

SROVNÁNÍ PARAMETRŮ KITŮ PRO PŘÍPRAVU ^{99m}Tc-RADIOFARMAK PRO DYNAMICKOU SCINTIGRAFII LEDVIN DOSTUPNÝCH V ČR

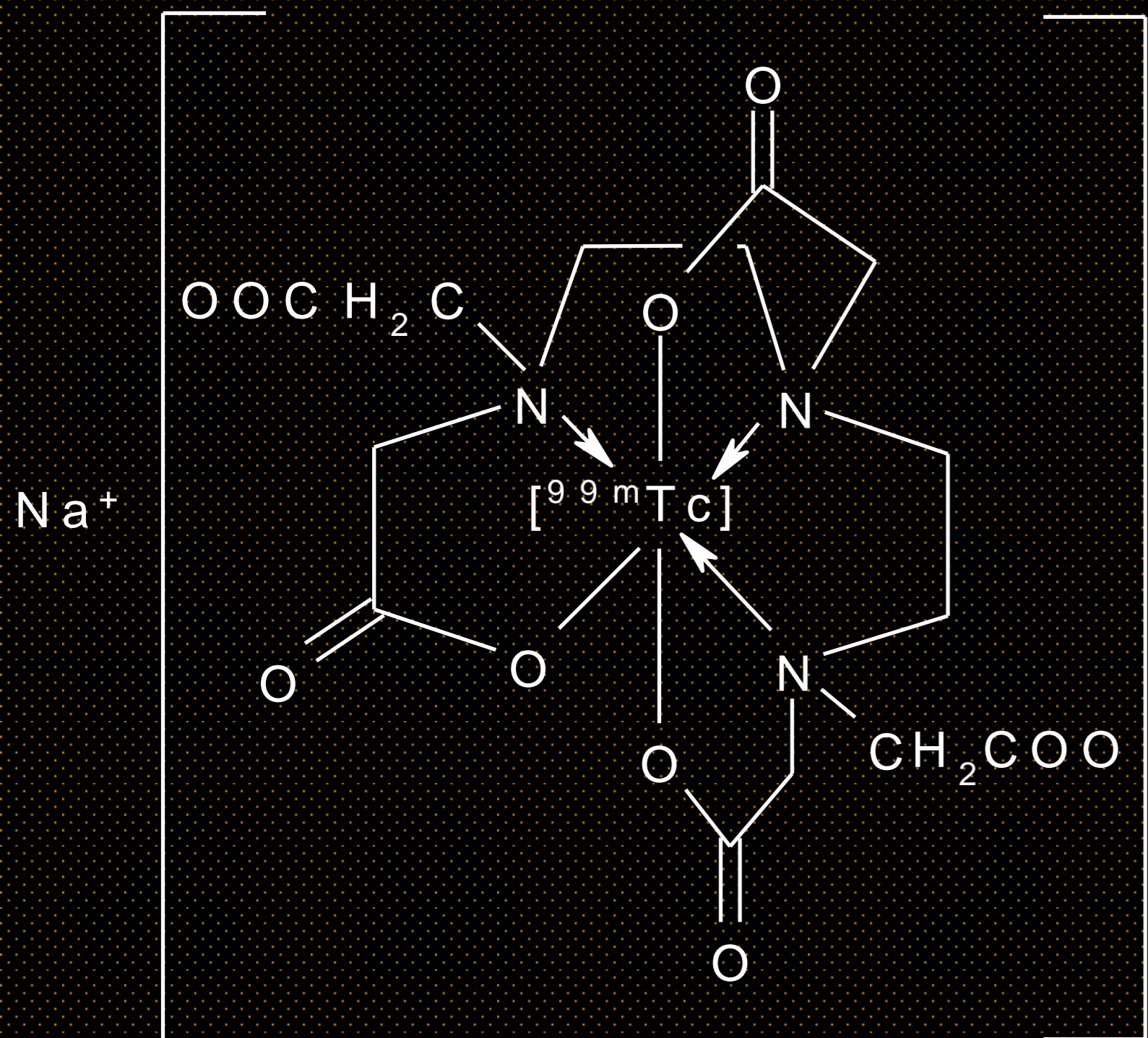
Jiří Štěpán

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

ÚVOD

Dostupné kity pro přípravu ^{99m}Tc-radiofarmak pro dynamickou scintigrafii ledvin obsahují pentetovou kyselinu (diethylenetriaminopentaocetová kyselina, DTPA) – DTPA KIT, vápenato-trisodnou sůl DTPA – TECHNESCAN DTPA nebo betiatid (S-benzoylsulfanylacetyltryglycin, BzMAG₃), ze kterého se při přípravě uvolňuje mertiatid (sulfanylacetyltryglycin, po staru merkptoacetyltryglycin, MAG₃) – MAG₃ KIT, TECHNESCAN MAG₃. Kity s DTPA se liší svým složením, co do obsahu léčivé látky a druhu a obsahu pomocných látek, což především ovlivňuje maximální použitelnou aktivitu pro značení. Kromě diagnostiky