

Srovnání metod kontroly připravovaných radiofarmak v Českém / Evropském lékopise, Mezinárodním lékopise a doporučení EANM

Jiří Štěpán

KNM FN Brno a LF MU

35. Pracovní dny radiofarmaceutické sekce, 5. - 7. 6. 2013 - Opava

Úvod

- Vyhláška č. 84/2008 Sb. o správné lékárenské praxi, bližších podmínkách zacházení s léčivými v lékárnách, zdravotnických zařízeních a u dalších provozovatelů a zařízení vydávajících léčivé přípravky: **před vydáním připraveného radiofarmaka se ověří jeho jakost!**
- Kontrola se provádí podle
 - Českého lékopis (ČL)
 - Souhrnu údajů o přípravku (SPC) v případě registrovaných léčivých přípravků
 - Technologických předpisů nebo standardních operačních postupů (SOP) – vycházejí z ČL a SPC

Terminologie

- Radiofarmakum je jakýkoliv léčivý přípravek obsahující jeden nebo více radionuklidů (radioaktivních izotopů) včleněných za účelem dosažení léčivého účinku
- Připravované radiofarmakum je takové radiofarmakum, které je připraveno pro určitého pacienta nebo skupinu pacientů na konkrétní vyšetření
- Standardní operační postup (SOP) je dokument, který stanoví opakující se činnosti

Terminologie

- Technologický předpis je dokumentace předpisující průběh přípravy a kontroly léčivého přípravku
- Radioaktivita označuje jak jev radioaktivní přeměny, tak fyzikální veličinu charakterizující její intenzitu (v češtině se fyzikální veličina označuje jako aktivita)
- Radionuklidová čistota je poměr aktivity daného radionuklidu a celkové aktivity radiofarmaka v daném čase vyjádřený v procentech [garantuje výrobce]
- Radiochemická čistota je poměr aktivity daného radionuklidu přítomného v radiofarmaku v určité chemické formě a celkové aktivity tohoto radionuklidu vyjádřený v procentech [u HVLP garantuje výrobce]

Terminologie

- Účinnost značení je celkové procento radioaktivity zabudované do buněk
- Viabilita je životaschopnost (značených buněk)
- Sterilita je nepřítomnost živých zárodků mikroorganismů, příd. sterilní = bez živých zárodků
- Asepse je naprostá nepřítomnost mikroorganismů a choroboplodných zárodků, příd. aseptický = bez přítomnosti mikroorganismů, sterilní

Český lékopis

- Je závazná norma pro jakost léčiv
- Je vydáván na základě zákona č. 378/2007 Sb. o léčivech a o změnách některých souvisejících zákonů v platném znění
- V současnosti platí ČL 2009, ČL 2009 – Dopln. 2010, ČL 2009 – Dopln. 2011, ČL 2009 – Dopln. 2012
- V ČL 2009 – Dopln. 2011 byla provedena úplná revize obecného článku Radiopharmaca a článků (monografií) Radiofarmaceutické přípravky
- V ČL 2009 – Dopln. 2012 byly vydány 3 články (monografie) pro kapitolu Radiofarmaceutické přípravky (1 nový a 2 revidované)

Struktura monografie

- Název latinský, český, popř. synonyma, vzorec
- Definice
- Výroba (někdy součástí definice)
- Vlastnosti (vzhled, $t_{1/2}$ a druh záření RN, rozpustnost)
- Zkoušky totožnosti (radionuklid, značená látka)
- Zkoušky na čistotu (pH, fyziologická distribuce, cín, sterilita, pyrogenní látky, bakteriální endotoxiny aj.)
 - radionuklidová čistota ($^{99m}\text{Tc-RF}$ jen u $\text{Na}^{99m}\text{TcO}_4$)
 - radiochemická čistota
- Stanovení radioaktivity (obsahu u nerad. léčiv)
- Skladování (není vždy)
- Označování (není vždy)
- Nečistoty (není vždy)

Ověřování jakosti připravovaných radiofarmak

- Ve většině případů se provádí
 - kontrola vzhledu
 - kontrola označení
 - stanovení radioaktivity
 - stanovení radiochemické čistoty (RCP), účinnosti značení a viability (radioaktivně značených buněk)
- Dodatečné testy
 - velikost částic (makroagregáty lidského albuminu, SPC přípravků jako kontrolu kvality nepožadují)
 - zkouška na sterilitu (SPC u připravovaných radiofarmak nepožadují – aseptická příprava (A v C) ze sterilního materiálu, představuje kontrolu aseptické přípravy jejíž četnost je možno nastavit v příslušném SOPu, např. 1× za 2 měsíce)

Mezinárodní lékopis

- The International Pharmacopoeia (Ph. Int.) vydává Světová zdravotnická organizace (WHO)
- V současnosti platí 4. vydání obsahující svazek 1 a 2, vydané v roce 2006, 1. doplněk vydaný v roce 2008 a 2. doplněk vydaný v roce 2011
- Ph. Int. je dostupný online na internetu <<http://apps.who.int/phint/en/p/about/>>
- Kapitola Radiofarmaka obsahuje obecnou stať, lékové monografie, metody analýzy, dodatkové informace (kde je i přehled metod tenkovrstvé chromatografie vybraných radiofarmak včetně různých alternativ provedení)

Struktura lékové monografie

- Název latinský, anglický, vzorec, chemický, synonyma
- Popis (vzhled, $t_{1/2}$ RN)
- Kategorie (diagnostická, terapeutická)
- Skladování (není vždy)
- Označování (není vždy)
- Dodatkové informace
- Požadavky (souhlas s obecnými statěmi Parenterální přípravky a Radiofarmaka)
- Definice
- Výroba
 - radionuklidu
 - radiofarmaka (popř. i radiochemická syntéza)

Struktura lékové monografie

- Zkoušky totožnosti
- pH
- Sterilita
- Bakteriální endotoxiny
- Radionuklidová čistota
- Radiochemická čistota
- Chemická čistota (cín, hliník, železo, olovo aj.)
- Velikost částic (není vždy)
- Radioaktivita
- Biodistribuce (není vždy)

Připravovaná radiofarmaka

- Změnou objemové aktivity hromadně vyráběných radiofarmak (kontrola vzhledu, označení, radioaktivity)
- Smícháním složek kitu s injekčním roztokem radionuklidu (kontrola vzhledu, označení, radioaktivity, **RCP**)
- Inkubací biologického materiálu s roztokem radionuklidu ve vhodné chemické formě (kontrola vzhledu, označení, radioaktivity, **účinnosti značení, viability**)
- Vymýváním radionuklidových generátorů v souladu s **SPC** (kontrola vzhledu, označení, radioaktivity)


Připravovaná radiofarmaka – kontrola vzhledu, označení

- Vzhled musí odpovídat deklarovaným vlastnostem, např. čirý bezbarvý roztok, bílá suspenze, která se stáním může rozdělit aj.
- Označení musí odpovídat vyhl. č. 84/2008 Sb.
 - název
 - chemický symbol radionuklidu
 - množství v mililitrech
 - celková aktivita
 - jméno, případně jména a příjmení připravujícího
 - datum a hodina
 - jméno pacienta nebo jinak nezaměnitelný způsob (inj. stříkačka)


Připravovaná radiofarmaka – stanovení radioaktivity

- Ke kontrole se používají přístroje a zařízení, jejichž způsobilost k měření byla ověřena podle jiných právních předpisů (z. č. 505/1990 Sb. o metrologii a vyhl. č. 345/2002 Sb., kterou se stanoví měřidla k povinnému ověřování a měřidla podléhající schválení typu, v platném znění)

OVĚŘENÍ SPŮSOBILOSTI K MĚŘENÍ



Stanovené měřidlo – ověření ČMI
nebo autorizovaným
metrologickým střediskem



Pracovní měřidlo – kalibrace
jakýmkoli subjektem disponujícím
vhodnými etalony navázanými
v souladu se z. o metrologii

