

P02 02714

KÖZZÉTÉTELI
PÉLDÁNY

2009

A1

74.209/PA

KIVONAT

SUGÁRTERÁPIAI TERMÉKEK ÉS ELJÁRÁS EZEK

ELŐÁLLÍTÁSÁRA

A találmány tárgyát a diagnózis vagy a terápia céljaira szolgáló sugárterápiai termékek, az előállításukra irányuló eljárás és ezeket tartalmazó készlet képezi.

A sugárterápiai termékre jellemző, hogy ez egy poliszacharid, komplexképző csoportokkal, amelyek kovalens kötésekkel kapcsolódnak a poliszacharidhoz; ilyen az R-NH-, R-N= vagy R-N/R' /-N= csoport, ahol

R jelentése szénhidrogén vagy aromás csoport, legalább 1 kén-atommal és

R' jelentése hidrogénatom vagy alkilcsoport, pl. metilcsoport, mi mellett a komplexképző csoportok kelát típusú komplexet képeznek egy radioaktív fémmel, amilyen a technécium, rénum, réz, ittrium, erbium, gallium és a szamárium, és ebben a komplexben a poliszacharid mikrorészecskék alakjában van jelen.

A komplexképző csoport az a₁, a₂, a₃, a₄, a₅ vagy a₆ képlettel írható le; e képletekben az R helyettesítők jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, adott esetben telítetlen szénhidrogén csoport, karboxil-csoport vagy aromás csoport, az a₄-ben szereplő gyűrűs csoport aromás, adott esetben egy vagy több heteroatommal, és n értéke 1-5 közötti egész szám.

A poliszacharid természetes keményítő, cellulóz vagy térhálósított amilopektin.

A diagnózis céljából alkalmazott, pl. a tüdő szcintigráfiához felhasználható termékben a radioaktív fém ^{99m}Tc vagy ^{67}Ga .

Jellemző képlet: a1-a6

Jellemző képlet: a1-a6

Zoltán Árkai

P02 02714

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

A1

S. B. G. & K.
Szabadalmi Ügyvivői Iroda
H-1062 Budapest, Andrásy út 113.
Telefon: 461-1000, Fax: 461-1099

74.209/PA

**SUGÁRTERÁPIAI TERMÉKEK ÉS ELJÁRÁS EZEK
ELŐÁLLÍTÁSÁRA**

A találmány tárgyát a diagnózis vagy a terápia céljaira szolgáló sugárterápiai termékek és ezek előállítási eljárása képezi.

Közelebbről a találmány olyan sugárterápiai termékekre vonatkozik, amelyek pl. egy radioizotóppal jelzett részecskék szuszpenziójából - amelyet különösen tüdő szcintigráfiához használnak a diagnózis felállítására tüdőembólia gyanú esetén - képződnek.

A találmány keretében olyan, előnyösen gömb alakú részecskéket tartalmazó alakú termékekről van szó, amelyekben az átmérő a 10-100 μm tartományba esik. Mivel a tüdő kapillárisok átmérője kb. 7 μm , a részecskék intravénás injekcióval való bevitel után elzárják a kapillárisokat, ami láthatóvá teszi a tüdő vérkeringésében fellépő rendellenességeket.

Ezeknek a termékeknek nyilvánvalóan számos gyógyszerészeti korlátozásnak kell eleget tenniük. Igen fontos, hogy in vivo megfelelő bomlási sebességet mutassanak, amely elég lassú a képződés /pl. gamma-sugár kamera segítségével történő/ megvalósítása szempontjából, min. kb. 1 óra, de ugyanakkor eléggé gyors ahhoz, hogy ne következzen be a tüdő kapillárisok maradandó elzáródása, ami kisebb trombózisok fellépéséhez vezethet. Ezek a termékek továbbá nem lehetnek toxikusak a szervezetre nézve;



sterilizálhatónak kell lenniük /pl. autoklávozással vagy besugárzással/; könnyen jelölhetőnek kell lenniük egy radioaktív fémmel és stabil jelölő készlet alakjában csomagolhatónak kell lenniük.

Az FR 2 273 516 /PHARMACIA AKTIEBOLAG Co., Svédország/ epiklórhidrinnel térhálósított és egy egyszerű összekeveréssel ^{99m}Tc -mal jelzett amilopektin mikrogömbök alkalmazását írja le tüdő perfúziós szcintigráfia céljaira. Valójában csak az alkalmazott amilopektin hidroxil-csoportjai teszik lehetővé a keverék jelölését és ezek sajnálatosan csak gyenge kötéseket képeznek a technéciummal, így nem teszik lehetővé a stabil jelölést. A leírt előállítási eljárás keretében ezenkívül számos oldószert és emulgeálószer alkalmaznak, amelyeknek az előállított részecskékből való eltávolítása nehézkes. Továbbá: ezen részecske típus esetében nem mérhető pontosan és nem befolyásolható a térhálósodás tényleges sebessége.

Ez az irat továbbá nem írja le a sugárterápiában rutin alkalmazásra megfelelő készletet. A humán terápia céljára szolgáló injektálható készítmény esetében több művelet /pl. ön csatlakozás rászerezése a steril lombikra, centrifugálás, a szuszpenzió regenerálása stb./ végrehajtására van szükség, amelyek nem egyeztethetők össze a sterilitási követelményekkel.

Végül: a kapott oldatok nem stabilak és a térhálósításhoz használt epiklórhidrinről ismert, hogy nagyon toxikus és mutagén.

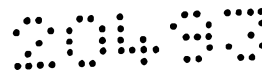
A következőkben ismertetendő 1. és 2. összehasonlító példában az ilyen mikrorészecskék további hiányosságaira mutatunk rá.



