

SROVNÁNÍ PARAMETRŮ KITŮ PRO PŘÍPRAVU ^{99m}Tc-RADIOFARMAK PRO DIAGNOSTIKU PERFUZE MOZKU A POSUZOVÁNÍ REGIONÁLNÍHO PROKRVENÍ MOZKU DOSTUPNÝCH V ČR

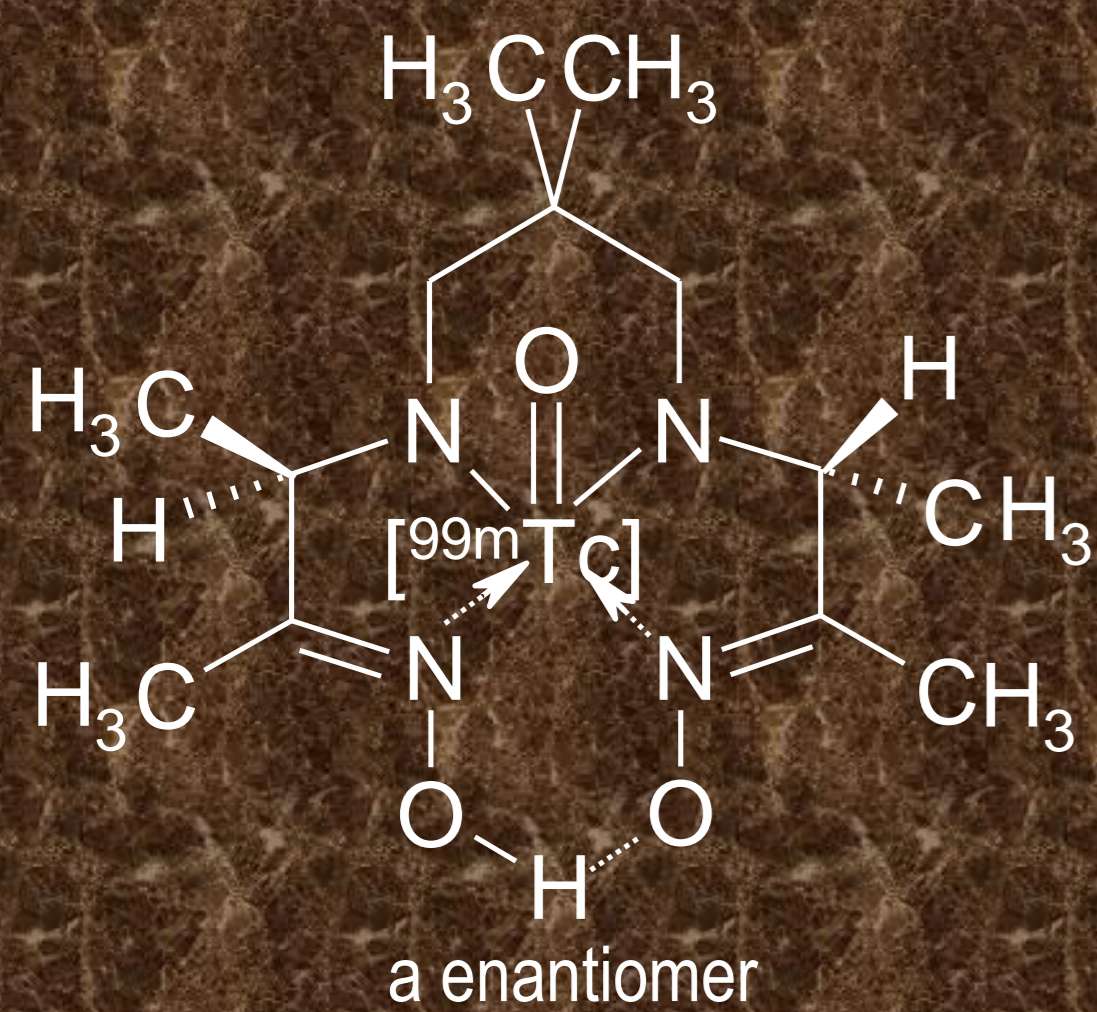
Jiří Štěpán

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

ÚVOD

Dostupné kity pro přípravu ^{99m}Tc-radiofarmak k diagnostice perfuze mozku a posuzování regionálního prokrvení mozku obsahují exametazim (HMPAO) - BRAIN-SPECT KIT, NEUROSCAN, STABILISED CERETEC nebo dihydrochlorid bicasátu (ECD · 2HCl) – NEUROLITE. Kity s HMPAO se liší svým složením, co do obsahu léčivé látky a druhu a obsahu pomocných látek, nicméně diagnostické indikace jsou u všech kitů (stejně jako u kitů s ECD · 2HCl) 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, urgency vyšetření (rychlosti přípravy) a požadavku na delší stabilitu radiofarmaka u vyšetřování epileptických