Připravovaná radiofarmaka – stanovení radioaktivity

- Aktivita se měří kalibrovaným přístrojem (ČL)
 - Měřidla aktivity diagnostických a terapeutických preparátů aplikovaných *in vivo* pacientům jsou stanovená měřidla – ověření provede 1 × ročně Český metrologický institut [ČMI]
- Pozn. aktuální databáze schválených typů měřidel, tj. stanovených měřidel je na webových stránkách ČMI <<http://www.cmi.cz/index.php?lang=1&wdc=94>>

Připravovaná radiofarmaka – RCP

- Sestavy pro měření radiochemické čistoty radiofarmak pomocí radiochromatografie jsou pracovní měřidla – kalibraci provede ve lhůtě stanovené uživatelem měřidla podle metrologických a technických vlastností, způsobu a četnosti používání měřidla, doporučení výrobce či kalibrační laboratoře a svých zkušeností jakýkoli subjekt disponující vhodnými etalony navázanými v souladu se zákonem o metrologii

Připravovaná radiofarmaka –

RCP

Sulfid rhenistý koloidní značený techneciem-(^{99m}Tc) injekční roztok

Radiochromatografie dle	Stacionární fáze	Mobilní fáze	Rf RH-Tc [koloidní Tc] (limit)	Rf TcO ₄ ⁻ (limit)	Rf váz. Tc (limit)
ČL 2009	ITLC-SG	NaCl (9 g/l)	0,0 - 0,1 (min. 95 %)	0,9 - 1,0	-
Ph. Int. (alternativa pro ^{99m} Tc-koloid)	ITLC-SG nebo 3MM Chr	aceton nebo NaCl (9 g/l)	0,0	1,0	0,0
EANM (^{99m} Tc-koloidy)	ITLC-SG	MEK	-	čelo	start
SPC NANOCIS (14.12.12 zruš.reg.)	1 Chr	MEK	-	1,0 (max. 5 %)	0,0 (min. 95 %)

MEK – methylethylketon, butan-2-on

1 Chr – chromatografický papír Whatman 1 tloušťky 0,18 mm, lepší rozlišení než 3MM Chr

3MM Chr – chromatografický papír Whatman 3MM střední tloušťky 0,34 mm

ITLC-SG – deska s vrstvou silikagelu pro TLC na vrstvě skleněných vláken

TLC – tenkovrstvá chromatografie, Rf – retardační faktor, RH – redukované hydrolyzované

Připravovaná radiofarmaka –

RCP

Cín koloidní značený techneciem-(^{99m}Tc) injekční roztok

Radiochromatografie dle	Stacionární fáze	Mobilní fáze	Rf RH-Tc [koloidní Tc] (limit)	Rf TcO ₄ ⁻ (limit)	Rf váz. Tc (limit)
ČL 2009	ITLC-SG	NaCl (9 g/l)	0,0 - 0,1 (min. 95 %)	0,9 - 1,0	-
Ph. Int.	celulózový chr. papír	NaCl (9 g/l)	0,0 (min. 95 %)	0,6	-
Ph. Int. (alternativa pro ^{99m} Tc-koloid)	ITLC-SG nebo 3MM Chr	aceton nebo NaCl (9 g/l)	0,0	1,0	0,0
EANM (^{99m} Tc-koloidy)	ITLC-SG	MEK	-	čelo	start
SPC HEPATATE (10.1.12 zruš.reg.)	ITLC-SG	NaCl (9 g/l)	start (min. 95 %)	čelo	-

celulózový chromatografický papír – např. Whatman 1, Whatman 3MM

Připravovaná radiofarmaka –

RCP

Difosforečnan cínatý značený techneciem-(^{99m}Tc) injekční roztok (1)

Radiochromatografie dle	Stacionární fáze	Mobilní fáze	Rf RH-Tc [koloidní Tc] (limit)	Rf TcO ₄ ⁻ (limit)	Rf váz. Tc (limit)
ČL 2009	ITLC-SG	NaAc 1M	0,0 - 0,1 (A)	0,9 - 1,0	0,9 - 1,0
ČL 2009	ITLC-SG	MEK	0,0 - 0,1	0,95 - 1,0 (B) (A + B =	0,0 - 0,1 max. 10 %)
Ph. Int.	ITLC-SG	MEK	0,0	1,0 (A)	0,0
Ph. Int.	ITLC-SG	NaAc 1M	0,0 (B)	1,0 (A + B =	1,0 max. 5 %)
Ph. Int. (alternativa)	ITLC-SG nebo 3MM Chr	MEK nebo aceton	0,0	1,0	0,0
Ph. Int. (alternativa)	ITLC-SG	voda	0,0	1,0	1,0

NaAc 1M – roztok octanu sodného 1 mol/l = 136 g NaAc.3 H₂O/l

Připravovaná radiofarmaka –

RCP

Difosforečnan cínatý značený techneciem-(^{99m}Tc) injekční roztok (2)

Radiochromatografie dle	Stacionární fáze	Mobilní fáze	Rf RH-Tc [koloidní Tc] (limit)	Rf TcO ₄ ⁻ (limit)	Rf váz. Tc (limit)
SPC TECHNESCAN PYP	ITLC-SG	NaAc 1M	start 0,0 - 0,1 (A)	čelo 0,9 - 1,0	čelo 0,9 - 1,0
SPC TECHNESCAN PYP	ITLC-SG	MEK	start 0,0 - 0,1	č. 0,95 - 1,0 (B) (A + B =	st. 0,0 - 0,1 max. 10 %)

Připravovaná radiofarmaka –

RCP

Síra koloidní značená techneciem-(^{99m}Tc) injekční roztok

Radiochromatografie dle	Stacionární fáze	Mobilní fáze	Rf RH-Tc [koloidní Tc] (limit)	Rf TcO ₄ ⁻ (limit)	Rf váz. Tc (limit)
ČL 2009	papír pro chromatografii R	NaCl (9 g/l)	0,0 - 0,1 (min. 92 %)	0,6; jiné nečistoty 0,8 - 0,9	-
Ph. Int.	celulózový chr. papír	methanol 85% (V/V)	0,0 (min. 95 %)	0,6	-
Ph. Int. (alternativa pro ^{99m} Tc-koloid)	ITLC-SG nebo 3MM Chr	aceton nebo NaCl (9 g/l)	0,0	1,0	0,0
EANM (^{99m} Tc-koloidy)	ITLC-SG	MEK	-	čelo	start

papír pro chromatografii R – tenký papír z čisté celulosy s hladkým povrchem a tloušťkou asi 0,2 mm

Připravovaná radiofarmaka –

RCP

Bicisát značený techneciem-(^{99m}Tc) injekční roztok (1)

Radiochromatografie dle	Stacionární fáze	Mobilní fáze	Rf RH-Tc [koloidní Tc] (limit)	Rf TcO ₄ ⁻ (limit)	Rf váz. Tc (limit)
ČL 2009	TLC-SG (skvrnu 5 - 10 min sušit)	ethyl-acetát	< 0,2 (A) další kompl. C, D, E, F	< 0,2 (B) (max. 6 % všech neč.)	> 0,4
Ph. Int.	TLC-SG (skvrnu 5 - 10 min sušit)	ethyl-acetát	< 0,5 (max. 10 %)	< 0,5 (všech neč.)	> 0,5 (min. 90 %)
Ph. Int. (určení skladby nečistot – zastoupení ^{99m} Tc(IV)-bicisátu)	SG s obráčenou (nepolár.) fází	aceton a NH ₄ Ac 0,5M (60+40, obj.)	0,0 - 0,14 (max. 10 %)	0,7 - 0,84 a ^{99m} Tc-ECM (všech neč.)	0,15 – 0,44 2 skvrny
					0,3 – 0,4 ^{99m} Tc(IV)-bicisát
					0,95 -1,0 ^{99m} Tc-EDTA

