,22
45.	99,2	1,0485	0,1466	5,37

Šarže	Chemická čistota Kryptofix	Sterilita	Radionuklidová čistota	
1.	vyhovuje	sterilní	≥ 99,9 % 0,511 MeV	
2.	vyhovuje	sterilní	≥99,9 % 0,511 MeV	
3.	vyhovuje	sterilní	≥99,9 % 0,511 MeV	
4.	vyhovuje	sterilní	≥99,9 % 0,511 MeV	
5.	vyhovuje	sterilní	≥99,9 % 0,511 MeV	
6.	vyhovuje	sterilní	≥99,9 % 0,511 MeV	
7.	vyhovuje	sterilní	≥99,9 % 0,511 MeV	
8.	vyhovuje	sterilní	≥99,9 % 0,511 MeV	
9.	vyhovuje	sterilní	\geq 99,9 % 0,511 MeV	
10.	vyhovuje	sterilní	\geq 99,9 % 0,511 MeV	
11.	vyhovuje	sterilní	≥99,9 % 0,511 MeV	
12.	vyhovuje	sterilní	\geq 99,9 % 0,511 MeV	
13.	vyhovuje	sterilní	\geq 99,9 % 0,511 MeV	
14.	vyhovuje	sterilní	$\geq 99,9 \% 0,511 \text{ MeV}$	
15.	vyhovuje	sterilní	\geq 99,9 % 0,511 MeV	
16.	vyhovuje	sterilní	\geq 99,9 % 0,511 MeV	
17.	vyhovuje	sterilní	$\geq 99,9 \% 0,511 \text{ MeV}$	
18.	vyhovuje	sterilní	≥99,9 % 0,511 MeV	
19.	vyhovuje	sterilní	≥99,9 % 0,511 MeV	
20.	vyhovuje	sterilní	\geq 99,9 % 0,511 MeV	
21.	vyhovuje	sterilní	\geq 99,9 % 0,511 MeV	
22.	vyhovuje	sterilní	\geq 99,9 % 0,511 MeV	
23.	vyhovuje	sterilní	≥99,9 % 0,511 MeV	
24.	vyhovuje	sterilní	≥99,9 % 0,511 MeV	
25.	vyhovuje	sterilní	$\geq 99,9 \% 0,511 \text{ MeV}$	
26.	vyhovuje	sterilní	$\geq 99,9 \% 0,511 \text{ MeV}$	
27.	vyhovuje	sterilní	$\geq 99,9 \% 0,511 \text{ MeV}$	
28.	vyhovuje	sterilní	$\geq 99,9 \% 0,511 \text{ MeV}$	
29.	vyhovuje	sterilní	$\geq 99,9 \% 0,511 \text{ MeV}$	
30.	vyhovuje	sterilní	≥99,9 % 0,511 MeV	
31.	vyhovuje	sterilní	≥99,9 % 0,511 MeV	
32.	vyhovuje	sterilní	≥99,9 % 0,511 MeV	
33.	vyhovuje	sterilní	$\geq 99,9 \% 0,511 \text{ MeV}$	
34.	vyhovuje	sterilní	≥99,9 % 0,511 MeV	
35.	vyhovuje	sterilní	≥99,9 % 0,511 MeV	
36.	vyhovuje	sterilní	≥99,9 % 0,511 MeV	
37.	vyhovuje	sterilní	≥99,9 % 0,511 MeV	
38.	vyhovuje	sterilní	≥99,9 % 0,511 MeV	
39.	vyhovuje	sterilní	≥99,9 % 0,511 MeV	
40.	vyhovuje	sterilní	≥ 99,9 % 0,511 MeV	

41.	vyhovuje	sterilní	≥99,9 % 0,511 MeV
42.	vyhovuje	sterilní	≥99,9 % 0,511 MeV
43.	vyhovuje	sterilní	≥99,9 % 0,511 MeV
44.	vyhovuje	sterilní	≥99,9 % 0,511 MeV
45.	vyhovuje	sterilní	≥99,9 % 0,511 MeV

Příloha 2 Hodnoty výsledků vybraných parametrů kontroly kvality u FDG za rok 2020

Ŷ	Radiochemická	Chemická čistota		
Šarže	čistota	Zbytková	rozpouštědla	pН
		Ethanol	Acetonitril	
	%	mg/ml	mg/ml	
1.	99	1,0284	0,0368	5,66
2.	98,9	1,1085	0,0514	5,48
3.	99	1,0427	0,0356	5,6
4.	98,8	1,1683	0,011	7,23
5.	99,07	1,0437	0,0477	6,28
6.	98,5	1,1588	0,0113	7,56
7.	98,9	1,0895	0,0095	6,4
8.	98,6	1,0523	0,0067	6,47
9.	98,9	1,0079	0,0451	5,29
10.	98,9	1,1666	0,1148	5,07
11.	99,1	1,0857	0,1212	4,97
12.	99	1,0729	0,0925	5,3
13.	98,7	0,9179	0,0596	5,42
14.	98,9	1,1493	0,066	5,09
15.	99	1,0858	0,0383	7,68
16.	97,7	1,0997	0,0072	6,37
17.	97,3	1,0755	0,0119	6,67
18.	98,95	1,0796	0,1517	5,58
19.	97,82	1,1792	0,021	7,5
20.	99,2	1,7106	0,0173	5,81
21.	98,77	1,8489	0,0172	5,42
22.	98,7	1,1257	0,0756	5,14
23.	99	1,0491	0,0549	5,5
24.	99,13	1,1179	0,0778	5,08
25.	98,8	1,1825	0,0608	5,31
26.	98,3	1,0978	0,0066	7,22
27.	99,1	1,8147	0,0205	4,84
28.	99	1,5795	0,0231	5,22
29.	98,9	1,1467	0,0401	5,95
30.	98	1,1969	0,0153	6,58
31.	98,6	1,1622	0,0449	5,29
32.	98,7	1,1229	0,0547	5,35
33.	98	1,2125	0,0145	5,69
34.	98,7	1,1079	0,0477	5,05
35.	97,2	1,2504	0,0126	5,65
36.	99	1,0751	0,1287	5,6
37.	99	1,0929	0,1282	5,14