ledvin má TECHNESCAN DTPA zaregistrováno více ostatních diagnostických indikací než DTPA KIT. Doporučená metoda stanovení radiochemické čistoty je u obou kitů stejná – jedná se o lékopisnou metodu. Kity s BzMAG₃ mají téměř stejné složení, přesto výrobci udávají značně odlišné parametry, co se týká stability a maximální použitelné aktivity pro značení. Výrobci doporučené metody stanovení radiochemické čistoty jsou u těchto dvou kitů zcela odlišné, proto je vhodné pro vzájemné porovnávání používat metodu dle Českého lékopisu.

CHEMIE



Názvy IUPAC:

[^{99m}Tc]technecium(IV)-natrium-2-(bis[2-bis(2-oxido-2-oxoethyl)amino]ethyl)amino)acetát

(N,N-bis[2-bis(karboxymethyl)amino]ethyl)glycinato-N,N',N'',O,O',O'')

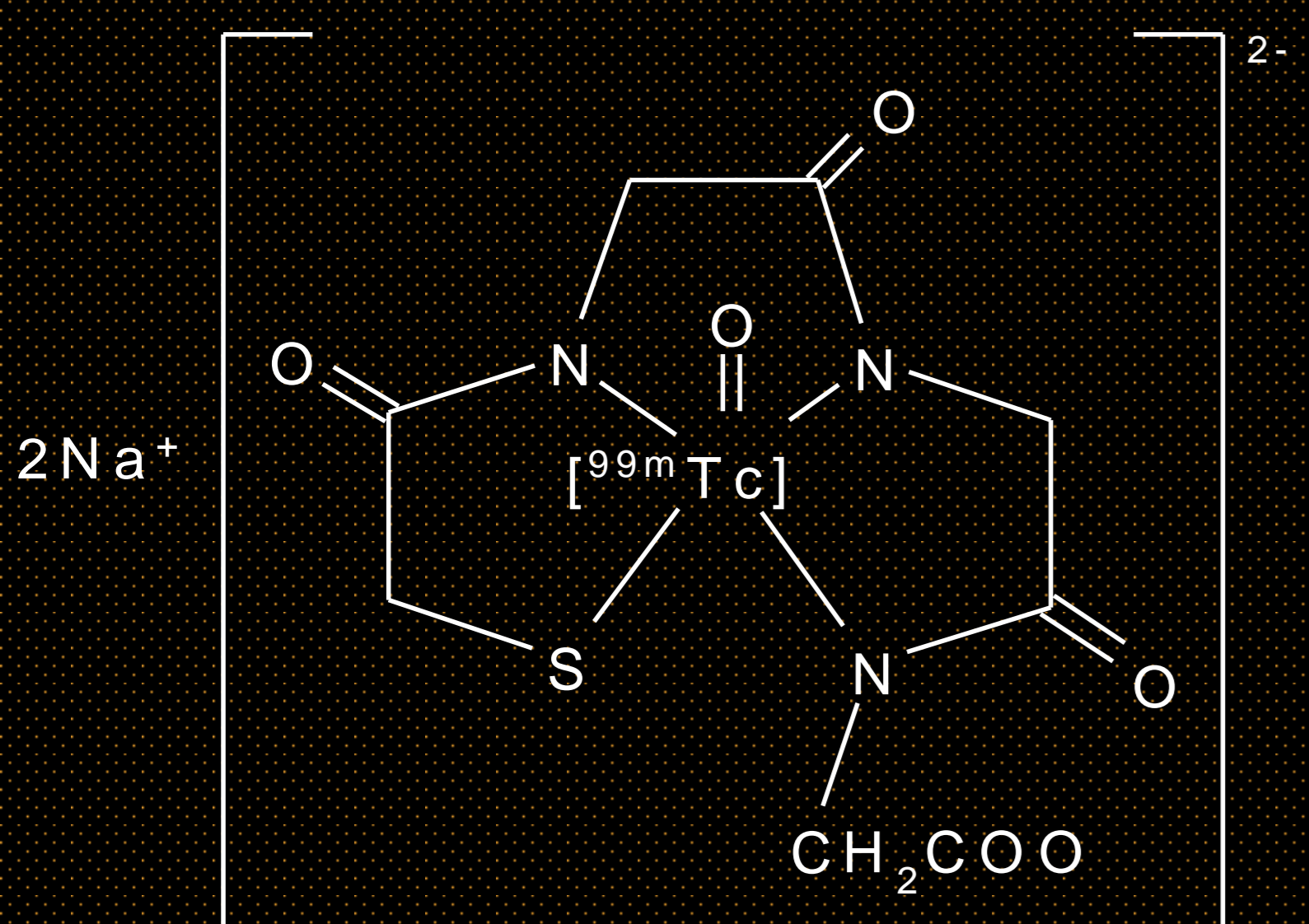
[^{99m}Tc]technecičitan(1-) sodný

Nejběžnější synonyma:

[^{99m}Tc]technecium(IV)-natrium-pentetát

pentetan [^{99m}Tc]technecičito-sodný

[^{99m}Tc]technecium-natrium-DTPA



Názvy IUPAC:

oxo[^{99m}Tc]technecium(V)-dinatrium-2-{2-[2-(2-sulfidoacetyl)azanidylacetyl]azanidylacetyl}azanidylacetát

(N-{N-[N-(sulfanylacetyl)glycyl]glycyl}glycinato-N,N',N'',S)-

oxo[^{99m}Tc]technecičnan(2-) disodný

Nejběžnější synonyma:

oxo[^{99m}Tc]technecium(V)-natrium-

mertiatid

oxo[^{99m}Tc]technecium-natrium-MAG₃

PARAMETRY A INDIKACE KITŮ

Kit pro přípravu radiofarmaka	API (po označení)	objem pro přípravu dle SPC	max. aktivita GBq / spec. pož. na eluát ¹	doba značení ²	možnost ředění dle SPC ³	velikost lahvičky	stabilita kitu při teplotě ⁴	stabilita po označení při teplotě ⁵	dosahovaná RCP a nečistota v % ⁶	zobrazovací schopnost ⁷	doporučená metoda stanovení RCP dle ČL nebo SPC ⁸	indikace – diagnostika a zobrazení (dynamická scintigrafie ledvin) ⁹
DTPA KIT	^{99m} Tc]-DTPA	5 ml	2,55 / ne	15 min	nevyklučuje	10 ml	1 r / 5 – 15 °C	5 h / 15 – 25 °C	99,5 ± 0,2 (RCP)	++	ITLC-SG/0.9% NaCl ITLC-SG/MEK (ČL)	morfologické a funkční změny renálního parenchymu a poruchy odvodných cest močových, stanovení separované glomerulární filtrace, ložiskové procesy v CNS, radionuklidová angiografie
TECHNESCAN DTPA	^{99m} Tc]-DTPA	2 - 10 ml	11,1 / ne	15 - 30 min	nevyklučuje	10 ml	1 r / do 25 °C	8 h / 2 – 8 °C	99,6 ± 0,3 (RCP)	++	ITLC-SG/0.9% NaCl ITLC-SG/MEK (ČL)	perfúze ledvin, funkce ledvin a močových cest; stanovení glomerulární filtrace; mozková angiografie a scintigrafie mozku jako alternativa při nedostupnosti CT a/nebo magnetické rezonance; ventilační scintigrafie plic; gastroezofageální reflux a vyprazdňování žaludku
MAG3 KIT	oxo[^{99m} Tc]-MAG ₃	5 ml	2 / ano	10 min	nedoporučuje	10 ml	1 r / 5 – 15 °C	5 h / 15 – 25 °C	0,8 ± 0,3 (nečistota)	+++	papír/60% obj. acetonitril (ČL)	dynamické scintigrafické vyšetření ledvin, kvantitativní stanovení tubulární extrakční rychlosti a separované vyšetření funkce jedné ledviny
TECHNESCAN MAG3	oxo[^{99m} Tc]-MAG ₃	10 ml / 4 ml	1,11 / ano / 0,925 / ano	10 min	nedoporučuje	10 ml	1 r / 2 – 8 °C	4 h / 1 h / 2 – 8 °C	1,2 ± 0,5 (nečistota)	+++	papír/60% obj. acetonitril (ČL)	nefrologické a urologické poruchy; zejména pro studie morfologie, perfúze, funkce ledvin a pro získání informací o odtoku moče