Az említett FR 2 285 857 poliszacharid részecskék alkalmazását írja le, különböző komplexképző szerekhez kapcsolva és radioizotópokkal jelölve. A részecskék kovalens kötésben álló kelátképző csoportokat tartalmaznak, amelyekhez a radioaktív mag kelát típusú komplexek alakjában kapcsolódik. Ezek a komplexek alapvetően legalább 4, előnyösen legalább 5-8 gyűrűs magból állnak, 5-6 csoporttal, amelyek a fémet és a két fém-koordináló atomot tartalmazzák. A poliszacharid kémiai úton térhálósított, pl. epiklórhidrin vagy epibrómhidrin alkalmazásával. A jelöléstől eltekintve ezek a részecskék ugyanazokkal a problémákkal jellemezhetők, amelyeket az FR 2 273 516-ban leírt részecskékkel kapcsolatban említettünk. Ez az irat továbbá egyáltalán nem tartalmaz példákat a technéciummal való jelölésre. A jelölési eljárás abból áll, hogy a radioaktív elem jelenlétében 100°C-ra kell melegíteni az anyagot, majd jelölés után mosást és szárítást kell beiktatni; mindez egyáltalán nem kompatibilis a jelölő készlet ötletével és a használat során a sterilitásra vonatkozó korlátozásokkal.

Bár a vázolt jelölési eljárás lehetővé teszi a részecskék viszonylag stabil módon való jelölését, nem teszi lehetővé gyógyászati szempontból elfogadható jelölő készlet előállítását (különös tekintettel arra, hogy epiklórhidrint tartalmaz) és amely könnyen alkalmazható a nukleáris egészségügyi szolgálatban.

Az előbbi két szabadalmi leírásban ismertetett mikrogömbök tehát nem felelnek meg a gyógyászati követelményeknek és nem alkalmazhatók a gyakorlatban. Ezenkívül megjegyzendő, hogy tüdő-



szcintigráfiához ezeket soha nem alkalmazták. Ezt a termék típusú már nem is alkalmazzák.

Az 1975 óta folytatott, új sugárterápiás termékek kifejlesztésére irányuló kutatásokat olyan termékekre összpontosították, amelyek a szérum albuminon és származékain alapulnak. Ezek a vérből kinyerhető termékek ténylegesen megfelelnek a gyógyászati korlátozásoknak és különösen a tüdő szcintigráfia területén alkalmazhatók. Jelenleg ezeket a termékeket használják a sugárterápiában.

1975-ben pl. a tüdő átáramoltatásának vizsgálatára szánt részecskéket ismertettek /M.A. Davis: Radiopharmaceuticals; N.Y., p. 267-281/. Ezek a részecskék radioaktív jóddal jelzett szérum albumin makroaggregátumok /¹³¹I-MAA/ vagy technéciummal jelzett denaturált humán szérum albumin mikrogömbök /^{99m}Tc-HAM/. Előnyösebbek a ^{99m}Tc-HAM mikrogömbök, mivel részecskenagyságuk homogén: lényegében 40-50 μm. Ez az irodalom ezenkívül leírja az ilyen sugárterápiai részecskék esetében szükséges általános jellemzőket.

Egy másik közlemény /R. Guiraud: Macro-aggregates and radioactive microspheres, Radiopharmaceuticals, p. 519, 1997/ albumin makro-aggregátumokat /MAA/ és humán szérum albumin mikrogömböket ismertet. Leírják az ilyen makroaggregátumok és mikrorészecskék ^{99m}Tc-mel, ón/II/klorid alkalmazásával végzett jelölését. Ugyancsak megjegyzi, hogy a mikrorészecskék optimális mérete 15±5 μm. Említést tesznek szerves - keményítő - mikrogömbökről is.

Jelenleg leginkább ezeket a makroaggregátumokat és a ^{99m}Tc-mal jelzett humán szérum albumin mikrogömböket alkalmazzák a



sugárterápiában. Mégis több hátrányos tulajdonságukat kell megemlíteni. A humán szérum albumin készítmények különbözősége és minőségének változékonysága olykor megnehezíti a diagnózis készletek előállítását, ugyanis a részecskék mérete és száma változhat. Egyik fontosabb hátrány azonban ezek humán eredete, ami a lehetséges létfontosságú szennyezésekkel /amilyen a HIV, hepatitisz vagy Creutzfeld-Jakob kór/ kapcsolatban vet fel problémákat.

Ezért nagy fontosságú lenne olyan, ^{99m}Tc -mal jelzett mikroömbök előállítása, amelyek nem emberi eredetűek, a teljes biztonság érdekében.

Ezen a területen egy egészen új közlemény /A.C. Perkins, Nuclear Medicine Communications 20, p. 1-3, 1999/ különböző módokat ír le a vérből előállított sugárkémiai termékek helyettesítésére. Közelebbről: rekombináns anyagok, szintetikus polimerek és polipeptidok felhasználását említi meg. Ez a közlemény azonban nem ír poliszacharidekről.

A találmány szerinti feladat az előbbieken a technika állása szerinti termékekkel kapcsolatban említett hátrányok elkerülése olyan sugárkémiai termékek bevezetésével, amelyek könnyen jelölhetők pl. ^{99m}Tc -mal; igen jó a tüdővel való kompatibilitásuk /amit patkányokon igazoltunk/; nem toxikusak; biológiai úton könnyen lebonthatók; könnyen sterilizálhatók; készlet formájában csomagolhatók és közvetlenül felhasználhatók a jelölésre; stabilak és eleget tesznek az ilyen típusú termékekre vonatkozó gyógyászati korlátozásoknak. Ezek és még további előnyök a következő leírásból válnak nyilvánvalóvá.



A találmány szerinti sugárterápiai termékre az jellemző, hogy ez egy poliszacharid, komplexképző ágensekkel, amelyek kovalens kötésekkel kapcsolódnak a poliszacharidhoz; ilyen az R-NH-, R-N= vagy R-N/R' /-N= csoport, ahol

R jelentése szénhidrogén vagy aromás csoport, legalább 1 kén-atommal és

R' jelentése hidrogénatom vagy alkilcsoport, pl. metilcsoport.

A komplexképző csoportok kelát típusú komplexet képeznek egy radioaktív fémmel, amilyen a technécium, rénium, réz, ittrium, erbium, gallium és a szamárium.

Az R' jelentésében említett alkalmazható alkilcsoportok lineárisak vagy elágazók lehetnek és előnyösen 1-5 szénatomot tartalmaznak.

A találmány szerint a poliszacharid oldható, vagy mikrorészecskék alakjában lehet jelen. A találmány szerint a poliszacharid lehet pl. természetes keményítő, cellulóz vagy térhálósított amilopektin.

A természetes keményítő pl. kukoricakeményítő lehet.