38.99,11,10910,08415,4739.98,81,15640,08485,3640.99,11,04380,0895,5641.991,06280,05865,2542.99,21,11610,06455,4243.98,11,21020,01047,4744.990,91120,07845,7145.981,17780,01297,4246.98,91,11690,06125,0247.98,81,08570,11195,0848.98,41,15460,04235,1349.971,27010,016,9150.98,91,18820,0445,2251.99,011,13060,05325,3652.991,18970,01177,8154.98,51,17070,01247,1555.99,031,09970,06285,3655.99,21,1130,04735,0458.99,21,10740,06565,0159.98,81,14970,03675,6260.99,11,11530,06154,7761.98,91,14360,07395,2864.99,21,13750,03365,0665.98,61,25440,01856,3666.991,38270,03684,6767.99,171,06350,03785,2668.99,091,1155					
39. 98,8 1,1564 0,0848 5,36 40. 99,1 1,0438 0,089 5,56 41. 99 1,0628 0,0586 5,25 42. 99,2 1,1161 0,0645 5,42 43. 98,1 1,2102 0,0104 7,47 44. 99 0,9112 0,0784 5,71 45. 98 1,1778 0,0129 7,42 46. 98,9 1,1169 0,0612 5,02 47. 98,8 1,0857 0,1119 5,08 48. 98,4 1,1546 0,0423 5,13 49. 97 1,2701 0,01 6,91 50. 98,9 1,1882 0,044 5,22 51. 99,01 1,1306 0,0532 5,36 52. 99 1,1398 0,0659 4,85 53. 98,7 1,1897 0,0117 7,81 54. 99,2 1,113	38.	99,1	1,1091	0,0841	5,47
40. $99,1$ $1,0438$ $0,089$ $5,56$ $41.$ $99,2$ $1,161$ $0,0586$ $5,25$ $42.$ $99,2$ $1,1161$ $0,0645$ $5,42$ $43.$ $98,1$ $1,2102$ $0,0104$ $7,47$ $44.$ 99 $0,9112$ $0,0784$ $5,71$ $45.$ $98.$ $1,1778$ $0,0129$ $7,42$ $46.$ $98,9$ $1,1169$ $0,0612$ $5,02$ $47.$ $98,8$ $1,0857$ $0,1119$ $5,08$ $48.$ $98,4$ $1,1546$ $0,0423$ $5,13$ $49.$ 97 $1,2701$ $0,011$ $6,91$ $50.$ $98,9$ $1,1882$ $0,044$ $5,222$ $51.$ $99,01$ $1,1306$ $0,0532$ $5,36$ $52.$ 99 $1,1398$ $0,0659$ $4,85$ $53.$ $98,7$ $1,1897$ $0,0117$ $7,81$ $54.$ $98,5$ $1,1707$ $0,0124$ $7,15$ $55.$ $99,03$ $1,0997$ $0,0628$ $5,36$ $56.$ $99,2$ $1,12$ $0,0711$ $5,09$ $57.$ 99 $1,1133$ $0,0675$ $4,69$ $62.$ $99,2$ $1,1436$ $0,0675$ $4,69$ $62.$ 99 $1,1436$ $0,0675$ $4,69$ $62.$ $99,3$ $1,1436$ $0,0675$ $4,69$ $64.$ $99,2$ $1,1375$ $0,0336$ $5,06$ $65.$ $98,6$ $1,2544$ $0,0185$ $6,36$ $66.$ $99,1$ $1,1635$	39.	98,8	1,1564	0,0848	5,36
41.99 $1,0628$ $0,0586$ $5,25$ 42.99,2 $1,1161$ $0,0645$ $5,42$ 43.98,1 $1,2102$ $0,0104$ $7,47$ 44.99 $0,9112$ $0,0784$ $5,71$ 45.98 $1,1778$ $0,0129$ $7,42$ 46.98,9 $1,1169$ $0,0612$ $5,02$ 47.98,8 $1,0857$ $0,1119$ $5,08$ 48.98,4 $1,1546$ $0,0423$ $5,13$ 49.97 $1,2701$ $0,01$ $6,91$ 50.98,9 $1,1396$ $0,0532$ $5,36$ 52.99 $1,1398$ $0,0659$ $4,85$ 53.98,7 $1,1897$ $0,0117$ $7,81$ 54.98,5 $1,1707$ $0,0124$ $7,15$ 55.99,03 $1,0997$ $0,0628$ $5,36$ 56.99,2 $1,12$ $0,0711$ $5,09$ 57.99 $1,113$ $0,0473$ $5,04$ 58.99,2 $1,1074$ $0,0656$ $5,01$ 59.98,8 $1,1497$ $0,0367$ $5,62$ 60.99,1 $1,1153$ $0,0615$ $4,67$ 61.98,9 $1,1463$ $0,0739$ $5,28$ 64.99,2 $1,1375$ $0,0336$ $5,06$ 65.98,6 $1,2544$ $0,0185$ $6,36$ 66.99 $1,3827$ $0,0368$ $4,67$ 67.99,17 $1,0635$ $0,0378$ $5,26$ 68.99,09 $1,1155$ $0,0478$ <td>40.</td> <td>99,1</td> <td>1,0438</td> <td>0,089</td> <td>5,56</td>	40.	99,1	1,0438	0,089	5,56
42.99,21,11610,06455,4243.98,11,21020,0104 $7,47$ 44.990,91120,07845,7145.981,17780,0129 $7,42$ 46.98,91,11690,06125,0247.98,81,08570,11195,0848.98,41,15460,04235,1349.971,27010,016,9150.98,91,1820,0445,2251.99,011,13060,05325,3652.991,18970,01177,8154.98,51,17070,01247,1555.99,031,09970,06285,3656.99,21,120,07115,0957.991,1130,04735,0458.99,21,10740,06565,0159.98,81,14970,03675,6260.99,11,11530,06154,7761.98,91,14360,07395,2864.99,21,13750,03365,0665.98,61,25440,01856,3666.991,38270,03684,6767.99,171,06350,03785,2668.99,091,11550,04785,1469.99,091,16970,02935,4572.99,31,09040,02795,2373.99,111,0647	41.	99	1,0628	0,0586	5,25
43.98,11,21020,0104 $7,47$ 44.990,91120,07845,7145.981,17780,0129 $7,42$ 46.98,91,11690,06125,0247.98,81,08570,11195,0848.98,41,15460,04235,1349.971,27010,016,9150.98,91,18820,0445,2251.99,011,13060,05325,3652.991,18970,01177,8154.98,51,17070,01247,1555.99,031,09970,06285,3656.99,21,120,07115,0957.991,1130,04735,6458.99,21,10740,06565,0159.98,81,14970,03675,6260.99,11,11530,06154,7761.98,91,14360,06754,6962.991,14360,06754,6964.99,21,13750,03365,0665.98,61,25440,01856,3666.991,38270,03684,6767.99,171,06350,03785,2668.99,091,11550,04785,1469.99,091,16970,08515,4370.99,291,1450,12575,0971.99,21,1079 <t< td=""><td>42.</td><td>99,2</td><td>1,1161</td><td>0,0645</td><td>5,42</td></t<>	42.	99,2	1,1161	0,0645	5,42
44.99 $0,9112$ $0,0784$ $5,71$ $45.$ 98 $1,1778$ $0,0129$ $7,42$ $46.$ 98,9 $1,1169$ $0,0612$ $5,02$ $47.$ 98,8 $1,0857$ $0,1119$ $5,08$ $48.$ 98,4 $1,1546$ $0,0423$ $5,13$ $49.$ 97 $1,2701$ $0,01$ $6,91$ $50.$ 98,9 $1,1882$ $0,044$ $5,222$ $51.$ 99,01 $1,1306$ $0,0532$ $5,36$ $52.$ 99 $1,1398$ $0,0659$ $4,85$ $53.$ 98,7 $1,1897$ $0,0117$ $7,81$ $54.$ 98,5 $1,1707$ $0,0124$ $7,15$ $55.$ 99,03 $1,0997$ $0,0628$ $5,36$ $56.$ 99,2 $1,113$ $0,0473$ $5,04$ $58.$ 99,2 $1,1074$ $0,0656$ $5,01$ $59.$ 98,8 $1,1497$ $0,0367$ $5,62$ $60.$ 99,1 $1,1153$ $0,0615$ $4,77$ $61.$ 98,9 $1,1463$ $0,0739$ $5,28$ $64.$ 99,2 $1,1375$ $0,0336$ $5,06$ $65.$ 98,6 $1,2544$ $0,0185$ $6,36$ $66.$ 99 $1,3827$ $0,0368$ $4,67$ $67.$ 99,17 $1,0635$ $0,0378$ $5,26$ $68.$ 99,09 $1,1157$ $0,0478$ $5,14$ $69.$ 99,09 $1,1697$ $0,0293$ $5,453$ $70.$ 99,29 $1,145$ $0,1257$ $5,09$	43.	98,1	1,2102	0,0104	7,47
45.981,17780,01297,42 $46.$ 98,91,11690,06125,02 $47.$ 98,81,08570,11195,08 $48.$ 98,41,15460,04235,13 $49.$ 971,27010,016,91 $50.$ 98,91,18820,0445,22 $51.$ 99,011,13060,05325,36 $52.$ 991,13980,06594,85 $53.$ 98,71,18970,01177,81 $54.$ 98,51,17070,01247,15 $55.$ 99,031,09970,06285,36 $56.$ 99,21,120,07115,09 $57.$ 991,1130,04735,04 $58.$ 99,21,10740,06565,01 $59.$ 98,81,14970,03675,62 $60.$ 99,11,11530,06154,77 $61.$ 98,91,14360,06754,69 $62.$ 991,14360,07395,28 $64.$ 99,21,13750,03365,06 $65.$ 98,61,25440,01856,36 $66.$ 991,38270,03684,67 $67.$ 99,171,06350,03785,26 $68.$ 99,091,16970,08515,43 $70.$ 99,291,1450,12575,09 $71.$ 99,21,10790,02935,45 $72.$ 99,31,00470,04295,06 </td <td>44.</td> <td>99</td> <td>0,9112</td> <td>0,0784</td> <td>5,71</td>	44.	99	0,9112	0,0784	5,71
46. $98,9$ $1,1169$ $0,0612$ $5,02$ $47.$ $98,8$ $1,0857$ $0,1119$ $5,08$ $48.$ $98,4$ $1,1546$ $0,0423$ $5,13$ $49.$ 97 $1,2701$ $0,01$ $6,91$ $50.$ $98,9$ $1,1882$ $0,044$ $5,222$ $51.$ $99,01$ $1,1306$ $0,0532$ $5,36$ $52.$ 99 $1,1398$ $0,0659$ $4,85$ $53.$ $98,7$ $1,1897$ $0,0117$ $7,81$ $54.$ $98,5$ $1,1707$ $0,0124$ $7,15$ $55.$ $99,03$ $1,0997$ $0,0628$ $5,36$ $56.$ $99,2$ $1,12$ $0,0711$ $5,09$ $57.$ 99 $1,113$ $0,0473$ $5,04$ $58.$ $99,2$ $1,1074$ $0,0656$ $5,011$ $59.$ $98,8$ $1,1497$ $0,0367$ $5,62$ $60.$ $99,1$ $1,1153$ $0,0615$ $4,77$ $61.$ $98,9$ $1,1436$ $0,0739$ $5,28$ $64.$ $99,2$ $1,1375$ $0,0336$ $5,06$ $65.$ $98,6$ $1,2544$ $0,0185$ $6,36$ $66.$ 99 $1,3827$ $0,0368$ $4,67$ $67.$ $99,17$ $1,0635$ $0,0378$ $5,26$ $68.$ $99,09$ $1,1155$ $0,0478$ $5,14$ $69.$ $99,09$ $1,1697$ $0,0293$ $5,45$ $72.$ $99,3$ $1,0047$ $0,0279$ $5,23$ $73.$ $99,11$ $1,06$	45.	98	1,1778	0,0129	7,42
47. $98,8$ $1,0857$ $0,1119$ $5,08$ $48.$ $98,4$ $1,1546$ $0,0423$ $5,13$ $49.$ 97 $1,2701$ $0,01$ $6,91$ $50.$ $98,9$ $1,1882$ $0,044$ $5,222$ $51.$ $99,01$ $1,1306$ $0,0532$ $5,36$ $52.$ 99 $1,1398$ $0,0659$ $4,85$ $53.$ $98,7$ $1,1897$ $0,0117$ $7,81$ $54.$ $98,5$ $1,1707$ $0,0124$ $7,15$ $55.$ $99,03$ $1,0997$ $0,0628$ $5,36$ $56.$ $99,2$ $1,12$ $0,0711$ $5,09$ $57.$ 99 $1,113$ $0,0473$ $5,04$ $58.$ $99,2$ $1,1074$ $0,0656$ $5,01$ $59.$ $98,8$ $1,1497$ $0,0367$ $5,62$ $60.$ $99,1$ $1,1153$ $0,0615$ $4,77$ $61.$ $98,9$ $1,1436$ $0,0739$ $5,28$ $64.$ $99,2$ $1,1375$ $0,0336$ $5,06$ $65.$ $98,6$ $1,2544$ $0,0185$ $6,36$ $66.$ 99 $1,3827$ $0,0368$ $4,67$ $67.$ $99,17$ $1,0635$ $0,0478$ $5,14$ $69.$ $99,09$ $1,1155$ $0,0478$ $5,14$ $69.$ $99,09$ $1,1697$ $0,0293$ $5,45$ $72.$ $99,3$ $1,0004$ $0,0279$ $5,23$ $73.$ $99,11$ $1,0647$ $0,0429$ $5,06$ $74.$ 97 $1,3106$	46.	98,9	1,1169	0,0612	5,02
48. $98,4$ $1,1546$ $0,0423$ $5,13$ $49.$ 97 $1,2701$ $0,01$ $6,91$ $50.$ $98,9$ $1,1882$ $0,044$ $5,22$ $51.$ $99,01$ $1,1306$ $0,0532$ $5,36$ $52.$ 99 $1,1398$ $0,0659$ $4,85$ $53.$ $98,7$ $1,1897$ $0,0117$ $7,81$ $54.$ $98,5$ $1,1707$ $0,0124$ $7,15$ $55.$ $99,03$ $1,0997$ $0,0628$ $5,36$ $56.$ $99,2$ $1,12$ $0,0711$ $5,09$ $57.$ 99 $1,113$ $0,0473$ $5,04$ $58.$ $99,2$ $1,1074$ $0,0656$ $5,01$ $59.$ $98,8$ $1,1497$ $0,0367$ $5,62$ $60.$ $99,1$ $1,1153$ $0,0615$ $4,77$ $61.$ $98,9$ $1,1436$ $0,0739$ $5,28$ $64.$ $99,2$ $1,1775$ $0,0336$ $5,06$ $65.$ $98,6$ $1,2544$ $0,0185$ $6,36$ $66.$ 99 $1,3827$ $0,0368$ $4,67$ $67.$ $99,17$ $1,0635$ $0,0378$ $5,26$ $68.$ $99,09$ $1,1155$ $0,0478$ $5,14$ $69.$ $99,09$ $1,1697$ $0,0293$ $5,45$ $72.$ $99,3$ $1,0904$ $0,0279$ $5,23$ $73.$ $99,11$ $1,0647$ $0,0429$ $5,06$ $74.$ 97 $1,3106$ $0,0045$ $7,56$ $75.$ $99,21$ $1,0873$	47.	98,8	1,0857	0,1119	5,08
49.97 $1,2701$ $0,01$ $6,91$ $50.$ $98,9$ $1,1882$ $0,044$ $5,22$ $51.$ $99,01$ $1,1306$ $0,0532$ $5,36$ $52.$ 99 $1,1398$ $0,0659$ $4,85$ $53.$ $98,7$ $1,1897$ $0,0117$ $7,81$ $54.$ $98,5$ $1,1707$ $0,0124$ $7,15$ $55.$ $99,03$ $1,0997$ $0,0628$ $5,36$ $56.$ $99,2$ $1,12$ $0,0711$ $5,09$ $57.$ 99 $1,113$ $0,0473$ $5,04$ $58.$ $99,2$ $1,1074$ $0,0656$ $5,011$ $59.$ $98,8$ $1,1497$ $0,0367$ $5,62$ $60.$ $99,1$ $1,1153$ $0,0615$ $4,77$ $61.$ $98,9$ $1,1436$ $0,0675$ $4,69$ $62.$ 99 $1,1443$ $0,0739$ $5,28$ $64.$ $99,2$ $1,1375$ $0,0336$ $5,06$ $65.$ $98,6$ $1,2544$ $0,0185$ $6,36$ $66.$ 99 $1,3827$ $0,0368$ $4,67$ $67.$ $99,17$ $1,0635$ $0,0378$ $5,26$ $68.$ $99,09$ $1,1155$ $0,0478$ $5,14$ $69.$ $99,09$ $1,1697$ $0,0293$ $5,45$ $70.$ $99,29$ $1,145$ $0,1257$ $5,09$ $71.$ $99,29$ $1,1079$ $0,0293$ $5,45$ $72.$ $99,3$ $1,0047$ $0,0429$ $5,06$ $74.$ 97 $1,3106$ <td>48.</td> <td>98,4</td> <td>1,1546</td> <td>0,0423</td> <td>5,13</td>	48.	98,4	1,1546	0,0423	5,13
50. $98,9$ $1,1882$ $0,044$ $5,22$ $51.$ $99,01$ $1,1306$ $0,0532$ $5,36$ $52.$ 99 $1,1398$ $0,0659$ $4,85$ $53.$ $98,7$ $1,1897$ $0,0117$ $7,81$ $54.$ $98,5$ $1,1707$ $0,0124$ $7,15$ $55.$ $99,03$ $1,0997$ $0,0628$ $5,36$ $56.$ $99,2$ $1,12$ $0,0711$ $5,09$ $57.$ 99 $1,113$ $0,0473$ $5,04$ $58.$ $99,2$ $1,1074$ $0,0656$ $5,01$ $59.$ $98,8$ $1,1497$ $0,0367$ $5,62$ $60.$ $99,1$ $1,1153$ $0,0615$ $4,77$ $61.$ $98,9$ $1,1436$ $0,0675$ $4,69$ $62.$ 99 $1,1436$ $0,0739$ $5,28$ $64.$ $99,2$ $1,1375$ $0,0336$ $5,06$ $65.$ $98,6$ $1,2544$ $0,0185$ $6,36$ $66.$ 99 $1,3827$ $0,0368$ $4,67$ $67.$ $99,17$ $1,0635$ $0,0378$ $5,26$ $68.$ $99,09$ $1,1155$ $0,0478$ $5,14$ $69.$ $99,09$ $1,1697$ $0,0293$ $5,45$ $70.$ $99,29$ $1,145$ $0,1257$ $5,09$ $71.$ $99,29$ $1,1697$ $0,0293$ $5,45$ $72.$ $99,31$ $1,0047$ $0,0279$ $5,23$ $73.$ $99,11$ $1,0647$ $0,0429$ $5,06$ $74.$ 97 $1,31$	49.	97	1,2701	0,01	6,91
51. $99,01$ $1,1306$ $0,0532$ $5,36$ $52.$ 99 $1,1398$ $0,0659$ $4,85$ $53.$ $98,7$ $1,1897$ $0,0117$ $7,81$ $54.$ $98,5$ $1,1707$ $0,0124$ $7,15$ $55.$ $99,03$ $1,0997$ $0,0628$ $5,36$ $56.$ $99,2$ $1,12$ $0,0711$ $5,09$ $57.$ 99 $1,113$ $0,0473$ $5,04$ $58.$ $99,2$ $1,1074$ $0,0656$ $5,01$ $59.$ $98,8$ $1,1497$ $0,0367$ $5,62$ $60.$ $99,1$ $1,1153$ $0,0615$ $4,77$ $61.$ $98,9$ $1,1436$ $0,0675$ $4,69$ $62.$ 99 $1,1443$ $0,0739$ $5,28$ $64.$ $99,2$ $1,1375$ $0,0336$ $5,06$ $65.$ $98,6$ $1,2544$ $0,0185$ $6,36$ $66.$ 99 $1,3827$ $0,0368$ $4,67$ $67.$ $99,17$ $1,0635$ $0,0378$ $5,26$ $68.$ $99,09$ $1,1155$ $0,0478$ $5,114$ $69.$ $99,09$ $1,1697$ $0,0283$ $5,43$ $70.$ $99,29$ $1,145$ $0,1257$ $5,09$ $71.$ $99,2$ $1,0024$ $0,0279$ $5,23$ $73.$ $99,11$ $1,0647$ $0,0429$ $5,06$ $74.$ $97.$ $1,3106$ $0,0095$ $7,5$ $75.$ $99,2$ $1,1022$ $0,04$ $5,01$ $76.$ $97,9$ $1,1087$	50.	98,9	1,1882	0,044	5,22
52.991,13980,06594,85 $53.$ 98,71,18970,01177,81 $54.$ 98,51,17070,01247,15 $55.$ 99,031,09970,06285,36 $56.$ 99,21,120,07115,09 $57.$ 991,1130,04735,04 $58.$ 99,21,10740,06565,01 $59.$ 98,81,14970,03675,62 $60.$ 99,11,11530,06154,77 $61.$ 98,91,14360,06754,69 $62.$ 991,14360,07395,28 $64.$ 99,21,13750,03365,06 $65.$ 98,61,25440,01856,36 $66.$ 991,38270,03684,67 $67.$ 99,171,06350,03785,26 $68.$ 99,091,11550,04785,14 $69.$ 99,091,16970,08515,43 $70.$ 99,291,1450,12575,09 $71.$ 99,21,10790,02935,45 $72.$ 99,31,09040,02795,23 $73.$ 99,111,06470,04295,06 $74.$ 971,31060,00957,5 $75.$ 99,21,10220,045,01 $76.$ 97,91,19460,01487,26	51.	99,01	1,1306	0,0532	5,36