API - Active Pharmaceutical Ingredient, účinná látka, ČL – Český lékopis, RCP – radiochemická čistota, SPC – souhrn údajů o přípravku, NaCl – chlorid sodný, MEK – methylethylketon (butan-2-on), ITLC-SG – rychlá tenkovrstvá chromatografie se silikagelem na vrstvě skleněných vláken, papír (pro chromatografii) – papírová chromatografie

výhoda, nevýhoda

¹ Kity pro přípravu [^{99m}Tc]-DTPA nemají zvláštní požadavky na eluát. TECHNESCAN DTPA umožňuje značení až 11,1 GBq ve značně variabilním objemu. MAG3 KIT – doporučeno použít eluát s obj. aktivitou min. 2 GBq/ml a nemá to být 1. eluát z nového generátoru. TECHNESCAN MAG3 – doporučeno použít eluát s co nejvyšší obj. aktivitou (není dán limit), eluát má být z generátoru starého max. 1 týden eluovaného během předchozích 24 h. Výsledná obj. aktivita přípravku je značně nízká (hlavně u objemu 10 ml) pro aplikaci léčiva jako bolus (aplikovaný objem je až 2 ml).

² Kity pro přípravu oxo[^{99m}Tc]-MAG₃ se vaří, čas přípravy se prodlužuje ještě o dobu potřebnou pro zchlazení na teplotu místnosti (při samovolném chlazení až 15 min).

³ Naředění už označeného kitu, např. 0,9 % NaCl, se u přípravků MAG3 KIT a TECHNESCAN MAG3 nedoporučuje.

⁴ Výhodou TECHNESCAN DTPA je možnost uchování při teplotě místnosti (není nutné mít v chladničce).

⁵ Označené kity TECHNESCAN mají předepsáno z praktického hlediska nevhodné uchování v chladničce. Označený TECHNESCAN MAG3 má u objemu 4 ml velmi nízkou deklarovanou stabilitu.

⁶ Dosahované RCP (u [^{99m}Tc]-DTPA) a radiochemická nečistota (u oxo[^{99m}Tc]-MAG₃) jsou u odpovídajících kitů srovnatelné.

⁷ Lepší zobrazovací schopnost oxo[^{99m}Tc]-MAG₃ oproti [^{99m}Tc]-DTPA vyplývá z vyšší extrakční frakce oxo[^{99m}Tc]-MAG₃ (40 – 50 %) oproti [^{99m}Tc]-DTPA (pouhých 20 %).

⁸ U kitů pro přípravu [^{99m}Tc]-DTPA je výrobci předepsána lékopisná metoda stanovení RCP (limit je min. 95 %). SPC MAG3 KIT doporučuje papírovou chromatografii v 70% obj. acetonitrilu, SPC TECHNESCAN MAG3 doporučuje na většině pracovišť nedostupnou kapalinovou chromatografii (HPLC) nebo oproti papírové chromatografii sice rychlou, ale značně nákladnou metodu extrakce na tuhou fázi (SPE). Pro možnost srovnání byla u obou kitů pro přípravu oxo[^{99m}Tc]-MAG₃ použita lékopisná metoda papírové chromatografie stanovení nečistoty (limit je max. 2 %). Je to nejjednodušší metoda hodnocení kvality připraveného radiofarmaka, její nevýhodou je dlouhá doba vyvíjení (přibližně 15 min při použití 7cm dráhy).

⁹ Zaregistrované indikace kitů pro přípravu [^{99m}Tc]-DTPA a oxo[^{99m}Tc]-MAG₃ se liší z důvodu rozdílného způsobu vylučování – [^{99m}Tc]-DTPA (především glomerulární filtrací), oxo[^{99m}Tc]-MAG₃ (především tubulární sekrecí). Kit TECHNESCAN DTPA má navíc zaregistrovány i nerenální indikace jako ventilační scintigrafie plic a vyšetření gastroezofageálního refluxu a vyprazdňování žaludku. Použití [^{99m}Tc]-DTPA v diagnostice CNS je obsolentní.

ZÁVĚR

Výhody kitů pro přípravu [^{99m}Tc]-DTPA jsou jak rychlá příprava, tak kontrola. Kit TECHNESCAN DTPA může být označen nejvyšší aktivitou ze všech srovnávaných kitů. Nevýhodami kitů pro přípravu oxo[^{99m}Tc]-MAG₃ jsou složitá příprava a dlouhá kontrola u TECHNESCAN MAG3 navíc nízká deklarovaná stabilita a velmi nízká objemová aktivita znesnadňující aplikaci léčiva formou bolusu. Výhodou oxo[^{99m}Tc]-MAG₃ oproti [^{99m}Tc]-DTPA je lepší zobrazení ledvin, proto je přednostně používán. Nejjednodušší, nejlevnější a spolehlivá metoda stanovení RCP oxo[^{99m}Tc]-MAG₃ je dle Českého lékopisu (stanovuje se radionuklidová nečistota). Proto je vhodné ji používat u obou kitů pro přípravu oxo[^{99m}Tc]-MAG₃ (MAG3 KIT i TECHNESCAN MAG3).