pacientů, kdy je nutno čekat na epileptický záchvat. Důležitý je také výběr nejvhodnější metody stanovení radiochemické čistoty s důrazem na její rychlost, spolehlivost a bezpečnost a ochranu zdraví při práci, kdy je třeba vyloučit používání zdraví škodlivých chemikálií, při jejichž chronické expozici dochází k poškození zdraví pracovníků.

CHEMIE

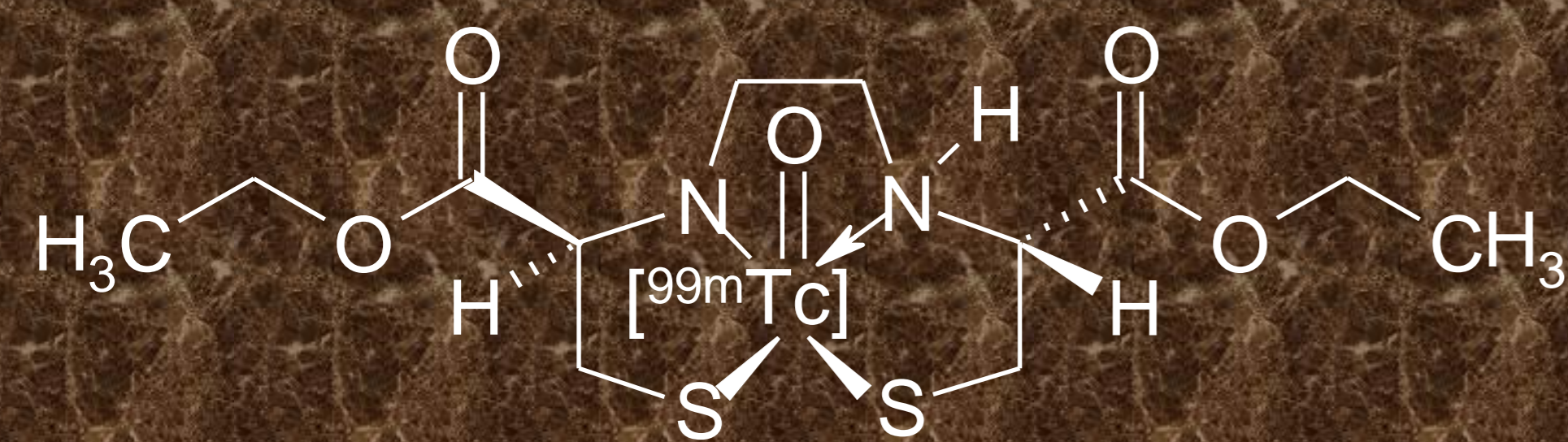


Název IUPAC:

oxo[^{99m}Tc]technecium(V)-(3RS,9RS)-4,8-diaza-3,6,6,9-tetramethylundekan-2,10-dion-[(E,E)-dioxim]

Nejběžnější synonyma:

oxo[^{99m}Tc]technecium-exametazim
oxo[^{99m}Tc]technecium-d,l-hexamethylpropylenaminoxim
oxo[^{99m}Tc]technecium-HMPAO



Název IUPAC:

oxo[^{99m}Tc]technecium(V)-diethyl-N,N'-ethylendi-L-cysteinát

Nejběžnější synonyma:

oxo[^{99m}Tc]technecium-bicasát
oxo[^{99m}Tc]technecium-dimer L,L-ethyl-cysteinátu
oxo[^{99m}Tc]technecium-ECD

