

^{99m}Tc -EC20 - příprava, kontrola, použití

Jiří Štěpán

KNM FN Brno a LF MU

36. Pracovní dny radiofarmaceutické sekce, 11. - 13. 6. 2014 - Strážnice

Úvod

- ^{99m}Tc -EC20 (^{99m}Tc -etarfolatid) je výzkumná zobrazovací látka (radiofarmakum) zaměřená na folátové receptory vyvinutá biofarmaceutickou společností Endocyte
- Folátové receptory (FR- α , FR- β) zajišťují transport folátů a antifolátů do buňky receptorem mediovanou endocytózou
- FR- α je zvýšeně exprimován u karcinomů, FR- β u hematologických malignit

Úvod

- ^{99m}Tc -EC20 se používá ke scintigrafickému vyšetření pomocí zobrazovací metody SPECT v rámci klinického hodnocení fáze 3 pro porovnání kombinace léčiva EC145 (vintafolid – hydrazinový konjugát desacetylvinblastinu s listovou kyselinou) s pegylovaným liposomálním doxorubicinem (PLD) versus PLD u pacientek s karcinomem ováří rezistentním vůči platině
- Vintafolid je navržen tak, aby dopravil toxický vinblastin selektivně do buněk exprimujících folátový receptor za využití folátového směrování

Kit pro přípravu radiofarmaka ^{99m}Tc -EC20

Složení kitu EC20 for injection

- EC20 0,1 mg
- α -D-glukoheptonan sodný dihydrát 80 mg
- chlorid cínatý dihydrát 0,08 mg

Vzhled

- světle žlutý pevný lyofilizát

Uchovávání

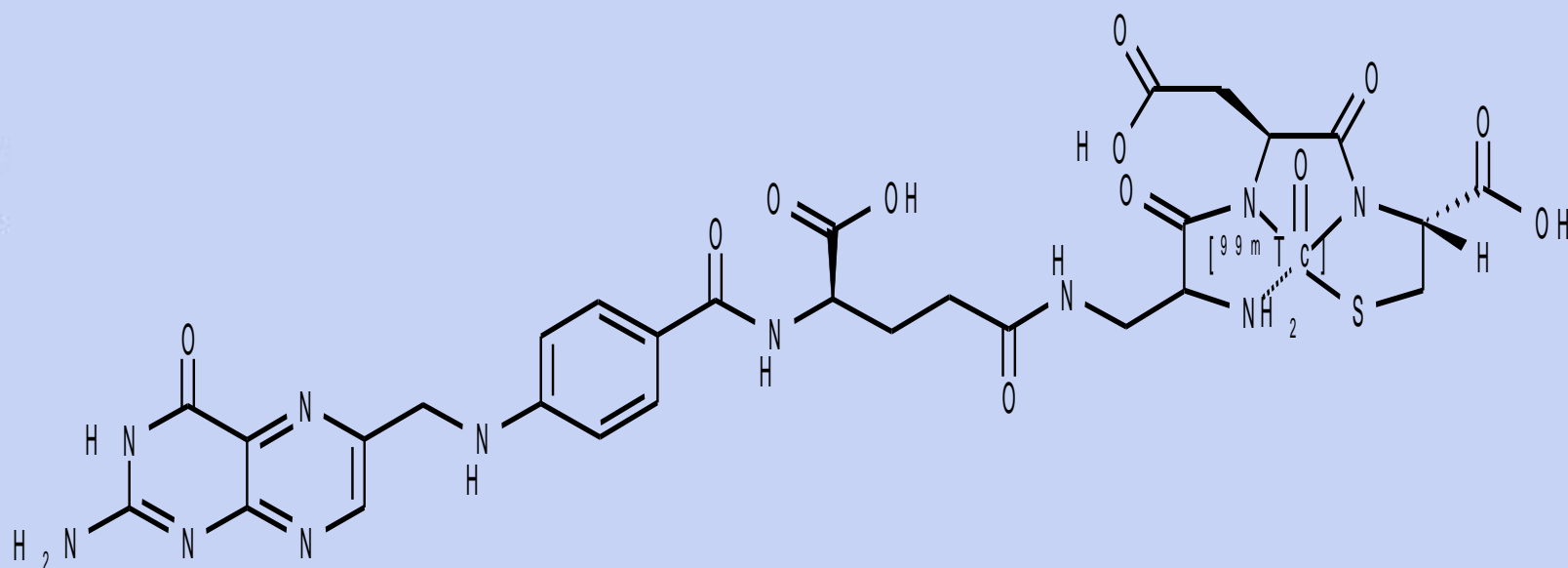
- v chladničce při 2 - 8 °C
- po označení při teplotě místnosti 15 - 25 °C

