

УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА



UNIVERSITY OF KRAGUJEVAC
FACULTY OF MEDICAL SCIENCES

ИНТЕГРИСАНЕ АКАДЕМСКЕ СТУДИЈЕ ФАРМАЦИЈЕ

И22 - Радиофармација

Карактеристике специфичних радиофармацеутика

Друга недеља наставе

Радионуклид ^{99m}Tc -карактеристике

- ^{99m}Tc је због својих физичких особина погодан за широку примену у нуклеарној медицини.
- Предности ^{99m}Tc су:
 - емисија гама зрака енергије 140 keV,
 - оптимално време полураспада ($t_{1/2} = 6 \text{ h}$), које је довољно дуго за извођење сцинтиграфије, уз минималну дозу зрачења за пацијента,
 - једноставно добијање у генератори.
- Једињења обележена ^{99m}Tc чине 80% од свих радиофармацеутика који се користе у свакодневној клиничкој пракси.

Радионуклид ^{99m}Tc

-изотопи

- Познато је око 20 изотопа технецијума (^{91}Tc - ^{110}Tc) и сви су радиоактивни.
- Најчешће коришћена два изотопа технецијума су ^{99}Tc и његов метастабилни изомер ^{99m}Tc .
- У позитронској емисионој томографији (PET) се користе три краткоживећа изотопа технецијума:
 - ^{92}Tc ($t_{1/2} = 4,44$ минута),
 - ^{93}Tc ($t_{1/2} = 165$ минута),
 - ^{94m}Tc ($t_{1/2} = 52$ минута).

Обележавање ^{99m}Tc

-комплети за обележавање

- Због кратког времена полураспада обележавање радиофармацеутика ^{99m}Tc се спроводи *ex tempore*.
- Комплет за обележавање садржи:
 - фармацеутик,
 - раствор пертехнетата ($^{99m}\text{TcO}_4^-$),
 - редукционо средство,
 - хелатирајући агенс,
 - стабилизаторе.
- Приликом обележавања долази до редукције пертехнетатног анјона ($^{99m}\text{TcO}_4^-$) у ком Тс има оксидационо стање $7+$, до нижег валентног стања: $^{99m}\text{Tc}^{3+}$, $^{99m}\text{Tc}^{4+}$, $^{99m}\text{Tc}^{5+}$ који ће се као такав везати за хелатирајући агенс.

Обележавање ^{99m}Tc

-редукциона средства

- Као редукционо средство у комплетима за обележавање се најчешће користи калај(II)-хлорид дихидрат ($\text{SnCl}_2 \times 2\text{H}_2\text{O}$), како би се обезбедила:
 - добра растворљивост у води,
 - стабилност,
 - ниска токсичност,
 - хемијска реактивност на собној температури.
- $\text{SnCl}_2 \times 2\text{H}_2\text{O}$ се додаје у вишку у односу на пертехнетат ($^{99m}\text{TcO}_4^-$), како би у инјекционим растворима одржавао редукционе услове.

Обележавање ^{99m}Tc

-хелатирајући агенс

- Бифункционални хелатирајући агенс, у својој структури садржи функционалну групу (амидну, тиокарбамидну, естарску, алкиламинску) преко које се ковалентно везује за биоактивно једињење и дозорске атоме преко којих гради стабилан комплекс са технецијумом.

Обележавање ^{99m}Tc

-фармацеутик и стабилизатори

- Фармацеутик је одговоран за успоруку радиофармацеутика до циљног места. Као најважнији састојак реакције фармацеутик се увек налази у вишку како би се фаворизовало стварање радиофармацеутика.
- Приликом обележавања, потребно је додати и стабилизаторе ради постизања високог приноса и физиолошке компатибилности:
 - пуфери,
 - антиоксиданси,
 - средства за подешавање изотоничности.

