

^{99m}Tc a ^{68}Ga značené léčivé přípravky pro diagnostiku v nukleární medicíně

Soňa Burešová, Gymnázium Jaroslava Heyrovského, Praha, sonka.buresova@gmail.com

Anna Příbojová, Gymnázium Jána Chalupku, Brezno, pribojova.anicka@gmail.com

Adam Tomi, Gymnázium a obchodní akademie, Mar. Lázně, eidam0306@gmail.com

Tereza Vitoušová, Gymnázium Českolipská, Praha, t.vitousova@email.cz

Abstrakt:

Radiofarmaka jsou léčiva, která obsahují jeden nebo více atomů radionuklidu. Pro diagnostické účely se nejčastěji používá γ záření, jehož zdrojem je například ^{99m}Tc nebo anihilace pozitronu emitovaného ^{68}Ga . Technecium-99m se získává z generátoru $^{99}\text{Mo}/^{99m}\text{Tc}$ a galium-68 z generátoru $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$. Před podáním léčiva pacientovi je nutné zkontrolovat radiochemickou čistotu připraveného radiofarmaka. Cílem miniprojektu bylo připravit několik radiofarmak a otestovat jejich radiochemickou čistotu, a tím zjistit, jestli jsou vhodná pro aplikaci pacientovi.

1 Úvod

Pro diagnostické studie v nukleární medicíně se pacientovi většinou intravenózně aplikuje malé množství tzv. radioindikátoru (= radiofarmaka). Použité radiofarmakum je specifické pro jednotlivé orgány a druhy vyšetření. Aplikovaná radioaktivní látka vstoupí do metabolismu organismu a distribuuje se tam podle svého chemického složení – fyziologicky či patologicky se hromadí v určitých orgánech a jejich částech a následně se vylučuje či přeskupuje. Z míst depozice radioindikátoru vychází záření gama, které díky své pronikavosti prochází tkání ven z organismu. Pomocí citlivých detektorů měříme toto záření γ a zjišťujeme tak distribuci radioindikátoru v jednotlivých orgánech a strukturách uvnitř těla. Při diagnostických studiích se používají dva druhy radionuklidu SPECT (^{99m}Tc , ^{111}In , ^{201}Tl ...) a PET (^{11}C , ^{18}F , ^{68}Ga ...).

V našem projektu jsme pracovali s prvky galium-68 a technecium-99m, což je doposud nejvyužívanější diagnostický radionuklid v nukleární medicíně (80 % diagnostických studií). Oba radionuklidy byly získány pomocí radionuklidových generátorů, což je přístroj používaný v nukleární medicíně pro přípravu některých radionuklidů. Podmínkou je, že dceřiný – (Galium, Technecium) radionuklid musí mít kratší poločas rozpadu než mateřský – (Germanium, Molybden) a též odlišné chemické vlastnosti. Nejčastěji využívaným typem generátoru je $^{99}\text{Mo}/^{99m}\text{Tc}$.

2 Přístroje, látky, pomůcky

Přístroje: AR 2000 – TLC skener, laboratorní vibrační míchačka, generátor $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$, generátor $^{99}\text{Mo}/^{99m}\text{Tc}$, pH metr, detektor Curiementor 2

Látky: ligand TRAP, kyselina citrónová, Britton – Robinsonův pufr (H_3BO_3 , H_3PO_4 , CH_3COOH , NaOH), roztok NaCl , aceton, kit MDP, kit Stabilised Ceretec

Pomůcky: TLC desky a vyvíjecí komůrky, vialky, automatické pipety

3 Postup práce

3.a Technecium

Úkoly:

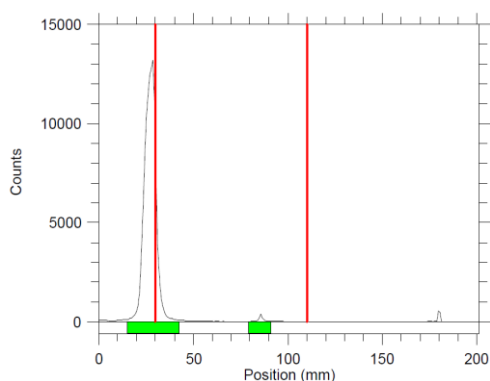
1. Získání ^{99m}Tc z $^{99}\text{Mo}/^{99m}\text{Tc}$ generátoru
2. Příprava radiofarmak Stabilised Ceretec a MDP
3. Otestovat radiochemickou čistotu radiofarmak

Postup:

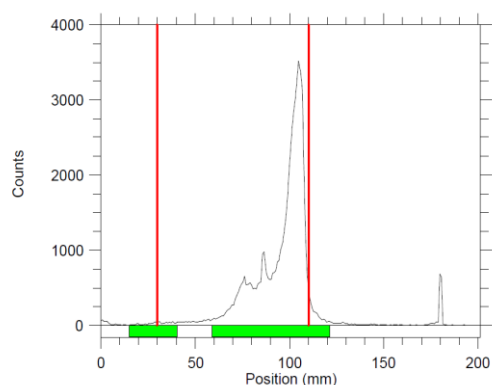
Technecium-99m bylo získané z $^{99}\text{Mo}/^{99m}\text{Tc}$ generátoru, aktivita eluátu byla 476 MBq v objemu 3 ml. Pro přípravu radiofarmaka bylo ze zásobní lahvičky jehlou odebráno 1,5 ml ^{99m}Tc a přidáno do kitů. Farmaka byla doředěna fyziologickým roztokem na 5 ml. Při experimentech byla použita radiofarmaka MDP a Stabilised Ceretec, která jsou v medicíně běžně používána pro diagnostiku. Kontrola radiochemické čistoty byla ověřena chromatografií na tenké vrstvě (ITLC SG). Chromatografie probíhala ve fyziologickém roztoku a acetonu, radiochemická čistota byla stanovena pomocí TLC skeneru AR2000.

Výsledky:

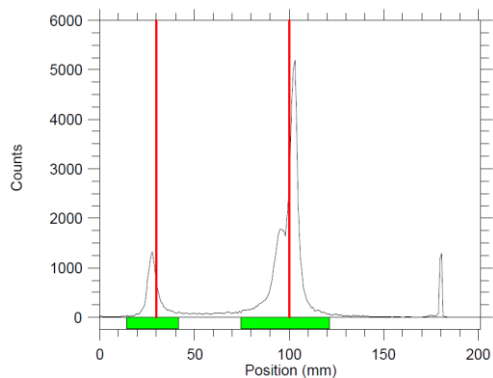
Na obrázků 1-4 jsou znázorněny výsledky stanovení radiochemické čistoty jednotlivých radiofarmak.



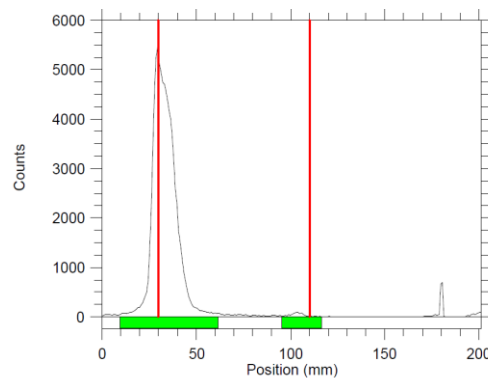
Obr. 1: MDP Aceton



Obr. 2: MDP Fyz. roztok



Obr. 3: Ceretec Aceton



Obr. 4: Ceretec Fyz. roztok

$$P_{RCH} = \frac{A_i}{\sum_{i=1}^n A_i}$$

Radiochemická čistota P_{RCH} je definována jako poměr aktivity i -tého komplexu - A_i k celkové aktivitě všech komplexů v analytu přítomných - $\sum A_i$.

Pro zvýšení přesnosti byla radiochemická čistota ($Y\%$) měřena ve dvou prostředích a vypočtená na základě vzorce $Y\% = 100\% - (A\% + B\%)$, kde $A\%$ a $B\%$ jsou procentuální zastoupení nečistot.

Tab. 1: Výsledná radiochemická čistota

<i>KIT</i>	Přidaná aktivita[MBq]	Radiochemická čistota[%]	
		Požadovaná	Dosažená
<i>MDP</i>	204	95	97,7
<i>Stabilised Ceretec</i>	202	80	82,2

Pro vzorek MDP byla stanovena radiochemická čistota 97,7 % a pro Ceretec 82,2 %.

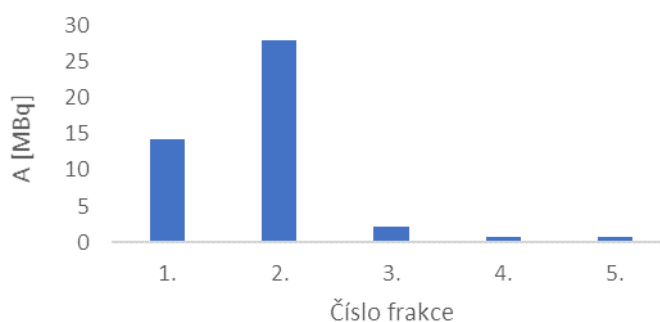
3.b Galium

Úkoly:

1. Provedení eluce generátoru $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$
2. Provedení značení ligandu při zvoleném pH
3. Stanovení kinetiky značení ligandů pomocí TLC

Postup:

Pomocí 0,1 M HCl byla provedná frakcionovaná eluce, celkový použitý objem byl 5 ml. Byla změřena aktivita získaných eluátů. Pro další práci byla vybrána druhá frakce s nejvyšší aktivitou (27,86 MBq).



