

II. Der $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Generator

Einleitung

Generatorsysteme bieten die Möglichkeit, kurzlebige Radionuklide, die für den Versand nicht geeignet wären, dennoch generell verfügbar zu machen. Dabei wird der radioaktive Gleichgewichtszustand zwischen Mutter- und Tochternuklid vorteilhaft genutzt, indem die kurzlebige Tochteraktivität erst in der Klinik von dem längerlebigen Mutternuklid durch Elution abgetrennt wird.

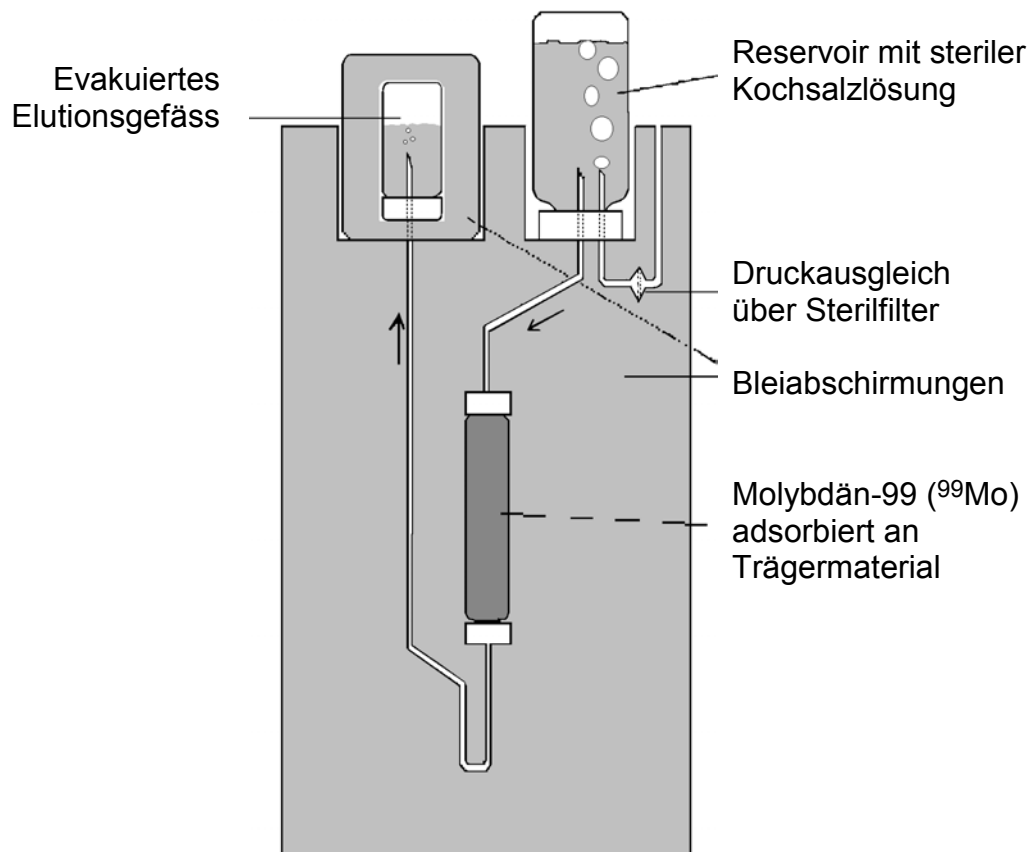
Das Mutternuklid bildet aufgrund seines radioaktiven Zerfalls ständig neues Tochternuklid, dessen Aktivität bis zur Gleichgewichtseinstellung anwächst, danach zerfallen beide Radionuklide scheinbar mit der Halbwertszeit des Mutternuklids. Dies wirkt sich auf den Versand und die Verwendbarkeit des Generatorsystems günstig aus.

Die Dauer der Verwendbarkeit eines Generators wird durch die Halbwertszeit des Mutternuklids bestimmt. Je länger dessen $T_{1/2}$, desto länger wird Tochternuklid in genügender Menge gebildet.