Připravovaná radiofarmaka –

RCP

Bicisát značený techneciem-(^{99m}Tc) injekční roztok (2)

Radiochromatografie dle	Stacionární fáze	Mobilní fáze	Rf RH-Tc [koloidní Tc] (limit)	Rf TcO ₄ ⁻ (limit)	Rf váz. Tc (limit)
EANM	Baker SG	ethyl-acetát	start a všechny	start ostatní neč.	čelo
SPC NEUROLITE	Baker-flex silica gel 1B-F nebo ekvivalent (skvrnu 5 - 10 min sušit)	ethyl-acetát	start a ^{99m} Tc-EDTA	start	0,9 0,1 (min. 94 %)

TLC-SG – deska s vrstvou silikagelu pro TLC, SG – silikagel

NH₄Ac 0,5M – roztok octanu amonného 0,5 mol/l

ECM – monomer ethyl-cysteinátu, EDTA – ethylendiamintetraoctová kyselina

IB-F – F znamená fluorescenční indikátor (je pro radiochromatografii zbytečný)

C = ^{99m}Tc-ethyl-hydrogen-N,N'-ethylendi-L-cysteinát

D = ^{99m}Tc-N,N'-ethylendi-L-cystein

E = ^{99m}Tc-manitol, F = ^{99m}Tc-EDTA

Připravovaná radiofarmaka –

RCP

Albumin lidský značený techneciem-(^{99m}Tc) injekční roztok (1)

Radiochromatografie dle	Stacionární fáze	Mobilní fáze	Rf RH-Tc [koloidní Tc] (limit)	Rf TcO ₄ ⁻ (limit)	Rf váz. Tc (limit)
ČL 2009	ITLC-SG	MEK	-	0,9 - 1,0 (max. 5 %)	0,0 - 0,1
Ph. Int. (alternativa pro ^{99m} Tc-HSA)	ITLC-SG nebo 3MM Chr	MEK nebo aceton	0,0	1,0	0,0
Ph. Int. (alternativa pro ^{99m} Tc-HSA)	ITLC-SG (proužek musí být předem nasycen HSA a vysušen)	ethanol, amoniak a voda (2+1+5, obj.)	0,0	1,0	1,0

HSA – lidský sérový albumin

Připravovaná radiofarmaka –

RCP

Albumin lidský značený techneciem-(^{99m}Tc) injekční roztok (2)

Radiochromatografie dle	Stacionární fáze	Mobilní fáze	Rf RH-Tc [koloidní Tc] (limit)	Rf TcO ₄ ⁻ (limit)	Rf váz. Tc (limit)
SPC NANO-ALBUMON KIT	ITLC-SG	MEK	-	0,9 - 1,0 (max. 5 %)	0,0 (min. 95 %)
SPC NANOCOLL	1 Chr nebo ITLC-SA	methanol a voda (85+15, obj.)	-	-	0,0 nebo 0,0 - 0,1 (min. 95 %)
SENTI-SCINT KIT	ITLC-SG	MEK	-	čelo	start (min. 95 %)

ITLC-SA – deska s vrstvou kyseliny křemičité pro TLC na vrstvě skleněných vláken

Připravovaná radiofarmaka –

RCP

Etifenin značený techneciem-(^{99m}Tc) injekční roztok

Radiochromatografie dle	Stacionární fáze	Mobilní fáze	Rf RH-Tc [koloidní Tc] (limit)	Rf TcO ₄ ⁻ (limit)	Rf váz. Tc (limit)
ČL 2009	ITLC-SA	NaCl (9 g/l)	start	čelo	střed (min. 95 %)
Ph. Int. (alternativa pro deriváty ^{99m} Tc-IDA)	3MM Chr (skvrna musí být suchá)	MEK	0,0	0,9	0,0
Ph. Int. (alternativa pro deriváty ^{99m} Tc-IDA)	ITLC-SG	voda nebo 50% acetonitril	0,0	1,0	1,0
EANM (deriváty ^{99m} Tc-IDA)	ITLC-SG	nasycený roztok NaCl	start	čelo	start
EANM (deriváty ^{99m} Tc-IDA)	ITLC-SG	50% acetonitril	start	čelo	čelo

Připravovaná radiofarmaka –

RCP

Exametazim značený techneciem-(^{99m}Tc) injekční roztok (1)

Radiochromatografie dle	Stacionární fáze	Mobilní fáze	Rf RH-Tc [koloidní Tc] (limit)	Rf TcO ₄ ⁻ (limit)	Rf váz. Tc (limit)
ČL 2009	ITLC-SG	NaCl (9 g/l)	start (B) a nečistoty A, D, E	0,8 - 1,0 (C) (max.10 %)	start
ČL 2009	ITLC-SG	MEK	start (B) a nečistoty D, E	0,8 - 1,0	0,8 - 1,0 a nečistota A (min. 80 %)
ČL 2009 (HPLC pro nečistotu A, která je max.5% celkové aktivity lipofilního ^{99m} Tc-exametazimu s nečistotou A) pr. 1,5 ml/min	sfér. SG pro chr. oktadecylsilylovaný s odstín. silanolovými sk. deakt. pro baz. I.	acetonitril a tlumivý roztok fosforečnanový o pH=3 (0,1M) (33+67, obj.)	-	-	relat. retence nečis. A vztaž. k lipof. ^{99m} Tc-examet. je asi 1,2

A = *meso*-izomer lipofilního ^{99m}Tc-exametazimu, D = nelipofilní komplex ^{99m}Tc-exametazimu
E = *meso*-izomer nelipofilního komplexu ^{99m}Tc-exametazimu

Připravovaná radiofarmaka –

RCP

Exametazim značený techneciem-(^{99m}Tc) injekční roztok (2)

Radiochromatografie dle	Stacionární fáze	Mobilní fáze	Rf RH-Tc [koloidní Tc] (limit)	Rf TcO ₄ ⁻ (limit)	Rf váz. Tc (limit)
Ph. Int.	celulózový chr. papír	MEK	0,0 a sek. komplex	0,8 - 1,0	0,8 - 1,0 (min. 80 %)
Ph. Int.	celulózový chr. papír	NaCl (9 g/l)	0,0 (B)	0,8 - 1,0	0,8 - 1,0 a sek. komplex
Ph. Int.	ITLC-SG	50% acetonitril	0,0 (B + C =	0,8 - 1,0 (C) max. 10 %)	0,0 a sek. komplex

Jiná kombinace nosičů pro chromatografii a mobilních fází než ČL 2009 a z toho vyplývající odlišné rozdělení analytů.

HPLC - vysokoúčinná kapalinová chromatografie

Připravovaná radiofarmaka –

RCP

**Exametazim značený
techneciem-(^{99m}Tc) injekční roztok (3)**

Radiochromatografie dle	Stacionární fáze	Mobilní fáze	Rf RH-Tc [koloidní Tc] (limit)	Rf TcO ₄ ⁻ (limit)	Rf váz. Tc (limit)
Ph. Int. (alternativa)	ITLC-SG	MEK	0,0	1,0	1,0
Ph. Int. (alternativa)	ITLC-SG	NaCl (9 g/l)	0,0	1,0	0,0
Ph. Int. (alternativa)	1 Chr	50% acetonitril (čerstvě připravený)	0,0	1,0	1,0

Není popis, kde je hydrofilní komplex.

Připravovaná radiofarmaka –

RCP

Exametazim značený techneciem-(^{99m}Tc) injekční roztok (4)

Radiochromatografie dle	Stacionární fáze	Mobilní fáze	Rf RH-Tc [koloidní Tc] (limit)	Rf TcO ₄ ⁻ (limit)	Rf váz. Tc (limit)
EANM	ITLC-SG	MEK	start	čelo	čelo
EANM	ITLC-SG	NaCl (9 g/l)	start	čelo	start
SPC BRAIN-SPECT KIT	ITLC-SG	MEK	0,0 - 0,15 a hydrofilní komplex	0,8 - 1,0	0,8 - 1,0 (min. 80 %)
SPC BRAIN-SPECT KIT	ITLC-SG	NaCl (9 g/l)	0,0 - 0,15 a hydrofilní komplex	0,8 - 1,0	0,0 - 0,15
SPC BRAIN-SPECT KIT	1 Chr	50% acetonitril	0,0 - 0,15	0,8 - 1,0	0,8 - 1,0 a hydrofilní komplex

SPC BRAIN-SPECT KIT - falešně nižší radiochemická čistota, RH-Tc je započítáno 2×!