A poliszacharid mikrorészecske, pl. mikrogömb alakú.

Ugyancsak kimutattuk, hogy a találmány szerinti módosított cellulózok tudó kompatibilitása nagyon jó és kiválasztási sebességük alacsonyabb, mint a keményítőé. A találmány szerinti módosított cellulóz tehát szintén alkalmazható a sugárterápiában, pl. réniummal, rézzel vagy az előbbieken említett fémek bármelyikével való jelölés után, mivel megfelel annak a sugárterápiai peremfeltételnek, hogy hosszabb fél élettartamú mikrorészecskéket használjunk fel.

A találmány szerint a komplexképző csoport pl. az a1, a2, a3, a4, a5 vagy a6 képletű csoport lehet, amelyekben az R helyettesítők jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, adott esetben telítetlen szénhidrogén csoport, karboxil-csoport vagy aromás csoport, az a4-ben szereplő gyűrűs csoport aromás, adott esetben egy vagy több heteroatommal, és n értéke 1-5 közötti egész szám.

A komplexképző csoportok pl. az a41 - a54 képlettel írhatók le.

A találmány szerint a mikrorészecskék, amelyek pl. mikrogömb alakúak lehetnek, 0,01-100 μm /a tüdő szcintigráfiás diagnózishoz előnyösen 10-50 μm , terápiás célokra 0,1-5 μm / méretűek.

A találmány szerint a komplexképző csoportok mennyisége - a poliszacharid szacharid vázához képest 0,1-50%, előnyösen 2-15%.

A találmány szerint a sugárterápiai termékekben, különösen, ha diagnózis céljából alkalmazzuk, a radioaktív fém $^{99\text{m}}\text{Tc}$ vagy gallium-67 lehet.

Ez az eset állhat fenn pl. akkor, amikor a sugárterápiai terméket tüdő szcintigráfiához használjuk fel.

A találmány szerint a sugárterápiai termékekben, különösen, ha ezeket terápia céljából alkalmazzuk, a radioaktív fém rénium-186, réz-64 vagy -67, ittrium-90, erbium-169 vagy samárium-153 lehet.

A találmány szerint a sugárterápiai termék alakját tekintve lehet egy mikrogömbökből álló szuszpenzió egy fiziológiailag elfogadható folyadékban, vagy lehet egy liofilizátum.

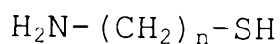


Ugyancsak a találmány tárgya egy eljárás a találmány szerinti sugárterápiai termék előállítására, amely a következő lépésekből áll:

- i)** egy poliszacharidot - pl. az előbbieken említettek közül valamelyiket - egy perjodát alkalmazásával ellenőrzött oxidációnak vetünk alá,
- ii)** az oxidált poliszacharidot reagáltatjuk egy primer amin funkciót tartalmazó vegyülettel, vagy egy $R-NH_2$ vagy $R-N/R^1/-NH_2$ általános képletű hidrazinnal - e képletekben R jelentése egy szénhidrogén csoport vagy egy legalább 1 kénatomot tartalmazó aromás csoport és R' jelentése hidrogénatom vagy alkilcsoport, pl. metilcsoport - kovalens kötések kialakítására a poliszachariddal, fémek $R-NH-$, $R-R-N=$ vagy $R-NH-N=$ képletű komplexképző csoportjai segítségével és
- iii)** a komplexképző csoportokat tartalmazó poliszacharidot reagáltatjuk egy radioaktív fém, amilyen a technécium, rénum, réz, ittrium, erbium vagy szamárium, egy sójával.

A perjodát segítségével végzett ellenőrzött oxidáció végezhető pl. a C.L. Mehlretter: Methods in Carbohydrate Chemistry, vol. IV, 1964 által leírt módon; ez különösen a keményítő, dextrán vagy cellulóz esetében alkalmazható. A következőkben szereplő példákban ezt alkalmazzuk.

A találmány szerint a primer amin funkciót tartalmazó vegyület a



képlettel írható le, ahol n értéke 1 és 5 közötti egész szám, és az eljárás magában foglalhat egy további, ennek a vegyületnek a

nátrium-bórhidriddel történő redukciójára irányuló lépést az utolsó lépés előtt.

A találmány szerint a poliszacharidhoz kötött vegyület pl. a b1-b9 képletnek felel meg.

A találmány szerint a poliszacharidon rögzített komplexképző csoportok száma úgy szabályozható, hogy az előbbi i) lépésben ellenőrizzük a poliszacharid oxidációjának szintjét. A poliszacharid ezen oxidációjának szintje pl. 10-50% közötti lehet. A komplexképző csoportok mennyisége pl. 2-15% lehet.

Ezért a találmány szerint a poliszacharid pl. ^{99m}technéciummal való jelölésére két lépéses transzformációs eljárást alkalmazunk.

Erre az eljárásra jellemző, hogy az első fázisban a poliszacharidot perjodáttal ellenőrzött oxidációnak vetjük alá. Így mindegyik oxidált glukóz egységből két, szomszédos helyzetű aldehid csoport képződik, az 1. reakcióvázlat szerint /ez a természetes glukozid monomer - oxidált glukozid monomer átalakulást mutatja be/.

A poliszacharid oxidációs szintje változékony és könnyen beállítható. Az oxidációs reakció kitermelése ténylegesen közel 100% és az oxidáció szintje a hozzáadott perjodát mennyisége alapján kiszámítható. Általában 50%-nál alacsonyabb oxidációs szinteket alkalmazunk annak érdekében, hogy a makromolekula szerkezetét csak kis mértékben módosítsuk. A tényleges oxidációs szint - amelynek értéke 1-100% - kolorimetriás módszerrel könnyen meghatározható.



A második fázisban az oxidált poliszacharidot egy RNH_2 vagy RNHNH_2 általános képletű amin vagy hidrazin funkciót tartalmazó molekulával reagáltatjuk olyan kelátképző csoport kialakítására, amely képes megkötni a technéciumot. Így Schiff-bázis típusú ligandumokat vagy tioszemikarbazonokat kapunk.

Ez a második fázis a 2. reakcióvázlattal írható le /ebben az aldehid csoportból és aminből vagy hidrazinból funkcionális aldehid csoport képződik/.