PARAMETRY A INDIKACE KITŮ

| Kit pro přípravu radiofarmaka | API (po označení) | objem pro přípravu dle SPC | max. aktivita GBq / čerstvý 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 volný ^{99m} TcO ₄ ⁻ v % ⁶ | zobrazovací schopnost ⁷ | doporučená metoda stanovení RCP dle ČL nebo SPC ⁸ | indikace – diagnostika a zobrazení (scintigrafie mozku) ⁹ |
|-------------------------------|--------------------------|----------------------------|--|---------------------------|-------------------------------------|-------------------|---|--|--|------------------------------------|--|--|
| BRAIN-SPECT KIT | ^{99m} Tc]-HMPAO | 5 ml | 2,22 / ano | 10 min | nevyklučuje | 9 ml | 1 r / 2 – 25 °C | 1 h / 2 – 25 °C | 87,8 ± 0,6 5,9 ± 1,4 | +++ | ITLC-SG/MEK ITLC-SG/0.9% NaCl (ČL) | iktus, přechodná ischemie, stenóza a. carotis, cerebrovaskulárních choroby, nádorová onemocnění CNS, traumata, demence, epilepsie, migrény, sclerosis multiplex |
| NEUROSCAN | ^{99m} Tc]-HMPAO | 5 ml | 1 / ano | 5 min | ano 0,9 % NaCl | 10 ml | 1 r / 2 – 8 °C | 0,5 h / 15 – 25 °C | 86,6 ± 2,8 4,0 ± 2,7 | +++ | ITLC-SG/MEK ITLC-SG/0.9% NaCl (ČL) | místní mozkový průtok, mozková onemocnění s omezenou perfúzí, jako je například ireverzibilní a reverzibilní ischemie, mrtvice, přechodná ischemická a neurologická postižení ale i další onemocnění jako neoplazie, epilepsie, migrény nebo demence |
| STABILISED CERETEC | ^{99m} Tc]-HMPAO | 7 ml | 1,11 / ano | 30 min | nevyklučuje | 11 ml | 1 r / do 25 °C | 5 h / do 25 °C | 91,6 ± 0,9 1,9 ± 0,4 | +++ | ITLC-SG/MEK ITLC-SG/0.9% NaCl (ČL) | abnormality místního mozkového průtoku, které mohou nastat po mozkové mrtvici a jiném cerebrovaskulárním onemocněním, epilepsii, Alzheimerově nemoci a ostatních formách demence, přechodné ischemii mozku, migréně a mozkových nádorech |
| NEUROLITE | ^{99m} Tc]-ECD | 4 ml | 3,7 / ne | 30 min | ne | 5 ml | 1,5 r / do 25 °C | 8 h / do 25 °C | 97,2 ± 0,7 nestanov. se | +++ | TLC-SG/ethyl-acetát (SPC) | regionální abnormality v prokrvení mozku u dospělých pacientů s onemocněním centrální nervové soustavy |

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), TcO₄⁻ – technecistan, ITLC-SG – rychlá tenkovrstvá chromatografie se silikagelem na vrstvě skleněných vláken, TLC-SG – chromatografie na tenké vrstvě silikagelu
vyhoda, nevýhoda

¹ Podle maximální aktivity přidané do kitu, lze kity (dle pořadí v tabulce) použít na vyšetření max. 3, 1, 2 a 4 pacientů. [^{99m}Tc]-ECD lze připravit i z eluátu získaného z generátoru, který byl eluován i více než před 24 h (neovlivní RCP), stáří eluátu u značení ECD taky nehraje roli na rozdíl od HMPAO (maximální stáří eluátu pro značení jsou 4 h).

² NEUROSCAN je vhodný pro statimová vyšetření (rychlá příprava pro jednoho pacienta).

³ Možnost naředění už označeného kitu 0,9 % NaCl je uvedena pouze u NEUROSCANu, NEUROLITE ředění neumožňuje, ostatní dva kity dodatečně naředění 0,9 % NaCl nevyklučuje.

⁴ Jediný NEUROSCAN má předepsáno uchovávání v chladničce při 2 – 8 °C.

⁵ Přípravky s vysokou stabilitou jsou vhodné např. pro vyšetřování epileptických pacientů, kdy je nutno čekat na záchvat.

⁶ Nejvyšší dosahované RCP po označení jsou u přípravků s vyšší stabilitou – STABILISED CERETEC a NEUROLITE. Uvedeny jsou průměrné hodnoty z 5 příprav.