Generatorsysteme

Mutternuklid		$t_{1/2}$	Tochternuklid		$t_{1/2}$
^{99}Mo	(β^-, γ)	66,6 h	$^{99\text{m}}\text{Tc}$	(141 KeV)	6,02 h
^{113}Sn	(EC, γ)	115 d	$^{113\text{m}}\text{In}$	(393 KeV)	1,66 h
^{81}Rb	(EC, β^+)	4,7 h	$^{81\text{m}}\text{Kr}$	(190 KeV)	13,3 s
^{82}Sr	(EC)	25 d	^{82}Rb	(EC, β^+)	1,3 m
^{68}Ge	(EC)	288 d	^{68}Ga	(β^+, γ)	68,3 m

Ein Generatorsystem besteht im Prinzip aus einer kleinen Glassäule, die mit einem Ionenaustauscher gefüllt ist, an welchem das Mutternuklid adsorbiert ist. An beiden Säulenenden befinden sich poröse Plättchen, die Schwebestoffe fernhalten. Die Säule befindet sich in einer Bleiabschirmung. Die Elution erfolgt zumeist durch Aufsetzen eines evakuierten Injektionsfläschchens.



Schematische Darstellung eines Generatorsystems

Der $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Generator stellt das bedeutendste Generatorsystem dar, das die Anwendung von $^{99\text{m}}\text{Tc}$ und seiner Verbindungen in jeder nuklearmedizinischen Abteilung ermöglicht.

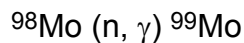
^{99}Mo zerfällt durch Beta-Übergänge in den metastabilen Zwischenkern $^{99\text{m}}\text{Tc}$, der unter Gamma-Emission in das langlebige Radionuklid ^{99}Tc übergeht. Die Halbwertszeit von $^{99\text{m}}\text{Tc}$ beträgt 6 h, die des Beta-Strahlers ^{99}Tc $2,1 \times 10^5$ y.

^{99m}Tc wird als Natrium-Pertechnetat (Tc(VII)O_4^-) mit physiologischer Kochsalzlösung vom Generator eluiert und eignet sich nach Reduktion für die Herstellung von ^{99m}Tc -Radiopharmaka.

^{99m}Tc liegt im Eluat in sehr geringer Konzentration vor, $1\text{mCi} = 2 \times 10^{-10} \text{ g}$. Die Lösung ist jedoch nicht trägerfrei, da auch ^{99}Tc vorliegt, das sowohl durch den Zerfall des Mutternuklids als auch des Tochternuklids entsteht.

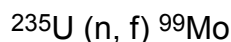
Herstellung von ^{99}Mo -Molybdän

- 1) Bestrahlung von metallischem ^{98}Mo oder des Trioxyds Mo_2O_3 mit thermischen Neutronen im Reaktor:



Zur Erhöhung der Ausbeute kann auch angereichertes Mo_2O_3 verwendet werden, doch liegen die Kosten für angereichertes Targetmaterial sehr hoch. Der Nachteil dieser Methode liegt in der geringen spezifischen Aktivität von Mo ($< 300\text{GBq/g Mo}$). Der Vorteil in der leichten Isolierung von ^{99}Mo und dem geringen radioaktiven Abfall.

- 2) Bestrahlung von ^{235}U mit thermischen Neutronen:



Hier sind Vorteil und Nachteil gerade umgekehrt: Hohe spezifische Aktivität ($> 300 \text{ TBq/g Mo}$), aber schwierige Aufarbeitung mit viel radioaktivem Abfall.

Berechnung der eluierbaren ^{99m}Tc -Aktivität

A_0 = ^{99}Mo -Aktivität zum Kalibrierungszeitpunkt

A_1 = ^{99}Mo -Aktivität zur Zeit "t" (h)

A_2 = ^{99m}Tc -Aktivität zur Zeit "t" (h)

