

# SROVNÁNÍ PARAMETRŮ KITŮ PRO PŘÍPRAVU RADIOFARMAKA $[^{99m}\text{Tc}]$ technecium-MIBI REGISTRovaných V ČR

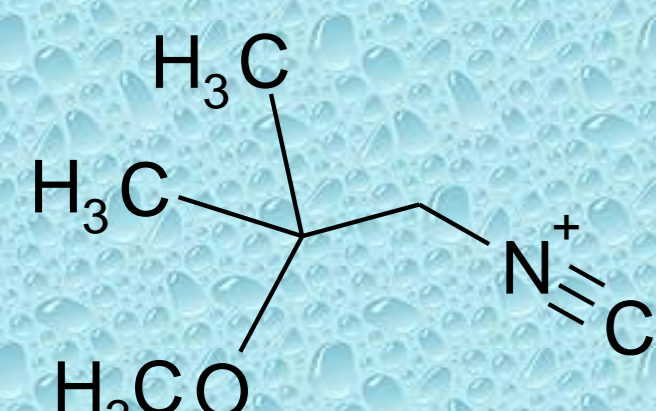
Jiří Štěpán

KNM FN Brno a LF MU, jirs@sci.muni.cz

## ÚVOD

$[^{99m}\text{Tc}]$ technecium-MIBI je izotopový (nebo radioaktivní) indikátor (angl. radiotracer) vyvinutý a schválený v osmdesátých letech dvacátého století jako radiofarmakum k zobrazování perfuze myokardu v klinické praxi. Originální (referenční) léčivý přípravek CARDIOLITE (Bristol-Meyers Squibb, nyní vlastní Lantheus Medical Imaging, Inc.) byl postupně na českém trhu doplněn dalšími generickými léčivými přípravky – CARDIO - SPECT kit (Medi-Radiopharma Ltd.), TECHNESCAN SESTAMIBI 1 mg (Covidien) a STAMICIS 1 mg (CIS bio international člen IBA group). Až na CARDIO – SPECT kit je složení přípravků prakticky totožné, všechny kity se však liší svými parametry a zaregistrovanými indikacemi, které jsou z praktického hlediska důležité při rozhodování o výběru nejvhodnějšího kitu pro přípravu radiofarmaka  $[^{99m}\text{Tc}]$ technecium-MIBI pro určitou druhovou skladbu a počet vyšetření provedených z jedné přípravy kitu.