53. $98,7$ $1,1897$ $0,0117$ $7,81$ $54.$ $98,5$ $1,1707$ $0,0124$ $7,15$ $55.$ $99,03$ $1,0997$ $0,0628$ $5,36$ $56.$ $99,2$ $1,12$ $0,0711$ $5,09$ $57.$ 99 $1,113$ $0,0473$ $5,04$ $58.$ $99,2$ $1,1074$ $0,0656$ $5,01$ $59.$ $98,8$ $1,1497$ $0,0367$ $5,62$ $60.$ $99,1$ $1,1153$ $0,0615$ $4,77$ $61.$ $98,9$ $1,1436$ $0,0675$ $4,69$ $62.$ 99 $1,1044$ $0,0551$ $5,1$ $63.$ $99,3$ $1,1463$ $0,0739$ $5,28$ $64.$ $99,2$ $1,1375$ $0,0336$ $5,06$ $65.$ $98,6$ $1,2544$ $0,0185$ $6,36$ $66.$ 99 $1,3827$ $0,0368$ $4,67$ $67.$ $99,17$ $1,0635$ $0,0378$ $5,26$ $68.$ $99,09$ $1,115$ $0,0478$ $5,14$ $69.$ $99,09$ $1,1697$ $0,0851$ $5,43$ $70.$ $99,29$ $1,145$ $0,1257$ $5,09$ $71.$ $99,2$ $1,094$ $0,0279$ $5,23$ $73.$ $99,11$ $1,0647$ $0,0429$ $5,06$ $74.$ 97 $1,3106$ $0,0095$ $7,5$ $75.$ $99,2$ $1,1022$ $0,04$ $5,01$ $76.$ $97,9$ $1,1946$ $0,01427$ 4.82	52.	99	1,1398	0,0659	4,85
54. $98,5$ $1,1707$ $0,0124$ $7,15$ $55.$ $99,03$ $1,0997$ $0,0628$ $5,36$ $56.$ $99,2$ $1,12$ $0,0711$ $5,09$ $57.$ 99 $1,113$ $0,0473$ $5,04$ $58.$ $99,2$ $1,1074$ $0,0656$ $5,01$ $59.$ $98,8$ $1,1497$ $0,0367$ $5,62$ $60.$ $99,1$ $1,1153$ $0,0615$ $4,77$ $61.$ $98,9$ $1,1436$ $0,0675$ $4,69$ $62.$ 99 $1,1143$ $0,0739$ $5,28$ $64.$ $99,2$ $1,1375$ $0,0336$ $5,06$ $65.$ $98,6$ $1,2544$ $0,0185$ $6,36$ $66.$ 99 $1,3827$ $0,0368$ $4,67$ $67.$ $99,17$ $1,0635$ $0,0378$ $5,26$ $68.$ $99,09$ $1,1155$ $0,0478$ $5,14$ $69.$ $99,09$ $1,1697$ $0,0851$ $5,43$ $70.$ $99,29$ $1,145$ $0,1257$ $5,09$ $71.$ $99,29$ $1,1079$ $0,0279$ $5,23$ $73.$ $99,11$ $1,0647$ $0,0429$ $5,06$ $74.$ 97 $1,3106$ $0,0095$ $7,5$ $75.$ $99,2$ $1,1022$ $0,04$ $5,01$ $76.$ $97,9$ $1,1946$ $0,0148$ $7,26$	53.	98,7	1,1897	0,0117	7,81
55. $99,03$ $1,0997$ $0,0628$ $5,36$ $56.$ $99,2$ $1,12$ $0,0711$ $5,09$ $57.$ 99 $1,113$ $0,0473$ $5,04$ $58.$ $99,2$ $1,1074$ $0,0656$ $5,01$ $59.$ $98,8$ $1,1497$ $0,0367$ $5,62$ $60.$ $99,1$ $1,1153$ $0,0615$ $4,77$ $61.$ $98,9$ $1,1436$ $0,0675$ $4,69$ $62.$ 99 $1,1044$ $0,0551$ $5,11$ $63.$ $99,3$ $1,1463$ $0,0739$ $5,28$ $64.$ $99,2$ $1,1375$ $0,0336$ $5,06$ $65.$ $98,6$ $1,2544$ $0,0185$ $6,36$ $66.$ 99 $1,3827$ $0,0368$ $4,67$ $67.$ $99,17$ $1,0635$ $0,0378$ $5,26$ $68.$ $99,09$ $1,1155$ $0,0478$ $5,14$ $69.$ $99,09$ $1,1697$ $0,0851$ $5,43$ $70.$ $99,29$ $1,145$ $0,1257$ $5,09$ $71.$ $99,29$ $1,1079$ $0,0279$ $5,23$ $73.$ $99,11$ $1,0647$ $0,0429$ $5,06$ $74.$ 97 $1,3106$ $0,0095$ $7,5$ $75.$ $99,2$ $1,1022$ $0,04$ $5,01$ $76.$ $97,9$ $1,1946$ $0,0148$ $7,26$	54.	98,5	1,1707	0,0124	7,15
56. $99,2$ $1,12$ $0,0711$ $5,09$ $57.$ 99 $1,113$ $0,0473$ $5,04$ $58.$ $99,2$ $1,1074$ $0,0656$ $5,01$ $59.$ $98,8$ $1,1497$ $0,0367$ $5,62$ $60.$ $99,1$ $1,1153$ $0,0615$ $4,77$ $61.$ $98,9$ $1,1436$ $0,0675$ $4,69$ $62.$ 99 $1,1044$ $0,0551$ $5,1$ $63.$ $99,3$ $1,1463$ $0,0739$ $5,28$ $64.$ $99,2$ $1,1375$ $0,0336$ $5,06$ $65.$ $98,6$ $1,2544$ $0,0185$ $6,36$ $66.$ 99 $1,3827$ $0,0368$ $4,67$ $67.$ $99,17$ $1,0635$ $0,0378$ $5,26$ $68.$ $99,09$ $1,1155$ $0,0478$ $5,14$ $69.$ $99,09$ $1,1697$ $0,0851$ $5,43$ $70.$ $99,29$ $1,145$ $0,1257$ $5,09$ $71.$ $99,2$ $1,0094$ $0,0279$ $5,23$ $72.$ $99,3$ $1,0904$ $0,0279$ $5,23$ $73.$ $99,11$ $1,0647$ $0,0429$ $5,06$ $74.$ 97 $1,3106$ $0,0095$ $7,5$ $75.$ $99,2$ $1,1022$ $0,04$ $5,01$ $76.$ $97,9$ $1,1946$ $0,0148$ $7,26$	55.	99,03	1,0997	0,0628	5,36
57.99 $1,113$ $0,0473$ $5,04$ $58.$ $99,2$ $1,1074$ $0,0656$ $5,01$ $59.$ $98,8$ $1,1497$ $0,0367$ $5,62$ $60.$ $99,1$ $1,1153$ $0,0615$ $4,77$ $61.$ $98,9$ $1,1436$ $0,0675$ $4,69$ $62.$ 99 $1,1044$ $0,0551$ $5,11$ $63.$ $99,3$ $1,1463$ $0,0739$ $5,28$ $64.$ $99,2$ $1,1375$ $0,0336$ $5,06$ $65.$ $98,6$ $1,2544$ $0,0185$ $6,36$ $66.$ 99 $1,3827$ $0,0368$ $4,67$ $67.$ $99,17$ $1,0635$ $0,0378$ $5,26$ $68.$ $99,09$ $1,1155$ $0,0478$ $5,14$ $69.$ $99,29$ $1,145$ $0,1257$ $5,09$ $71.$ $99,22$ $1,1079$ $0,0293$ $5,45$ $72.$ $99,3$ $1,0904$ $0,0279$ $5,23$ $73.$ $99,11$ $1,0647$ $0,0429$ $5,06$ $74.$ 97 $1,3106$ $0,0095$ $7,5$ $75.$ $99,2$ $1,1946$ $0,0148$ $7,26$ $77.$ $99,1$ $1,0873$ $0,0427$ $4,82$	56.	99,2	1,12	0,0711	5,09
58. $99,2$ $1,1074$ $0,0656$ $5,01$ $59.$ $98,8$ $1,1497$ $0,0367$ $5,62$ $60.$ $99,1$ $1,1153$ $0,0615$ $4,77$ $61.$ $98,9$ $1,1436$ $0,0675$ $4,69$ $62.$ 99 $1,1044$ $0,0551$ $5,1$ $63.$ $99,3$ $1,1463$ $0,0739$ $5,28$ $64.$ $99,2$ $1,1375$ $0,0336$ $5,06$ $65.$ $98,6$ $1,2544$ $0,0185$ $6,36$ $66.$ 99 $1,3827$ $0,0368$ $4,67$ $67.$ $99,17$ $1,0635$ $0,0378$ $5,26$ $68.$ $99,09$ $1,1155$ $0,0478$ $5,14$ $69.$ $99,09$ $1,1697$ $0,0851$ $5,43$ $70.$ $99,29$ $1,145$ $0,1257$ $5,09$ $71.$ $99,2$ $1,1079$ $0,0293$ $5,45$ $72.$ $99,3$ $1,0904$ $0,0279$ $5,23$ $73.$ $99,11$ $1,0647$ $0,0429$ $5,06$ $74.$ 97 $1,3106$ $0,0095$ $7,5$ $75.$ $99,2$ $1,1946$ $0,0148$ $7,26$ $77.$ $99,1$ $1,0873$ $0,0427$ $4,82$	57.	99	1,113	0,0473	5,04
59. $98,8$ $1,1497$ $0,0367$ $5,62$ $60.$ $99,1$ $1,1153$ $0,0615$ $4,77$ $61.$ $98,9$ $1,1436$ $0,0675$ $4,69$ $62.$ 99 $1,1044$ $0,0551$ $5,1$ $63.$ $99,3$ $1,1463$ $0,0739$ $5,28$ $64.$ $99,2$ $1,1375$ $0,0336$ $5,06$ $65.$ $98,6$ $1,2544$ $0,0185$ $6,36$ $66.$ 99 $1,3827$ $0,0368$ $4,67$ $67.$ $99,17$ $1,0635$ $0,0378$ $5,26$ $68.$ $99,09$ $1,1155$ $0,0478$ $5,14$ $69.$ $99,09$ $1,1697$ $0,0851$ $5,43$ $70.$ $99,29$ $1,145$ $0,1257$ $5,09$ $71.$ $99,2$ $1,1079$ $0,0279$ $5,23$ $73.$ $99,11$ $1,0647$ $0,0429$ $5,06$ $74.$ 97 $1,3106$ $0,0095$ $7,5$ $75.$ $99,2$ $1,1022$ $0,04$ $5,01$ $76.$ $97,9$ $1,1946$ $0,0148$ $7,26$	58.	99,2	1,1074	0,0656	5,01
60. $99,1$ $1,1153$ $0,0615$ $4,77$ $61.$ $98,9$ $1,1436$ $0,0675$ $4,69$ $62.$ 99 $1,1044$ $0,0551$ $5,1$ $63.$ $99,3$ $1,1463$ $0,0739$ $5,28$ $64.$ $99,2$ $1,1375$ $0,0336$ $5,06$ $65.$ $98,6$ $1,2544$ $0,0185$ $6,36$ $66.$ 99 $1,3827$ $0,0368$ $4,67$ $67.$ $99,17$ $1,0635$ $0,0378$ $5,26$ $68.$ $99,09$ $1,1155$ $0,0478$ $5,14$ $69.$ $99,09$ $1,1697$ $0,0851$ $5,43$ $70.$ $99,29$ $1,145$ $0,1257$ $5,09$ $71.$ $99,29$ $1,1079$ $0,0293$ $5,45$ $72.$ $99,3$ $1,0904$ $0,0279$ $5,23$ $73.$ $99,11$ $1,0647$ $0,0429$ $5,06$ $74.$ 97 $1,3106$ $0,0095$ $7,5$ $75.$ $99,2$ $1,1022$ $0,04$ $5,01$ $76.$ $97,9$ $1,1946$ $0,0148$ $7,26$ $77.$ $99,1$ $1,0873$ $0,0427$ 4.82	59.	98,8	1,1497	0,0367	5,62
61. $98,9$ $1,1436$ $0,0675$ $4,69$ $62.$ 99 $1,1044$ $0,0551$ $5,1$ $63.$ $99,3$ $1,1463$ $0,0739$ $5,28$ $64.$ $99,2$ $1,1375$ $0,0336$ $5,06$ $65.$ $98,6$ $1,2544$ $0,0185$ $6,36$ $66.$ 99 $1,3827$ $0,0368$ $4,67$ $67.$ $99,17$ $1,0635$ $0,0378$ $5,26$ $68.$ $99,09$ $1,1155$ $0,0478$ $5,14$ $69.$ $99,09$ $1,1697$ $0,0851$ $5,43$ $70.$ $99,29$ $1,145$ $0,1257$ $5,09$ $71.$ $99,2$ $1,0094$ $0,0279$ $5,23$ $72.$ $99,3$ $1,0904$ $0,0279$ $5,23$ $73.$ $99,11$ $1,0647$ $0,0429$ $5,06$ $74.$ 97 $1,3106$ $0,0095$ $7,5$ $75.$ $99,2$ $1,1022$ $0,04$ $5,01$ $76.$ $97,9$ $1,1946$ $0,0148$ $7,26$ $77.$ $99,1$ $1,0873$ $0,0427$ 4.82	60.	99,1	1,1153	0,0615	4,77
62. 99 $1,1044$ $0,0551$ $5,1$ $63.$ $99,3$ $1,1463$ $0,0739$ $5,28$ $64.$ $99,2$ $1,1375$ $0,0336$ $5,06$ $65.$ $98,6$ $1,2544$ $0,0185$ $6,36$ $66.$ 99 $1,3827$ $0,0368$ $4,67$ $67.$ $99,17$ $1,0635$ $0,0378$ $5,26$ $68.$ $99,09$ $1,1155$ $0,0478$ $5,14$ $69.$ $99,09$ $1,1697$ $0,0851$ $5,43$ $70.$ $99,29$ $1,145$ $0,1257$ $5,09$ $71.$ $99,2$ $1,1079$ $0,0293$ $5,45$ $72.$ $99,3$ $1,0904$ $0,0279$ $5,23$ $73.$ $99,11$ $1,0647$ $0,0429$ $5,06$ $74.$ 97 $1,3106$ $0,0095$ $7,5$ $75.$ $99,2$ $1,1946$ $0,0148$ $7,26$ $77.$ $99,1$ $1,0873$ 0.0427 4.82	61.	98,9	1,1436	0,0675	4,69
63. $99,3$ $1,1463$ $0,0739$ $5,28$ $64.$ $99,2$ $1,1375$ $0,0336$ $5,06$ $65.$ $98,6$ $1,2544$ $0,0185$ $6,36$ $66.$ 99 $1,3827$ $0,0368$ $4,67$ $67.$ $99,17$ $1,0635$ $0,0378$ $5,26$ $68.$ $99,09$ $1,1155$ $0,0478$ $5,14$ $69.$ $99,09$ $1,1697$ $0,0851$ $5,43$ $70.$ $99,29$ $1,145$ $0,1257$ $5,09$ $71.$ $99,2$ $1,1079$ $0,0279$ $5,23$ $73.$ $99,11$ $1,0647$ $0,0429$ $5,06$ $74.$ 97 $1,3106$ $0,0095$ $7,5$ $75.$ $99,2$ $1,1946$ $0,0148$ $7,26$ $77.$ $99,11$ 1.0873 0.0427 4.82	62.	99	1,1044	0,0551	5,1
64. $99,2$ $1,1375$ $0,0336$ $5,06$ $65.$ $98,6$ $1,2544$ $0,0185$ $6,36$ $66.$ 99 $1,3827$ $0,0368$ $4,67$ $67.$ $99,17$ $1,0635$ $0,0378$ $5,26$ $68.$ $99,09$ $1,1155$ $0,0478$ $5,14$ $69.$ $99,09$ $1,1697$ $0,0851$ $5,43$ $70.$ $99,29$ $1,145$ $0,1257$ $5,09$ $71.$ $99,29$ $1,1079$ $0,0293$ $5,45$ $72.$ $99,3$ $1,0904$ $0,0279$ $5,23$ $73.$ $99,11$ $1,0647$ $0,0429$ $5,06$ $74.$ 97 $1,3106$ $0,0095$ $7,5$ $75.$ $99,2$ $1,1946$ $0,0148$ $7,26$ $77.$ $99,1$ $1,0873$ $0,0427$ 4.82	63.	99,3	1,1463	0,0739	5,28
65.98,61,25440,01856,3666.991,38270,03684,6767.99,171,06350,03785,2668.99,091,11550,04785,1469.99,091,16970,08515,4370.99,291,1450,12575,0971.99,21,10790,02935,4572.99,31,09040,02795,2373.99,111,06470,04295,0674.971,31060,00957,575.99,21,10220,045,0176.97,91,19460,01487,267799,11,08730,04274,82	64.	99,2	1,1375	0,0336	5,06
66.991,38270,03684,6767.99,171,06350,03785,2668.99,091,11550,04785,1469.99,091,16970,08515,4370.99,291,1450,12575,0971.99,21,10790,02935,4572.99,31,09040,02795,2373.99,111,06470,04295,0674.971,31060,00957,575.99,21,10220,045,0176.97,91,19460,01487,267799,11,08730,04274,82	65.	98,6	1,2544	0,0185	6,36
67. $99,17$ $1,0635$ $0,0378$ $5,26$ $68.$ $99,09$ $1,1155$ $0,0478$ $5,14$ $69.$ $99,09$ $1,1697$ $0,0851$ $5,43$ $70.$ $99,29$ $1,145$ $0,1257$ $5,09$ $71.$ $99,2$ $1,1079$ $0,0293$ $5,45$ $72.$ $99,3$ $1,0904$ $0,0279$ $5,23$ $73.$ $99,11$ $1,0647$ $0,0429$ $5,06$ $74.$ 97 $1,3106$ $0,0095$ $7,5$ $75.$ $99,2$ $1,1922$ $0,04$ $5,01$ $76.$ $97,9$ $1,1946$ $0,0148$ $7,26$ $77.$ $99,1$ 1.0873 0.0427 4.82	66.	99	1,3827	0,0368	4,67
68.99,091,11550,04785,1469.99,091,16970,08515,4370.99,291,1450,12575,0971.99,21,10790,02935,4572.99,31,09040,02795,2373.99,111,06470,04295,0674.971,31060,00957,575.99,21,10220,045,0176.97,91,19460,01487,267799,11,08730,04274,82	67.	99,17	1,0635	0,0378	5,26
69.99,091,16970,08515,4370.99,291,1450,12575,0971.99,21,10790,02935,4572.99,31,09040,02795,2373.99,111,06470,04295,0674.971,31060,00957,575.99,21,10220,045,0176.97,91,19460,01487,267799,11,08730,04274,82	68.	99,09	1,1155	0,0478	5,14
70. 99,29 1,145 0,1257 5,09 71. 99,2 1,1079 0,0293 5,45 72. 99,3 1,0904 0,0279 5,23 73. 99,11 1,0647 0,0429 5,06 74. 97 1,3106 0,0095 7,5 75. 99,2 1,1022 0,04 5,01 76. 97,9 1,1946 0,0148 7,26 77 99,1 1,0873 0,0427 4.82	69.	99,09	1,1697	0,0851	5,43
71. 99,2 1,1079 0,0293 5,45 72. 99,3 1,0904 0,0279 5,23 73. 99,11 1,0647 0,0429 5,06 74. 97 1,3106 0,0095 7,5 75. 99,2 1,1022 0,04 5,01 76. 97,9 1,1946 0,0148 7,26 77 99,1 1,0873 0,0427 4.82	70.	99,29	1,145	0,1257	5,09
72.99,31,09040,02795,2373.99,111,06470,04295,0674.971,31060,00957,575.99,21,10220,045,0176.97,91,19460,01487,267799,11,08730,04274,82	71.	99,2	1,1079	0,0293	5,45
73. 99,11 1,0647 0,0429 5,06 74. 97 1,3106 0,0095 7,5 75. 99,2 1,1022 0,04 5,01 76. 97,9 1,1946 0,0148 7,26 77 99,1 1,0873 0,0427 4.82	72.	99,3	1,0904	0,0279	5,23
74. 97 1,3106 0,0095 7,5 75. 99,2 1,1022 0,04 5,01 76. 97,9 1,1946 0,0148 7,26 77 99,1 1,0873 0,0427 4,82	73.	99,11	1,0647	0,0429	5,06
75. 99,2 1,1022 0,04 5,01 76. 97,9 1,1946 0,0148 7,26 77 99,1 1,0873 0,0427 4.82	74.	97	1,3106	0,0095	7,5
76. 97,9 1,1946 0,0148 7,26 77. 99.1 1.0873 0.0427 4.82	75.	99,2	1,1022	0,04	5,01
77. 99.1 1.0873 0.0427 4.82	76.	97,9	1,1946	0,0148	7,26
	77.	99,1	1,0873	0,0427	4,82
78. 99,2 1,1013 0,0405 5,14	78.	99,2	1,1013	0,0405	5,14
79. 99 1,1452 0,0525 4,98	79.	99	1,1452	0,0525	4,98
80. 98,9 1,1215 0,0532 5,02	80.	98,9	1,1215	0,0532	5,02
81. 99,1 1,1527 0,0927 5,03	81.	99,1	1,1527	0,0927	5,03
82. 98,9 1,152 0,0332 5,29	82.	98,9	1,152	0,0332	5,29