λ_1 = Zerfallskonstante für ^{99}Mo (h^{-1}) = 0,0105

λ_2 = Zerfallskonstante für ^{99m}Tc (h^{-1}) = 0,1155

A_1 = $A_0 e^{-\lambda_1 t}$

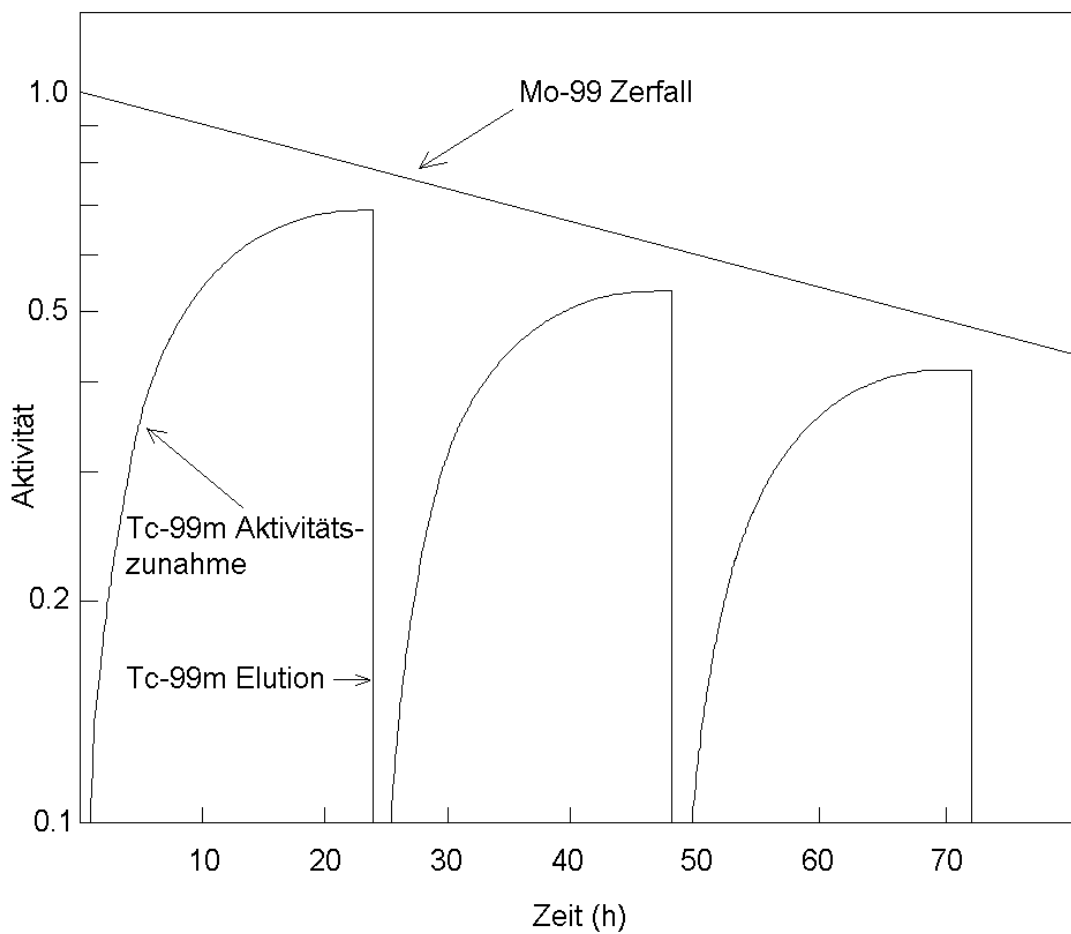
A_2 = $A_0 \times 0,875 \lambda_2 / \lambda_2 - \lambda_1 (1 - e^{-(\lambda_1 - \lambda_2)t})$

$$A_2 = A_0 \times 0,9625 (1 - e^{-0,105 t})$$

⁹⁹Mo-Zerfall und ^{99m}Tc-Aufbau

Zeit (h)	$e^{-\lambda_1 t}$	$e^{-\lambda_2 t}$	A ₁ %	A ₂ %
1	0.9896	0.8909	98.96	9.87
3	0.9690	0.7072	96.90	26.18
6	0.9389	0.5001	93.89	43.88
9	0.9098	0.3536	90.98	55.62
12	0.8816	0.2501	88.16	63.15
18	0.8278	0.1251	82.78	70.27
24	0.7772	0.0625	77.72	71.47
48	0.6041	0.0039	60.41	60.02
72	0.4695	0.0002	46.95	46.93
96	0.3649	0.0000	36.49	36.49
168	0.1714	0.0000	17.14	17.14