Радиофармацеутици обележени ^{99m}Tc

Хумани серумски албумин обележен ^{99m}Tc

- Комплекти за обележавање хуманог серумског албумина (енгл. *Human Serum Albumin* – HSA) садрже:
 - HSA (фармацеутик),
 - $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (редукционо средство),
 - $^{99m}\text{TcO}_4^-$ (обележивач).
- Комплекти се пре употребе чувају на температури од 2 – 8 °C, а пре *ex tempore* припреме радиофармацеутика комплет треба оставити на собној температури одређено време.
- За реконституцију $^{99m}\text{TcO}_4^-$ или ^{99m}Tc -HSA користи се физиолошки раствор без конзерванса.
- *Ex tempore* припрема радиофармацеутика (обележавање) подразумева редукцију $^{99m}\text{TcO}_4^-$ помоћу $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ у киселој средини до $^{99m}\text{Tc}^{5+}$, а затим се додаје 0,1% раствор HSA.
- Ефикасност обележавања је већа од 90%.

Хумани серумски албумин обележен ^{99m}Tc

- Тако добијени ^{99m}Tc -HSA има рН вредност 2,5 - 3,3, стабилан је 6 сати након формулације и чува се на температури од 2 – 8 °C.
- Садржај бочице треба добро промешати пре дозирања.
- ^{99m}Tc -HSA користи се за ангиографији (за мерење укупне запремине крви и минутног волумена срца) и вентрикулографију.

Макроагрегат албумина обележен ^{99m}Tc

- Комплекти за обележавање макроагрегата албумина (енгл. *Macroaggregated Albumin* - MAA) садрже:
 - MAA (фармацеутик),
 - $^{99m}\text{TcO}_4^-$ (обележивач),
 - $\text{SnCl}_2 \times 2\text{H}_2\text{O}$ или Sn(II) -тартарат (редукционо средство),
 - HCl или NaOH (за подешавање pH вредности),
 - помоћне супстанце:
 - натријум ацетат,
 - HSA,
 - ћилибарну киселину,
 - лактозу.

Макроагрегат албумина обележен ^{99m}Tc

- Пре *ex tempore* припреме радиофармацеутика комплет се оставља на собној температури одређено време. Затим се додаје $^{99m}\text{TcO}_4^-$ и инкубира 2 - 15 минута.
- Након формулације препарати су стабилни 6 до 8 сати, на температури од 2 – 8 °C.
- Ефикасност обележавања је већа од 90%.
- Честице су неправилног облика, величине од 10 - 90 μm . Величина честица се одређује хемоцитометером под светлосним микроскопом. Суспензије које садрже честице веће од 150 μm се не користе.
- ^{99m}Tc -МАО користи се за перфузиону сцинтиграфију плућа и за венографију доњих екстремитета.

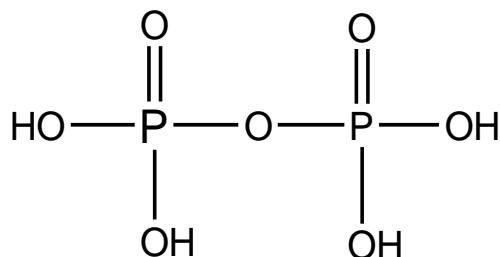
Фосфатни и дифосфонатни радиофармацеутици обележени ^{99m}Tc

- Фосфатна и дифосфонатна једињења се акумулирају у костима и зато су погодна за њихово снимање.
- Дифосфонатна једињења су стабилнија *in vivo* од фосфатних једињења, јер Р-О-Р веза у фосфатима подлеже хидролизи под дејством фосфатаза, за разлику од Р-С-Р везе у дифосфонатима.
- Стога се за остеосцинтиграфију користе дифосфонатни комплекси обележени ^{99m}Tc , док се пирофосфат (PYP) обележен ^{99m}Tc користи за детекцију и локализацију инфаркта миокарда.

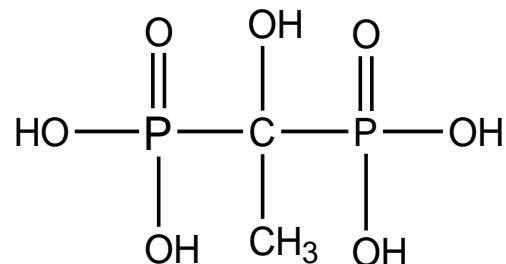
Фосфатни и дифосфонатни радиофармацеутици обележени ^{99m}Tc

- Три најбоље проучена дифосфоната су:
 - метилен дифосфонат (MDP),
 - хидроксиметилен дифосфонат (HMDP).
 - 1-хидрокси-етан дифосфонат (HEDP),
- MDP и HMDP се најчешће користе у нуклеарној медицини.