84.	99,2	1,1341	0,06	5,2
85.	99,2	1,1708	0,0418	5,02
86.	99	1,0847	0,0411	5,21
87.	95,4	1,1041	0,008	7,39
88.	97,3	1,1009	0,0081	7,47
89.	99,2	1,0956	0,0958	5,59
90.	95,8	1,0594	0,0307	7,42
91.	99,1	1,1514	0,1174	5,2
92.	99,1	1,1082	0,0678	5,23
93.	99,3	1,6522	0,0129	5,7
94.	98,9	1,209	0,0706	5,27
95.	99	1,234	0,0722	5,19
96.	98,77	1,1903	0,0757	5,12
97.	99,3	1,1536	0,1196	5,37
98.	99	1,1789	0,0889	5,1
99.	99	1,1959	0,0098	7,12
100.	98,9	1,0918	0,0416	5,18

Šarže	Chemická čistota Kryptofix	Sterilita	Radionuklidová čistota
1.	vyhovuje	sterilní	≥ 99,9 % 0,511 MeV
2.	vyhovuje	sterilní	≥ 99,9 % 0,511 MeV
3.	vyhovuje	sterilní	≥ 99,9 % 0,511 MeV
4.	vyhovuje	sterilní	≥ 99,9 % 0,511 MeV
5.	vyhovuje	sterilní	≥ 99,9 % 0,511 MeV
6.	vyhovuje	sterilní	≥99,9 % 0,511 MeV
7.	vyhovuje	sterilní	≥ 99,9 % 0,511 MeV
8.	vyhovuje	sterilní	≥ 99,9 % 0,511 MeV
9.	vyhovuje	sterilní	≥ 99,9 % 0,511 MeV
10.	vyhovuje	sterilní	≥ 99,9 % 0,511 MeV
11.	vyhovuje	sterilní	≥ 99,9 % 0,511 MeV
12.	vyhovuje	sterilní	≥ 99,9 % 0,511 MeV
13.	vyhovuje	sterilní	≥ 99,9 % 0,511 MeV
14.	vyhovuje	sterilní	≥ 99,9 % 0,511 MeV
15.	vyhovuje	sterilní	≥ 99,9 % 0,511 MeV
16.	vyhovuje	sterilní	≥ 99,9 % 0,511 MeV
17.	vyhovuje	sterilní	≥ 99,9 % 0,511 MeV
18.	vyhovuje	sterilní	≥ 99,9 % 0,511 MeV
19.	vyhovuje	sterilní	≥ 99,9 % 0,511 MeV
20.	vyhovuje	sterilní	≥99,9 % 0,511 MeV

21.	vyhovuje	sterilní	≥ 99,9 % 0,511 MeV
22.	vyhovuje	sterilní	≥ 99,9 % 0,511 MeV
23.	vyhovuje	sterilní	≥ 99,9 % 0,511 MeV
24.	vyhovuje	sterilní	≥ 99,9 % 0,511 MeV
25.	vyhovuje	sterilní	≥ 99,9 % 0,511 MeV
26.	vyhovuje	sterilní	≥ 99,9 % 0,511 MeV
27.	vyhovuje	sterilní	≥ 99,9 % 0,511 MeV
28.	vyhovuje	sterilní	≥ 99,9 % 0,511 MeV
29.	vyhovuje	sterilní	≥ 99,9 % 0,511 MeV
30.	vyhovuje	sterilní	≥ 99,9 % 0,511 MeV
31.	vyhovuje	sterilní	≥ 99,9 % 0,511 MeV
32.	vyhovuje	sterilní	≥ 99,9 % 0,511 MeV
33.	vyhovuje	sterilní	≥ 99,9 % 0,511 MeV
34.	vyhovuje	sterilní	≥ 99,9 % 0,511 MeV
35.	vyhovuje	sterilní	≥ 99,9 % 0,511 MeV
36.	vyhovuje	sterilní	≥99,9 % 0,511 MeV
37.	vyhovuje	sterilní	≥99,9 % 0,511 MeV
38.	vyhovuje	sterilní	≥ 99,9 % 0,511 MeV
39.	vyhovuje	sterilní	≥ 99,9 % 0,511 MeV
40.	vyhovuje	sterilní	≥ 99,9 % 0,511 MeV
41.	vyhovuje	sterilní	≥ 99,9 % 0,511 MeV
42.	vyhovuje	sterilní	≥ 99,9 % 0,511 MeV
43.	vyhovuje	sterilní	≥99,9 % 0,511 MeV
44.	vyhovuje	sterilní	≥ 99,9 % 0,511 MeV
45.	vyhovuje	sterilní	≥ 99,9 % 0,511 MeV
46.	vyhovuje	sterilní	≥ 99,9 % 0,511 MeV
47.	vyhovuje	sterilní	≥ 99,9 % 0,511 MeV
48.	vyhovuje	sterilní	≥ 99,9 % 0,511 MeV
49.	vyhovuje	sterilní	≥ 99,9 % 0,511 MeV
50.	vyhovuje	sterilní	≥ 99,9 % 0,511 MeV
51.	vyhovuje	sterilní	≥ 99,9 % 0,511 MeV
52.	vyhovuje	sterilní	≥ 99,9 % 0,511 MeV
53.	vyhovuje	sterilní	≥ 99,9 % 0,511 MeV
54.	vyhovuje	sterilní	≥ 99,9 % 0,511 MeV
55.	vyhovuje	sterilní	≥ 99,9 % 0,511 MeV
56.	vyhovuje	sterilní	≥ 99,9 % 0,511 MeV
57.	vyhovuje	sterilní	≥ 99,9 % 0,511 MeV
58.	vyhovuje	sterilní	≥ 99,9 % 0,511 MeV
59.	vyhovuje	sterilní	≥ 99,9 % 0,511 MeV
60.	vyhovuje	sterilní	≥ 99,9 % 0,511 MeV
61.	vyhovuje	sterilní	≥ 99,9 % 0,511 MeV
62.	vyhovuje	sterilní	≥ 99,9 % 0,511 MeV
63.	vyhovuje	sterilní	≥ 99,9 % 0,511 MeV
64.	vyhovuje	sterilní	≥ 99,9 % 0,511 MeV
65.	vyhovuje	sterilní	≥ 99,9 % 0,511 MeV
66.	vyhovuje	sterilní	≥ 99,9 % 0,511 MeV

67.	vyhovuje	sterilní	≥ 99,9 % 0,511 MeV
68.	vyhovuje	sterilní	≥ 99,9 % 0,511 MeV
69.	vyhovuje	sterilní	≥ 99,9 % 0,511 MeV
70.	vyhovuje	sterilní	≥ 99,9 % 0,511 MeV
71.	vyhovuje	sterilní	≥ 99,9 % 0,511 MeV
72.	vyhovuje	sterilní	≥99,9 % 0,511 MeV
73.	vyhovuje	sterilní	≥99,9 % 0,511 MeV
74.	vyhovuje	sterilní	≥99,9 % 0,511 MeV
75.	vyhovuje	sterilní	≥ 99,9 % 0,511 MeV
76.	vyhovuje	sterilní	≥99,9 % 0,511 MeV
77.	vyhovuje	sterilní	≥ 99,9 % 0,511 MeV
78.	vyhovuje	sterilní	≥ 99,9 % 0,511 MeV
79.	vyhovuje	sterilní	≥99,9 % 0,511 MeV
80.	vyhovuje	sterilní	≥ 99,9 % 0,511 MeV
81.	vyhovuje	sterilní	≥99,9 % 0,511 MeV
82.	vyhovuje	sterilní	≥ 99,9 % 0,511 MeV
83.	vyhovuje	sterilní	≥ 99,9 % 0,511 MeV
84.	vyhovuje	sterilní	≥ 99,9 % 0,511 MeV
85.	vyhovuje	sterilní	≥ 99,9 % 0,511 MeV
86.	vyhovuje	sterilní	≥ 99,9 % 0,511 MeV
87.	vyhovuje	sterilní	≥ 99,9 % 0,511 MeV
88.	vyhovuje	sterilní	≥ 99,9 % 0,511 MeV
89.	vyhovuje	sterilní	≥ 99,9 % 0,511 MeV
90.	vyhovuje	sterilní	≥ 99,9 % 0,511 MeV
91.	vyhovuje	sterilní	≥ 99,9 % 0,511 MeV
92.	vyhovuje	sterilní	≥ 99,9 % 0,511 MeV
93.	vyhovuje	sterilní	≥99,9 % 0,511 MeV
94.	vyhovuje	sterilní	≥ 99,9 % 0,511 MeV
95.	vyhovuje	sterilní	≥ 99,9 % 0,511 MeV
96.	vyhovuje	sterilní	≥ 99,9 % 0,511 MeV
97.	vyhovuje	sterilní	≥ 99,9 % 0,511 MeV
98.	vyhovuje	sterilní	≥ 99,9 % 0,511 MeV
99.	vyhovuje	sterilní	≥ 99,9 % 0,511 MeV
100.	vyhovuje	sterilní	≥ 99,9 % 0,511 MeV

Příloha 3 Hodnoty výsledků vybraných parametrů kontroly kvality u FDG za rok 2021

× v	Radiochemická	Chemická čistota		рН
Sarže	cistota	Zbytková rozpouštědla		
		Ethanol	Acetonitril	
	%	mg/ml	mg/ml	
1.	99,2	1,3067	0,07	5,36
2.	99,3	1,3078	0,0702	5,35
3.	98,7	1,1437	0,0537	5,07
4.	98,9	1,0847	0,1002	4,85
5.	99,2	1,1605	0,0607	5,08
6.	99,98	1,1468	0,108	5,25
7.	99,16	1,1483	0,0523	5,12
8.	99,19	1,5147	0,0065	7,37
9.	99,4	2,3186	0,0205	5,81
10.	97,93	1,1321	0,0093	6,69
11.	99,2	1,5421	0,0179	5,43
12.	99,14	2,256	0,0152	5,95
13.	99,07	1,2277	0,0574	5,26
14.	99,07	1,1384	0,0594	5,48
15.	98,97	1,1657	0,0601	5,52
16.	99,2	1,6379	0,015	5,94
17.	98,9	1,0729	0,0455	5,06
18.	97,94	1,8983	0,0191	5,44
19.	98,99	1,4112	0,0672	5,44
20.	99,05	1,4151	0,0391	5,07
21.	99,02	1,0683	0,1107	5,19
22.	99	1,1262	0,0666	5,06
23.	98,8	1,0993	0,0543	5,16
24.	98,6	1,1476	0,0278	5,25
25.	98,5	1,1418	0,0274	5,13
26.	99	1,1271	0,0898	5,45
27.	99	1,1531	0,0546	5,06
28.	98,9	1,1809	0,0766	5,21
29.	98,8	1,2112	0,0525	5,09
30.	99	1,2646	0,0607	5,62
31.	98,9	1,3479	0,0556	5,19
32.	98,7	1,3323	0,0561	5,17
33.	98,9	1,3109	0,0543	5,21
34.	98,9	1,3951	0,0554	5,26
35.	98,9	1,1673	0,1086	5,02
36.	98,9	1,0435	0,05	5,17
37.	98,9	1,0714	0,0337	5,04

38.	99	1,0985	0,089	5,42
39.	99,19	1,2361	0,0895	5,18
40.	99,4	1,0709	0,1411	5,14
41.	99,1	1,0939	0,0591	5,24
42.	97,9	0,7664	0,0116	6,82
43.	99,1	1,056	0,0317	5,24
44.	98,8	1,0213	0,0215	5,27
45.	99	1,1499	0,0215	5,02
46.	98,8	1,153	0,0221	5,18
47.	98,94	1,1259	0,0368	5,11
48.	98,86	1,0366	0,041	5,3
49.	99,16	1,7375	0,0167	5,68
50.	98,91	1,1573	0,0269	5,22
51.	99,25	1,6233	0,0171	5,23
52.	96,18	0,9325	0,0155	7,87
53.	99,13	0,9635	0,1193	5,26
54.	98,9	0,3686	0,0417	5,09
55.	99,16	1,1445	0,0383	5,36
56.	98,95	1,1373	0,0311	5,19
57.				
58.	98,9	1,1072	0,0356	5,1
59.	99,09	1,2076	0,0423	5,2
60.	98,95	1,1891	0,0743	5,2
61.	99,19	1,8606	0,0156	5,69
62.	99,14	1,6554	0,0183	5,22
63.	99,3	1,9284	0,0261	5,62
64.	99,3	1,6492	0,0265	5,11
65.	99,23	1,7597	0,0206	5,86
66.	99,35	1,7613	0,0291	5,72
67.	99,13	1,8523	0,0169	5,93
68.	99,1	1,616	0,0323	5,7
69.	99,12	2,1065	0,0274	5,8
70.	99,13	1,7981	0,0251	5,61
71.	99	1,1094	0,034	5,24
72.	98,7	1,1343	0,0645	5,04
73.	99,03	1,1489	0,0259	5,21
74.	99,22	1,999	0,028	5,48
75.	98,99	1,7287	0,0266	5,36
76.	99,14	1,1375	0,0348	5,26
77.	99,13	1,8361	0,0297	5,9
78.	99,12	1,6425	0,0281	5,62
79.	99,2	1,1142	0,0379	5,13
80.	99,27	1,8645	0,0218	5,6
81.	99,1	1,471	0,027	5,3
82.	99,02	1,0873	0,1453	5,29
83.	99,14	1,7326	0,0156	5,98

84.	99,1	1,155	0,0411	5,03
85.	99	1,6981	0,0243	5,36
86.	99,27	1,4728	0,0152	5,67
87.	99,27	1,5079	0,0214	5,74
88.	99,36	1,8135	0,0227	5,79
89.	99,29	1,7755	0,0388	5,64
90.	99,4	2,0236	0,0276	5,33
91.	99,1	1,4587	0,0164	5,29
92.	99,4	1,8793	0,0241	5,71
93.	99,1	1,5932	0,0244	5,15
94.	99,11	1,7318	0,0335	5,39
95.	99	1,5442	0,0175	5,51
96.	99,17	1,9987	0,0215	5,43
97.	99,09	1,7699	0,0151	5,43
98.	99,1	1,5182	0,0101	5,66
99.	99,3	1,8253	0,0262	5,79
100.	92,6	1,0691	0,2031	4,36

Šarže	Chemická čistota Kryptofix	Sterilita	Radionuklidová čistota
1.	vyhovuje	sterilní	≥ 99,9 % 0,511 MeV
2.	vyhovuje	sterilní	≥ 99,9 % 0,511 MeV
3.	vyhovuje	sterilní	≥ 99,9 % 0,511 MeV
4.	vyhovuje	sterilní	≥ 99,9 % 0,511 MeV
5.	vyhovuje	sterilní	≥ 99,9 % 0,511 MeV
6.	vyhovuje	sterilní	≥99,9 % 0,511 MeV
7.	vyhovuje	sterilní	≥99,9 % 0,511 MeV
8.	vyhovuje	sterilní	≥99,9 % 0,511 MeV
9.	vyhovuje	sterilní	≥99,9 % 0,511 MeV
10.	vyhovuje	sterilní	≥99,9 % 0,511 MeV
11.	vyhovuje	sterilní	≥99,9 % 0,511 MeV
12.	vyhovuje	sterilní	≥99,9 % 0,511 MeV
13.	vyhovuje	sterilní	≥99,9 % 0,511 MeV
14.	vyhovuje	sterilní	≥99,9 % 0,511 MeV
15.	vyhovuje	sterilní	≥99,9 % 0,511 MeV
16.	vyhovuje	sterilní	≥99,9 % 0,511 MeV
17.	vyhovuje	sterilní	≥ 99,9 % 0,511 MeV
18.	vyhovuje	sterilní	≥99,9 % 0,511 MeV
19.	vyhovuje	sterilní	≥99,9 % 0,511 MeV
20.	vyhovuje	sterilní	≥ 99,9 % 0,511 MeV
21.	vyhovuje	sterilní	≥99,9 % 0,511 MeV