Zerfall von ⁹⁹Mo und Bildung von ^{99m}Tc-Aktivität in Abhängigkeit der Zeit



Reinheitskriterien für Natrium [^{99m}Tc] Pertechnetat-Injektionslösung aus Kernspaltproduktion (Europäische Pharmakopöe)

Aktivität

90 - 110 % der deklarierten Technetium-99m-Radioaktivität zum Kalibrierungszeitpunkt

Radionukleare Reinheit

Radionuklid	Zerfallsart	Grenzwert
⁹⁹ Mo	(β ⁻ - und γ-Strahlung)	1 x 10 ⁻¹ %
¹³¹ I	(β ⁻ - und γ-Strahlung)	5 x 10 ⁻³ %
¹⁰³ Ru	(β ⁻ - und γ-Strahlung)	5 x 10 ⁻³ %
⁸⁹ Sr	(reine β ⁻ -Strahlung)	6 x 10 ⁻⁵ %
⁹⁰ Sr	(reine β ⁻ -Strahlung)	6 x 10 ⁻⁶ %
Alpha-Strahler		1 x 10 ⁻⁷ %
andere Gammastrahler		1 x 10 ⁻² %

Radiochemische Reinheit

TcO₄⁻ : ≥ 95 %

Chemische Reinheit

Al³⁺ : ≤ 20 µg/mL, pH 4 - 8

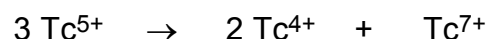
Sterilität / Apyrogenität

steril

Chemie des Technetium

Stabile Oxidationsstufen sind Tc(VII) und Tc(IV). Die restlichen Wertigkeiten liegen nur in Form von Komplexverbindungen vor. Vor allem die niedrig-wertigen Oxidationsstufen zeigen große Tendenz zur Komplexbildung mit verschiedenen Liganden.

5- und 6-wertiges Technetium disproportioniert leicht in die 4- und 7-wertige Oxidationsstufe:

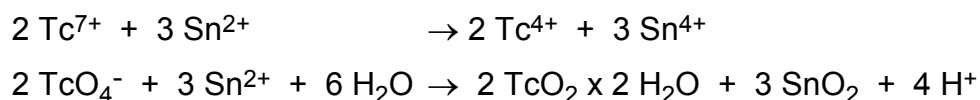


(TcCl₆)²⁻ ist nur in konz. HCl beständig, in wässriger Lösung bildet sich durch Hydrolyse leicht das Dioxidhydrat TcO₂ · x H₂O, das als Kolloid vorliegt. Hydratisiertes Tc-Oxid tritt auch bei Reduktion mit Zinn(II)-Salzen auf und ist daher bei markierten ^{99m}Tc-Radiopharmaka eine häufige kolloidale Verunreinigung.

^{99m}Tc-Radiopharmaka

Die Herstellung von ^{99m}Tc-Radiopharmaka wird durch sogenannte Kits oder Markierungsbestecke sehr vereinfacht. Darunter versteht man Markierungseinheiten, die sämtliche, für die Markierung erforderlichen Bestandteile in lyophilisierter Form enthalten, sodass die Markierung kurz vor Gebrauch durch Zugabe einer sterilen Perchnetatlösung erfolgen kann. Die Trennung in eine vorgefertigte, inaktive Komponente wurde durch die Verwendung von Zinn(II)-Salzen möglich, die ^{99m}TcO₄⁻ auch im schwach sauren pH-Bereich reduzieren, wodurch Markierungen mit ^{99m}Tc wesentlich vereinfacht wurden. Allerdings sind Zinn(II)-Verbindungen feuchtigkeitsempfindlich und leicht oxidierbar (Hydrolyse zu SnO und Oxidation zu SnO₂), daher werden Kits unter Stickstoff-Zufuhr abgefüllt. Durch anschließende Lyophilisierung und Flutung des Lyophilisators wiederum mit Stickstoff bleiben sie lange Zeit ohne Verlust an Reduktionswirkung haltbar.