Kit pro přípravu radiofarmaka ^{99m}Tc -EC20

Doba použitelnosti

- 2 roky
- po označení 6 hodin

Chemie ^{99m}Tc -EC20



- oxo[^{99m}Tc]technecium-EC20
- oxo[^{99m}Tc]technecium-etarfolatid
- ^{99m}Tc se váže na EC20 chelátovou vazbou přes jeho 2-amino-β-alanyl-L-α-aspartyl-L-cysteinový řetězec (aminodiamidomonothiolátový derivát)

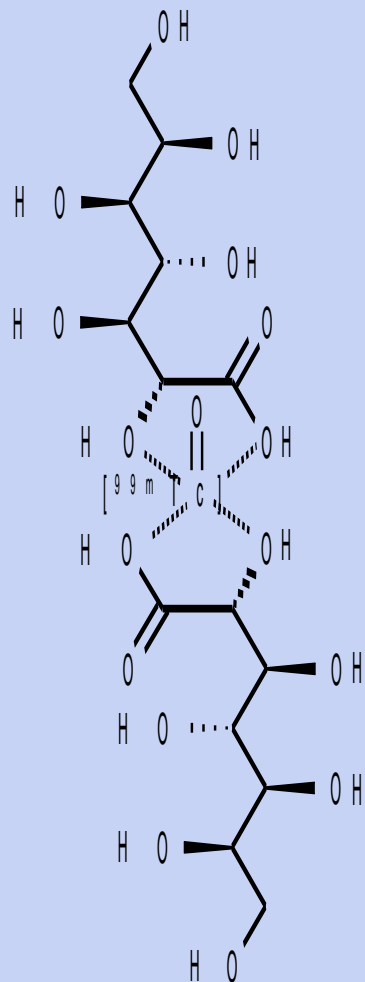
Chemie ^{99m}Tc -EC20

- Vznik chelátu oxo[^{99m}Tc]-EC20 vyžaduje
 1. redukci $^{99m}\text{Tc(VII)}$ ve formě $[\text{}^{99m}\text{Tc}]\text{O}_4^-$ ionty Sn^{2+} na $^{99m}\text{Tc(V)}$ ve formě $[[\text{}^{99m}\text{Tc}]\text{O}]^{3+}$
 2. vytvoření komplexu $[[\text{}^{99m}\text{Tc}]\text{O}]^{3+}$ s přítomným α -D-glukoheptonátem
 3. transchelataci oxo[^{99m}Tc]technecium-glukoheptonátu na oxo[^{99m}Tc]technecium-EC20, ke které je potřebný 10minutový var

Chemie ^{99m}Tc -EC20

- Reakce vzniku oxo[^{99m}Tc]technecia(V) v roztoku
- $\text{Na}[^{99m}\text{Tc}]\text{O}_4 + \text{SnCl}_2 + \text{H}_2\text{O} \longrightarrow \text{[[}^{99m}\text{Tc}\text{]O]}^{3+} + \text{SnO}_2 + 2\text{OH}^- + 2\text{Cl}^- + \text{Na}^+$
- Záměna pomocného ligandu glukohexonanu za EC20 (GH = glukohexonan)
- $\text{[[}^{99m}\text{Tc}\text{]O}(\text{GH})_2]^{3+} + \text{EC20} \xrightarrow{100^\circ\text{C}/10\text{min}} \text{[[}^{99m}\text{Tc}\text{]O]EC20} + 2\text{GH} + 3\text{H}^+$