Připravovaná radiofarmaka –

RCP

Exametazim značený techneciem-(^{99m}Tc) injekční roztok (5)

Radiochromatografie dle	Stacionární fáze	Mobilní fáze	Rf RH-Tc [koloidní Tc] (limit)	Rf TcO ₄ ⁻ (limit)	Rf váz. Tc (limit)
SPC BRAIN-SPECT KIT	kapalinová extrakce v soustavě chloroform – voda		všechny nečistoty v NaCl (9 g/l), nelze určit TcO ₄ ⁻ !		chloroform (min. 80 %)
SPC CERETEC (STABILISED CERETEC)	ITLC-SA	MEK	start a sekundární komplex	0,8 - 1,0	0,8 - 1,0 (min. 80 %)
SPC CERETEC (STABILISED CERETEC)	ITLC-SA	NaCl (9 g/l)	start a sekundární komplex	0,8 - 1,0	start
SPC NEUROSCAN	ITLC-SG	MEK	start	0,8 - 1,0	0,8 - 1,0 a meso-izomer lipofilního kompl. (min. 80 %)

SPC NEUROSCAN - falešně vyšší radiochemická čistota, není odečten TcO₄⁻ !

Připravovaná radiofarmaka –

RCP

Exametazim značený techneciem-(^{99m}Tc) injekční roztok (6)

Radiochromatografie dle	Stacionární fáze	Mobilní fáze	Rf RH-Tc [koloidní Tc] (limit)	Rf TcO ₄ ⁻ (limit)	Rf váz. Tc (limit)
SPC LEUCO-SCINT KIT (složka ^{99m} Tc- HMPAO)	kapalinová extrakce v sloustavě chloroform - voda		všechny nečistoty v NaCl (9 g/l)		chloroform (min. 80 %)
SPC LEUCO-SCINT KIT (složka ^{99m} Tc- HMPAO)	ITLC-SG	MEK	start a sekundár- ní komplex	0,8 - 1,0	0,8 - 1,0 (min. 80 %)
SPC LEUCO-SCINT KIT (složka ^{99m} Tc- HMPAO)	ITLC-SG	NaCl (9 g/l)	start a sekundár- ní komplex	0,8 - 1,0	start

HMPAO - *d,l*-hexamethylpropylenaminoxim

Připravovaná radiofarmaka –

RCP

**Glukonát značený
techneciem-(^{99m}Tc) injekční roztok**

Radiochromatografie dle	Stacionární fáze	Mobilní fáze	Rf RH-Tc [koloidní Tc] (limit)	Rf TcO ₄ ⁻ (limit)	Rf váz. Tc (limit)
ČL 2009	ITLC-SG	NaCl (9 g/l)	0,0 - 0,1 (A)	0,9 - 1,0	0,9 - 1,0
ČL 2009	ITLC-SG	MEK	0,0 - 0,1	0,9 - 1,0 (B) (A + B =	0,0 - 0,1 max. 10 %)

Připravovaná radiofarmaka –

RCP

Makrosalb značený techneciem-(^{99m}Tc) injekční roztok (1)

Radiochromatografie dle	Stacionární fáze	Mobilní fáze	Rf RH-Tc [koloidní Tc] (limit)	Rf TcO ₄ ⁻ (limit)	Rf váz. Tc (limit)
ČL 2009 (Nefiltrovatelná radioaktivita – min. 90 % celkové aktivity)	Za použití polykarbonátového mem. filtru Ø 13 - 25 mm, tloušťky 10 µm s kulatými póry Ø 3µm. 0,2ml přípravku, promytí 20 ml NaCl (9 g/l).		-	-	-
ČL 2009 (Velikost částic – max. 10 č.> 100µm, 0 č.>150µm)	Hodnotí se mikroskopicky v hemocytometrické komůrce plocha odpovídající nejméně 5000 částic.		-	-	-
Ph. Int. (alternativa pro ^{99m} Tc-MAA)	ITLC-SG nebo 3MM Chr	MEK, aceton nebo NaCl (9 g/l)	0,0	1,0	0,0

MAA – makroagregáty lidského albuminu

Připravovaná radiofarmaka –

RCP

Makrosalb značený techneciem-(^{99m}Tc) injekční roztok (2)

Radiochromatografie dle	Stacionární fáze	Mobilní fáze	Rf RH-Tc [koloidní Tc] (limit)	Rf TcO ₄ ⁻ (limit)	Rf váz. Tc (limit)
EANM	ITLC-SG	MEK	-	čelo	start
SPC MACRO-ALBUMON KIT	ITLC-SG (vyvíjet i inj.)	MEK Na ^{99m} TcO ₄)	-	0,9 - 1,0 (max. 5 %)	0,0 (min. 95 %)
SPC MACROTEC (Nefiltrovatelná radioaktivita – min. 90 % celkové aktivity)	membránový filtr s velikostí pórů 3 μm filtrováný objem 200 μl promývací roztok NaCl (9 g/l) 20 ml		-	-	-
SPC MACROTEC	ITLC-SG	methanol a voda (85+15, obj.)	-	0,9 10 % (max. 5 %)	-
SPC TECHNESCAN LYOMAA (membránová filtrace)	polykarb. mem. filtr s kruh. otv. o vel. 3 μm filtrováný objem 0,2 ml promývací roztok NaCl (9 g/l) 20 ml		-	(max. 5 %)	-

Připravovaná radiofarmaka –

RCP

Mebrofenin značený techneciem-(^{99m}Tc) injekční roztok (1)

Radiochromatografie dle	Stacionární fáze	Mobilní fáze	Rf RH-Tc [koloidní Tc] (limit)	Rf TcO ₄ ⁻ (limit)	Rf váz. Tc (limit)
ČL 2009	ITLC-SG	voda a acetonitril (40+60, obj.)	0,0 - 0,1 (A)	-	max. 0,7
ČL 2009 (HPLC) program min ml/min %A %B 0-20 1 70 30 20-25 1 70-0 30-100 25-30 1 0 100	SG pro chr. oktadecylsilylovaný s vlož. polár. sk. a s odstín. silanolovými sk.	A: NH ₄ Ac (3,85 g/l) B: acetonitril (gradientová eluce)	-	relativní retence vztaž. k ^{99m} Tc-mebrofeninu je asi 0,17 (B)	(min. 94 %)

Připravovaná radiofarmaka –

RCP

Mebrofenin značený techneciem-(^{99m}Tc) injekční roztok (2)

Radiochromatografie dle	Stacionární fáze	Mobilní fáze	Rf RH-Tc [koloidní Tc] (limit)	Rf TcO ₄ ⁻ (limit)	Rf váz. Tc (limit)
Ph. Int.	ITLC-SG	MEK	0,0	1,0 (A)	0,0 (min. 95 %)
Ph. Int.	celulóзовý chr. papír nasáklý uhličitanovým ref. tlumivým roztokem	MEK	0,0 (B) (A + B =	1,0 max. 5 %)	1,0
Ph. Int. (alternativa pro deriváty ^{99m} Tc-IDA)	3MM Chr (skvrna musí být suchá)	MEK	0,0	0,9	0,0
Ph. Int. (alternativa pro deriváty ^{99m} Tc-IDA)	ITLC-SG	voda nebo 50% acetonitril	0,0	1,0	1,0

Připravovaná radiofarmaka –

RCP

Mebrofenin značený techneciem-(^{99m}Tc) injekční roztok (3)