Die Reduktionsstufe hängt dabei vom Liganden ab. In neutraler oder saurer Lösung und ohne zusätzliche Liganden geht Tc(VII) mit SnCl₂ direkt in Tc(IV) über (d.h. TcO₂ x X H₂O; für X wird oft 2 geschrieben):



In alkalischer Lösung findet nur die Oxidation des Zn(II) Salzes (oft ist es Chlorid oder Tartrat) und Reduktion des Wassers (Bildung von H₂) statt.

Die Qualitätsprüfung am inaktiven Reaktionsgemisch kann ohne Zeitdruck erfolgen, wodurch ein hohes Maß an Ökonomie und Sicherheit erreicht wird. Sämtliche in Verwendung stehenden ^{99m}Tc-Radiopharmaka werden mit Hilfe dieser inaktiven Kits kurz vor Gebrauch hergestellt.

Da die Herstellung der Kits außerdem durch die pharmazeutische Industrie erfolgt, liegt auch die Dokumentation für eine effektive Qualitätskontrolle beim Erzeuger.

Literatur:

- R.J. Kowalsky und J. Randolph Perry: Radiopharmaceuticals in Nuclear Medicine Practice, Serie Current Practice in Nuclear Medicine (Ed. Sheldom Baum); Appleton und Lange, Norway, 1987, Kapitel 3 und Teile von Kapitel 4.
- Charles B. Sampson: Textbook of Radiopharmacy, Theory and Practice, Nuclear Medicine - A Series of Monographs and Texts, Vol. 3, (Ed. P.H. Cox); Gordon and Breach Science Publishers, Reading, GB, 1994, Kapitel 1.
- A.E. Theobald: Radiopharmaceuticals using radioactive compounds in pharmaceuticals and medicine, Ellis Horwood Series in Biomedical Sciences, (Ed. A. E. Theobald, Ellis Horwood Limited), Southampton, 1989, Teil 1.

Technetium-99m-Radiopharmaka für die nuklearmedizinische Diagnostik

Na-Pertechnetat-Lösung (Generator-Eluat)	Darstellung der Schilddrüse und der Speicheldrüsen
Human-Albumin (HSA)	Herzbinnenraumdarstellung Bloodpool-Szintigraphie Bestimmung des Plasmavolumens
Schwefel- bzw. Zinn-Kolloid HSA-Millimikrosphären	Leber / Milz-Szintigraphie
HSA-Mikroaggregate HSA-Millimikrosphären	Leber / Milz-Szintigraphie Knochenmark-Szintigraphie
Antimonsulfid-Kolloid	Szintigraphie von Lymphbahnen
HSA-Millimikrosphären (Aerosol)	Inhalations-Szintigraphie, Bestimmung der mukoziliären Clearance
HSA-Makroaggregate	Lungenperfusions-Szintigraphie
HSA-Mikrosphären	Regionale Perfusions-Szintigraphie, vor allem der Lunge, Diagnose der Lungenembolie, Bestimmung des Shunt-Volumens arterio- venöser Shunts, Bestimmung der Magenmotilität
Alkylisonitril-Komplexe (MIBI) (2-methoxy-isobutyl-isonitril)	Myokard-Szintigraphie
HMPAO-Komplex (Ceretek) (Hexamethyl-propylenaminnoxim)	Regionale Hirnperfusion
Phosphonat-Komplexe (Hydroxy-ethylen-diphosphonat-HEDP) (Methylen-diphosphonat-MDP)	Knochenszintigraphie zur Darstellung eines erhöhten Umsatzes
Komplexe mit DTPA und MAG_3 (Diethylen-triamin-pentaacetat-DTPA) (Mercaptoacetyl-triglycine- MAG_3)	Nierenfunktions-Szintigraphie Bestimmung der glomerulären Filtration Tubuläre Clearance
Dimercaptobernsteinsäure (DMSA)	Szintigraphische Darstellung der Nieren
Iminoessigsäure-Derivate (HIDA)	Choleszintigraphie, Bestimmung der hepatobiliären Funktion