Chemie ^{99m}Tc -EC20

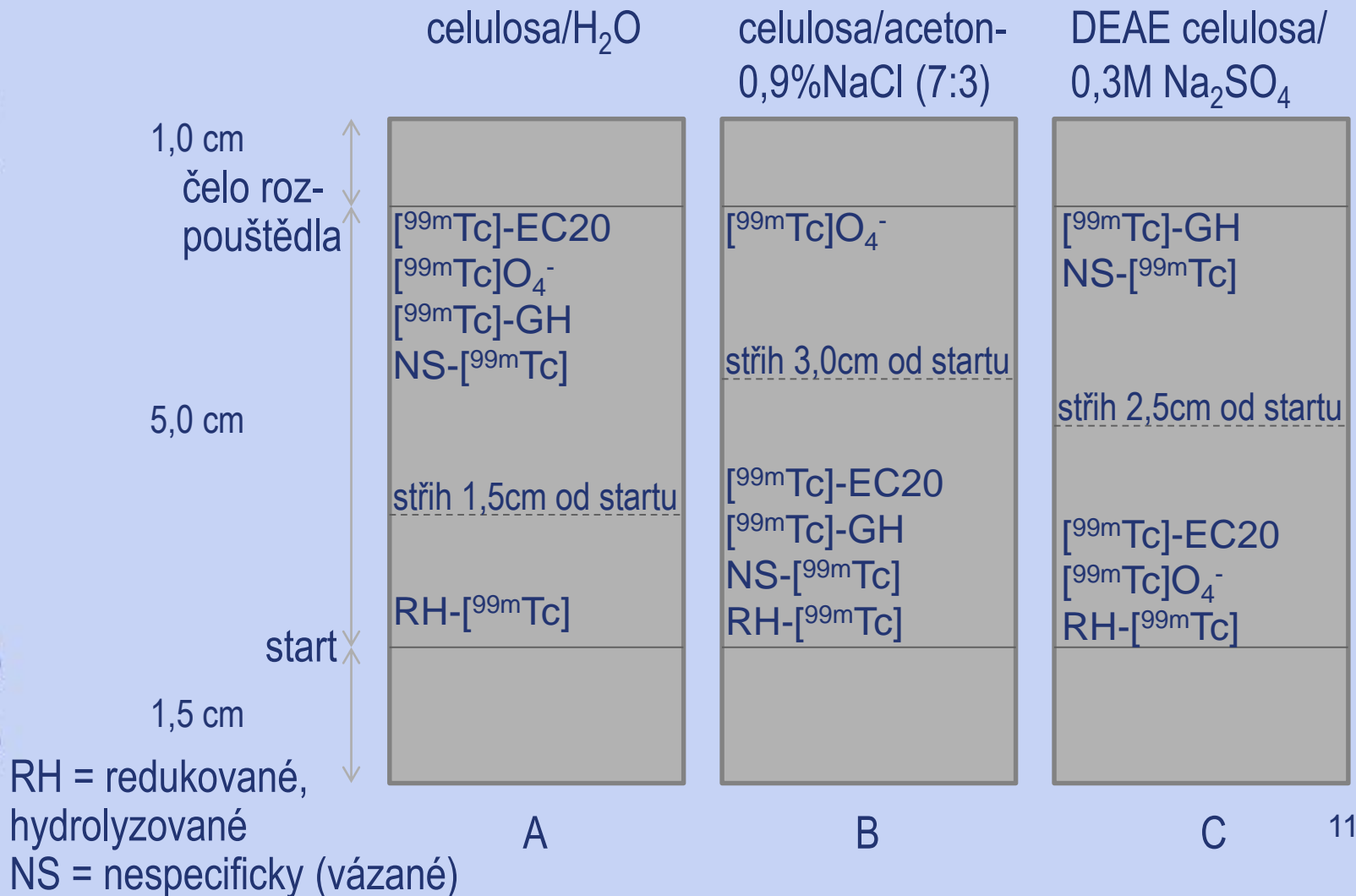


- oxo[^{99m}Tc]technecium-glukoheptonát

Příprava ^{99m}Tc -EC20

1. do lahvičky kitu pro přípravu ^{99m}Tc -EC20 přidej 1 – 2 ml roztoku $[\text{}^{99m}\text{Tc}]\text{O}_4^-$ o maximální aktivitě 1850 MBq (roztok technecistanu-99m je možno ředit sterilním fyziologickým roztokem NaCl)
2. zahřívej lahvičku 10 min při 100 °C
3. nechej lahvičku zchladnout 10 min v olověném kontejneru

Kontrola ^{99m}Tc -EC20 (radiochromatografie)