Radiochromatografie dle	Stacionární fáze	Mobilní fáze	Rf RH-Tc [koloidní Tc] (limit)	Rf TcO ₄ ⁻ (limit)	Rf váz. Tc (limit)
EANM (deriváty ^{99m} Tc-IDA)	ITLC-SG	nasyčený roztok NaCl	start	čelo	start
EANM (deriváty ^{99m} Tc-IDA)	ITLC-SG	50% acetonitril	start	čelo	čelo
SPC HIBIDA KIT	ITLC-SA	30% NaCl	0,0 - 0,25	0,9 - 1,0 (A)	0,0 - 0,25 (min. 95 %)
SPC HIBIDA KIT	ITLC-SG	50% acetonitril	0,0 - 0,05 (B)	0,9 - 1,0	0,9 - 1,0

pozn. metoda stanovení RCP [^{99m}Tc]-mefeninu je v SPC TRIMETYL-HIDA KIT totožná s metodou stanovení RCP [^{99m}Tc]-mebrofeninu v SPC HIBIDA KIT

Připravovaná radiofarmaka –

RCP

Medronát značený techneciem-(^{99m}Tc) injekční roztok (1)

Radiochromatografie dle	Stacionární fáze	Mobilní fáze	Rf RH-Tc [koloidní Tc] (limit)	Rf TcO ₄ ⁻ (limit)	Rf váz. Tc (limit)
ČL 2009	ITLC-SG	NaAc 1M	0,0 - 0,1 (A)	0,9 - 1,0 (A + B =	0,9 - 1,0 max. 5 %)
ČL 2009	ITLC-SG	MEK	0,0 - 0,1	0,9 - 1,0 (B) (max. 2 %)	0,0 - 0,1
Ph. Int.	ITLC-SG	MEK	0,0	1,0 (A)	0,0 (min. 95 %)
Ph. Int.	ITLC-SG	NaAc 1M	0,0 (B)	1,0 (A + B =	1,0 max. 5 %)
Ph. Int. (alternativa)	ITLC-SG nebo 3MM Chr	MEK nebo acetón	0,0	1,0	0,0
Ph. Int. (alternativa)	ITLC-SG	NaAc 1M nebo NaCl (9 g/l)	0,0	1,0	1,0

Připravovaná radiofarmaka –

RCP

Medronát značený techneciem-(^{99m}Tc) injekční roztok (2)

Radiochromatografie dle	Stacionární fáze	Mobilní fáze	Rf RH-Tc [koloidní Tc] (limit)	Rf TcO ₄ ⁻ (limit)	Rf váz. Tc (limit)
EANM	ITLC-SG	NaAc 1M	start	čelo	čelo
EANM	ITLC-SG	MEK	start	čelo	start
SPC 6-MDP KIT, 8-MDP KIT	ITLC-SG	NaCl (9 g/l)	0,0 - 0,05 (A)	0,9 - 1,0	0,9 - 1,0
SPC 6-MDP KIT, 8-MDP KIT	1 Chr	aceton a voda (9+1, obj.)	0,0 - 0,05	0,9 - 1,0 (B)	0,0 - 0,05 (min. 95 %)
SPC AMERSCAN MEDRONATE II AGENT	ITLC-SG	MEK	start	0,8 - 1,0 (1) (max. 2 %)	start
SPC AMERSCAN MEDRONATE II AGENT	ITLC-SG	NaAc 1M	start (2)	0,8 - 1,0 (1 + 2 =	0,8 - 1,0 max. 5 %)

Připravovaná radiofarmaka –

RCP

Mertiavid značený techneciem-(^{99m}Tc) injekční roztok (1)

Radiochromatografie dle	Stacionární fáze	Mobilní fáze	Rf RH-Tc [koloidní Tc] (limit)	Rf TcO ₄ ⁻ (limit)	Rf váz. Tc (limit)
ČL 2009	papír pro chromatografii R	voda a acetonitril (40+60, obj.)	0,0 - 0,1 (A) (max. 2 %)	- (B)	-
ČL 2009 (HPLC pro jiné radiochemické nečistoty a radiochemickou čistotu)	SG pro chr. oktadecylsilylovaný	A: EtOH a KH ₂ PO ₄ (1,36 g/l) (7+93, obj.) pH=6 uprav. NaOH (4g/l) B: voda a methanol (10+90, obj.) (gradientová eluce)	lipofilní nečistoty (max. 4 %) píky za hlavním píkem	hydrofilní nečistoty včetně TcO ₄ ⁻ (max. 3 %) píky před hlavním píkem	(min. 94 %) hlavní pík
program					
min	ml/min	%A	%B		
0-10	1	100	0		
10-25	1	0	100		

Připravovaná radiofarmaka –

RCP

Mertiavid značený techneciem-(^{99m}Tc) injekční roztok (2)

Radiochromatografie dle	Stacionární fáze	Mobilní fáze	Rf RH-Tc [koloidní Tc] (limit)	Rf TcO ₄ ⁻ (limit)	Rf váz. Tc (limit)
Ph. Int.	TLC-SG	methanol, NaCl (9 g/l) a HAc (45+55+1, obj.)	0,0 - 0,1	0,9 - 1,0	0,45 - 0,55 (min. 94 %)
Ph. Int. (alternativa)	ITLC-SG	ethyl-acetát a MEK (3+2, obj.)	0,0	1,0	0,0
Ph. Int. (alternativa)	ITLC-SG	50% acetonitril	0,0 proužek stříhat v dolní čtvrtině	1,0 a ^{99m} Tc- vínan	1,0

EtOH – ethanol bezvodý

HAc – octová kyselina

Připravovaná radiofarmaka –

RCP

Mertiavid značený techneciem-(^{99m}Tc) injekční roztok (3)

Radiochromatografie dle	Stacionární fáze	Mobilní fáze	Rf RH-Tc [koloidní Tc] (limit)	Rf TcO ₄ ⁻ (limit)	Rf váz. Tc (limit)
EANM (extrakce na tuhou fázi)	Sep-Pak C18 Plus Light Cartridge	1: HCl 1 mM 2: ethanol a NaCl (9 g/l) (1+1, obj.)	nečistoty: eluát 1 + kolona		eluát 2
SPC MAG3 KIT	1 Chr	voda a acetonitril (30+70, obj.)	0,0 - 0,05	0,9 - 1,0	0,20 - 0,55 (min. 95 %)

Připravovaná radiofarmaka –

RCP

Mertiavid značený techneciem-(^{99m}Tc) injekční roztok (4)

Radiochromatografie dle	Stacionární fáze	Mobilní fáze	Rf RH-Tc [koloidní Tc] (limit)	Rf TcO ₄ ⁻ (limit)	Rf váz. Tc (limit)
SPC TECHNESCAN MAG3 (HPLC) program min ml/min %A %B 10 1 100 0 7 1 0 100 4 2 100 0	25 cm kolona RP18 s průtokem 1 ml/min	A: [1000 d. Na ₂ HPO ₄ 10mM+114 d. NaH ₂ PO ₄ 10mM, pH=6] a EtOH (19+1, obj.) B: voda a methanol (1+9, obj.) (gradientová eluce)	lipofilní nečistoty (max. 4 %) methanolvá frakce (píky za hlavním píkem)	hydrofilní nečistoty včetně TcO ₄ ⁻ (max. 3 %) čelní frakce (píky před hlavním píkem)	ihned (min. 96 %) po 4 h (min. 95 %) hlavní pík na konci průchodu mobilní fáze A

d. – díl, RP – obrácená fáze

Připravovaná radiofarmaka –

RCP

Mertiavid značený techneciem-(^{99m}Tc) injekční roztok (5)

