

SROVNÁNÍ PARAMETRŮ KITŮ PRO PŘÍPRAVU ^{99m}Tc-RADIOFARMÁK PRO LYMFOSCINTIGRAFII A DETEKCI SENTINELOVÉ UZLINY DOSTUPNÝCH V EU

Jiří Štěpán

KRNM FN Brno a LF MU, ONM Uherskohradišťská nemocnice a. s., jirs@sci.muni.cz

ÚVOD

V ČR dostupné kity pro přípravu ^{99m}Tc-radiofarmak pro lymfoscintigrafii a detekci sentinelové uzliny obsahují pouze nanokoloid lidského albuminu – NANO-ALBUMON KIT, NANOCOLL, SENTI-SCINT KIT. V EU jsou dále dostupné, kromě některých dalších kitů obsahujících albumin také kity obsahující koloidní sulfid rhenistý – NANOCIS a nově tilmanocept – LYMPHOSEEK, které je vhodné srovnat s albuminovými kity. Kity se liší svým složením, co do obsahu léčivé látky a druhu a obsahu pomocných látek, což především ovlivňuje maximální použitelnou aktivitu pro značení. Liší se také velikostí částic, což ovlivňuje farmakokinetiku (lokalizaci) použitých částic. Nanokoloidy albuminu a stejně sulfidu rhenistého jsou vychytávány nespecificky fagocytózou, naproti tomu tilmanocept jako jediný vykazuje receptorově specifickou fagocytózu pomocí receptorů vázajících mannosu (CD206) nacházejících se na povrchu makrofágů (které jsou ve vysoké koncentraci v lymfatických uzlinách) a dendritických buněk.

CHEMIE

Sekvence lidského sérového albuminu:

MKWWTFISLLFLFSSAYSARGVFRDAHKSEVAHRFKDLGEENFKALVLIIFAQYLLQCCPF
EDHVKLVNEVTEFAKTCVADESAENCDKSLHTLFGDKLCTVATLRETYGEMADCCAKQEP
ERNECFLOHKDDNPNLPRVPEVDVDMCTAFHDNEETFLKKYLYE IARRHPYFYAPPELLF
FAKRYKAAFTCECCQAADKAACLPLKLDLDRDEGKASSAKQRLKCSLQKFGERAFKAWAV
ARLSQRFPAEFAEVSKLVDTLTKVHTECCHGDLLECADDRAADLAKYICENQDSISSKLLK
ECCEKPLLEKSHCIAEVENDEMPADLPSLAADFVESKDVCKNYAEAKDVFLGMFLYEYAR
RHPDYSVVLRLAKTYETLEKCCAAADPHECYAKVDFEFKPLVEEPQNLIKQNCLEF
QLGEYKFNALLVRYTKKVPQVSTPTLVEVSRNLGKVGSKCKHPEAKRMPCAEDYLSVV
LNQLCVLHEKTPVSDRVTKCCTESLVNRRPFCFALEVDETYVPKEFNAETFTFHADICTL
SEKERQIKKQATLVELVKHKPKATKEQLKAVMDDFAAFVEKCKADDKETCFAEEGKGLV
AASQAALGL

polypeptidový řetězec o 609 amikokyselinách, 14 disulfidových vazeb,
 $M_r = 66\,472,2$, sumární vzorec $C_{2936}H_{4624}N_{786}O_{889}S_{41}$

Sulfid rhenistý:

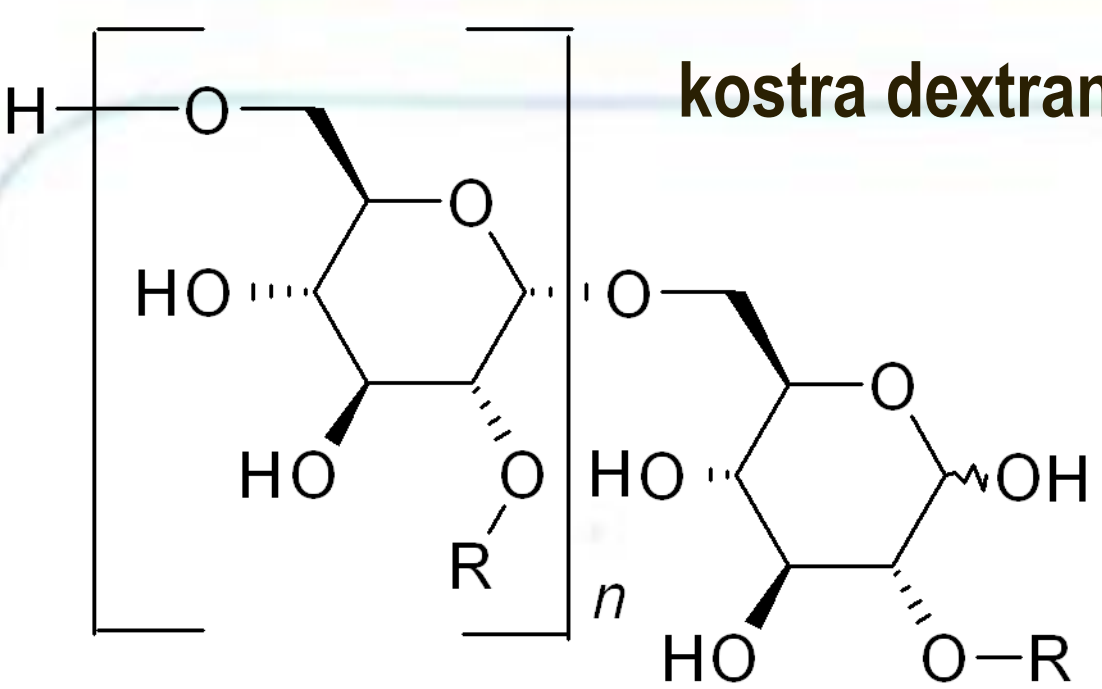
sumární vzorec Re_2S_7 , synonymum rhenium(VII)-sulfid, $M_r = 596,88$

Tilmanocept:

3-[(2-aminoethyl)thio]propyl 17-karboxy-10,13,16-tris(karboxymethyl)-8-oxo-4-thia-7,10,13,16-tetraazaheptadec-1-yl 3-[[2-[[1-imino-2-(D-mannopyranosylthio)ethyl]amino]ethyl]thio]propyletherové komplexy dextranu

synonymum DTPA-mannosylidextran, $M_r = 15\,281 - 23\,454$

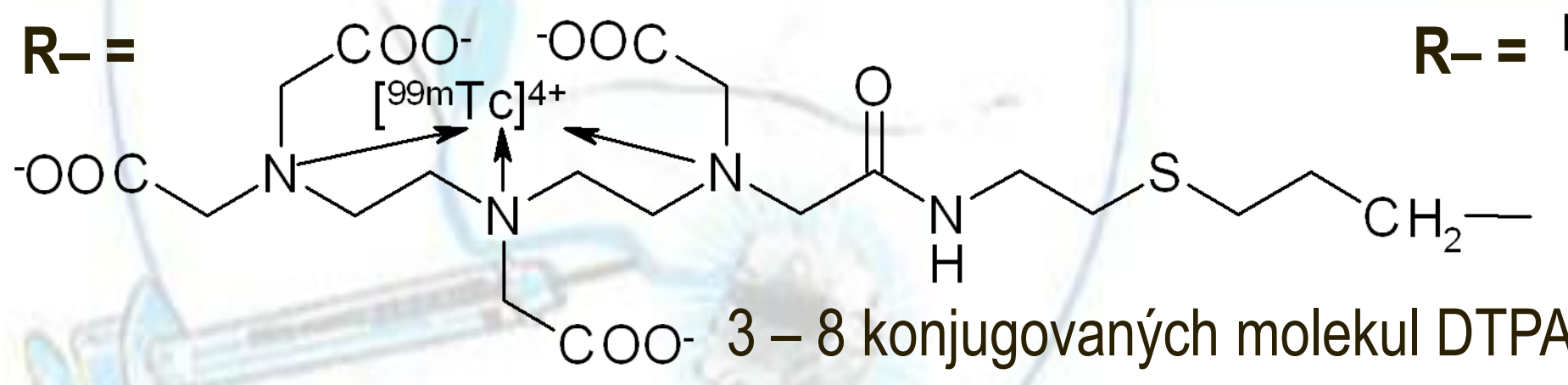
strukturní vzorec komplexu tilmanoceptu s techneciem-99m