E képletekben a jelölések a következők:

1. R jelentése $=\text{NR}_1/\text{C}=\text{S}/\text{SR}_2$ /ditiokarbazátból származó Schiff-bázis/
2. R jelentése $=\text{NR}_1/\text{C}=\text{S}/\text{NR}_2\text{R}_3$ /tioszemikarbazonok/
3. R jelentése aromás csoport /aromás Schiff-bázis/
4. R jelentése alkilcsoport /alkilezett Schiff-bázisok/; ebben az esetben a Schiff-bázisok nem stabilak és a stabilizálás érdekében egy második lépésben a $\text{C}=\text{N}$ kötést bórhidriddel redukáljuk; ekkor egy $\text{C}-\text{NHR}$ amin kötést kapunk.

A találmány szerinti c) lépés során pl. úgy járhatunk el, hogy a komplexképző csoportokat tartalmazó poliszacharid mikrogömböket pl. egy pertechnetát $/^{99\text{m}}\text{TcO}_4^-/$ oldattal hozzuk érintkezésbe redukálószer, pl. ón/II/klorid jelenlétében.

A találmány szerint a mikrorészecskék, pl. a mikrogömbök, pl. a kukoricakeményítő vagy egy, a térhálósított amilopektin alappal rendelkező keményítő ily módon oxidálható, majd egy amin vagy hidrazin funkciót tartalmazó molekulához kapcsolható. Ezek az ily módon módosított részecskék könnyen jelölhetők pl. $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -mal.



A találmány szerint így olyan konkrét mikrorészecskékhez juthatunk, amelyek alapja pl. keményítőrészecskékből áll, ezért mentesek az albuminnak az előbbieken említett hátrányaitól. A keményítőt ezenkívül a gyógyszerkönyvek hígítóként jelölik meg. Ezért könnyen hozzáférhető és olcsó.

A találmány szerinti mikrorészecskék előnye az is, hogy könnyen sterilizálhatók, pl. besugárzással és könnyen feldolgozhatók készlet alakjában, amely a jelöléshez alkalmazható.

Ezenkívül kimutattuk, hogy a találmány szerint eljárva a tüdő clearance sebessége az alkalmazott mikrorészecskék oxidációs szintjének megfelelően befolyásolható, ami nem lehetséges pl. a humán albumin mikrogömbök alkalmazása esetében.

A találmány egy másik előnye az eljárás végrehajtásának egyszerűsége: a reakciókörülmények nagyon enyhék, a reakciók szobahőmérsékleten mennek végbe, vizes közeg alkalmazható, a kitermelés csaknem kvantitatív. Ezenkívül a - pl. technéciummal végzett - komplexképzési reakciók kvantitatívak: szobahőmérsékleten mennek végbe és egy befejező tisztításra nincs szükség. Ez lehetővé teszi a sterilitási követelmények figyelembe vételét és az előkészítés egyszerűségét, amelyre kórházi környezetben szükség van a technéciummal jelölő készlet alkalmazásához.

A találmány tárgya továbbá egy készlet, amely pl. tüdő szcintigráfiához használható fel. Ennek a készletnek része egy első lombik; ez a találmány szerinti poliszacharidot tartalmazza, a komplexképző csoportokkal, amelyek kovalens kötésekkel kapcsolódnak a poliszacharidhoz; ilyen az $R-NH-$, $R-N=$ vagy $R-N/R' / -N=$ csoport, ahol



R jelentése szénhidrogén vagy aromás csoport, legalább 1 kén-
atommal és

R' jelentése hidrogénatom vagy alkilcsoport, pl. metilcsoport.

A találmány szerint a poliszacharid alakját tekintve lehet
pl. mikrogömb, liofilizátum vagy egy gyógyászatilag elfogadható
folyadékkal képezett szuszpenzió.

A találmány szerinti készletben jelen lehet egy második lom-
bik is, amely ón(II)kloridot tartalmaz, előnyösen liofilizált
alakban. Ha a poliszacharid liofilizált alakban van jelen az el-
ső lombikban, pl. mikrorészecskék alakjában, ez az első lombik
tartalmazhatja a liofilizált ón/III/kloridot is.

A találmány szerinti készletek legalább 12 hónapon át stabi-
lak, mint ezt a következő példák mutatják.

A találmány szerinti sugárterápiai termék tehát rendelkezik
mindazon jellemzőkkel, amelyek a sugárterápiában való felhaszná-
láshoz szükségesek pl. a perfúziós tüdő szcintigráfia vagy a su-
gárterápia területén.

A találmány további előnyei a következő példák alapján
ugyancsak nyilvánvalóvá lesznek.

PÉLDÁK

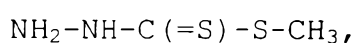
1. példa

10 g, kb. 10% vizet tartalmazó gyógyszerkönyvi minőségű ku-
koricakeményítőt 10-40 μm -es szitán átszitálunk és 0,055 mól glu-
kóz/100 ml víz töménységű szuszpenziót készítünk. Ehhez vizes
oldatként hozzáadunk 0,0168 mól /0,3 egyenérték/ nátrium-perjo-
dátot /3,6 g/100 ml víz/. Ezt a szuszpenziót 18 órán át szobahő-



mérsékleten keverjük. Szűrés után az oxidált keményítőt 5x100 ml vízzel, majd 2x50 ml acetonnal mossuk át. A keményítőt vákuumban szárítjuk. 10 g, 30%-ban oxidált keményítőt kapunk /kitermelés 100%/.

10 g, 30%-ban oxidált keményítőt 60 ml 2:1 térf./térf. víz-metanol elegyben szuszpendálunk. Ezután hozzáadunk 0,1 egyenértéknyi /M=122, 0,011 mól, 1,34 g/ S-metil-ditiokarbazátot:



10 ml etanolban oldva. A szuszpenziót szobahőmérsékleten 18 órán át keverjük. Ezután szűrjük, a módosított keményítőt 3x20 ml etanollal mossuk, majd vákuumban szárítjuk. Így kb. 10 g módosított keményítőt kapunk. A por elemanalízise 5,4 % kén-tartalmat mutat, ami az S-metil-ditiokarbazát /DTCZ/ 7%-os kapcsolódási szintjének felel meg /7 egység ditiokarbazát 100 elméleti aldehid funkcióra, azaz 14 ditiokarbazát egység 100 glukóz egységre/. A kapcsolódási kitermelés tehát 70%. Ily módon 10 g, 30%-ban oxidált és 7%-ban a DTCZ-hez kötött keményítőt kapunk.