22.	vyhovuje	sterilní	≥ 99,9 % 0,511 MeV
23.	vyhovuje	sterilní	≥ 99,9 % 0,511 MeV
24.	vyhovuje	sterilní	≥ 99,9 % 0,511 MeV
25.	vyhovuje	sterilní	≥ 99,9 % 0,511 MeV
26.	vyhovuje	sterilní	≥ 99,9 % 0,511 MeV
27.	vyhovuje	sterilní	≥ 99,9 % 0,511 MeV
28.	vyhovuje	sterilní	≥ 99,9 % 0,511 MeV
29.	vyhovuje	sterilní	≥ 99,9 % 0,511 MeV
30.	vyhovuje	sterilní	≥ 99,9 % 0,511 MeV
31.	vyhovuje	sterilní	≥ 99,9 % 0,511 MeV
32.	vyhovuje	sterilní	≥ 99,9 % 0,511 MeV
33.	vyhovuje	sterilní	≥ 99,9 % 0,511 MeV
34.	vyhovuje	sterilní	≥ 99,9 % 0,511 MeV
35.	vyhovuje	sterilní	≥ 99,9 % 0,511 MeV
36.	vyhovuje	sterilní	≥ 99,9 % 0,511 MeV
37.	vyhovuje	sterilní	≥ 99,9 % 0,511 MeV
38.	vyhovuje	sterilní	≥ 99,9 % 0,511 MeV
39.	vyhovuje	sterilní	≥ 99,9 % 0,511 MeV
40.	vyhovuje	sterilní	≥ 99,9 % 0,511 MeV
41.	vyhovuje	sterilní	≥ 99,9 % 0,511 MeV
42.	vyhovuje	sterilní	≥ 99,9 % 0,511 MeV
43.	vyhovuje	sterilní	≥ 99,9 % 0,511 MeV
44.	vyhovuje	sterilní	≥ 99,9 % 0,511 MeV
45.	vyhovuje	sterilní	≥ 99,9 % 0,511 MeV
46.	vyhovuje	sterilní	≥ 99,9 % 0,511 MeV
47.	vyhovuje	sterilní	≥ 99,9 % 0,511 MeV
48.	vyhovuje	sterilní	≥ 99,9 % 0,511 MeV
49.	vyhovuje	sterilní	≥ 99,9 % 0,511 MeV
50.	vyhovuje	sterilní	≥ 99,9 % 0,511 MeV
51.	vyhovuje	sterilní	≥ 99,9 % 0,511 MeV
52.	vyhovuje	sterilní	≥ 99,9 % 0,511 MeV
53.	vyhovuje	sterilní	≥ 99,9 % 0,511 MeV
54.	vyhovuje	sterilní	≥ 99,9 % 0,511 MeV
55.	vyhovuje	sterilní	≥ 99,9 % 0,511 MeV
56.	vyhovuje	sterilní	≥ 99,9 % 0,511 MeV
57.			
58.	vyhovuje	sterilní	≥ 99,9 % 0,511 MeV
59.	vyhovuje	sterilní	≥ 99,9 % 0,511 MeV
60.	vyhovuje	sterilní	≥ 99,9 % 0,511 MeV
61.	vyhovuje	sterilní	≥ 99,9 % 0,511 MeV
62.	vyhovuje	sterilní	≥ 99,9 % 0,511 MeV
63.	vyhovuje	sterilní	≥ 99,9 % 0,511 MeV
64.	vyhovuje	sterilní	≥ 99,9 % 0,511 MeV
65.	vyhovuje	sterilní	≥ 99,9 % 0,511 MeV
66.	vyhovuje	sterilní	≥ 99,9 % 0,511 MeV
67.	vyhovuje	sterilní	≥99,9 % 0,511 MeV

68.	vyhovuje	sterilní	≥ 99,9 % 0,511 MeV
69.	vyhovuje	sterilní	≥ 99,9 % 0,511 MeV
70.	vyhovuje	sterilní	≥ 99,9 % 0,511 MeV
71.	vyhovuje	sterilní	≥ 99,9 % 0,511 MeV
72.	vyhovuje	sterilní	≥ 99,9 % 0,511 MeV
73.	vyhovuje	sterilní	≥ 99,9 % 0,511 MeV
74.	vyhovuje	sterilní	≥ 99,9 % 0,511 MeV
75.	vyhovuje	sterilní	≥ 99,9 % 0,511 MeV
76.	vyhovuje	sterilní	≥ 99,9 % 0,511 MeV
77.	vyhovuje	sterilní	≥ 99,9 % 0,511 MeV
78.	vyhovuje	sterilní	≥99,9 % 0,511 MeV
79.	vyhovuje	sterilní	≥ 99,9 % 0,511 MeV
80.	vyhovuje	sterilní	≥ 99,9 % 0,511 MeV
81.	vyhovuje	sterilní	≥ 99,9 % 0,511 MeV
82.	vyhovuje	sterilní	≥99,9 % 0,511 MeV
83.	vyhovuje	sterilní	≥ 99,9 % 0,511 MeV
84.	vyhovuje	sterilní	≥ 99,9 % 0,511 MeV
85.	vyhovuje	sterilní	≥ 99,9 % 0,511 MeV
86.	vyhovuje	sterilní	≥ 99,9 % 0,511 MeV
87.	vyhovuje	sterilní	≥ 99,9 % 0,511 MeV
88.	vyhovuje	sterilní	≥ 99,9 % 0,511 MeV
89.	vyhovuje	sterilní	≥ 99,9 % 0,511 MeV
90.	vyhovuje	sterilní	≥ 99,9 % 0,511 MeV
91.	vyhovuje	sterilní	≥ 99,9 % 0,511 MeV
92.	vyhovuje	sterilní	≥ 99,9 % 0,511 MeV
93.	vyhovuje	sterilní	≥ 99,9 % 0,511 MeV
94.	vyhovuje	sterilní	≥ 99,9 % 0,511 MeV
95.	vyhovuje	sterilní	≥ 99,9 % 0,511 MeV
96.	vyhovuje	sterilní	≥ 99,9 % 0,511 MeV
97.	vyhovuje	sterilní	≥ 99,9 % 0,511 MeV
98.	vyhovuje	sterilní	≥ 99,9 % 0,511 MeV
99.	vyhovuje	sterilní	≥ 99,9 % 0,511 MeV
100.	vyhovuje	sterilní	≥ 99,9 % 0,511 MeV

Příloha 4 Hodnoty výsledků vybraných parametrů kontroly kvality u FDG za rok 2022

¥	Radiochemická	Chem			
Sarže	cistota	Zbytkov	рН		
		Ethanol	Acetonitril		
	%	mg/ml	mg/ml		
1.	99,22	1,2133	0,065	5,16	
2.	98,53	1,217	0,0524	5,25	
3.	98,32	1,1943	0,1474	5,24	
4.	98,64	1,0985	0,0845	5,25	
5.	99	1,6445	0,0232	5,91	
6.	99	1,8986	0,0202	5,83	
7.	98,2	1,2119	0,081	5,22	
8.	98,72	1,2334	0,1164	5,17	
9.	98,89	1,1842	0,1194	5,08	
10.	98,66	0,8751	0,064	5,39	
11.					
12.	98,73	0,9898	0,0617	5,15	
13.	99,02	1,2126	0,1526	5,22	
14.	98,9	1,1974	0,1069	5,04	
15.	99	1,2749	0,0535	5,35	
16.	98,5	1,2711	0,0192	5,17	
17.	98,6	1,3007	0,0549	5,28	
18.	98,78	1,1442	0,0583	5,36	
19.	98,66	1,1388	0,0757	5,18	
20.	98,8	1,191	0,0575	5,23	
21.	99	1,1341	0,0566	5,17	
22.	98,9	1,2619	0,0575	5,38	
23.	98,7	1,2434	0,0752	5,18	
24.	98,2	1,2072	0,0587	5,7	
25.	99,26	1,25	0,0562	5,27	
26.	98,87	1,1502	0,0589	5,26	
27.	98,49	1,2496	0,041	5,22	
28.	98,42	1,2738	0,0996	5,19	
29.	98,98	1,1499	0,0387	5,3	
30.	98,79	1,135	0,1437	5,12	
31.	98,81	1,083	0,0635	5,46	
32.	98,63	1,1264	0,1194	5,28	
33.	99,12	1,2063	0,0835	5,32	
34.	99,07	1,211	0,1114	5,1	
35.	99,03	1,2032	0,1464	5,26	
36.	99,21	1,2499	0,0867	5,09	
37.	98,98	1,2331	0,052	5,33	

38.	98,81	1,2012	0,0583	5,14
39.	98,61	1,2096	0,0797	4,92
40.	98,95	1,2238	0,0729	5,28
41.	99,11	1,1905	0,0716	5,32
42.	98,9	1,2362	0,0526	5,17
43.	98,93	1,2416	0,0516	5,15
44.	99	1,2438	0,0938	5,21
45.	98,52	1,2833	0,0816	5,13
46.	99,09	1,2617	0,064	5,29
47.	98,84	1,3212	0,0572	5,15
48.	98,63	1,2701	0,1223	5,29
49.	98,6	1,3325	0,0633	5,11
50.	98,54	1,287	0,0627	5,1
51.	99,27	1,2084	0,0906	5,42
52.	98,75	1,1898	0,086	5,16
53.	98,68	1,1835	0,1249	5,31
54.	98,8	1,2721	0,0532	5,13
55.	98,9	1,3423	0,0555	5,1
56.	98,7	1,176	0,0749	5,22
57.	98,82	1,2185	0,0648	5,3
58.	98,89	1,2767	0,0649	5,27
59.	99	1,1724	0,0651	5,25
60.	99,1	1,2133	0,0605	5,4
61.	99	1,2383	0,0392	5,1
62.	99,19	1,2264	0,0871	5,16
63.	98,98	1,2513	0,0853	5,45
64.	98,87	1,2195	0,0398	5,17
65.	98,9	1,2869	0,054	5,25
66.	98,6	1,2928	0,1278	5,16
67.	98,8	1,0676	0,0834	5,23
68.	98,78	1,2009	0,0611	5,15
69.	99	1,1748	0,0473	5,28
70.	98,89	1,1724	0,1267	5,09
71.	98,53	1,3019	0,064	5,28
72.	98,68	1,2389	0,0767	5,13
73.	98,7	1,2003	0,073	5,03
74.	99	1,3239	0,0834	5,36
75.				
76.	98,8	1,2239	0,1714	5,31
77.	98,55	1,2303	0,0929	5,23
78.	98,9	1,2045	0,2053	5,25
79.	98,61	1,2059	0,0477	5,21
80.	98,82	1,2721	0,0579	5,24
81.	99,03	1,3026	0,1358	5,15
82.	98,29	1,1692	0,1533	5,21
83.	98,25	1,2237	0,0701	5,12
84.	98,81	1,0752	0,0669	5,35
------	-------	--------	--------	------
85.	98,36	1,229	0,1923	5,28
86.	98,5	1,1282	0,0658	5,22
87.	98,48	1,2156	0,0346	5,12
88.	98,43	1,1729	0,0884	5,15
89.	98,46	1,1747	0,0609	5,24
90.	98,1	1,1434	0,0513	5,09
91.	98,7	1,1794	0,2175	5,3
92.	98,3	1,2268	0,0557	5,11
93.	98,79	1,2358	0,1343	5,2
94.	98,15	1,315	0,1256	5,09
95.	98,45	1,2374	0,0523	5,32
96.	98,08	1,2502	0,0368	5,15
97.	98,87	1,1943	0,0816	5,27
98.	98,88	1,3041	0,0582	5
99.	98,85	1,2188	0,0731	5,29
100.	97,1	1,924	4,0561	3,3

Šarže	Chemická čistota Kryptofix	Sterilita	Radionuklidová čistota
1.	vyhovuje	sterilní	≥ 99,9 % 0,511 MeV
2.	vyhovuje	sterilní	≥ 99,9 % 0,511 MeV
3.	vyhovuje	sterilní	≥99,9 % 0,511 MeV
4.	vyhovuje	sterilní	≥99,9 % 0,511 MeV
5.	vyhovuje	sterilní	≥99,9 % 0,511 MeV
6.	vyhovuje	sterilní	≥ 99,9 % 0,511 MeV
7.	vyhovuje	sterilní	≥ 99,9 % 0,511 MeV
8.	vyhovuje	sterilní	≥ 99,9 % 0,511 MeV
9.	vyhovuje	sterilní	≥99,9 % 0,511 MeV
10.	vyhovuje	sterilní	≥ 99,9 % 0,511 MeV
11.			
12.	vyhovuje	sterilní	≥99,9 % 0,511 MeV
13.	vyhovuje	sterilní	≥ 99,9 % 0,511 MeV
14.	vyhovuje	sterilní	≥ 99,9 % 0,511 MeV
15.	vyhovuje	sterilní	≥ 99,9 % 0,511 MeV
16.	vyhovuje	sterilní	≥ 99,9 % 0,511 MeV
17.	vyhovuje	sterilní	≥ 99,9 % 0,511 MeV
18.	vyhovuje	sterilní	≥99,9 % 0,511 MeV
19.	vyhovuje	sterilní	≥ 99,9 % 0,511 MeV
20.	vyhovuje	sterilní	≥ 99,9 % 0,511 MeV
21.	vyhovuje	sterilní	≥ 99,9 % 0,511 MeV

22.	vyhovuje	sterilní	≥ 99,9 % 0,511 MeV
23.	vyhovuje	sterilní	≥ 99,9 % 0,511 MeV
24.	vyhovuje	sterilní	≥ 99,9 % 0,511 MeV
25.	vyhovuje	sterilní	≥ 99,9 % 0,511 MeV
26.	vyhovuje	sterilní	≥ 99,9 % 0,511 MeV
27.	vyhovuje	sterilní	≥ 99,9 % 0,511 MeV
28.	vyhovuje	sterilní	≥ 99,9 % 0,511 MeV
29.	vyhovuje	sterilní	≥ 99,9 % 0,511 MeV
30.	vyhovuje	sterilní	≥ 99,9 % 0,511 MeV
31.	vyhovuje	sterilní	≥ 99,9 % 0,511 MeV
32.	vyhovuje	sterilní	≥ 99,9 % 0,511 MeV
33.	vyhovuje	sterilní	≥ 99,9 % 0,511 MeV
34.	vyhovuje	sterilní	≥ 99,9 % 0,511 MeV
35.	vyhovuje	sterilní	≥ 99,9 % 0,511 MeV
36.	vyhovuje	sterilní	≥ 99,9 % 0,511 MeV
37.	vyhovuje	sterilní	≥ 99,9 % 0,511 MeV
38.	vyhovuje	sterilní	≥ 99,9 % 0,511 MeV
39.	vyhovuje	sterilní	≥ 99,9 % 0,511 MeV
40.	vyhovuje	sterilní	≥ 99,9 % 0,511 MeV
41.	vyhovuje	sterilní	≥ 99,9 % 0,511 MeV
42.	vyhovuje	sterilní	≥99,9 % 0,511 MeV
43.	vyhovuje	sterilní	≥ 99,9 % 0,511 MeV
44.	vyhovuje	sterilní	≥ 99,9 % 0,511 MeV
45.	vyhovuje	sterilní	≥ 99,9 % 0,511 MeV
46.	vyhovuje	sterilní	≥ 99,9 % 0,511 MeV
47.	vyhovuje	sterilní	≥ 99,9 % 0,511 MeV
48.	vyhovuje	sterilní	≥ 99,9 % 0,511 MeV
49.	vyhovuje	sterilní	≥ 99,9 % 0,511 MeV
50.	vyhovuje	sterilní	≥ 99,9 % 0,511 MeV
51.	vyhovuje	sterilní	≥99,9 % 0,511 MeV
52.	vyhovuje	sterilní	≥ 99,9 % 0,511 MeV
53.	vyhovuje	sterilní	≥ 99,9 % 0,511 MeV
54.	vyhovuje	sterilní	≥ 99,9 % 0,511 MeV
55.	vyhovuje	sterilní	≥ 99,9 % 0,511 MeV
56.	vyhovuje	sterilní	≥ 99,9 % 0,511 MeV
57.	vyhovuje	sterilní	≥ 99,9 % 0,511 MeV
58.	vyhovuje	sterilní	≥ 99,9 % 0,511 MeV
59.	vyhovuje	sterilní	≥ 99,9 % 0,511 MeV
60.	vyhovuje	sterilní	≥ 99,9 % 0,511 MeV
61.	vyhovuje	sterilní	≥ 99,9 % 0,511 MeV
62.	vyhovuje	sterilní	≥ 99,9 % 0,511 MeV
63.	vyhovuje	sterilní	≥ 99,9 % 0,511 MeV
64.	vyhovuje	sterilní	≥ 99,9 % 0,511 MeV
65.	vyhovuje	sterilní	≥ 99,9 % 0,511 MeV
66.	vyhovuje	sterilní	≥ 99,9 % 0,511 MeV
67.	vyhovuje	sterilní	≥ 99,9 % 0,511 MeV