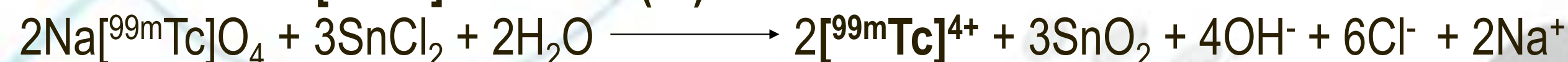
kostra dextranu

R- = H- (nemodifikovaný dextran)

R- = $H_2N-CH_2-CH_2-S-CH_2-CH_2-$
0 – 17 postranních řetězců s volnou aminoskupinou



Reakce vzniku ^{99m}Tc technecia(IV) v roztoku



PARAMETRY A INDIKACE KITŮ

Kit pro přípravu radiofarmaka	API (po označení)	objem pro přípravu dle SPC	max. aktivita GBq ¹ / spec. pož. na eluát	doba značení ²	možnost ředění dle SPC ³	velikost lahvičky	stabilita kitu při teplotě	stabilita po označení při teplotě	velikost částic (vychytávání) ⁴	obsah albuminu/nosiče ¹	doporučená metoda stanovení RCP dle SPC ⁵	indikace – diagnostika a zobrazení
NANO-ALBUMON KIT	[^{99m} Tc]-albumin	1 - 3 ml	2,22 / ne	20 min	nezakazuje (žádné známé inkompability)	10 ml	1,5 r / 2 - 25 °C	6 h / 2 - 25 °C	>70 % do 100 nm (nespecifické)	1 mg	ITLC-SG/MEK	scintigrafie kostní dřene (i.v. podání), lymfoscintigrafie, průkaz ztráty funkce lymfatických uzlin (s.c. podání)
NANOCOLL	[^{99m} Tc]-albumin	1 - 5 ml	5,55 / ne	10 - 15 min nebo 30 min (podle chromatografie)	ano (až do 1:50 0,9% NaCl)	10 ml	1 r / 2 - 8 °C	6 h / do 25 °C	≥95 % do 80 nm [fytát 200 - 400 nm] (nespecifické)	0,5 mg	Whatman č. 1 nebo ITLC-SA/85% obj. methanol	scintigrafie kostní dřene, zobrazení mimo břišního zánětu (i.v. podání), lymfoscintigrafie, identifikace sentinelové uzliny (s.c. podání)
SENTI-SCINT KIT	[^{99m} Tc]-albumin	1 - 3 ml	2 / ne	20 min	nezakazuje (nepřímou připouští 0,9% NaCl)	10 ml	1,5 r / 2 - 25 °C	6 h / 2 - 25 °C	>80 % 100 - 600 nm (nespecifické)	1 mg	ITLC-SG/MEK	scintigrafické zobrazení sentinelových uzlin (s.c. podání)
NANOCIS	[^{99m} Tc]-Re ₂ S ₇	1,5 - 2,5 ml	5,55 / ne	15 - 30 min var	nezakazuje (nepřímou připouští 0,9% NaCl a aq. pro inj.)	15 ml	0,5 r / 2 - 8 °C	4 h / do 25 °C	stř. průměr 100 nm (nespecifické)	0,24 mg	Whatman č. 1/MEK	lymfografie, zobrazení sentinelové uzliny (s.c. podání), gastroezofageální scintigrafie (p.o. podání)
LYMPHOSEEK	[^{99m} Tc]-tilmanocept	0,5, 2,5 nebo 5 ml	0,37 / ne	15 min	ne (doředění v rámci přípravy na 0,5, 2,5 nebo 5 ml)	5 ml	2 r / do 30 °C	6 h / do 25 °C	stř. průměr 7 nm (specifické)	0,25 mg	Whatman č. 1 nebo 3MM nebo 31ET/acetone	zobrazení a intraoperační detekce sentinelových lymfatických uzlin (s.c. podání)