Radiochromatografie dle	Stacionární fáze	Mobilní fáze	Rf RH-Tc [koloidní Tc] (limit)	Rf TcO ₄ ⁻ (limit)	Rf váz. Tc (limit)
SPC TECHNESCAN MAG3 (zjednodušená rychlá metoda extrakce na tuhou fázi [SPE]) princip: kondicionace: 1, 2 dávkování vz.: 4 promývání: 5, 6 eluce: 7 (vlastní RF) promývání: 8	např. Sep-Pak C18 Cartridge jiná dostupnější kolona: SPE Varian Bond Elut C18	1: 10ml EtOH 2: 10ml HCl 1mM 3: 5ml vzduch 4: 0,1 ml vz. 5: 5ml HCl 1mM 6: 5ml fosf. p. 10mM, pH=6 s 0,5% EtOH 7: 10ml fosf.p. pH=6 se 7% EtOH 8: 10ml EtOH	hydrofilní nečistoty: 5, 6 (max. 5 %) lipofilní nečistoty: 8 (max. 5 %)		eluát: 7 (min. 90 %)

fosf. p. – fosfátový pufr, RF – radiofarmakum, vz. – vzorek

Připravovaná radiofarmaka –

RCP

Mikročástice značené techneciem-(^{99m}Tc) injekční roztok

Radiochromatografie dle	Stacionární fáze	Mobilní fáze	Rf RH-Tc [koloidní Tc] (limit)	Rf TcO ₄ ⁻ (limit)	Rf váz. Tc (limit)
ČL 2009 (Nefiltrovatelná radioaktivita – min. 95 % celkové aktivity)	Za použití polykarbonátového mem. filtru Ø 13 - 25 mm, tloušťky 10 µm s kulatými póry Ø 3µm. 0,2ml přípravku, promytí 20 ml NaCl (9 g/l).				
ČL 2009 (Velikost částic – max. 10 č.> 75µm , 0 č.> 100µm)	Hodnotí se mikroskopicky v hemocytometrické komůrce plocha odpovídající nejméně 5000 částic. Částice mají stejný kulovitý vzhled.				

Rozdíly oproti ^{99m}Tc-MAA zvýrazněny **tučným písmem**.

Připravovaná radiofarmaka –

RCP

Pentetát značený techneciem-(^{99m}Tc) injekční roztok (1)

Radiochromatografie dle	Stacionární fáze	Mobilní fáze	Rf RH-Tc [koloidní Tc] (limit)	Rf TcO ₄ ⁻ (limit)	Rf váz. Tc (limit)
ČL 2009	ITLC-SG	NaCl (9 g/l)	0,0 - 0,1 (A)	0,9 - 1,0	0,9 - 1,0
ČL 2009	ITLC-SG	MEK	0,0 - 0,1	0,9 - 1,0 (B) (A + B =	0,0 - 0,1 max. 5 %)
Ph. Int.	ITLC-SG	MEK	0,0	1,0 (A)	0,0 (min. 95 %)
Ph. Int.	ITLC-SG	NaCl (9 g/l)	0,0 (B)	1,0 (A + B =	1,0 max. 5 %)
Ph. Int. (alternativa)	ITLC-SG nebo 3MM Chr	MEK nebo aceton	0,0	1,0	0,0
Ph. Int. (alternativa)	ITLC-SG nebo 3MM Chr	NaCl (9 g/l)	0,0	1,0	1,0

Připravovaná radiofarmaka –

RCP

Pentetát značený techneciem-(^{99m}Tc) injekční roztok (2)

Radiochromatografie dle	Stacionární fáze	Mobilní fáze	Rf RH-Tc [koloidní Tc] (limit)	Rf TcO ₄ ⁻ (limit)	Rf váz. Tc (limit)
EANM	ITLC-SG	NaCl (9 g/l)	start	čelo	čelo
EANM	ITLC-SG	MEK	start	čelo	start
SPC DTPA KIT	ITLC-SG	NaCl (9 g/l)	0,0	1,0	1,0
SPC DTPA KIT	ITLC-SG	MEK	start	1,0	start (min. 95 %)
SPC TECHNESCAN DTPA (/AEROSOL)	ITLC-SG	NaCl (9 g/l)	start (A)	čelo	čelo
SPC TECHNESCAN DTPA (/AEROSOL)	ITLC-SG	MEK	start	čelo (B) (A + B =	start max. 5 %)

Připravovaná radiofarmaka –

RCP

Technecium-(^{99m}Tc) sestamibi injekční roztok (1)

Radiochromatografie dle	Stacionární fáze	Mobilní fáze	Rf RH-Tc [koloidní Tc] (limit)	Rf TcO ₄ ⁻ (limit)	Rf váz. Tc (limit)
ČL 2009 (Nečistota A a další polární nečistoty.)	TLC-SG oktadecylsilylovaný	THF, NH ₄ Ac (38,5 g/l), MeOH a ACN (10+20+30+40,obj.)	0,0 - 0,1 (B) a nepolární nečistoty	0,9 - 1,0 (A) a další polární nečistoty	0,3 - 0,6 a nečistota (C)
ČL 2009 (Nečistota B. Pouze pokud je nalezena v 1. zkoušce.)	papír pro chromatografii R	ACN, HAc 0,5M a NaCl (20 g/l) aa	0,0 - 0,1 (A a další p.	0,8 - 1,0 neč. + B =	0,8 - 1,0 a nečistota (C) max. 5 %)

THF – tetrahydrofuran, MeOH – methanol, ACN – acetonitril

C = (OC-6-22)-pentakis[1-(isokyan-κC)-2-methoxy-2-methylpropan][1-(isokyan- κC)-2-methylprop-1-en][^{99m}Tc]technecný(1+) ion

MIBI = 2-methoxyisobutylisokyanid

Připravovaná radiofarmaka –

RCP

Technecium-(^{99m}Tc) sestamibi injekční roztok (2)

Radiochromatografie dle	Stacionární fáze	Mobilní fáze	Rf RH-Tc [koloidní Tc] (limit)	Rf TcO ₄ ⁻ (limit)	Rf váz. Tc (limit)
ČL 2009 (HPLC pro nečistotu C)	SG pro chr. oktadecylsily- lovaný s odstí- něnými silano- lovými sk. de- akt. pro baz. I.	ACN, (NH ₄) ₂ SO ₄ (6,6 g/l) a MeOH (20+ 35+45, obj.) průtok 1,5 ml/min	-	-	(min. 94 %) neč. (C) (max. 3 %) relat. reten- ce nečis. C vztaž. k ^{99m} Tc- ses- tamibi je asi 1,3 (min. 1,2)

Připravovaná radiofarmaka –

RCP

Technecium-(^{99m}Tc) sestamibi injekční roztok (3)

Radiochromatografie dle	Stacionární fáze	Mobilní fáze	Rf RH-Tc [koloidní Tc] (limit)	Rf TcO ₄ ⁻ (limit)	Rf váz. Tc (limit)
Ph. Int.	SG s obrácenou (nepolár.) fází	ACN, MeOH, NH ₄ Ac 3,85% a THF (4+3+2+1, obj.) (čerstvě připravená)	0,0 - 0,1 (max. 10 %)	0,8 - 1,0 všech neč.)	0,3 - 0,6 (min. 90 %)
Ph. Int. (alternativa)	TLC-Al ₂ O ₃ nanést 1 kapku ethanolu a nenechat skvrnu uschnout	ethanol	0,0	0,0	1,0
EANM	Baker Al ₂ O ₃	ethanol	start	start	čelo

Připravovaná radiofarmaka –

RCP

Technecium-(^{99m}Tc) sestamibi injekční roztok (4)

Radiochromatografie dle	Stacionární fáze	Mobilní fáze	Rf RH-Tc [koloidní Tc] (limit)	Rf TcO ₄ ⁻ (limit)	Rf váz. Tc (limit)
SPC CARDIO-SPECT KIT	kapalinová extrakce v soustavě chloroform – voda		všechny nečistoty v NaCl (9 g/l)		chloroform (min. 94 %)
SPC STAMICIS	Baker-flex Al ₂ O ₃ 1B-F 1 k. EtOH, nenechat uschnout + 1 k. vz nechat uschnout	ethanol 768 g/l	start	start	čelo (min. 94 %)
SPC TECHNESCAN SESTAMIBI		ethanol >95%	start	start	čelo (min. 94 %)