68.	vyhovuje	sterilní	≥ 99,9 % 0,511 MeV
69.	vyhovuje	sterilní	≥ 99,9 % 0,511 MeV
70.	vyhovuje	sterilní	≥ 99,9 % 0,511 MeV
71.	vyhovuje	sterilní	≥ 99,9 % 0,511 MeV
72.	vyhovuje	sterilní	≥ 99,9 % 0,511 MeV
73.	vyhovuje	sterilní	≥ 99,9 % 0,511 MeV
74.	vyhovuje	sterilní	≥ 99,9 % 0,511 MeV
75.			
76.	vyhovuje	sterilní	≥ 99,9 % 0,511 MeV
77.	vyhovuje	sterilní	≥ 99,9 % 0,511 MeV
78.	vyhovuje	sterilní	≥ 99,9 % 0,511 MeV
79.	vyhovuje	sterilní	≥ 99,9 % 0,511 MeV
80.	vyhovuje	sterilní	≥ 99,9 % 0,511 MeV
81.	vyhovuje	sterilní	≥ 99,9 % 0,511 MeV
82.	vyhovuje	sterilní	≥ 99,9 % 0,511 MeV
83.	vyhovuje	sterilní	≥ 99,9 % 0,511 MeV
84.	vyhovuje	sterilní	≥ 99,9 % 0,511 MeV
85.	vyhovuje	sterilní	≥ 99,9 % 0,511 MeV
86.	vyhovuje	sterilní	≥ 99,9 % 0,511 MeV
87.	vyhovuje	sterilní	≥ 99,9 % 0,511 MeV
88.	vyhovuje	sterilní	≥ 99,9 % 0,511 MeV
89.	vyhovuje	sterilní	≥ 99,9 % 0,511 MeV
90.	vyhovuje	sterilní	≥ 99,9 % 0,511 MeV
91.	vyhovuje	sterilní	≥ 99,9 % 0,511 MeV
92.	vyhovuje	sterilní	≥ 99,9 % 0,511 MeV
93.	vyhovuje	sterilní	≥ 99,9 % 0,511 MeV
94.	vyhovuje	sterilní	≥ 99,9 % 0,511 MeV
95.	vyhovuje	sterilní	≥ 99,9 % 0,511 MeV
96.	vyhovuje	sterilní	≥ 99,9 % 0,511 MeV
97.	vyhovuje	sterilní	≥ 99,9 % 0,511 MeV
98.	vyhovuje	sterilní	≥ 99,9 % 0,511 MeV
99.	vyhovuje	sterilní	≥ 99,9 % 0,511 MeV
100.	vyhovuje	sterilní	≥ 99,9 % 0,511 MeV

Příloha 5 Hodnoty výsledků vybraných parametrů kontroly kvality u FCH za rok 2019

Šarže	Radiochemická čistota ([18F]- fluoromethylcholin) %	Radiochemická čistota ([18F]- fluorid) %	рН
1.	100	0,23	6,53
2.	100	0,26	7,13
3.	100	0,24	6,57
4.	100	0,24	6,5
5.	100	0,24	6,45
6.	100	0,23	5,16
7.	100	0,26	7,55
8.	100	0,23	6,36
9.	100	0,16	5
10.	100	0,26	5,66
11.	100	0,33	6,26
12.	100	0,21	5,79
13.	100	0,21	5,71
14.	100	0,21	5,07
15.	100	0,18	5,99
16.	100	0,22	5,51
17.	100	0,31	6,67
18.	100	0,18	6,25
19.	100	0,18	5,61
20.	100	0,3	5,42

Šarže	Chemická čistota	Chemická čistota		Chemická čistota Zbytková rozpouštědla Sterilita		Radionuklidová čistota	
	Kryptofix	DMAE	Ethanol	Acetonitril	Dimethylformamid		
1.	Vyhovuje	Vyhovuje	Vyhovuje	Vyhovuje	Vyhovuje	sterilní	≥ 99,9 % 0,511 MeV
2.	Vyhovuje	Vyhovuje	Vyhovuje	Vyhovuje	Vyhovuje	sterilní	≥ 99,9 % 0,511 MeV
3.	Vyhovuje	Vyhovuje	Vyhovuje	Vyhovuje	Vyhovuje	sterilní	≥ 99,9 % 0,511 MeV
4.	Vyhovuje	Vyhovuje	Vyhovuje	Vyhovuje	Vyhovuje	sterilní	≥ 99,9 % 0,511 MeV
5.	Vyhovuje	Vyhovuje	Vyhovuje	Vyhovuje	Vyhovuje	sterilní	≥ 99,9 % 0,511 MeV
6.	Vyhovuje	Vyhovuje	Vyhovuje	Vyhovuje	Vyhovuje	sterilní	≥ 99,9 % 0,511 MeV
7.	Vyhovuje	Vyhovuje	Vyhovuje	Vyhovuje	Vyhovuje	sterilní	≥ 99,9 % 0,511 MeV
8.	Vyhovuje	Vyhovuje	Vyhovuje	Vyhovuje	Vyhovuje	sterilní	≥ 99,9 % 0,511 MeV
9.	Vyhovuje	Vyhovuje	Vyhovuje	Vyhovuje	Vyhovuje	sterilní	≥ 99,9 % 0,511 MeV
10.	Vyhovuje	Vyhovuje	Vyhovuje	Vyhovuje	Vyhovuje	sterilní	≥ 99,9 % 0,511 MeV
11.	Vyhovuje	Vyhovuje	Vyhovuje	Vyhovuje	Vyhovuje	sterilní	≥ 99,9 % 0,511 MeV
12.	Vyhovuje	Vyhovuje	Vyhovuje	Vyhovuje	Vyhovuje	sterilní	≥ 99,9 % 0,511 MeV

13.	Vyhovuje	Vyhovuje	Vyhovuje	Vyhovuje	Vyhovuje	sterilní	≥ 99,9 % 0,511 MeV
14.	Vyhovuje	Vyhovuje	Vyhovuje	Vyhovuje	Vyhovuje	sterilní	≥ 99,9 % 0,511 MeV
15.	Vyhovuje	Vyhovuje	Vyhovuje	Vyhovuje	Vyhovuje	sterilní	≥ 99,9 % 0,511 MeV
16.	Vyhovuje	Vyhovuje	Vyhovuje	Vyhovuje	Vyhovuje	sterilní	≥ 99,9 % 0,511 MeV
17.	Vyhovuje	Vyhovuje	Vyhovuje	Vyhovuje	Vyhovuje	sterilní	≥ 99,9 % 0,511 MeV
18.	Vyhovuje	Vyhovuje	Vyhovuje	Vyhovuje	Vyhovuje	sterilní	≥ 99,9 % 0,511 MeV
19.	Vyhovuje	Vyhovuje	Vyhovuje	Vyhovuje	Vyhovuje	sterilní	≥ 99,9 % 0,511 MeV
20.	Vyhovuje	Vyhovuje	Vyhovuje	Vyhovuje	Vyhovuje	sterilní	≥ 99,9 % 0,511 MeV

Příloha 6 Hodnoty výsledků vybraných parametrů kontroly kvality u FCH za rok 2020

Šarže	Radiochemická čistota ([18F]- fluoromethylcholin) %	Radiochemická čistota ([18F]-fluorid) %	рН
1	100	0.00	5.02
1.	100	0,22	5,03
2.	100	0,68	4,96
3.	100	0,27	5,96
4. E	100	0,29	5,93
5.	100	0,2	3,22
6.	100	0,19	4,/1
7.	100	0,25	6,65
8.	100	0,23	4,65
9.	100	0,21	6,3
10.	100	0,15	5,3
11.	100	0,23	5,44
12.	100	0,24	5,4
13.	100	0,22	5,74
14.	100	0,2	5,86
15.	100	0,17	5,46
16.	100	0,18	4,95
17.	100	0,29	6,21
18.	100	0,24	5,18
19.	100	0,19	5,15
20.	100	0,17	4,97
21.	100	0,19	4,98
22.	100	0,21	5,05
23.	100	0,19	4,99
24.	100	0,18	4,55
25.	100	0,22	4,97
26.	100	0,15	5,68
27.	100	0,25	5,12
28.	100	0,19	5,05
29.	100	0,19	4,61
30.	100	0,16	6,16
31.	100	0,24	5,13
32.	100	0,19	6,2
33.	100	0,21	5,9
34.	100	0,19	4,94
35.	100	0,16	4,88
36.	100	0,17	5,1
37.	100	0,18	6,72

38.	100	0,16	4,72
39.	100	0,14	4,52
40.	100	0,15	4,77
41.	100	0,19	6,07
42.	100	0,2	7,25
43.	100	0,2	5,18
44.	100	0,18	5,67
45.	100	0,14	5,86
46.	100	0,22	6,15
47.	100	0,19	5,52
48.	100	0,2	5,91
49.	100	0,15	5,73
50.	100	0,17	5,63
51.	100	0,22	5,36
52.	100	0,16	5,12
53.	100	0,19	4,94
54.	100	0,26	5,39
55.	100	0,15	5,19
56.	100	0,21	5,04
57.	100	0,16	5,93
58.	100	0,15	5,02
59.	100	0,19	5,05
60.	100	0,16	5,1
61.	100	0,17	4,82
62.	100	0,23	4,94
63.	100	0,22	5,04
64.	100	0,16	4,62
65.	100	0,2	5,56
66.	100	0,22	5,04
67.	100	0,21	5,32
68.	100	0,15	5,19

Šarže	Chemická čistota	Chemická čistota		Chemická Zbytková roz	Sterilita	Radionuklidová čistota	
	Kryptofix	DMAE	Ethanol	Acetonitril	Dimethylformamid		
1.	vyhovuje	vyhovuje	Vyhovuje	Vyhovuje	Vyhovuje	sterilní	≥99,9 % 0,511 MeV
2.	vyhovuje	vyhovuje	Vyhovuje	Vyhovuje	Vyhovuje	sterilní	≥99,9 % 0,511 MeV
3.	vyhovuje	vyhovuje	Vyhovuje	Vyhovuje	Vyhovuje	sterilní	≥99,9 % 0,511 MeV
4.	vyhovuje	vyhovuje	Vyhovuje	Vyhovuje	Vyhovuje	sterilní	≥99,9 % 0,511 MeV
5.	vyhovuje	vyhovuje	Vyhovuje	Vyhovuje	Vyhovuje	sterilní	\geq 99,9 % 0,511 MeV
6.	vyhovuje	vyhovuje	Vyhovuje	Vyhovuje	Vyhovuje	sterilní	≥99,9 % 0,511 MeV
7.	vyhovuje	vyhovuje	Vyhovuje	Vyhovuje	Vyhovuje	sterilní	≥99,9 % 0,511 MeV
8.	vyhovuje	vyhovuje	Vyhovuje	Vyhovuje	Vyhovuje	sterilní	≥99,9 % 0,511 MeV

9.	vyhovuje	vyhovuje	Vyhovuje	Vyhovuje	Vyhovuje	sterilní	≥99,9 % 0,511 MeV
10.	vyhovuje	vyhovuje	Vyhovuje	Vyhovuje	Vyhovuje	sterilní	\geq 99,9 % 0,511 MeV
11.	vyhovuje	vyhovuje	Vyhovuje	Vyhovuje	Vyhovuje	sterilní	$\geq 99,9 \% 0,511 \text{ MeV}$
12.	vyhovuje	vyhovuje	Vyhovuje	Vyhovuje	Vyhovuje	sterilní	≥ 99,9 % 0,511 MeV
13.	vyhovuje	vyhovuje	Vyhovuje	Vyhovuje	Vyhovuje	sterilní	$\geq 99,9 \% 0,511 \text{ MeV}$
14.	vyhovuje	vyhovuje	Vyhovuje	Vyhovuje	Vyhovuje	sterilní	\geq 99,9 % 0,511 MeV
15.	vyhovuje	vyhovuje	Vyhovuje	Vyhovuje	Vyhovuje	sterilní	≥99,9 % 0,511 MeV
16.	vyhovuje	vyhovuje	Vyhovuje	Vyhovuje	Vyhovuje	sterilní	≥99,9 % 0,511 MeV
17.	vyhovuje	vyhovuje	Vyhovuje	Vyhovuje	Vyhovuje	sterilní	$\geq 99,9$ % 0,511 MeV
18.	vyhovuje	vyhovuje	Vyhovuje	Vyhovuje	Vyhovuje	sterilní	$\geq 99,9 \% 0,511 \text{ MeV}$
19.	vyhovuje	vyhovuje	Vyhovuje	Vyhovuje	Vyhovuje	sterilní	\geq 99,9 % 0,511 MeV
20.	vyhovuje	vyhovuje	Vyhovuje	Vyhovuje	Vyhovuje	sterilní	\geq 99,9 % 0,511 MeV
21.	vyhovuje	vyhovuje	Vyhovuje	Vyhovuje	Vyhovuje	sterilní	\geq 99,9 % 0,511 MeV
22.	vyhovuje	vyhovuje	Vyhovuje	Vyhovuje	Vyhovuje	sterilní	≥99,9 % 0,511 MeV
23.	vyhovuje	vyhovuje	Vyhovuje	Vyhovuje	Vyhovuje	sterilní	$\geq 99,9 \% 0,511 \text{ MeV}$
24.	vyhovuje	vyhovuje	Vyhovuje	Vyhovuje	Vyhovuje	sterilní	≥99,9 % 0,511 MeV
25.	vyhovuje	vyhovuje	Vyhovuje	Vyhovuje	Vyhovuje	sterilní	\geq 99,9 % 0,511 MeV
26.	vyhovuje	vyhovuje	Vyhovuje	Vyhovuje	Vyhovuje	sterilní	$\geq 99,9 \% 0,511 \text{ MeV}$
27.	vyhovuje	vyhovuje	Vyhovuje	Vyhovuje	Vyhovuje	sterilní	\geq 99,9 % 0,511 MeV
28.	vyhovuje	vyhovuje	Vyhovuje	Vyhovuje	Vyhovuje	sterilní	$\geq 99,9 \% 0,511 \text{ MeV}$
29.	vyhovuje	vyhovuje	Vyhovuje	Vyhovuje	Vyhovuje	sterilní	$\geq 99,9 \% 0,511 \text{ MeV}$
30.	vyhovuje	vyhovuje	Vyhovuje	Vyhovuje	Vyhovuje	sterilní	≥99,9 % 0,511 MeV
31.	vyhovuje	vyhovuje	Vyhovuje	Vyhovuje	Vyhovuje	sterilní	\geq 99,9 % 0,511 MeV
32.	vyhovuje	vyhovuje	Vyhovuje	Vyhovuje	Vyhovuje	sterilní	≥99,9 % 0,511 MeV
33.	vyhovuje	vyhovuje	Vyhovuje	Vyhovuje	Vyhovuje	sterilní	\geq 99,9 % 0,511 MeV
34.	vyhovuje	vyhovuje	Vyhovuje	Vyhovuje	Vyhovuje	sterilní	$\geq 99,9$ % 0,511 MeV
35.	vyhovuje	vyhovuje	Vyhovuje	Vyhovuje	Vyhovuje	sterilní	$\geq 99,9 \% 0,511 \text{ MeV}$
36.	vyhovuje	vyhovuje	Vyhovuje	Vyhovuje	Vyhovuje	sterilní	$\geq 99,9 \% 0,511 \text{ MeV}$
37.	vyhovuje	vyhovuje	Vyhovuje	Vyhovuje	Vyhovuje	sterilní	$\geq 99,9$ % 0,511 MeV
38.	vyhovuje	vyhovuje	Vyhovuje	Vyhovuje	Vyhovuje	sterilní	$\geq 99,9$ % 0,511 MeV
39.	vyhovuje	vyhovuje	Vyhovuje	Vyhovuje	Vyhovuje	sterilní	$\geq 99,9$ % 0,511 MeV
40.	vyhovuje	vyhovuje	Vyhovuje	Vyhovuje	Vyhovuje	sterilní	$\geq 99,9$ % 0,511 MeV
41.	vyhovuje	vyhovuje	Vyhovuje	Vyhovuje	Vyhovuje	sterilní	≥ 99,9 % 0,511 MeV
42.	vyhovuje	vyhovuje	Vyhovuje	Vyhovuje	Vyhovuje	sterilní	$\geq 99,9$ % 0,511 MeV
43.	vyhovuje	vyhovuje	Vyhovuje	Vyhovuje	Vyhovuje	sterilní	≥ 99,9 % 0,511 MeV
44.	vyhovuje	vyhovuje	Vyhovuje	Vyhovuje	Vyhovuje	sterilní	≥99,9 % 0,511 MeV
45.	vyhovuje	vyhovuje	Vyhovuje	Vyhovuje	Vyhovuje	sterilní	$\geq 99,9$ % 0,511 MeV
46.	vyhovuje	vyhovuje	Vyhovuje	Vyhovuje	Vyhovuje	sterilní	$\geq 99,9$ % 0,511 MeV
47.	vyhovuje	vyhovuje	Vyhovuje	Vyhovuje	Vyhovuje	sterilní	≥ 99,9 % 0,511 MeV
48.	vyhovuje	vyhovuje	Vyhovuje	Vyhovuje	Vyhovuje	sterilní	$\geq 99,9$ % 0,511 MeV
49.	vyhovuje	vyhovuje	Vyhovuje	Vyhovuje	Vyhovuje	sterilní	$\geq 99,9 \% 0,511 \text{ MeV}$
50.	vyhovuje	vyhovuje	Vyhovuje	Vyhovuje	Vyhovuje	sterilní	$\geq 99,9 \% 0,511 \text{ MeV}$
51.	vyhovuje	vyhovuje	Vyhovuje	Vyhovuje	Vyhovuje	sterilní	$\geq 99,9$ % 0,511 MeV
52.	vyhovuje	vyhovuje	Vyhovuje	Vyhovuje	Vyhovuje	sterilní	$\geq 99,9 \% 0,511 \text{ MeV}$
53.	vyhovuje	vyhovuje	Vyhovuje	Vyhovuje	Vyhovuje	sterilní	$\geq 99,9$ % 0,511 MeV
54.	vyhovuje	vyhovuje	Vyhovuje	Vyhovuje	Vyhovuje	sterilní	$\geq 99,9$ % 0,511 MeV
55.	vyhovuje	vyhovuje	Vyhovuje	Vyhovuje	Vyhovuje	sterilní	$\geq 99,9 \% 0,511 \text{ MeV}$
56.	vyhovuje	vyhovuje	Vyhovuje	Vyhovuje	Vyhovuje	sterilní	$\geq 99,9 \% 0,511 \text{ MeV}$