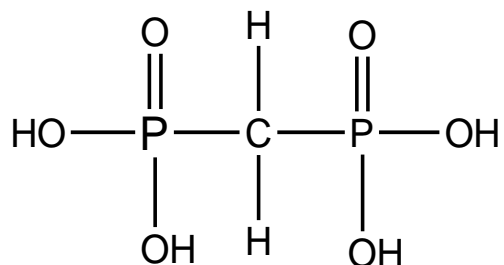
Фосфатни и дифосфонатни радиофармацеутици обележени ^{99m}Tc



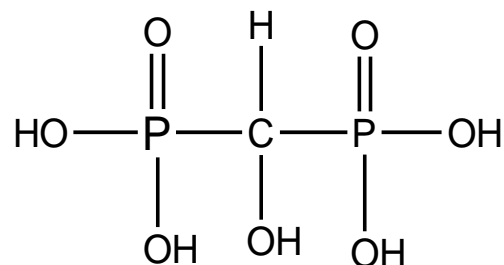
Пирофосфат



1-хидрокси-етан дифосфонат



Метилен дифосфонат



Хидроксиметилен дифосфонат

Фосфатни и дифосфонатни радиофармацеутици обележени ^{99m}Tc

- *Ex tempore* припрема радиофармацеутика се изводи додавањем $^{99m}\text{TcO}_4^-$ у бочицу комплета за обележавање и мешањем.
- Већина комплета за обележавање се чува на температури од 15-30 °C и пре и након обележавања.
- Ефикасност обележавања је већа од 95%.
- Препарат ^{99m}Tc -MDP је стабилан 6 часова након обележавања, изузев HMDP комплета чији је рок трајања 8 часова.
- Оксидационо стање Tc у овим радиофармацеутицима је 3^+ .
- ^{99m}Tc -MDP и ^{99m}Tc -HMDP се користе за остеосцинтиграфију, док се ^{99m}Tc -PYP користи за детекцију и локализацију инфаркта миокарда.

Сумпорни колоид обележен ^{99m}Tc

- Сумпорни колоид обележен ^{99m}Tc се добија тако што се HCl додаје у смешу $^{99m}\text{TcO}_4^-$ и натријум-тиосулфата и загрева на температури од 95 до 100 °C у воденом купатилу 5 - 10 минута. Затим се pH вредност подешава на 6 - 7 додатком пуфера.
- ^{99m}Tc -сумпорни колоид ($^{99m}\text{Tc}_2\text{S}_7$) је поред $^{99m}\text{TcO}_4^-$ једини радиофармацеутик, у коме је оксидационо стање $^{99m}\text{Tc} 7+$.
- Поред основних састојака, ^{99m}Tc -сумпорни колоид садржи и желатин као стабилизатор.
- Ефикасност обележавања је већа од 99%.

Сумпорни колоид обележен ^{99m}Tc

- Величина честица варира у опсегу од 0,1 - 1 μm .
- ^{99m}Tc -сумпорни колоид се чува на собној температури 6 до 12 часа након обележавања.
- ^{99m}Tc -сумпорни колоид се користи за сцинтиграфију:
 - јетре,
 - слезине,
 - костне сржи,
 - гастроинтестиналног крварења,
 - пражњења желуца.

Филтрирани сумпорни колоид обележен ^{99m}Tc

- За лимфосцинтиграфију се користи ^{99m}Tc -сумпорни колоид мањих димензија честица ($< 1 \mu\text{m}$).
- Ове честице су добијене филтрирањем ^{99m}Tc -сумпорног колоида кроз мембрански филтер величине пора $0,1$ или $0,2 \mu\text{m}$.
- У случају високе концентрације, узорак се најпре разблажи до жељене концентрације, а затим се филтрира.

**Радиофармацеутици обележени
радиоактивним јодом**

Натријум јодид обележен ^{131}I

- ^{131}I ($t_{1/2} = 8$ дана) се издваја у облику натријум јодида ($^{131}\text{I-NaI}$) који се добија као производ фисије урана.
- Користи се у облику:
 - капсула и
 - воденог раствора за пероралну примену.
- Капсула са $^{131}\text{I-NaI}$ се припрема тако што се на унутрашњи зид желатинске капсуле наноси алкохолни раствор $^{131}\text{I-NaI}$. Из тако обложене капсуле се упарава алкохол.
- Раствор $^{131}\text{I-NaI}$ је бистар, безбојан и изотоничан.