Kontrola ^{99m}Tc -EC20 (radiochromatografie)

Výpočet radiochemické čistoty

- $A = (\text{aktivita spodní části} / \text{aktivita chromatogramu}) \cdot 100$
- $B = (\text{aktivita horní části} / \text{aktivita chromatogramu}) \cdot 100$
- $C = (\text{aktivita horní části} / \text{aktivita chromatogramu}) \cdot 100$

$$\text{RADIOCHEMICKÁ ČISTOTA} = [100 - (A + B + C)] \%$$

- požadovaná hodnota je minimálně 90 %

Kontrola ^{99m}Tc -EC20 (extrakce v pevné fázi)

Materiál

- Waters Sep-Pak C18 cartridge
- ethanol > 98%
- octan amonný
- deionizovaná voda
- 10ml injekční stříkačky
- 1ml sterilní injekční stříkačka a sterilní jehla
- 3 lahvičky nebo zkumavky na jedno použití (15ml a více)
- počítač impulzů

Kontrola ^{99m}Tc -EC20 (extrakce v pevné fázi)

Roztoky

- 1% vodný roztok octanu amonného
- roztok ethanol - 1% octan amonný (1:1)
- doba použitelnosti roztoků při teplotě místnosti je 1 měsíc

Kontrola ^{99m}Tc -EC20 (extrakce v pevné fázi)

Postup stanovení

- propláchni Sep-Pak kartridž 10 ml ethanolu, eluát vylij
- propláchni Sep-Pak kartridž 10 ml 1% octanu amonného, eluát vylij
- vysuš kartridž profouknutím 5 ml vzduchu, eluát vylij
- označ 3 15ml zkumavky na jedno použití písmeny A, B, C
- pomocí 1ml inj. stříkačky s jehlou nanes na kartridž malou kapku vzorku ^{99m}Tc -EC20 (tj. 5 - 20 μl), pozn. počínaje tímto krokem jsou kartridž a eluáty radioaktivní, pro omezení expozice ionizujícímu záření by se mělo použít vhodné olověné stínění

Kontrola ^{99m}Tc -EC20 (extrakce v pevné fázi)

Postup stanovení pokračování

- propláchni Sep-Pak kartridž pomalu 10 ml 1% octanu amonného, odeber eluát do zkumavky A
- propláchni Sep-Pak kartridž pomalu 10 ml roztoku ethanol - 1% octan amonný (1:1), odeber eluát do zkumavky B
- profoukni Sep-Pak kartridž 5 ml vzduchu, odeber eluát do zkumavky B
- umísti kartridž do zkumavky C
- změř aktivity zkumavek A, B, C

Kontrola ^{99m}Tc -EC20 (extrakce v pevné fázi)

Výpočet radiochemické čistoty

- radiochemická čistota = $(\text{aktivita B}) \cdot 100 / \text{aktivita (A + B + C)}$
- % hydrofilních nečistot = $(\text{aktivita A}) \cdot 100 / \text{aktivita (A + B + C)}$
- % RH- ^{99m}Tc = $(\text{aktivita C}) \cdot 100 / \text{aktivita (A + B + C)}$

- požadovaná hodnota radiochemické čistoty je minimálně 90 %

Použití ^{99m}Tc -EC20

- ^{99m}Tc -EC20 se stejně jako léčivá látka EC145 váže na folátové receptory, proto umožní identifikaci pacientů, u nichž je větší pravděpodobnost, že léčba látkou EC145 bude účinná

Před podáním ^{99m}Tc -EC20

- 1 týden před aplikací vysadit podávání přípravků obsahujících listovou kyselinu
- 1 - 3 min před aplikací ^{99m}Tc -EC20 podat flexilou 0,5 mg listové kyseliny i.v. a propláchnout 10 ml fyziologického roztoku NaCl