⁷ U všech přípravků srovnatelná.

⁸ Pro možnost srovnání byla u všech kitů s HMPAO použita lékopisná metoda stanovení RCP (min. 80 %) a volného ^{99m}TcO₄⁻ (max. 10 %) bez použití hepato- a nefrotoxického chloroformu. Limit volného ^{99m}TcO₄⁻ SPC přípravků neuvádějí, ale je vhodné ho stanovit, protože i při jeho překročení může být RCP v toleranci, ale zobrazení bude při vysokém obsahu ^{99m}TcO₄⁻ nevhodující (extrakční metoda s chloroformem toto neodhalí). Při stanovení RCP [^{99m}Tc]-ECD na tenké vrstvě silikagelu v ethyl-acetátu je nevýhodou dlouhá doba vyvíjení chromatogramu (cca 15 min).

⁹ Zaregistrované indikace všech kitů jsou obdobné, u BRAIN-SPECT KITu je uvedena navíc sclerosis multiplex.

ZÁVĚR

Žádný kit se nedá označit za nejlepší, ale je možnost vždy zvolit nejvhodnější kit podle aktuálních požadavků na vyšetření – počet vyšetření, urgency vyšetření, požadavek na delší stabilitu radiofarmaka při vyšetření epileptických pacientů, kdy je nutno čekat na záchvat. Co se týká stanovení RCP [^{99m}Tc]-HMPAO je vhodnější používat lékopisné metody stanovení bez použití hepato- a nefrotoxického chloroformu. U [^{99m}Tc]-ECD výrobce alternativní metodu stanovení RCP oproti lékopisu neuvádí, nebyla tedy možnost volby a prováděla se jediná možná oficiální metoda, jejíž nevýhodou je delší doba vyvíjení chromatogramu.

Složení kitů pro přípravu [^{99m}Tc]technecium-HMPAO a [^{99m}Tc]technecium-ECD

| Složka | BRAIN-SPECT KIT | NEUROSCAN | STABILISED CERETEC | NEUROLITE | Funkce |
|--|-----------------|------------|--------------------|-----------|--|
| HMPAO | 0,3 mg | 0,5 mg | 0,5 mg | - | vazba [^{99m} Tc] |
| ECD · 2HCl | - | - | - | 0,9 mg | vazba [^{99m} Tc] |
| SnCl ₂ · 2H ₂ O | 3,8 µg | 7,6 µg | 7,6 µg | 72 µg | redukce Na[^{99m} Tc]O ₄ |
| Na ₄ P ₂ O ₇ · 10H ₂ O | 2,52 mg | - | - | - | partner výměny ligandů |
| NaCl | - | 4,05 mg | 4,5 mg | - | úprava izotonicity |
| CoCl ₂ · 6H ₂ O | - | - | 0,25 mg | - | stabilizátor [^{99m} Tc]-HMPAO |
| Na ₂ EDTA · 2H ₂ O | - | - | - | 0,36 mg | partner výměny ligandů |
| mannitol | - | - | - | 24 mg | zvětšení masы lyofilizátu |
| HCl 1 M | - | - | - | q.s. | úprava pH |
| Na ₂ HPO ₄ · 7H ₂ O | - | - | - | 4,1 mg | složka pufru |
| NaH ₂ PO ₄ · H ₂ O | - | - | - | 0,46 mg | složka pufru |
| aq. pro inj. (H ₂ O) | - | - | 2,5 ml | 1 ml | hydrofilní rozpouštědlo |
| N ₂ | atmosféra | atmosféra | atmosféra | atmosféra | stabilizace Sn ²⁺ , zajištění trvanlivosti kitu |
| pH po rekonstituci | 8,0 – 9,2 | 5,0 – 10,0 | 5,0 – 8,0 | 6,5 – 7,5 | |

Reakce vzniku oxo[^{99m}Tc]technecia(V) v roztoku



Oxidační číslo technecia v oxotechneciu je +5. Po vazbě ligandu (HMPAO nebo ECD) je obsazeno celkem 5 koordinačních míst technecia (O a N₄ nebo O a N₂S₂) a vzniká především elektroneutrální lipofilní komplex typu tetragonální pyramidy.