

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

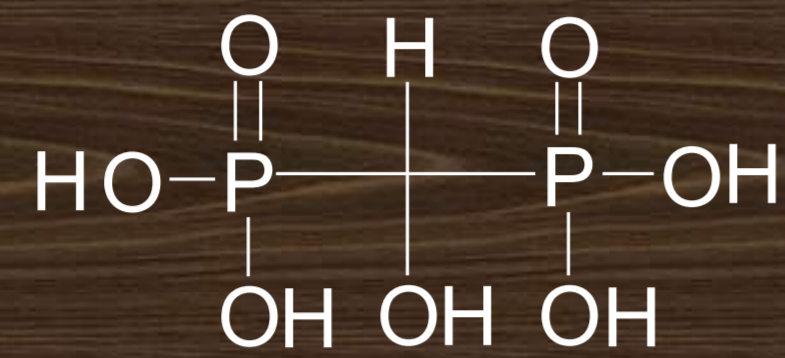
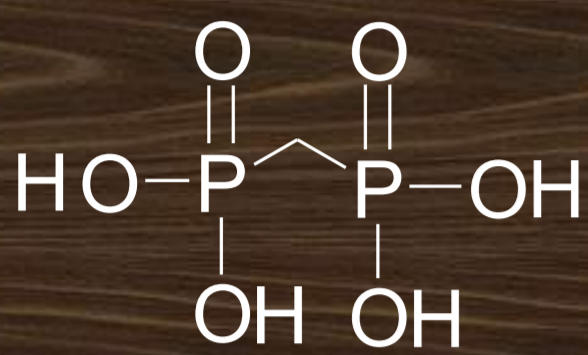
Jiří Štěpán

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

ÚVOD

Difosfonáty značené techneciem-99m jsou od poloviny sedmdesátých let 20. století radiofarmaka volby pro zobrazení skeletu. K difosfonátům patří 1,2-dikarboxypropandifosfonová kyselina (DPD), 1-hydroxyethylidendifosfonová kyselina (etidronová kyselina, HEDP), methyldifosfonová kyselina (medronová kyselina, MDP), (hydroxymethylen)difosfonová kyselina (oxidronová kyselina, HMDP, HDP). Posledně dva jmenované difosfonáty jsou na trhu v ČR, MDP je obsažena v léčivých přípravcích 6-MDP kit, 8-MDP kit (ÚJV Rež a.s.), disodná sůl MDP v Amerscan Medronate II Agent (GE Healthcare Limited) a disodná sůl HDP v TechnScan HDP (Covidien). Kity s MDP se liší svým složením, co do obsahu léčivé látky a druhu a obsahu pomocných látek, nicméně diagnostické indikace jsou u všech kitů (včetně kitu s HDP) obdobné. Kity se však liší svými parametry, které jsou z praktického hlediska důležité při rozhodování o výběru nejvhodnějšího kitu, zejména podle počtu vyšetření provedených z jedné přípravy kitu. Důležitý je také výběr nejvhodnější metody stanovení radiochemické čistoty s důrazem na její rychlost, přesnost a spolehlivost.

CHEMIE



MDP

Název IUPAC:

fosfonomethylfosfonová kyselina

Nejběžnější synonyma:

methyldifosfonová kyselina

medronová kyselina = H₄mdp

Vzhled:

bezbarvá krystalická látka

HDP, HMDP

Název IUPAC:

[hydroxy(fosfono)methyl]fosfonová kyselina

Nejběžnější synonyma:

(hydroxymethylen)difosfonová kyselina

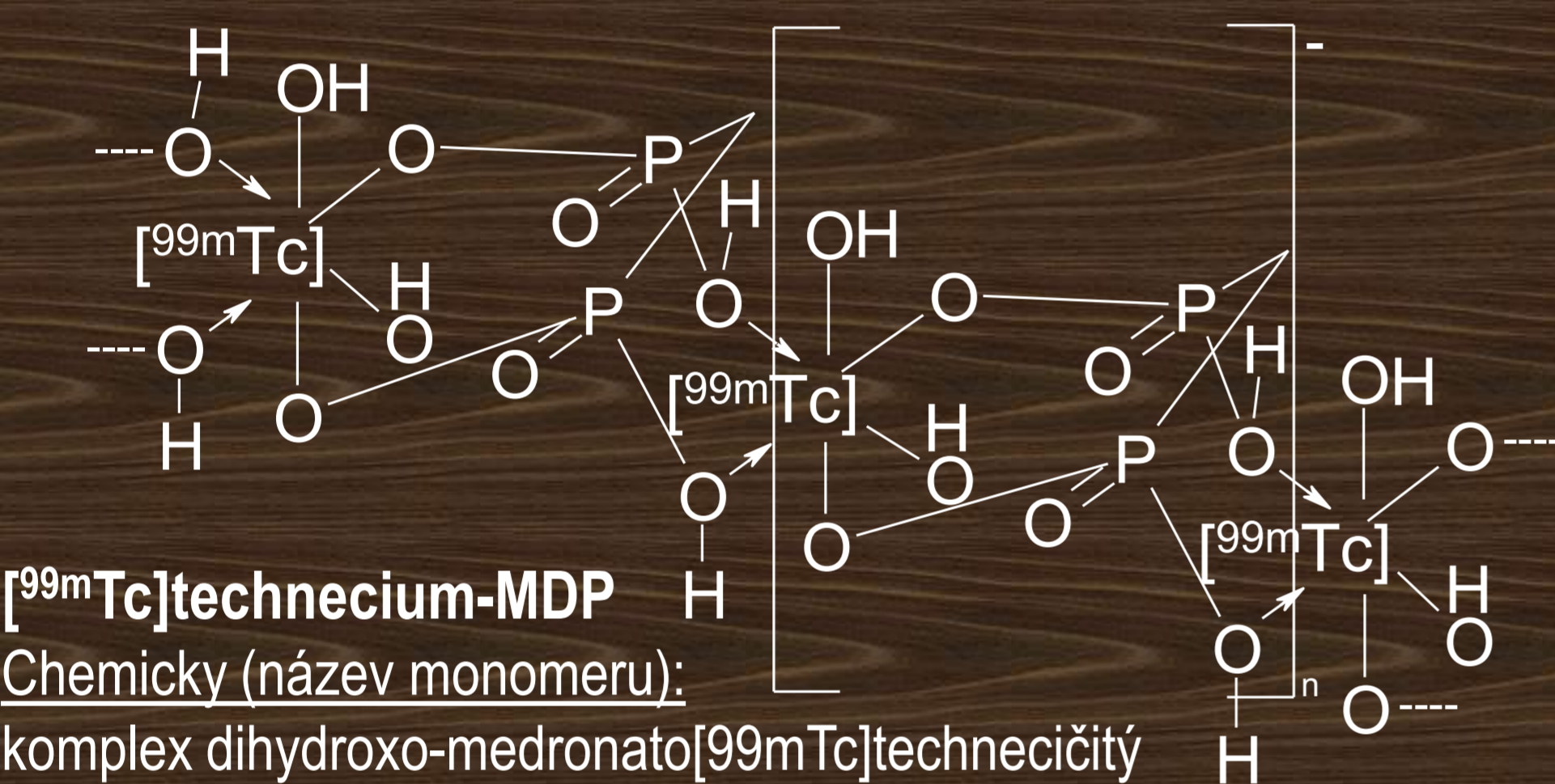
oxidronová kyselina

Vzhled (disodná sůl):