Jelölés $^{99\text{m}}$ Tc-mal.

10 mg módosított keményítőt bemérünk egy penicillin típusú lombikba. Hozzáadunk 4 ml fiziológiás szérumot, majd 10 μg $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ -t /0,1 N sósavas, 0,5 mg/ml töménységű oldatból 20 μl /, végül 1 ml $^{99\text{m}}\text{TcO}_4^-$ oldatot /5 mc/. Az oldatot 15 percen át keverjük, majd elvégezzük a sugárkémiai tisztaság ellenőrzést /RCP/. Ennek során 1 ml oldatot 0,22 μm -es Millipore szűrünk, majd a szűrőt fiziológiás szérummal öblítjük át. A jelzett mikrogömböket a szűrő visszatartja, míg a radioaktív szennyezések nem kötődnek a mikrogömbökhöz, így ezek a szűrletben talál-



hatók. A radioaktív tisztaság kiszámítása a következők szerint történik:

$RCP = (\text{aktivitás a szűrőn} / \text{összes aktivitás}) \times 100.$

Ennek értéke: 98,9%.

2. példa

A keményítő módosítása

Az 1. példában leírtak szerint járunk el, de az oxidációs reakcióban 0,2 egyenértéknyi perjodátot veszünk. 20%-ban módosított keményítőt kapunk.

A kapcsolási reakciót ugyancsak az 1. példa szerint végezzük; így 20%-ban oxidált és 7%-ban a DTCZ-hez kapcsolt keményítőt kapunk.

Jelölés ^{99m}Tc -mal.

Az 1. példa szerint járunk el. A radioaktív tisztaság /RCP/ értéke 99 %.

3. példa

A keményítő módosítása

Az 1. példában leírtak szerint járunk el, de az oxidációs reakcióhoz 0,1 egyenértéknyi perjodátot veszünk. 10%-ban módosított keményítőt kapunk.

A kapcsolási reakciót ugyancsak az 1. példa szerint végezzük; így 10%-ban oxidált és 7%-ban a DTCZ-hez kapcsolt keményítőt kapunk.

Jelölés ^{99m}Tc -mal.



Az 1. példa szerint járunk el. A radioaktív tisztaság /RCP/ értéke 98,8 %.

4. példa

Az 1. példa szerint járhatunk el, 10 g, 30%-ban oxidált keményítő előállítására. 10 g 30%-ban oxidált keményítóből 60 ml 2:2 térf./térf. víz:etanol eleggyel szuszpenziót készítünk. Ezután hozzáadunk 0,1 egyenértéknyi /0,011 mól, $M=136$ /, azaz 1,50 g N-metil-S-metil-ditiokarbazátot 10 ml etanolban oldva. A szuszpenziót 18 órán át szobahőmérsékleten keverjük. Az oldatot szűrjük, a módosított keményítőt 3x20 ml etanollal mossuk, majd vákuumban szárítjuk. Így kb. 10 g módosított keményítőt kapunk. A por elemvizsgálata 5% kéntartalmat eredményez; ez az N-metil-S-metil-ditiokarbazát 6,5%-os kapcsolódási szintjének felel meg /6,5 egység ditiokarbazát 100 elméleti aldehid funkcióra, azaz 13 ditiokarbazát egység 100 glukóz egységre/. A kapcsolódási ki-termelés tehát 65%.

Jelölés ^{99m}Tc -mal.

Az 1. példa szerint járunk el. A radioaktív tisztaság /RCP/ értéke 95 %.

5. példa

A keményítő módosítása

Az 1. példa szerint járunk el 10 g, 30%-ban oxidált keményítő előállítására. 10 g 30%-ban oxidált keményítóből 60 ml 2:2 térf./térf. víz:etanol eleggyel szuszpenziót készítünk. Ezután hozzáadunk 0,1 egyenértéknyi /0,011 mól, $M=167$ /, azaz 1,83 g



4-fenil-3-tioszemikarbazidot 10 ml etanolban oldva. A szuszpenziót 18 órán át szobahőmérsékleten keverjük. Az oldatot szűrjük, a módosított keményítőt 3x20 ml etanollal mossuk, majd vákuumban szárítjuk. Így kb. 10 g módosított keményítőt kapunk. A por elemanalízise 3,16 % kén-tartalmat mutat, ami a 4-fenil-3-tioszemikarbazon 8%-os kapcsolódási szintjének felel meg /8 egység tioszemikarbazid 100 elméleti aldehid funkcióra, azaz 16 tioszemikarbazon egység 100 glukóz egységre/. A kapcsolódási kitermelés tehát 80%.

Jelölés ^{99m}Tc-mal.

Az 1. példa szerint járunk el. Az RCP értéke 98%.

6. példa

A keményítő módosítása

Az 1. példa szerint járunk el 10 g, 30%-ban oxidált keményítő előállítására. 10 g 30%-ban oxidált keményítőből 60 ml 2:2 térf./térf. víz:etanol eleggyel szuszpenziót készítünk. Ezután hozzáadunk 0,1 egyenértéknyi /0,011 mól, M=105/, azaz 1,15 g 4-metil-3-tioszemikarbazidot 10 ml etanolban oldva. A szuszpenziót 18 órán át szobahőmérsékleten rázzuk. Az oldatot szűrjük, a módosított keményítőt 3x20 ml etanollal mossuk, majd vákuumban szárítjuk. Így kb. 10 g módosított keményítőt kapunk. A por elemanalízise 2,9% kén-tartalmat mutat, ami a 4-metil-3-tioszemikarbazon 7,3%-os kapcsolódási szintjének felel meg /7,1 egység tioszemikarbazid 100 elméleti aldehid funkcióra, azaz 14,6 tioszemikarbazon egység 100 glukóz egységre/. A kapcsolódási kitermelés tehát 73%.



Jelölés ^{99m}Tc -mal.

Az 1. példa szerint járunk el. Az RCP értéke 97%.