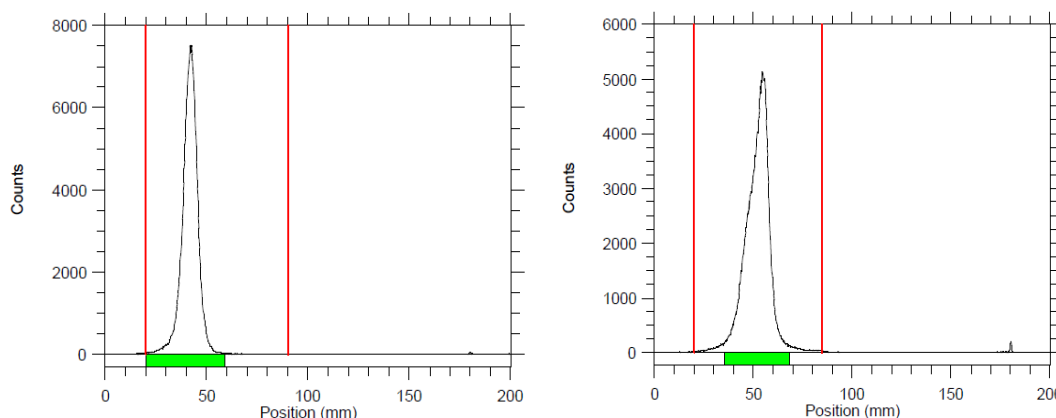
Graf 1: Frakcionovaná eluce

Dále značení ligandu TRAP bylo provedeno v připraveném pufru o zvoleném pH (5 a 7). Byl zapnut termoblok na 95 °C. Byly připravené proužky TLC desek (1,5 cm x 10 cm) a mobilní fáze (0,1 M kyselina citrónová). Do zavírací vialky bylo přidáno 600 μl pufru a 50 μl ligandu TRAP (1 mg/l). Následně bylo přidáno 200 μl ^{68}Ga a změřena radioaktivita a pH směsi. Vzorek byl zahříván 10 minut na 95°C.

Tab. 2: Naměřené hodnoty pH pufru a směsi (pufr+TRAP+⁶⁸Ga)

pH _{pufr}	A[MBq]	pH _{směs}
5	2,38	4,99
7	2,41	7,01

Pomocí pipety bylo odebráno 5 µl vzorků a kápnuto na střed startovní čáry na TLC desce. TLC deska byla vložena do vyvíjecí komůrky s mobilní fází (k. citrónová) a ponechána vyvíjet cca. 1,5 cm od okraje.

**Obr. 5: Značení TRAP galiem – 68 při pH 5 (vlevo), při pH 7 (vpravo)**

Výsledky:

Pomocí TLC desek byla stanovena radiochemická čistota 99,24% pro pH 5 a 96,08% pro pH 7.

4 Diskuse a shrnutí

V této úloze jsme se seznámili s prací radiofarmaceuta. Námi připravené kity MDP (používané na scintigrafii kostních tkání), Stabilised Ceretec (scintigrafie mozku) a radiofarmaka na bázi galia splňovaly limity přípustné pro aplikaci pacientovi. Radiochemická čistota byla pro MDP 97,7 %, pro Stabilised Ceretec 82,2 %, pro galium pH=5 99,24% a pro pH=7 96,08%

5 Poděkování

Rádi bychom poděkovali FJFI ČVUT a katedře jaderné chemie za příležitost vyzkoušet si práci radiofarmaceuta v rámci Týdne vědy. Konkrétně děkujeme Ing. Michalovi Sakmárovi. Ing. Ekaterině Kuklevě, Bc. Veronice Válové a Ing. Šárce Hráčkové za pomocnou ruku a cenné rady při práci na projektu.

6 Reference:

- [1] N. N. GREENWOOD, N. N. – EARNSHAW, A., Chemie prvků 1. díl, 1. vydání 1993
- [2] MAJER, V.: Základy jaderné chemie, 1. vydání 1961
- [3] SAHA, G. B.: *Fundamentals of Nuclear Pharmacy*. 5. vyd., ISBN 0-387-40360-4, Springer, New York 2004.
- [4] <http://astronuklfyzika.cz/CoJeNuklMed.htm>, citované dne 18.6. 2018