ČL 2009: pokud není uvedeno, o jaká procenta se jedná, rozumí se hmotnostní procenta
100% ethanol má hustotu 789 g/l při 20 °C!

ethanol 95% ~ 96,8% (V/V), tzn. je potřeba použít ethanol bezvodý (99,2%), který by měl zůstat ≥ 95% jeden týden po otevření, jestliže je těsně uzavřen a na chladném suchém místě místo nedostupných destiček Baker-flex lze použít ekvivalentní, např. POLYGRAM ALOX N

Připravovaná radiofarmaka –

RCP

Sukcimer značený techneciem-(^{99m}Tc) injekční roztok

Radiochromatografie dle	Stacionární fáze	Mobilní fáze	Rf RH-Tc [koloidní Tc] (limit)	Rf TcO ₄ ⁻ (limit)	Rf váz. Tc (limit)
ČL 2009	ITLC-SG	MEK	-	0,9 - 1,0 (max. 2 %)	0,0 - 0,1 (min. 95 %)
Ph. Int.	ITLC-SG	MEK	-	1,0 (max. 2 %)	0,0 (min. 95 %)
Ph. Int. (alternativa)	3MM Chr	MEK nebo acetón	0,0	1,0	0,0
EANM	ITLC-SG	MEK	-	čelo	start
SPC DMSA KIT	1 Chr	acetón a voda (9+1, obj.)	-	0,9 - 1,0 (max. 2 %)	0,0 - 0,1
SPC TECHNESCAN DMSA	ITLC-SG	MEK	-	čelo (max. 2 %)	start (min. 95 %)

Připravovaná radiofarmaka –

RCP

Tetrofosmin značený techneciem-(^{99m}Tc) injekční roztok

Radiochromatografie dle	Stacionární fáze	Mobilní fáze	Rf RH-Tc [koloidní Tc] (limit)	Rf TcO ₄ ⁻ (limit)	Rf váz. Tc (limit)
Ph. Int.	ITLC-SG	aceton a dichlormethan (35+65, obj.)	0,0 - 0,1 (max. 10 %)	0,9 - 1,0 (všech neč.)	0,45 - 0,55 (min. 90 %)
Ph. Int. (alternativa)	ITLC-SG (skvrna musí být suchá)	aceton a dichlormethan (35+65, obj.)	0,0	1,0	0,5
EANM	ITLC-SG	aceton a dichlormethan (35+65, obj.)	start	čelo	střed
SPC MYOVIEV (hodnoty Rf udávají rozsahy částí rozstříhaného proužku)	ITLC-SG (neaktivovat zahříváním, skvrna se nesuší)	aceton a dichlormethan (35+65, obj.)	start 0,0 - 0,2 a hydrofilní komplex	čelo 0,8 - 1,0	střed 0,2 - 0,8 (min. 90 %)

Připravovaná radiofarmaka –

RCP

Oxidronát značený techneciem-(^{99m}Tc) injekční roztok

Radiochromatografie dle	Stacionární fáze	Mobilní fáze	Rf RH-Tc [koloidní Tc] (limit)	Rf TcO ₄ ⁻ (limit)	Rf váz. Tc (limit)
EANM	ITLC-SG	NaAc 1M	start	čelo	čelo
EANM	ITLC-SG	MEK	start	čelo	start
SPC TECHNESCAN HDP	ITLC-SG	NaAc 1M	start (A)	čelo (A + B =	čelo max. 5 %)
SPC TECHNESCAN HDP	ITLC-SG	MEK	start	čelo (B) (max. 2 %)	start

[^{99m}Tc]-oxidronát není v ČL 2009 ani v Ph. Int., SPC TECHNESCAN HDP odkazuje na metodu stanovení RCP dle lékopisného článku [^{99m}Tc]-medronátu, která pro toto radiofarmakum není vhodná (v soustavě ITLC-SG/NaAc 1M se komplex [^{99m}Tc]-oxidronát nerozdělí - je rozprostřen po celém proužku), proto je potřeba použít alternativní metodu stanovení RCP doporučenou dodavatelem kitu firmou KC SOLID

Připravovaná radiofarmaka –

RCP

**Besilesomab značený
techneciem-(^{99m}Tc) injekční roztok**

Radiochromatografie dle	Stacionární fáze	Mobilní fáze	Rf RH-Tc [koloidní Tc] (limit)	Rf TcO ₄ ⁻ (limit)	Rf váz. Tc (limit)
EANM (^{99m} Tc-mono-klonální protilátky)	ITLC-SG	NaCl (9 g/l)	-	čelo	start
SPC SCINTIMUN 1 mg	ITLC-SG nebo papír pro chromatografii (skvrna nesmí zaschnout)	MEK	-	čelo	start (min. 95 %)

Připravovaná radiofarmaka –

RCP

Sulesomab značený techneciem-(^{99m}Tc) injekční roztok

Radiochromatografie dle	Stacionární fáze	Mobilní fáze	Rf RH-Tc [koloidní Tc] (limit)	Rf TcO ₄ ⁻ (limit)	Rf váz. Tc (limit)
Ph. Int. (alternativa)	ITLC-SG nebo 3MM Chr	aceton, NaCl (9 g/l) nebo roztok citronanu 0,1M	0,0	1,0	0,0
EANM (^{99m} Tc-mono-klonální protilátky)	ITLC-SG	NaCl (9 g/l)	-	čelo	start
SPC LEUKOSCAN	ITLC-SG	aceton	start	čelo (max.10 %)	start

roztok citronanu 0,1M = roztok primárního citronanu sodného 0,1 M

Připravovaná radiofarmaka –

RCP

**Ibritumomab tiuxetan značený
yttriem-(⁹⁰Y) injekční roztok**

Radiochromatografie dle	Stacionární fáze	Mobilní fáze	Detekce záření beta	Rf volné Y (limit)	Rf váz. Y (limit)
EANM	ITLC-SG	NaCl (9 g/l)	-	čelo	start
SPC ZEVALIN 1,6 mg/ml	ITLC-SG	NaCl (9 g/l)	kapalný scintilátor	čelo	start (min. 95 %)

kapalný scintilátor - roztok scintilačních látek v organických rozpouštědlech, např. v toluenu nebo xylenu, primárním scintilátorem bývá 2,5-difenyloxazol (PPO), sekundárním scintilátorem bývá 1,4-bis(2-methylstyryl)benzen (Bis-MSB)

Připravovaná radiofarmaka –

RCP

Pentetreotid značený indiem-(¹¹¹In) injekční roztok

Radiochromatografie dle	Stacionární fáze	Mobilní fáze	R _f volné In (limit)	R _f váz. In (limit)
Ph. Int. (alternativa)	ITLC-SG	citronanový pufr 0,1 M pH = 5	1,0	0,0
EANM	ITLC-SG	citronan sodný 0,1 M pH = 5	čelo	start
SPC OCTREOSCAN	ITLC-SG	čerstvě připravený roztok dihydrátu natrium-citrátu 0,1 M pH = 5 uprav. HCl	čelo	start (min. 98 %)

Dle ČL 2009: natrium-citrát dihydrát (jako léčivo) = citronan sodný R (jako zkoumadlo) = citronan sodný dihydrát (synonymum) = $C_6H_5Na_3O_7 \cdot 2 H_2O$ (jedná se o trisodnou sůl)
Úpravou pH HCl vznikne citronanový pufr o pH = 5 (soustava obsahující směs kyseliny citrónové a citronanu sodného).

Protože se pH pufrů ředěním nemění (pouze klesá jejich pufrací kapacita), lze 0,1 M roztok čerstvě připravit ředěním zásobního 0,5 M nebo 1 M roztoku, který je buď komerčně dostupný nebo ho připraví lékárna.