7. példa

A keményítő módosítása

Az 1. példa szerint járunk el 10 g, 30%-ban oxidált keményítő előállítására. 10 g 30%-ban oxidált keményítóből 60 ml 2:2 térf./térf. víz:etanol eleggyel szuszpenziót készítünk. Ezután hozzáadunk 0,1 egyenértéknyi /0,011 mól, $M=119$ /, azaz 1,30 g 4,4-dimetil-3-tioszemikarbazidot 10 ml etanolban oldva. A szuszpenziót 18 órán át szobahőmérsékleten keverjük. Az oldatot szűrjük, a módosított keményítőt 3x20 ml etanollal mossuk, majd vákuumban szárítjuk. Így kb. 10 g módosított keményítőt kapunk. A por elemanalizise 3% kén-tartalmat mutat, ami a 4,4-dimetil-3-tioszemikarbazon 7,5%-os kapcsolódási szintjének felel meg /7,5 egység tioszemikarbazon 100 elméleti aldehid funkcióra, azaz 15 tioszemikarbazon egység 100 glukóz egységre/. A kapcsolódási ki-termelés tehát 75%.

Jelölés ^{99m}Tc -mal.

Az 1. példa szerint járunk el. Az RCP értéke 96%.

8. példa

A keményítő módosítása

Az 1. példa szerint járunk el 10 g, 30%-ban oxidált keményítő előállítására. 10 g 30%-ban oxidált keményítóből 60 ml 2:2 térf./térf. víz:etanol eleggyel szuszpenziót készítünk. Ezután hozzáadunk 0,1 egyenértéknyi /0,011 mól, $M=131$ /, azaz 1,44 g 4-



allil-3-tioszemikarbazidot 10 ml etanolban oldva. A szuszpenziót 18 órán át szobahőmérsékleten keverjük. Az oldatot szűrjük, a módosított keményítőt 3x20 ml etanollal mossuk, majd vákuumban szárítjuk. Így kb. 10 g módosított keményítőt kapunk. A por elemanalízise 3% kén-tartalmat mutat, ami a 4-allil-3-tioszemikarbazon 7.5%-os kapcsolódási szintjének felel meg /7,5 egység tioszemikarbazid 100 elméleti aldehid funkcióra, azaz 15 tioszemikarbazon egység 100 glukóz egységre/. A kapcsolódási kitermelés tehát 75%.

Jelölés ^{99m}Tc-mal.

Az 1. példa szerint járunk el. Az RCP értéke 98%.

9. példa

A keményítő módosítása

Az 1. példa szerint járunk el 10 g, 30%-ban oxidált keményítő előállítására. 10 g 30%-ban oxidált keményítőből 60 ml 2:2 térf./térf. víz:etanol eleggyel szuszpenziót készítünk. Ezután hozzáadunk 0,1 egyenértéknyi /0,011 mól, M=91/, azaz 1 g 3-tioszemikarbazidot 10 ml etanolban oldva. A szuszpenziót 18 órán át szobahőmérsékleten keverjük. Az oldatot szűrjük, a módosított keményítőt 3x20 ml etanollal mossuk, majd vákuumban szárítjuk. Így kb. 10 g módosított keményítőt kapunk. A por elemanalízise 2,9% kén-tartalmat mutat, ami a 3-tioszemikarbazon 7,3%-os kapcsolódási szintjének felel meg /7,3 egység tioszemi-karbazid 100 elméleti aldehid funkcióra, azaz 14,6 tioszemi-karbazon egység 100 glukóz egységre/. A kapcsolódási kitermelés tehát 73%.

Jelölés ^{99m}Tc-mal.



Az 1. példa szerint járunk el. Az RCP értéke 95%.

10. példa

A keményítő módosítása

Az 1. példa szerint járunk el 10 g, 30%-ban oxidált keményítő előállítására. 10 g 30%-ban oxidált keményítóből 60 ml 2:2 térf./térf. víz:etanol eleggyel szuszpenziót készítünk. Ezután hozzáadunk 0,1 egyenértéknyi /0,011 mól, $M=125$ /, azaz 1,37 g 2-amino-tiofenolt 10 ml etanolban oldva. A szuszpenziót 18 órán át szobahőmérsékleten keverjük. Az oldatot szűrjük, a módosított keményítőt 3x20 ml etanollal mossuk, majd vákuumban szárítjuk. Így kb. 10 g módosított keményítőt kapunk. A por elemanalízise 3% kén-tartalmat mutat, ami a 2-amino-tiofenol 7,5%-os kapcsolódási szintjének felel meg /7,5 egység tioszemi-karbazid 100 elemleti aldehid funkcióra, azaz 15 amino-tiofenol egység 100 glukóz egységre/. A kapcsolódási kitermelés tehát 75%.

Jelölés ^{99m}Tc-mal.

Az 1. példa szerint járunk el. Az RCP értéke 94%.

11. példa

A keményítő módosítása

Az 1. példa szerint járunk el 10 g, 30%-ban oxidált keményítő előállítására. 10 g 30%-ban oxidált keményítóből 60 ml 2:2 térf./térf. víz:etanol eleggyel szuszpenziót készítünk. Ezután hozzáadunk 0,1 egyenértéknyi /0,011 mól, $M=91$ /, azaz 1 g 2-merkaptó-etil-amint /2-amino-etán-tiolol/ 10 ml etanolban oldva. A szuszpenziót 18 órán át szobahőmérsékleten keverjük. Ezután



hozzáadunk 0,015 mól nátrium-bórhidridet, a képződött Schiff-bázis redukálására a stabilizálás érdekében /a nemaromás Schiff-bázisok ugyanis nem stabilak/ és 1 órán át reagáltatjuk az eleggyel. Az oldatot szűrjük, a módosított keményítőt 3x20 ml etanollal mossuk, majd vákuumban szárítjuk. Így kb. 10 g módosított keményítőt kapunk. A por elemanalízise 3,4% kén-tartalmat mutat, ami a 2-merkaptó-etil-amin 8,5%-os kapcsolódási szintjének felel meg /8,5 2-merkaptó-etil-amin egység 100 elméleti aldehid funkcióra, azaz 17 2-merkaptó-etil-amin egység 100 glukóz egységre/. A kapcsolódási kitermelés tehát 85%.