API - Active Pharmaceutical Ingredient, účinná látka, 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, ITLC-SA – rychlá tenkovrstvá chromatografie s kyselinou křemičitou na vrstvě skleněných vláken, Whatman č. 1, 3MM, 31ET - papír (pro chromatografii) – papírová chromatografie, aq. pro inj. - Aqua pro iniectione (Voda na injekci)

výhoda, nevýhoda

¹ Maximální aktivita není využitelná pro lymfoscintigrafii, protože v dokumentu Lymfoscintigrafie – guidelines pro provádění vyšetření a jeho interpretaci se doporučuje aplikovat 0,2 mg koloidu na jeden vpich. Patrně se tím myslí albuminový nanokoloid (i když to pokyny vůbec neuvádějí!), protože přípravek NANOCIS obsahuje kromě koloidního Re₂S₇ i ochranný koloid želatínu a situace je zde složitější. Pro detekci sentinelové uzliny žádné takové omezení uvedeno není.

² Při nutnosti vařit kit se doba přípravy prodlužuje o dobu chlazení.

³ Naředění už označeného kitu je výslovně uvedeno pouze u přípravku NANOCOLL, nicméně ho SPC ostatních přípravků (vyjma LYMPHOSEEK) nevyklučují. Přípravky se při detekci sentinelové uzliny aplikují v objemu okolo 1 ml a je potřeba je doředit 0,9% NaCl, což je složka Injekce s [^{99m}Tc]technecianem sodným použité při značení kitu, z čehož vyplývá možnost použití 0,9% NaCl pro mísení s přípravkem, protože jako složka Injekce s [^{99m}Tc]technecianem sodným se používá při přípravě radiofarmaka.

⁴ Velikost částic do 100 nm je uvedena v dokumentu Lymfoscintigrafie – guidelines pro provádění vyšetření a jeho interpretaci. Pro detekci sentinelové uzliny naopak platí, že koloid s většími částicemi (SENTI-SCINT) je v sentinelové uzlině zadržen na delší čas. U přípravku LYMPHOSEEK je díky malé velikosti částic zvýšená rychlost identifikace sentinelové uzliny a díky receptorově specifické fagocytóze je i zvýšené vychytávání a nehrozí i při velmi malé velikosti částic průchod sentinelovou uzlinou do dalších lymfatických uzlin.

⁵ I přes omezování používání nebezpečných chemických látek a směsí je stále u kontroly kvality přípravku NANOCOLL používán **toxický methanol** (toxický při požití, styku s kůží a při vdechování!).

ZÁVĚR

Výhodou NANO-ALBUMONU při použití pro lymfoscintigrafii je oproti NANOCOLLU dvojnásobný obsah albuminu. Možnost reakce z přecitlivělosti je obecně možná u všech léčiv, nicméně je pravděpodobnější přecitlivělost na cizorodou bílkovinu – lidský sérový albumin, z toho důvodu jsou výhodnější nealbuminové přípravky NANOCIS a LYMPHOSEEK. Z hlediska detekce sentinelové uzliny je výhodnější přípravek LYMPHOSEEK vykazující specifickou distribuci na základě receptorově specifické fagocytózy na rozdíl od všech ostatních přípravků vykazujících nespecifickou distribuci na základě antigen-nespecifické fagocytózy koloidních částic.