Použití $^{99m}\text{Tc-EC20}$

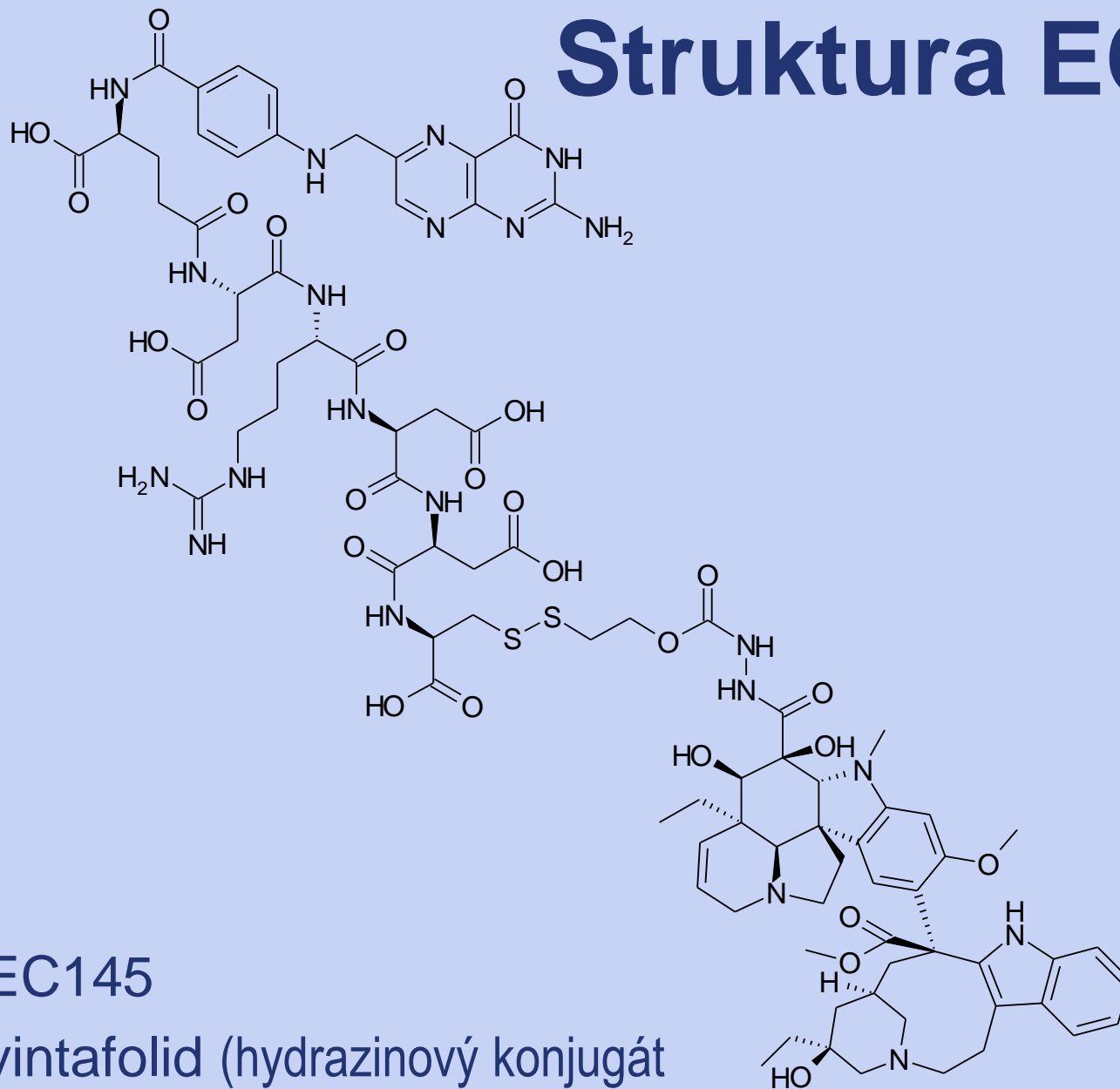
Podání $^{99m}\text{Tc-EC20}$

- stejnou flexilou jako listovou kyselinu podat 740 - 925 MBq $^{99m}\text{Tc-EC20}$ a propláchnout opět 10 ml fyziologického roztoku NaCl

Po podání $^{99m}\text{Tc-EC20}$

- 1 - 2 h po podání $^{99m}\text{Tc-EC20}$ provést jednofotonovou emisní počítačovou tomografii (SPECT)
- monitorovat nežádoucí příhody po podání $^{99m}\text{Tc-EC20}$ a ještě nejméně následující 4 dny

Struktura EC145



- EC145
- vintafolid (hydrazinový konjugát desacetylvinblastinu s listovou kyselinou)



Děkuji za pozornost