57.	vyhovuje	vyhovuje	Vyhovuje	Vyhovuje	Vyhovuje	sterilní	$\geq 99,9 \% 0,511 \text{ MeV}$
58.	vyhovuje	vyhovuje	Vyhovuje	Vyhovuje	Vyhovuje	sterilní	≥ 99,9 % 0,511 MeV
59.	vyhovuje	vyhovuje	Vyhovuje	Vyhovuje	Vyhovuje	sterilní	$\geq 99,9 \% 0,511 \text{ MeV}$
60.	vyhovuje	vyhovuje	Vyhovuje	Vyhovuje	Vyhovuje	sterilní	≥ 99,9 % 0,511 MeV
61.	vyhovuje	vyhovuje	Vyhovuje	Vyhovuje	Vyhovuje	sterilní	$\geq 99,9 \% 0,511 \text{ MeV}$
62.	vyhovuje	vyhovuje	Vyhovuje	Vyhovuje	Vyhovuje	sterilní	$\geq 99,9 \% 0,511 \text{ MeV}$
63.	vyhovuje	vyhovuje	Vyhovuje	Vyhovuje	Vyhovuje	sterilní	≥ 99,9 % 0,511 MeV
64.	vyhovuje	vyhovuje	Vyhovuje	Vyhovuje	Vyhovuje	sterilní	≥ 99,9 % 0,511 MeV
65.	vyhovuje	vyhovuje	Vyhovuje	Vyhovuje	Vyhovuje	sterilní	≥ 99,9 % 0,511 MeV
66.	vyhovuje	vyhovuje	Vyhovuje	Vyhovuje	Vyhovuje	sterilní	≥ 99,9 % 0,511 MeV
67.	vyhovuje	vyhovuje	Vyhovuje	Vyhovuje	Vyhovuje	sterilní	≥ 99,9 % 0,511 MeV
68.	vyhovuje	vyhovuje	Vyhovuje	Vyhovuje	Vyhovuje	sterilní	$\geq 99,9 \% 0,511 \text{ MeV}$

Příloha 7 Hodnoty výsledků vybraných parametrů kontroly kvality u FCH za rok 2021

Šarže	Radiochemická čistota ([18F]- fluoromethylcholin) %	Radiochemická čistota ([18F]-fluorid) %	рН	
1	100	0.22	5.13	
1.	100	0,22	5,15	
2.	100	0.17	5	
	100	0,17	5 38	
- <u>+</u> . 5	100	0,17	6 29	
<u> </u>	100	0,17	5 44	
7	100	0.18	5 77	
8	100	0.13	4 97	
9	100	0.32	5.89	
10	100	0.18	5 19	
10.	100	0.26	5.86	
12	100	0.15	5.67	
13.	100	0.18	5.11	
14.	100	0,17	5.91	
15.	100	0.2	5.34	
16.	100	0,23	4,82	
17.	100	0,19	4,97	
18.		,		
19.	100	0,31	5,91	
20.	100	0,25	6,18	
21.	100	0,19	4,95	
22.	100	0,18	5,78	
23.	100	0,18	6,7	
24.	100	0,17	5,25	
25.	100	0,21	4,82	
26.	100	0,16	4,9	
27.	100	0,19	7,36	
28.	100	0,24	5,11	
29.	100	0,19	5,16	
30.	100	0,22	5,01	
31.	100	0,19	5,05	
32.	100	0,2	5,47	
33.	100	0,21	5,83	
34.	100	0,21	5,49	
35.	100	0,19	5,33	
36.	100	0,15	5,38	
37.	100	0,14	4,95	

38.	100	0,14	6,32
39.	100	0,17	6,52
40.	100	0,19	5,51
41.	100	0,21	5,84
42.	100	0,16	6,17
43.	100	0,22	5,36
44.	100	0,13	5,98
45.	100	0,14	6,32
46.	100	0,15	6,21
47.	99,77	0,18	6,17
48.	100	0,44	5,84
49.	100	0,18	5,71
50.	100	0,18	5,72
51.	100	0,19	5,76
52.	100	0,18	5,94
53.	100	0,17	5,96
54.	100	0,19	5,53
55.	100	0,2	6,25
56.	100	0,12	6,37

Šarže	Chemická čistota	Chemická čistota		Chemick	á čistota	Sterilita	Radionuklidová
Suize				Zbytková ro	zpouštědla	Sterritu	čistota
	Kryptofix	DMAE	Ethanol	Acetonitril	Dimethylformamid		
1.	vyhovuje	vyhovuje	Vyhovuje	Vyhovuje	Vyhovuje	sterilní	≥ 99,9 % 0,511 MeV
2.	vyhovuje	vyhovuje	Vyhovuje	Vyhovuje	Vyhovuje	sterilní	≥ 99,9 % 0,511 MeV
3.	vyhovuje	vyhovuje	Vyhovuje	Vyhovuje	Vyhovuje	sterilní	≥ 99,9 % 0,511 MeV
4.	vyhovuje	vyhovuje	Vyhovuje	Vyhovuje	Vyhovuje	sterilní	≥ 99,9 % 0,511 MeV
5.	vyhovuje	vyhovuje	Vyhovuje	Vyhovuje	Vyhovuje	sterilní	≥ 99,9 % 0,511 MeV
6.	vyhovuje	vyhovuje	Vyhovuje	Vyhovuje	Vyhovuje	sterilní	$\geq 99,9 \% 0,511 \text{ MeV}$
7.	vyhovuje	vyhovuje	Vyhovuje	Vyhovuje	Vyhovuje	sterilní	≥ 99,9 % 0,511 MeV
8.	vyhovuje	vyhovuje	Vyhovuje	Vyhovuje	Vyhovuje	sterilní	$\geq 99,9 \% 0,511 \text{ MeV}$
9.	vyhovuje	vyhovuje	Vyhovuje	Vyhovuje	Vyhovuje	sterilní	≥ 99,9 % 0,511 MeV
10.	vyhovuje	vyhovuje	Vyhovuje	Vyhovuje	Vyhovuje	sterilní	≥ 99,9 % 0,511 MeV
11.	vyhovuje	vyhovuje	Vyhovuje	Vyhovuje	Vyhovuje	sterilní	≥ 99,9 % 0,511 MeV
12.	vyhovuje	vyhovuje	Vyhovuje	Vyhovuje	Vyhovuje	sterilní	$\geq 99,9 \% 0,511 \text{ MeV}$
13.	vyhovuje	vyhovuje	Vyhovuje	Vyhovuje	Vyhovuje	sterilní	≥ 99,9 % 0,511 MeV
14.	vyhovuje	vyhovuje	Vyhovuje	Vyhovuje	Vyhovuje	sterilní	≥ 99,9 % 0,511 MeV
15.	vyhovuje	vyhovuje	Vyhovuje	Vyhovuje	Vyhovuje	sterilní	≥ 99,9 % 0,511 MeV
16.	vyhovuje	vyhovuje	Vyhovuje	Vyhovuje	Vyhovuje	sterilní	≥ 99,9 % 0,511 MeV
17.	vyhovuje	vyhovuje	Vyhovuje	Vyhovuje	Vyhovuje	sterilní	≥ 99,9 % 0,511 MeV
18.							
19.	vyhovuje	vyhovuje	Vyhovuje	Vyhovuje	Vyhovuje	sterilní	≥ 99,9 % 0,511 MeV
20.	vyhovuje	vyhovuje	Vyhovuje	Vyhovuje	Vyhovuje	sterilní	≥ 99,9 % 0,511 MeV

21.	vyhovuje	vyhovuje	Vyhovuje	Vyhovuje	Vyhovuje	sterilní	≥99,9 % 0,511 MeV
22.	vyhovuje	vyhovuje	Vyhovuje	Vyhovuje	Vyhovuje	sterilní	≥99,9 % 0,511 MeV
23.	vyhovuje	vyhovuje	Vyhovuje	Vyhovuje	Vyhovuje	sterilní	≥99,9 % 0,511 MeV
24.	vyhovuje	vyhovuje	Vyhovuje	Vyhovuje	Vyhovuje	sterilní	≥99,9 % 0,511 MeV
25.	vyhovuje	vyhovuje	Vyhovuje	Vyhovuje	Vyhovuje	sterilní	≥99,9 % 0,511 MeV
26.	vyhovuje	vyhovuje	Vyhovuje	Vyhovuje	Vyhovuje	sterilní	≥99,9 % 0,511 MeV
27.	vyhovuje	vyhovuje	Vyhovuje	Vyhovuje	Vyhovuje	sterilní	≥99,9 % 0,511 MeV
28.	vyhovuje	vyhovuje	Vyhovuje	Vyhovuje	Vyhovuje	sterilní	≥99,9 % 0,511 MeV
29.	vyhovuje	vyhovuje	Vyhovuje	Vyhovuje	Vyhovuje	sterilní	≥ 99,9 % 0,511 MeV
30.	vyhovuje	vyhovuje	Vyhovuje	Vyhovuje	Vyhovuje	sterilní	≥99,9 % 0,511 MeV
31.	vyhovuje	vyhovuje	Vyhovuje	Vyhovuje	Vyhovuje	sterilní	≥99,9 % 0,511 MeV
32.	vyhovuje	vyhovuje	Vyhovuje	Vyhovuje	Vyhovuje	sterilní	≥ 99,9 % 0,511 MeV
33.	vyhovuje	vyhovuje	Vyhovuje	Vyhovuje	Vyhovuje	sterilní	≥99,9 % 0,511 MeV
34.	vyhovuje	vyhovuje	Vyhovuje	Vyhovuje	Vyhovuje	sterilní	≥ 99,9 % 0,511 MeV
35.	vyhovuje	vyhovuje	Vyhovuje	Vyhovuje	Vyhovuje	sterilní	≥ 99,9 % 0,511 MeV
36.	vyhovuje	vyhovuje	Vyhovuje	Vyhovuje	Vyhovuje	sterilní	≥ 99,9 % 0,511 MeV
37.	vyhovuje	vyhovuje	Vyhovuje	Vyhovuje	Vyhovuje	sterilní	≥ 99,9 % 0,511 MeV
38.	vyhovuje	vyhovuje	Vyhovuje	Vyhovuje	Vyhovuje	sterilní	≥ 99,9 % 0,511 MeV
39.	vyhovuje	vyhovuje	Vyhovuje	Vyhovuje	Vyhovuje	sterilní	≥99,9 % 0,511 MeV
40.	vyhovuje	vyhovuje	Vyhovuje	Vyhovuje	Vyhovuje	sterilní	≥ 99,9 % 0,511 MeV
41.	vyhovuje	vyhovuje	Vyhovuje	Vyhovuje	Vyhovuje	sterilní	≥ 99,9 % 0,511 MeV
42.	vyhovuje	vyhovuje	Vyhovuje	Vyhovuje	Vyhovuje	sterilní	≥ 99,9 % 0,511 MeV
43.	vyhovuje	vyhovuje	Vyhovuje	Vyhovuje	Vyhovuje	sterilní	≥ 99,9 % 0,511 MeV
44.	vyhovuje	vyhovuje	Vyhovuje	Vyhovuje	Vyhovuje	sterilní	≥ 99,9 % 0,511 MeV
45.	vyhovuje	vyhovuje	Vyhovuje	Vyhovuje	Vyhovuje	sterilní	≥ 99,9 % 0,511 MeV
46.	vyhovuje	vyhovuje	Vyhovuje	Vyhovuje	Vyhovuje	sterilní	≥ 99,9 % 0,511 MeV
47.	vyhovuje	vyhovuje	Vyhovuje	Vyhovuje	Vyhovuje	sterilní	≥ 99,9 % 0,511 MeV
48.	vyhovuje	vyhovuje	Vyhovuje	Vyhovuje	Vyhovuje	sterilní	≥ 99,9 % 0,511 MeV
49.	vyhovuje	vyhovuje	Vyhovuje	Vyhovuje	Vyhovuje	sterilní	≥ 99,9 % 0,511 MeV
50.	vyhovuje	vyhovuje	Vyhovuje	Vyhovuje	Vyhovuje	sterilní	≥ 99,9 % 0,511 MeV
51.	vyhovuje	vyhovuje	Vyhovuje	Vyhovuje	Vyhovuje	sterilní	≥ 99,9 % 0,511 MeV
52.	vyhovuje	vyhovuje	Vyhovuje	Vyhovuje	Vyhovuje	sterilní	≥ 99,9 % 0,511 MeV
53.	vyhovuje	vyhovuje	Vyhovuje	Vyhovuje	Vyhovuje	sterilní	≥ 99,9 % 0,511 MeV
54.	vyhovuje	vyhovuje	Vyhovuje	Vyhovuje	Vyhovuje	sterilní	≥99,9 % 0,511 MeV
55.	vyhovuje	vyhovuje	Vyhovuje	Vyhovuje	Vyhovuje	sterilní	≥ 99,9 % 0,511 MeV
56.	vyhovuje	vyhovuje	Vyhovuje	Vyhovuje	Vyhovuje	sterilní	$\geq 99,9 \% 0,511 \text{ MeV}$