bezbarvá krystalická látka

Složení kitů pro přípravu ^{99m}Tc]technecium-MDP a ^{99m}Tc]technecium-HDP

Složka	6-MDP/8-MDP	Amerscan Medronate II Agent	TechnScan HDP	Funkce
MDP	6,0/8,0 mg	-	-	vazba ^{99m} Tc
Na ₂ MDP	-	6,25 mg~5 mg MDP	-	vazba ^{99m} Tc
Na ₂ HDP	-	-	3,0 mg	vazba ^{99m} Tc
SnCl ₂	-	-	0,24 mg	redukce Na ^{99m} TcO ₄
SnCl ₂ · 2H ₂ O	0,45/0,6 mg	-	-	redukce Na ^{99m} TcO ₄
SnF ₂	-	0,34 mg	-	redukce Na ^{99m} TcO ₄
Na-4-aminobenzoát	-	2,0 mg	-	stabilizátor komplexů ^{99m} Tc
gentisová kys.	1,0/1,0 mg	-	0,84 mg	stabilizátor redukčního činidla
NaOH	q.s.	-	-	úprava pH
NaCl	-	-	10,0 mg	úprava izotonicity
Ar	atmosféra	-	-	stabilizace Sn ²⁺ , zajištění trvanlivosti kitu
N ₂	-	atmosféra	atmosféra	stabilizace Sn ²⁺ , zajištění trvanlivosti kitu
pH po rekonstituci	5,0 – 7,0	5,5 – 7,5	4,0 – 5,0	



^{99m}Tc]technecium-MDP

Chemicky (název monomeru):

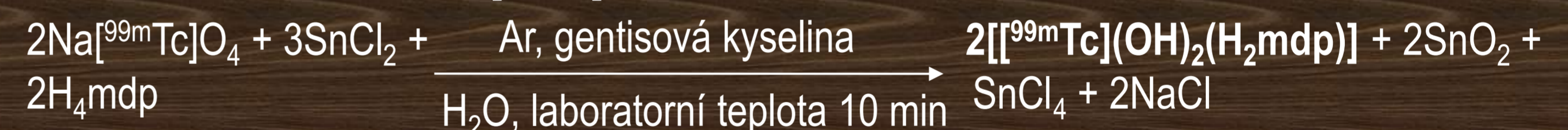
komplex dihydroxo-medronato^{99m}Tc]techneciitý

Základní charakteristika:

v pevném stavu nekonečné polymerní řetězce, v roztoku směs oligomerů, Tc-centrum přemostňuje

2 ligandy MDP, váže 2 OH⁻ a má přibližně oktaedrickou symetrii, celkový náboj je (1-)

Reakce vzniku monomeru ^{99m}Tc]technecium-MDP



PARAMETRY A INDIKACE KITŮ

Kit pro přípravu radiofarmaka	API	objem pro přípravu dle SPC ¹	max. aktivita GBq ²	možnost ředění dle SPC	velikost lahvičky	stabilita kitu při teplotě ³	stabilita po označení při teplotě ⁴	dosahovaná RCP a volný technecistan ⁵	zobrazovací schopnost ⁶	doporučená metoda stanovení RCP dle ČL ⁷	indikace – diagnostika a zobrazení ⁸
Technescan HDP	^{99m} Tc]-HDP	3 – 6 ml < 2 ml	7,4	ano 0,9 % NaCl	10 ml	2 r / 15 – 25 °C	8 h / 2 – 8 °C	96,0 % 0,7 %	+++	ITLC-SG/NaAc ITLC-SG/MEK	kostní scintigrafie, oblasti se změnami osteogeneze
6-MDP KIT	^{99m} Tc]-MDP	5 ml	18	nevylučuje	10 ml	1 r / 5 – 15 °C	6 h / 15 – 25 °C	98,4 % 0,4 %	+++	ITLC-SG/NaAc ITLC-SG/MEK	ložiskové procesy v kostní tkáni, regionální změny obrazu kostního minerálu při nádorových onemocněních, metabolické nebo degenerativní procesy v kostním systému
8-MDP KIT	^{99m} Tc]-MDP	5 ml	18	nevylučuje	10 ml	1 r / 5 – 15 °C	6 h / 15 – 25 °C	97,8 % 0,9 %	+++	ITLC-SG/NaAc ITLC-SG/MEK	ložiskové procesy v kostní tkáni, regionální změny obrazu kostního minerálu při nádorových onemocněních, metabolické nebo degenerativní procesy v kostním systému
AMERSCAN MEDRONATE II AGENT	^{99m} Tc]-MDP	2 – 8 ml	18,5	nevylučuje	10 ml	1,5 r / do 25 °C	8 h / do 25 °C	98,4 % 0,9 %	+++	ITLC-SG/NaAc ITLC-SG/MEK	kostní scintigrafie, oblasti změněné osteogeneze