Připravovaná radiofarmaka – účinnost radioaktivního značení

dle	definice (limit)
EANM	$\text{úč. rad. zn.} = \frac{\text{aktivita centrifugací separovaných buněk}}{\text{celková aktivita před separací (buňky + značící médium)}} \cdot 100 \%$
SPC LEUCO-SCINT KIT	$\text{úč. znač. leukocytů } ^{99m}\text{Tc} = \frac{\text{aktivita suspenze leukocytů}}{\text{aktivita suspenze a supernatantu}} \cdot 100 \%$ <p>(min. $(52 \pm 4,1) \%$)</p>
ULTRATAG RBC	$\text{účinnost značení} = \frac{\text{aktivita erytrocyty}}{\text{aktivita erytrocyty + plasma}} \cdot 100 \%$ <p>(min. 95 %)</p>

Připravovaná radiofarmaka – viabilita (životaschopnost)

dle	princip (limit)
ČL 2009	<p>buněčná suspenze vhodné koncentrace se obarví roztokem trypanové modři (erythrosinu B, nigrosinu), který má konečnou koncentraci 0,1 - 0,2 %, po max. 2 - 4 min inkubaci se počítá v počítací komůrce pod mikroskopem, neobarvené buňky = živé, obarvené buňky = mrtvé</p> $\text{životaschopnost} = \frac{\text{počet neobarvených (životaschopných) buněk}}{\text{celkový počet buněk (obarvených i neobarvených)}} \cdot 100 \%$
EANM	<p>„trypan blue exclusion assay“: smíchají se stejné objemy (0,1 - 0,2 ml) buněčné suspenze a 0,4% trypanové modři, po 5 min se hodnotí v hemocytometrické komůrce pod mikroskopem, výpočet viz ČL 2009, (obvykle min. 95 %)</p>
SPC LEUCO-SCINT KIT	<p>směs 0,2% roztoku trypanové modři a 4,25% roztoku chloridu sodného v poměru 4:1 se přidá k vzorku suspenze leukocytů, po mírném promíchání se část přenesse na Bürkerovou komůrku a hodnotí se pod mikroskopem, výpočet viz ČL 2009, (min. 90 %)</p>

Připravovaná radiofarmaka – eluát

Technecistan-(^{99m}Tc) sodný (štěpný produkt) injekční roztok

Radiochromatografie dle	Vzhled	Radioaktivita	Radionukli- dová čistota	RCP	Pronikání hliníku
ČL 2009	čirý bezbarvý roztok	90 - 110 % deklarované aktivity ^{99m} Tc k datu a hodi- ně uvedeným v označení na obalu	⁹⁹ Mo max. 0,1 % celk. aktivity k da- tu a hodině podání (dále ¹³¹ I, ¹⁰³ Ru, ⁸⁹ Sr, ⁹⁰ Sr aj.)	papír pro chr. R/voda a MeOH (20+ 80,obj.)TcO ₄ ⁻ má Rf=0,6 (min. 95 %)	kolorimetric- ky s chroma- zurolem S – růž. zb., por. roztok Al ³⁺ (max.5µg/ml)
Ph. Int.	viz ČL 2009	viz ČL 2009	viz ČL 2009	viz ČL 2009	viz ČL 2009 (max. 5 ppm)
Ph. Int. (alternativa)	-	-	-	ITLC-SG/ MEK, aceton nebo NaCl (9 g/l) RH-Tc: Rf=0,0, TcO ₄ ⁻ : Rf=1,0	-

Připravovaná radiofarmaka – eluát

Technecistan-(^{99m}Tc) sodný (štěpný produkt) injekční roztok

Radiochromatografie dle	Vzhled	Radioaktivita	Radionuklidová čistota	RCP	Pronikání hliníku
EANM	-	ano	⁹⁹ Mo < 0,1 % celk. aktivity ^{99m} Tc v čase podání	ITLC-SG/ NaCl (9 g/l) RH-Tc je na startu (max. 5 %), <u>volitelný test</u>	kolorimetricky, porov. roztok Al ³⁺ , < 10 ppm Al ³⁺
SPC DRYTEC	-	min. 90 % dosažitelného množství	-	-	-
SPC ELUMATIC 2-50 GBq radionuklidový generátor	čirý roztok (pozn. kontrola pH 4,5 - 7,5)	dle tabulky	⁹⁹ Mo < 0,1 % celk. aktivity ke dni a hod. podání	-	-
SPC ULTRA TECHNEKOW TM	čirý bezbarvý roztok	uvedeny jen aktivity ⁹⁹ Mo	-	-	-

Připravovaná radiofarmaka – eluát z HVLP generátorů

- Výrobce garantuje kvalitu generátoru na základě analýzy eluátu z první eluce, kterou provedl. Tj. garantuje všechny parametry včetně pH, Al^{3+} , radionuklidové a radiochemické čistoty eluátu
- Pokud je ale stanovení pH a radionuklidové čistoty předepsáno v SPC tak by mělo být v souladu s vyhl. č. 84/2008 Sb. prováděno

Závěr

- Metody kontroly připravovaných radiofarmak uvedené v ČL 2009 a Ph. Int. se v některých případech liší
- ČL 2009 obsahuje v některých případech detailnější informace týkající se radiochemických nečistot než Ph. Int.
- Příručka EANM pro technology uvádí navíc pouze kontrolní metody při značení krve
- V SPC přípravků bývají uvedeny zjednodušené metody a nejsou předepsány všechny testy jako v ČL 2009

Závěr

- Ph. Int. obsahuje i tabulku alternativních metod
- V souladu s vyhl. č. 84/2008 Sb. však musíme při kontrole připravovaných radiofarmak vycházet z SPC nebo ČL 2009
- Popřípadě lze vyjít z Přehledu kontrolních metod pro kity dodávané firmou KC SOLID, spol. s r. o. – včetně alternativních provedení
- Ostatní metody je potřeba při zavedení validovat např. podle směrnic Evropské lékové agentury (EMA) pro validaci analytických metod používaných ve farmaceutickém průmyslu CPMP/ICH/381/95 (Q2A) a CPMP/ICH/281/95 (Q2B)

Literatura

- European Association of Nuclear Medicine. *The Radiopharmacy: A Technologist's Guide*. Vienna (Austria): EANM, 2008. 51 s.
- LUNDQVIST, Hans. *Kompendium* [k přednášce *Nuclide Technique*] [online]. Uppsala (Švédsko) : Uppsala Universitet, září 2008 [cit. 1. června 2013]. Dostupné na World Wide Web: <<http://www.anst.uu.se/hanslund/Nuklidtechnik/kompendium.pdf>>.
- Škop B. *Mikro-verze AISLP - ČR* [CD-ROM]. 2013.2 pro MS Windows. Praha, Bohuslav Škop, 1. dubna 2013, 1 CD-ROM

Literatura

- Ministerstvo zdravotnictví ČR. *Český lékopis 2009, ČL 2009 – Doplněk 2010, ČL 2009 – Doplněk 2011, ČL 2009 – Doplněk 2012 : elektronická verze na CD*. Praha : Grada, 2011. 1 CD-ROM. ISBN: 859-404-924-026-5.
- Vyhláška č. 84 ze dne 11. března 2008 o správné lékárenské praxi, bližších podmínkách zacházení s léčivy v lékárnách, zdravotnických zařízeních a u dalších provozovatelů a zařízení vydávajících léčivé přípravky. In *Sbírka zákonů České republiky*. 2008, částka 25, s. 1104-1125.
- World Health Organization. *The International Pharmacopoeia: Fourth Edition 2011 (incl. First and Second Supplements)* [online]. Geneva : WHO, 2011 [cit. 1. června 2013]. Dostupné na World Wide Web: <<http://apps.who.int/phint/en/p/about/>>.



TO JE VŠE – KONEC