## CHEMIE



### Sestamibi, MIBI

#### Chemicky:

methoxyisobutylisonitril

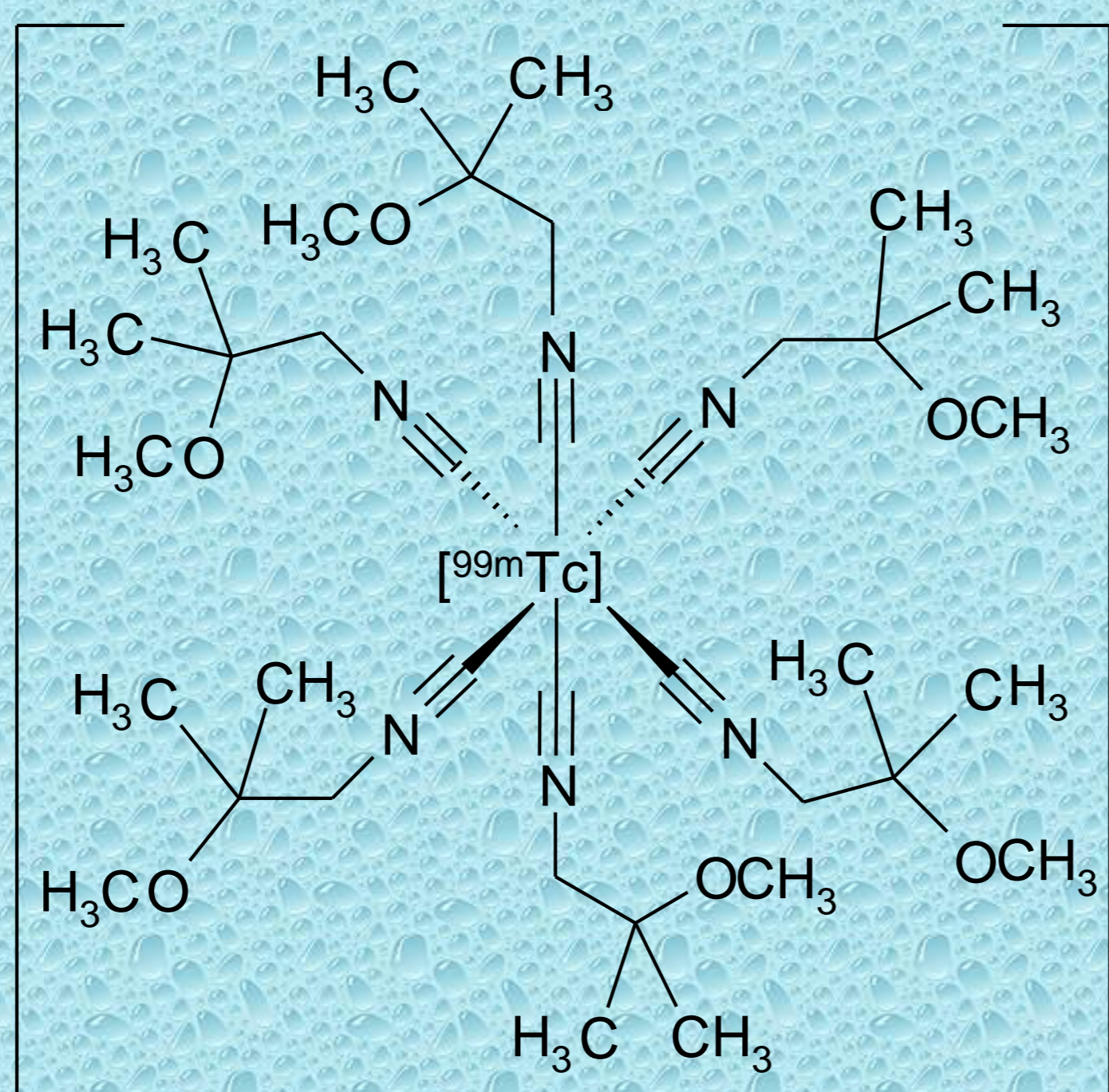
2-methoxyisobutylisonitril

**2-methoxyisobutylisokyanid**

**1-isokyano-2-methoxy-2-methylpropan**

#### Základní charakteristika:

bezbarvý, kapalný, odporně zapáchající monodentátní (jednodonorový) ligand stabilizuje kationtové komplexy v nižších oxidačních stupních (0, I, II) nestálý v kyselém prostředí – stabilní v komplexu s mědí(I), jež je součástí kitů



### $[^{99m}\text{Tc}]$ technecium-MIBI

#### Chemicky:

chlorid hexakis(2-methoxy-2-methylpropylisokyanid)[ $^{99m}\text{Tc}$ ]technecný(1+)

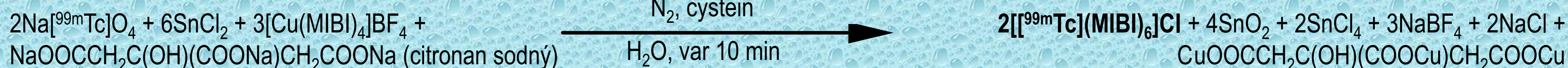
#### Základní charakteristika:

stabilní mírně deformovaný oktaedrický komplex

## Složení kitů pro přípravu $[^{99m}\text{Tc}]$ technecium-MIBI

Složka	Cardiolite, Stamicis, Technescan Sestamibi	Cardio-Spect	Funkce
$[\text{Cu}(\text{MIBI})_4]\text{BF}_4$	1,0 mg	0,5 mg	vazba $[^{99m}\text{Tc}]$
$\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$	0,075 mg	0,3 mg	redukce $\text{Na}[^{99m}\text{Tc}]\text{O}_4$
$\text{Cys} \cdot \text{HCl} \cdot \text{H}_2\text{O}$	1,0 mg	2,0 mg	odstraňování stop $\text{O}_2$
$\text{Na citr} \cdot 2\text{H}_2\text{O}$	2,6 mg	-	vazba $\text{Cu}^+$
mannitol	20 mg	-	zvětšení masы lyofilizátu
$\text{NaOH}$ nebo $\text{HCl}$	Technescan Sestamibi	-	úprava pH
$\text{Na}_4\text{P}_2\text{O}_7 \cdot 10\text{H}_2\text{O}$	-	5,2 mg	partner výměny ligandů
Gly	-	32,0 mg	vazba $\text{Cu}^+$ , pufr (pH=6,1)
$\text{NaCl}$	-	12,0 mg	úprava izotonicity
$\text{N}_2$	atmosféra	atmosféra	ochrana před oxidací
pH po rekonstituci	5,5 (5,0 – 6,0)	6,0 – 6,5	

## Reakce vzniku $[^{99m}\text{Tc}]$ technecium-MIBI



## PARAMETRY A INDIKACE KITŮ

Kit pro přípravu radiofarmaka	objem pro přípravu dle SPC <sup>1</sup>	max. aktivita GBq	možnost ředění dle SPC	velikost lahvičky	stabilita kitu při teplotě <sup>2</sup>	stabilita po označení při teplotě <sup>3</sup>	dosahovaná radiochemická čistota PC/EtAc <sup>4</sup>	zobrazovací schopnost <sup>5</sup>	doporučená metoda stanovení radiochemické čistoty <sup>6</sup>	indikace – diagnostika a zobrazení
Cardiolite	1 – 3 ml	11,1	neuvádí	5 ml	2 r / 15 – 25 °C	10 h / 15 – 25 °C	96,7 %	+++	TLC $\text{Al}_2\text{O}_3/\text{EtOH}$	srdce, rakovina prsu, hyperparathyreoidismus (tj. adenom příštítných tělísek)
Cardio-Spect kit	2 – 5 ml	15	neuvádí	9 ml	1,5 r / 2 – 25 °C	8 h / 2 – 25 °C	94,5 %	+++	extrakce do $\text{CHCl}_3$	srdce, nádory (prsu, příštítných tělísek, štítné žlázy, plic, jiných <sup>7</sup> )
Technescan Sestamibi	1 – 3 ml	11,1	ano 0,9 % NaCl	10 ml	2 r / do 25 °C	10 h / do 25 °C	96,0 %	+++	TLC $\text{Al}_2\text{O}_3/\text{EtOH}$ PC/EtAc	srdce, rakovina prsu, hyperparathyreoidismus
Stamicis	1 – 3 ml	11,1	neuvádí	15 ml	1 r / do 25 °C	10 h / 2 – 8 °C	96,2 %	+++	TLC $\text{Al}_2\text{O}_3/\text{EtOH}$	srdce, maligní nádor prsu, hyperparatyreóza

PIL – příbalový informační leták, SPC – souhrn údajů o přípravku, PC – papírová chromatografie, TLC – tenkovrstvá chromatografie, EtAc – ethyl-acetát, EtOH – ethanol (96 % V/V),  $\text{Al}_2\text{O}_3$  – oxid hlinitý,  $\text{CHCl}_3$  – chloroform, **výhoda, nevýhoda**

$^{99m}\text{Tc}$ -označené kity se dají ředit 0,9 % NaCl na objem nejméně 2x větší než je maximální objem pro přípravu uvedený v SPC (Radiopharmacy Handbook, vydala UKRG, 2002). Stamicis má možnost dodatečného naředění až na 15 ml – snadný odběr dávky pro pacienta, není přehnaně vysoká radioaktivní koncentrace. Ředění je možno provádět v souladu s SOP Úprava objemové aktivity radiofarmak nebo Úprava radioaktivní koncentrace radiofarmak.