Jelölés ^{99m}Tc -mal.

Az 1. példa szerint járunk el. Az RCP értéke 95%.

12. példa

A keményítő módosítása

Az 1. példa szerint járunk el 10 g, 30%-ban oxidált keményítő előállítására. 10 g 30%-ban oxidált keményítőből 60 ml 2:2 térf./térf. víz:etanol eleggyel szuszpenziót készítünk. Ezután hozzáadunk 0,1 egyenértéknyi /0,011 mól, $M=116$ /, azaz 1,27 g 2-amino-4-merkaptó-triazolt 10 ml etanolban oldva. A szuszpenziót 18 órán át szobahőmérsékleten keverjük. Az oldatot szűrjük, a módosított keményítőt 3x20 ml etanollal mossuk, majd vákuumban szárítjuk. Így kb. 10 g módosított keményítőt kapunk. A por elemanalízise 2,8% kén-tartalmat mutat, ami a 2-amino-4-merkaptó-triazol 7%-os kapcsolódási szintjének felel meg /7 merkaptó-triazol egység 100 elméleti aldehid funkcióra, azaz 14



merkapto-triazol egység 100 glukóz egységre/. A kapcsolódási ki-termelés tehát 75%.

Jelölés ^{99m}Tc -mal.

Az 1. példa szerint járunk el. Az RCP értéke 85%.

1. összehasonlító példa

10 g gyógyszerkönyvi minőségű, átszitált kukoricakeményítő-vel - amelyet nem vetettünk alá kémiai átalakításnak - az 1. példa szerinti eljárást hajtjuk végre és a terméket ^{99m}Tc -mal je-löljük.

Az RCP értéke 19%.

Ez a példa jól szemlélteti azt a tényt, hogy a találmány szerinti kémiai módosításra /komplekképző csoportok bevitelére/ bizonyosan szükség van a ^{99m}Tc -mal való jelölés érdekében. Ezen-kívül figyelemre méltó, hogy nem érhető el tartós rögzítés a tü-dőben, ha a mikrorészecskéket előzetes kémiai átalakítás nélkül jelöljük /szemben a találmány szerinti termékkel/. Ezek az ered-mények tehát ellentétesek a FR 2 273 516 sz. irat állításaival.

13. példa

A cellulóz módosítása

Az 1. példa szerint járunk el, de 10-40 μm szemcseméretre szitált cellulózt alkalmazunk. Így 10 g, 30%-ban oxidált és 7%-ban a DTCZ-hez kapcsolt cellulózt kapunk.

Jelölés ^{99m}Tc -mal.

Az 1. példa szerint járunk el. Az RCP értéke 99,1%.

14. példa

Kb. 200 g tömegű Sprague-Dawley patkányokat nátrium-tiopentállal narkotizálunk és i.v. az 1.-9. ill. 13. példa szerinti, ^{99m}Tc -mal jelzett mikrorészecskéket tartalmazó különböző oldatokat injektálunk. Mindegyik állat 0,2 ml oldatot /azaz 0,2 mc-t/ kap a penis vénán keresztül. Ezután az állatokat gamma sugárkamra alá helyezzük és 3 órán át egymás után statikus felvételeket készítünk. Az egymás utáni felvételek készítését 15,000 beütés/kép elérése után állítjuk le. Ezután kézi úton meghatározzuk az érdeklődésre számot tartó zónákat a különböző szervekben 15 perccel az injektálás után jelenlevő aktivitás becslése érdekében. Az eredményeket az I. táblázatban mutatjuk be.

I. táblázat: Eredmények

Aktivitás, % 15 perc I.V. után	1. példa	2. példa	3. példa	4. példa	5. példa
tüdő, %	90 %	85 %	80 %	80 %	85 %
máj, %	< 5 %	< 5 %	< 5 %	< 10 %	< 10 %
tüdő fél- élettartam	2 óra	1 óra	30 perc	2 óra	2 óra

Aktivitás, % 15 perc I.V. után	6. példa	7. példa	8. példa	9. példa	13. példa
tüdő, %	85 %	85 %	85 %	85 %	85 %
máj, %	< 5 %	< 5 %	< 5 %	< 5 %	< 5 %
tüdő fél- élettartam	2 óra	2 óra	2 óra	2 óra	> 4 óra



A táblázatból kitűnik, hogy a módosított mikrogömböket a tüdő igen jól megköti. Ezenkívül a tüdőből való kiválasztás sebessége módosítható az oxidációs szint változtatásával, amint ezt az 1.-3. példában bemutatjuk /az oxidációs szint 10, 20 és 30%/.

Cellulóz alkalmazása lehetővé teszi a kiválasztás sebességének jelentős csökkentését /10. példa; a fél élettartam 4 óránál hosszabb/.

2. összehasonlító példa

Ebben a példában nem natív keményítőt alkalmazunk, hanem az FR 2 273 516 szerint epiklórhidrinnel térhálósított amilopektinből előállított mikrogömböket.

2.1 Térhálósított keményítő mikrogömbök előállítása

8 g kukorica amilopektint feloldunk 40 ml oldatban, amely 4 g NaOH-t és 0,12 g nátrium-bórhidridet tartalmaz. Az amilopektin oldódása 24 órát vesz igénybe. Ezután elkészítünk egy emulziót úgy, hogy 60 ml folyékony paraffint és 1,6 g szója lecitint /4 ml hexánban oldva/ 800 ford./perc sebességgel összekeverünk. Ehhez hozzáadjuk az amilopektint tartalmazó vizes fázist, majd 3,2 ml epiklórhidrint. Az emulziót 4 órán át 55°C-on hagyjuk állni, majd egy éjjelen át keverjük. A kb. 50 µm méretű mikrogömböket 3x250 ml acetonnal mossuk, szárítjuk és liofilizáljuk.

Jelölés ^{99m}Tc-mal.

Az 1. példa szerint járhatunk el, de 1 mg ón(II)kloridot használunk fel. Az RCP értéke 90%.



2.2. A keményítő módosítása

Az 1. példa szerint járunk el, de 10 g amilopektint alkalmazunk, amelyet epiklórhidrinnel az előzőekben leírtak szerint térhálósítottunk. Így 10 g, 30%-ban oxidált és 7%-ban a DTCZ-hez kapcsolt amilopektin mikrogömböt kapunk.