API - Active Pharmaceutical Ingredient, účinná látka, ČL – Český lékopis, PIL – příbalový informační leták, RCP – radiochemická čistota, SPC – souhrn údajů o přípravku, NaCl – chlorid sodný, NaAc – octan sodný (1 M), MEK – methylethylketon (butan-2-on), ITLC-SG – listy pro tenkovrstvou chromatografii se silikagelem na vrstvě skleněných vláken

výhoda, nevýhoda

^{99m}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). Žádný z kitů nevylučuje dodatečné naředění, doporučení ředění 0,9 % NaCl je uvedeno pouze u TechnScan HDP, viz odstavce inkompatibilit v jednotlivých SPC.

¹ Pro přípravu 6-MDP, 8-MDP o maximální aktivitě 18 GBq se musí použít ^{99m}Tc]jeluát o značně vysoké radioaktivní koncentraci 3600 MBq/ml. Pro přípravu AMERSCAN MEDRONATE o obdobné maximální aktivitě 18,5 GBq stačí ^{99m}Tc]jeluát o radioaktivní koncentraci 2312,5 MBq/ml. ^{99m}Tc]jeluát o vysoké radioaktivní koncentraci nemusí být vždy dostupný a navíc se s tak koncentrovaným roztokem už obtížněji pracuje (odběr určité aktivity na základě vypočítaného objemu ^{99m}Tc]jeluátu). U Technescan HDP je určitou výhodou možnost přípravy dávky pro jednoho pacienta v malém objemu.

² Předepsaná aktivita u Technescan HDP je příliš malá. Není důvod existence 2 kitů jednoho výrobce (6-MDP a 8-MDP) se stejnou max. aktivitou. Příprava a použití jsou naprosto totožné.

³ Technescan HDP a AMERSCAN MEDRONATE se nemusejí uchovávat v chladničce. 6-MDP a 8-MDP se musejí uchovávat v chladničce, ale ne v intervalu 2 – 8 °C jako většina kitů, nýbrž při teplotě 5 – 15 °C.

⁴ Technescan HDP se musí po označení uchovávat v chladu.

⁵ Pro srovnání výsledků radiochemické čistoty (průměrné hodnoty ze 7 příprav) byla u všech přípravků s ^{99m}Tc]-MDP použita lékopisná metoda, viz předposlední sloupec tabulky. U ^{99m}Tc]-HDP opakovaně docházelo ke špatnému rozdělení v NaAc proto byla použita alternativní metoda stanovení radiochemické čistoty uváděná KC SOLIDem – papír/0,9 % NaCl, papír/acetón. (Pro lepší rozdělení se musel v 0,9 % NaCl použít Whatman 1 Chr, v acetónu stačil Whatman 3MM Chr.) Nevýhodou papírové chromatografie oproti ITLC-SG je značně delší doba vyvíjení chromatogramu.

⁶ U všech přípravků srovnatelná.

⁷ Lékopisná metoda stanovení radiochemické čistoty ^{99m}Tc]-MDP je z hlediska rychlosti provedení výhodnější než metoda doporučená výrobcem 6-MDP a 8-MDP: ITLC-SG/0,9 % NaCl, Whatman 1 Chr/acetón:voda=9:1, obj. Papírová chromatografie na Whatmanu 1 Chr je dost pomalá. V praxi jsou z provozních důvodů upřednostňovány co nejjednodušší a nejrychlejší metody stanovení radiochemické čistoty.

⁸ Indikace všech přípravků jsou stejné, u 6-MDP a 8-MDP podrobněji rozepsané.

ZÁVĚR

Na základě výsledků srovnání parametrů kitů pro přípravu ^{99m}Tc-radiofarmak pro kostní scintigrafii dostupných v ČR je možno optimalizovat výběr konkrétního kitu pro požadovaný počet vyšetření provedených z jedné přípravy kitu a výběr nejvhodnější metody stanovení RCP a TcO₄ u ^{99m}Tc-oxidronátu a ^{99m}Tc-medronátu.