Příloha 8 Hodnoty výsledků vybraných parametrů kontroly kvality u FCH za rok 2022

Šarže	Radiochemická čistota ([18F]-fluoromethylcholin) %	Radiochemická čistota ([18F]-fluorid) %	рН	
1	100	/0	5.46	
1.	100	0,21	6 12	
2.	100	0,17	6,13	
<u> </u>	100	0,10	0,40 E 91	
4, 	100	0,19	5,61	
<u> </u>	100	0,13	5,06 E 11	
0. 7	100	0,22	5,11	
7. Q	100	0,17	5,19	
0.	100	0,18	5,08	
9. 10	100	0,19	5,30	
10.	100	0,15	4.81	
11.	100	0,10	5.09	
12.	100	0,15	5,05	
13.	100	0.18	5,00	
15	100	0.16	5.04	
16	100	0.17	5 13	
17.	100	0.21	5.22	
18.	100	0.27	4.71	
19.	100	0.14	5.03	
20.	100	0.26	4.85	
21.	100	0,28	5,35	
22.	100	0,18	5,79	
23.	100	0,24	5,47	
24.	100	0,17	5,1	
25.	100	0,14	4,69	
26.	100	0,12	5,77	
27.	100	0,17	6,37	
28.	100	0,18	5,96	
29.	100	0,16	5,32	
30.	100	0,17	5,66	
31.	100	0,17	5,54	
32.	100	0,15	5	
33.	100	0,16	5,6	
34.	100	0,11	6,26	
35.	100	0,21	5,29	
36.	100	0,14	5,37	
37.	100	0,23	5,55	
38.	100	0,14	5,66	
39.	100	0,4	5,69	
40.	100	0,17	5,57	
41.	100	0,2	5,62	
42.	100	0,16	5,94	
43.	100	0,12	5,6	
44.	100	0,17	5,18	
45.	100	0,26	5,23	

16	100	0.18	5 78
40.	100	0,18	5,78
48	100	0.13	5 44
40.	100	0,13	5.42
50	100	0,13	5 32
51	100	0.14	5,52
52	99.84	0.14	5.02
53	100	0,14	5 74
54	100	0.2	6.13
55	100	0.2	6.03
56	100	0.18	5.48
57	100	0.19	5 24
58	100	0.16	5.12
59	100	0.15	5.88
60	100	0.21	6.46
61	100	0.19	5.6
62	100	0.16	5.04
63.	100	0.19	5.95
64	100	0.24	5.74
65.	100	0.2	6.04
66.	100	0.17	5.29
67.	100	0,24	5,33
68.	100	0,19	5,76
69.	100	0,23	5,29
70.	100	0,22	5,14
71.	100	0,22	5
72.	100	0,16	5,65
73.	100	0,17	5,19
74.	100	0,17	5,22
75.	100	0,13	5,13
76.	100	0,15	5,56
77.	100	0,17	5,07
78.	100	0,15	4,66
79.	100	0,13	4,96
80.	100	0,12	4,85
81.	100	0,2	5,03
82.	100	0,18	6,93
83.	100	0,14	5,68
84.	100	0,19	4,88

Šarže	Chemická čistota	Chemická čistota		Chemická Zbytková roz	i čistota zpouštědla	Sterilita	Radionuklidová čistota
Kr	Kryptofix	DMAE	Ethanol	Acetonitril	Dimethylformamid		
1.	vyhovuje	Vyhovuje	Vyhovuje	Vyhovuje	Vyhovuje	sterilní	≥99,9 % 0,511 MeV
2.	vyhovuje	Vyhovuje	Vyhovuje	Vyhovuje	Vyhovuje	sterilní	≥99,9 % 0,511 MeV
3.	vyhovuje	Vyhovuje	Vyhovuje	Vyhovuje	Vyhovuje	sterilní	≥99,9 % 0,511 MeV
4.	vyhovuje	Vyhovuje	Vyhovuje	Vyhovuje	Vyhovuje	sterilní	≥99,9 % 0,511 MeV
5.	vyhovuje	Vyhovuje	Vyhovuje	Vyhovuje	Vyhovuje	sterilní	≥99,9 % 0,511 MeV
6.	vyhovuje	Vyhovuje	Vyhovuje	Vyhovuje	Vyhovuje	sterilní	≥99,9 % 0,511 MeV

7.	vyhovuje	Vyhovuje	Vyhovuje	Vyhovuje	Vyhovuje	sterilní	≥99,9 % 0,511 MeV
8.	vyhovuje	Vyhovuje	Vyhovuje	Vyhovuje	Vyhovuje	sterilní	≥99,9 % 0,511 MeV
9.	vyhovuje	Vyhovuje	Vyhovuje	Vyhovuje	Vyhovuje	sterilní	≥99,9 % 0,511 MeV
10.	vyhovuje	Vyhovuje	Vyhovuje	Vyhovuje	Vyhovuje	sterilní	≥99,9 % 0,511 MeV
11.	vyhovuje	Vyhovuje	Vyhovuje	Vyhovuje	Vyhovuje	sterilní	≥99,9 % 0,511 MeV
12.	vyhovuje	Vyhovuje	Vyhovuje	Vyhovuje	Vyhovuje	sterilní	≥99,9 % 0,511 MeV
13.	vyhovuje	Vyhovuje	Vyhovuje	Vyhovuje	Vyhovuje	sterilní	≥99,9 % 0,511 MeV
14.	vyhovuje	Vyhovuje	Vyhovuje	Vyhovuje	Vyhovuje	sterilní	≥99,9 % 0,511 MeV
15.	vyhovuje	Vyhovuje	Vyhovuje	Vyhovuje	Vyhovuje	sterilní	≥99,9 % 0,511 MeV
16.	vyhovuje	Vyhovuje	Vyhovuje	Vyhovuje	Vyhovuje	sterilní	≥99,9 % 0,511 MeV
17.	vyhovuje	Vyhovuje	Vyhovuje	Vyhovuje	Vyhovuje	sterilní	≥99,9 % 0,511 MeV
18.	vyhovuje	Vyhovuje	Vyhovuje	Vyhovuje	Vyhovuje	sterilní	≥99,9 % 0,511 MeV
19.	vyhovuje	Vyhovuje	Vyhovuje	Vyhovuje	Vyhovuje	sterilní	≥99,9 % 0,511 MeV
20.	vyhovuje	Vyhovuje	Vyhovuje	Vyhovuje	Vyhovuje	sterilní	≥99,9 % 0,511 MeV
21.	vyhovuje	Vyhovuje	Vyhovuje	Vyhovuje	Vyhovuje	sterilní	≥99,9 % 0,511 MeV
22.	vyhovuje	Vyhovuje	Vyhovuje	Vyhovuje	Vyhovuje	sterilní	≥99,9 % 0,511 MeV
23.	vyhovuje	Vyhovuje	Vyhovuje	Vyhovuje	Vyhovuje	sterilní	≥99,9 % 0,511 MeV
24.	vyhovuje	Vyhovuje	Vyhovuje	Vyhovuje	Vyhovuje	sterilní	≥99,9 % 0,511 MeV
25.	vyhovuje	Vyhovuje	Vyhovuje	Vyhovuje	Vyhovuje	sterilní	≥99,9 % 0,511 MeV
26.	vyhovuje	Vyhovuje	Vyhovuje	Vyhovuje	Vyhovuje	sterilní	≥99,9 % 0,511 MeV
27.	vyhovuje	Vyhovuje	Vyhovuje	Vyhovuje	Vyhovuje	sterilní	≥99,9 % 0,511 MeV
28.	vyhovuje	Vyhovuje	Vyhovuje	Vyhovuje	Vyhovuje	sterilní	≥99,9 % 0,511 MeV
29.	vyhovuje	Vyhovuje	Vyhovuje	Vyhovuje	Vyhovuje	sterilní	≥99,9 % 0,511 MeV
30.	vyhovuje	Vyhovuje	Vyhovuje	Vyhovuje	Vyhovuje	sterilní	≥99,9 % 0,511 MeV
31.	vyhovuje	Vyhovuje	Vyhovuje	Vyhovuje	Vyhovuje	sterilní	≥99,9 % 0,511 MeV
32.	vyhovuje	Vyhovuje	Vyhovuje	Vyhovuje	Vyhovuje	sterilní	≥99,9 % 0,511 MeV
33.	vyhovuje	Vyhovuje	Vyhovuje	Vyhovuje	Vyhovuje	sterilní	≥99,9 % 0,511 MeV
34.	vyhovuje	Vyhovuje	Vyhovuje	Vyhovuje	Vyhovuje	sterilní	≥99,9 % 0,511 MeV
35.	vyhovuje	Vyhovuje	Vyhovuje	Vyhovuje	Vyhovuje	sterilní	≥99,9 % 0,511 MeV
36.	vyhovuje	Vyhovuje	Vyhovuje	Vyhovuje	Vyhovuje	sterilní	≥99,9 % 0,511 MeV
37.	vyhovuje	Vyhovuje	Vyhovuje	Vyhovuje	Vyhovuje	sterilní	≥99,9 % 0,511 MeV
38.	vyhovuje	Vyhovuje	Vyhovuje	Vyhovuje	Vyhovuje	sterilní	≥99,9 % 0,511 MeV
39.	vyhovuje	Vyhovuje	Vyhovuje	Vyhovuje	Vyhovuje	sterilní	≥99,9 % 0,511 MeV
40.	vyhovuje	Vyhovuje	Vyhovuje	Vyhovuje	Vyhovuje	sterilní	≥99,9 % 0,511 MeV
41.	vyhovuje	Vyhovuje	Vyhovuje	Vyhovuje	Vyhovuje	sterilní	≥99,9 % 0,511 MeV
42.	vyhovuje	Vyhovuje	Vyhovuje	Vyhovuje	Vyhovuje	sterilní	≥99,9 % 0,511 MeV
43.	vyhovuje	Vyhovuje	Vyhovuje	Vyhovuje	Vyhovuje	sterilní	≥99,9 % 0,511 MeV
44.	vyhovuje	Vyhovuje	Vyhovuje	Vyhovuje	Vyhovuje	sterilní	≥99,9 % 0,511 MeV
45.	vyhovuje	Vyhovuje	Vyhovuje	Vyhovuje	Vyhovuje	sterilní	≥99,9 % 0,511 MeV
46.	vyhovuje	Vyhovuje	Vyhovuje	Vyhovuje	Vyhovuje	sterilní	≥99,9 % 0,511 MeV
47.	vyhovuje	Vyhovuje	Vyhovuje	Vyhovuje	Vyhovuje	sterilní	≥99,9 % 0,511 MeV
48.	vyhovuje	Vyhovuje	Vyhovuje	Vyhovuje	Vyhovuje	sterilní	≥99,9 % 0,511 MeV
49.	vyhovuje	Vyhovuje	Vyhovuje	Vyhovuje	Vyhovuje	sterilní	≥99,9 % 0,511 MeV
50.	vyhovuje	Vyhovuje	Vyhovuje	Vyhovuje	Vyhovuje	sterilní	≥99,9 % 0,511 MeV
51.	vyhovuje	Vyhovuje	Vyhovuje	Vyhovuje	Vyhovuje	sterilní	≥99,9 % 0,511 MeV
52.	vyhovuje	Vyhovuje	Vyhovuje	Vyhovuje	Vyhovuje	sterilní	≥99,9 % 0,511 MeV
53.	vyhovuje	Vyhovuje	Vyhovuje	Vyhovuje	Vyhovuje	sterilní	≥99,9 % 0,511 MeV
54.	vyhovuje	Vyhovuje	Vyhovuje	Vyhovuje	Vyhovuje	sterilní	≥99,9 % 0,511 MeV

55.	vyhovuje	Vyhovuje	Vyhovuje	Vyhovuje	Vyhovuje	sterilní	≥99,9 % 0,511 MeV
56.	vyhovuje	Vyhovuje	Vyhovuje	Vyhovuje	Vyhovuje	sterilní	≥99,9 % 0,511 MeV
57.	vyhovuje	Vyhovuje	Vyhovuje	Vyhovuje	Vyhovuje	sterilní	≥99,9 % 0,511 MeV
58.	vyhovuje	Vyhovuje	Vyhovuje	Vyhovuje	Vyhovuje	sterilní	≥99,9 % 0,511 MeV
59.	vyhovuje	Vyhovuje	Vyhovuje	Vyhovuje	Vyhovuje	sterilní	≥99,9 % 0,511 MeV
60.	vyhovuje	Vyhovuje	Vyhovuje	Vyhovuje	Vyhovuje	sterilní	≥99,9 % 0,511 MeV
61.	vyhovuje	Vyhovuje	Vyhovuje	Vyhovuje	Vyhovuje	sterilní	≥99,9 % 0,511 MeV
62.	vyhovuje	Vyhovuje	Vyhovuje	Vyhovuje	Vyhovuje	sterilní	≥99,9 % 0,511 MeV
63.	vyhovuje	Vyhovuje	Vyhovuje	Vyhovuje	Vyhovuje	sterilní	≥99,9 % 0,511 MeV
64.	vyhovuje	Vyhovuje	Vyhovuje	Vyhovuje	Vyhovuje	sterilní	≥99,9 % 0,511 MeV
65.	vyhovuje	Vyhovuje	Vyhovuje	Vyhovuje	Vyhovuje	sterilní	≥99,9 % 0,511 MeV
66.	vyhovuje	Vyhovuje	Vyhovuje	Vyhovuje	Vyhovuje	sterilní	≥99,9 % 0,511 MeV
67.	vyhovuje	Vyhovuje	Vyhovuje	Vyhovuje	Vyhovuje	sterilní	≥99,9 % 0,511 MeV
68.	vyhovuje	Vyhovuje	Vyhovuje	Vyhovuje	Vyhovuje	sterilní	≥99,9 % 0,511 MeV
69.	vyhovuje	Vyhovuje	Vyhovuje	Vyhovuje	Vyhovuje	sterilní	≥99,9 % 0,511 MeV
70.	vyhovuje	Vyhovuje	Vyhovuje	Vyhovuje	Vyhovuje	sterilní	≥99,9 % 0,511 MeV
71.	vyhovuje	Vyhovuje	Vyhovuje	Vyhovuje	Vyhovuje	sterilní	≥99,9 % 0,511 MeV
72.	vyhovuje	Vyhovuje	Vyhovuje	Vyhovuje	Vyhovuje	sterilní	≥99,9 % 0,511 MeV
73.	vyhovuje	Vyhovuje	Vyhovuje	Vyhovuje	Vyhovuje	sterilní	≥99,9 % 0,511 MeV
74.	vyhovuje	Vyhovuje	Vyhovuje	Vyhovuje	Vyhovuje	sterilní	≥99,9 % 0,511 MeV
75.	vyhovuje	Vyhovuje	Vyhovuje	Vyhovuje	Vyhovuje	sterilní	≥99,9 % 0,511 MeV
76.	vyhovuje	Vyhovuje	Vyhovuje	Vyhovuje	Vyhovuje	sterilní	≥99,9 % 0,511 MeV
77.	vyhovuje	Vyhovuje	Vyhovuje	Vyhovuje	Vyhovuje	sterilní	≥99,9 % 0,511 MeV
78.	vyhovuje	Vyhovuje	Vyhovuje	Vyhovuje	Vyhovuje	sterilní	≥99,9 % 0,511 MeV
79.	vyhovuje	Vyhovuje	Vyhovuje	Vyhovuje	Vyhovuje	sterilní	≥99,9 % 0,511 MeV
80.	vyhovuje	Vyhovuje	Vyhovuje	Vyhovuje	Vyhovuje	sterilní	≥99,9 % 0,511 MeV
81.	vyhovuje	Vyhovuje	Vyhovuje	Vyhovuje	Vyhovuje	sterilní	≥99,9 % 0,511 MeV
82.	vyhovuje	Vyhovuje	Vyhovuje	Vyhovuje	Vyhovuje	sterilní	≥99,9 % 0,511 MeV
83.	vyhovuje	Vyhovuje	Vyhovuje	Vyhovuje	Vyhovuje	sterilní	≥99,9 % 0,511 MeV
84.	vyhovuje	Vyhovuje	Vyhovuje	Vyhovuje	Vyhovuje	sterilní	≥99,9 % 0,511 MeV