<sup>1</sup>Pro přípravu Cardiolite, Technescan Sestamibi, Stamicis o maximální aktivitě 11,1 GBq se musí použít  $[^{99m}\text{Tc}]$ eluát o značně vysoké radioaktivní koncentraci 3700 MBq/ml. Pro přípravu Cardio-Spect o maximální aktivitě 15 GBq stačí  $[^{99m}\text{Tc}]$ eluát o radioaktivní koncentraci 3000 MBq/ml.  $[^{99m}\text{Tc}]$ eluát o vysoké radioaktivní koncentraci nemusí být vždy dostupný a navíc je práce s tak koncentrovaným roztokem obtížnější (odběr určité aktivity na základě vypočítaného objemu  $[^{99m}\text{Tc}]$ eluátu – malá změna objemu znamená velkou změnu aktivity).

<sup>2</sup>Cardiolite se nemůže uchovávat s ostatními kity v chladničce, všechny kity je ovšem možno uchovávat při pokojové teplotě.

<sup>3</sup>Stamicis se musí po označení uchovávat v chladu.

<sup>4</sup>Doporučená metoda stanovení radiochemické čistoty  $^{99m}\text{Tc}$ -sestamibi dle OPERATIONAL GUIDANCE ON HOSPITAL RADIOPHARMACY: A SAFE AND EFFECTIVE APPROACH, vydala INTERNATIONAL ATOMIC ENERGY AGENCY VIENNA, 2008. Je rychlá, jednoduchá, spolehlivá, ale musí se dle požadavku SÚKLu validovat (kromě přípravku Technescan Sestamibi, kde jeho dodavatel, firma KC SOLID, uvádí tuto metodu jako alternativní metodu stanovení radiochemické čistoty).

<sup>5</sup>U všech přípravků srovnatelná.

<sup>6</sup>Tenkovrstvá chromatografie v ethanolu na  $\text{Al}_2\text{O}_3$  je velice pomalá (až 30 minut), ale je spolehlivá! Extrakce do chloroformu je naopak rychlá, ale vyžaduje značnou přesnost při odměřování objemů – nedají se použít injekční stříkačky (pro analytickou chemii zcela nedostatečná přesnost odměřování objemu a značná teplotní závislost), musejí se použít automatické pipety (další náklady), protože při použití stříkaček není odebraný objem dostatečně přesný a především při odběru pouze alikvotního podílu z jedné fáze se chyba stanovení objemu přenáší do stanovení radiochemické čistoty. Při odběru celého objemu jedné fáze hrozí buď neodebrání celého objemu, nebo naopak nechtěné odebrání i malého množství druhé fáze, což zanáší opět chybu do stanovení radiochemické čistoty větší než při použití chromatografie.

<sup>7</sup>Cardio-Spect má registrovanou indikaci diagnostiku jiných nádorů – tzn. lze ho oficiálně použít k celotělové  $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI scintigrafii pro zobrazení mnohočetného myelomu. U ostatních přípravků není jejich použití v této indikaci v souladu s SPC, jednalo by se o „off-label use“ a bylo by možné jen pokud by v ČR nebyl registrovaný a distribuovaný přípravek s danou indikací a použití by podléhalo oznámení SÚKLu.

## ZÁVĚR

Na základě výsledků srovnání parametrů a indikací kitů pro přípravu radiofarmaka  $[^{99m}\text{Tc}]$ technecium-MIBI dostupných v ČR je možno optimalizovat výběr konkrétního kitu pro požadovanou druhovou skladbu a počet vyšetření provedených z jedné přípravy kitu.