Натријум јодид обележен ^{131}I

- Кисеоник из ваздуха и слободни радикали оксидују I^- до испарљивог I_2 , који је потенцијално токсичан.
- Оксидација је сведена на минимум додавањем антиоксиданаса натријум аскорбата или тиосулфата и одржавањем рН вредности између 7,5 и 9,0.
- Емисија β^- честица може довести до затамњење раствора и стаклене бочице.
- Овај радиофармацеутик се користи за дијагнозу обољења штитасте жлезде, тако што се прати преузимање јода након његове пероралне примене.
- Такође, користи се и у терапији обољења штитасте жлезде, као што су карцином и хипертиреоза.

Натријум јодид обележен ^{123}I

- ^{123}I ($t_{1/2} = 13,2$ часова) се добија у циклотрону у облику ^{123}I -NaI.
- ^{123}I може да садржи радионуклидне нечистоће попут ^{124}I и ^{125}I .
- С обзиром на то да ^{124}I емитује фотоне високе енергије који смањују сцинтиграфску резолуцију слике, потребно је да се ^{123}I -NaI примени *ex tempore*.
- Формулише се у облику капсула или раствора намењених за пероралну примену. pH вредност раствора је 7,5 - 9,0.
- Рок трајања капсула или раствора ^{123}I -NaI је 30 часова.

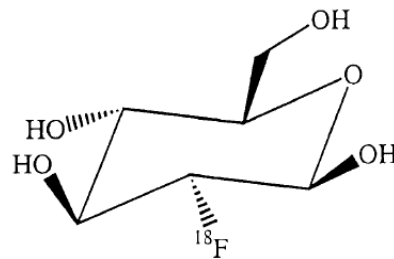
Натријум јодид обележен ^{123}I

- Овај радиофармацеутик се користи за дијагнозу обољења штитасте жлезде, тако што се прати преузимање јода након његове пероралне примене.
- ^{123}I -NaI је погоднији за примену од ^{131}I -NaI, јер ^{123}I емитује фотоне енергије 159 keV, не емитује β честице и има кратак полуживот.

PET радиофармацеутици

Флуородеоксиглукоза обележена ^{18}F

- ^{18}F -2-флуоро-2-деоксиглукоза (енгл. *2-fluoro-2-deoxyglucose*, 2-FDG) се добија обележавањем деоксиглукозе ^{18}F ($t_{1/2} = 110$ минута).
- ^{18}F -2-FDG се фосфорилише хексокиназом до 2-FDG-6-фосфата, који се даље не метаболише.
- ^{18}F -2-FDG се користи за проучавање метаболичке активности у мозгу и срцу и за детекцију епилепсије и многих тумора.



n-бутанол обележен ^{15}O

- ^{15}O -*n*-бутанол се добија у реакцији ^{15}O са три-*n*-бутил бораном.
- ^{15}O -*n*-бутанол се користи за мерење протока крви у мозгу и другим органима.
- ^{15}O -*n*-бутанол је липофилнији од ^{15}O -воде, те представља боље средство за перфузију.

Амонијак обележен ^{13}N

- Нитрати и нитрити обележени ^{13}N добијају се у циклотрону озрачивањем воде протонима. Редукцијом ових нитрата и нитрита у присуству титанијум хлорида у базној средини добија се амонијак обележен ^{13}N ($^{13}\text{N}-\text{NH}_3$).
- Оптимална рН вредност формулације је 4,5 - 7,5.
- Користи се за испитивање протока крви кроз миокард и мозак.

Флумазенил обележен ^{11}C

- ^{11}C -флумазенил се обележава ^{11}C -метилјодидом у реакцији *N*-метиловања.
- Специфична радиактивност се анализира HPLC методом.
- Оптимална радиактивност је у опсегу од 18,5 - 74 GBq/ μmol (0,5 -2 Ci/ μmol).
- Овај радиофармацеутик је стабилан до 3 сата на собној температури при рН вредности 7,0.
- С обзиром да је ^{11}C -флумазенил антагониста бензодиазепинских рецептора, користи се за њихову карактеризацију код људи.