Jelölés ^{99m}Tc -mal.

Az 1. példa szerint járhatunk el. Az RCP értéke 99%.

15. példa

A 14. példa szerint járunk el a 2. összehasonlító példa szerinti, ^{99m}Tc -mal jelölt térhálósított amilopektin mikrogömbök vizsgálatára. A kapott eredményeket a II. táblázatban mutatjuk be.

II. Táblázat

Aktivitás %, 15 perc, I.V. után	2. összehasonlító példa 2.1 rész	2. összehasonlító példa 2.2 rész
tüdő, %	< 10 %	85 %
máj, %	70 %	< 5 %
tüdő félélettartam	-	2 óra

Megjegyzendő, hogy szemben az FR 2 273 516-ban leírtakkal a kémiaailag nem módosított térhálós amilopektin mikrogömbök jelölhetők ugyan ^{99m}Tc -mal, de egyáltalán nem kötődnek a tüdőhöz, kétségtelenül annak következtében, hogy a ^{99m}Tc és a mikrogömbök kö-



zött gyenge kötés jön létre. Ezek a mikrogömbök azonban, ha a találmány szerint kémiaailag transzformáljuk ezeket, megfelelő kötődést mutatnak a tüdőben.

16. példa

Az 1. példa szerint járunk el keményítő mikrogömbök előállítására /30%-ban oxidált, DTCZ-hez 7%-ban kapcsolt keményítő/, amelyeket steril jelölő készletek előállítására használunk fel a ^{99m}Tc -mal való jelöléshez.

A mikrogömbök sterilizálása

10 g mikrogömböt mérünk be egy lombikba, majd ezeket zsugorítjuk és Co-60 forrással besugározzuk. A mikrogömböket 20 óra alatt 25 kGy teljes gamma sugár dózissal tesszük ki.

A készletek előállítása

200 mg sterilizált mikrogömböt mérünk be sterilen egy reaktorba, amely 20 ml 0,9%-os NaCl oldatot tartalmaz. Az oldatot nitrogén átbuborékolásával levegőtől mentesítjük, majd hozzáadunk 400 μl , 0,1 N sósavval elkészített, 0,5 mg/ml töménységű steril ón(II)klorid. $2\text{H}_2\text{O}$ oldatot. 1-1 ml oldatot különítünk el lombikonként, 20 lombik előkészítéséhez; ezeket liofilizáljuk, majd nitrogén atmoszférában tároljuk.

Mindegyik lombik tehát a következőket tartalmazza:

10 mg módosított mikrogömb

10 μg $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$

9 mg NaCl.

Jelölés ^{99m}Tc -mal.



5 ml TcO_4^- /5mc/ oldatot adagolunk mindegyik liofilizált lombikba és 15 percen át hagyjuk reagálni a komponenseket.

Az 1. példa szerint járhatunk el. Az RCP értéke 98.7%.

A készlet stabilitásának vizsgálata

Az előbbieket szerint jelölő készleteket állítunk elő, ezeket különböző hőmérsékleteken tároljuk, majd a ^{99m}Tc -mal való jelölési reakciót vizsgáljuk a stabilitás értékelésére. A kapott eredményeket a III. táblázat mutatja be.

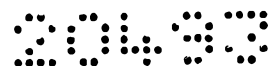
III. táblázat

Tárolási hőmérséklet	6 hónap	12 hónap
2-8°C	98,5 %	98,4 %
25°C	97 %	96 %
45°C	94 %	90 %

Megállapítható, hogy a 2-8°C között tárolt készlet igen magas stabilitású.

17. példa

Kb. 200 g tömegű Sprague-Dawley patkányokat nátrium-tiopentállal narkotizálunk és i.v. ^{99m}Tc -mal jelzett mikrorészecskéket tartalmazó különböző oldatokat injektálunk a 14. példa szerint. Mindegyik állat 0,2 ml oldatot /azaz 0,2 mc-t/ kap a penis vénán keresztül. Ezután az állatokat 15 perccel az injekció beadása után megöljük, meghatározzuk az egyes szervekben fennálló radio-



aktivitást és kiszámítjuk a %-os aktivitást az egyes szervekben. Az eredményeket a IV. táblázatban mutatjuk be.

IV. táblázat. Eredmények

Az injektált dózis %-a 15 perccel az injektálás után

Szervek	1. példa	13. példa
vér (1 ml)	0,1 %	0,2 %
máj	2,2 %	5,6 %
vesék	0,4 %	0,4 %
tüdők	91 %	82 %
lép	0,1 %	0,1 %
belek	1,5 %	0,7 %
hólyag	0,1 %	1,3 %

Látható, hogy igen magas a tüdő által való megkötés, míg a többi szervben alacsony mind a natív keményítő mikrogömbök, mind a térhálósított keményítő alapú mikrogömbök esetében. Így a készlet alakban kikészített steril termék teljesen alkalmasnak tűnik sugárterápiás termékként való alkalmazásra tüdő perfúzióhoz, az albumin helyettesítésére, valamint a sugárterápiában való alkalmazásra.

18. példa

A 13. példa szerinti, 30%-ban oxidált és a DTCZ-vel 7%-ban kapcsolt cellulózt alkalmazzuk. Az így módosított cellulózt ré-nium-186-tal jelöljük a találmány szerinti hordozó terápiás alkalmazhatóságának szemléltetésére.



Jelölés Re-186-tal.

10 mg módosított cellulózt bemérünk egy penicillin lombikba. Hozzáadunk 2 ml fiziológiás szérumot, majd 20 mg citromsavat és végül 100 μ l, 0,1 N sósavval elkészített, 10 mg/ml töménységű ón(II)klorid.2H₂O oldatot /azaz 1 mg vegyületet/. A lombik tartalmához ezután 0,1 ml ReO₄⁻ oldatot adunk, amely 2 mc aktivitásnak felel meg. A lombikot 30 percen át 100°C-os vízfürdőben tartjuk. A radiokémiai tisztaságot /RCP/ Millipore szűrőn való szűréssel az 1. példa szerint határozzuk meg.

Az RCP értéke 92%.

A rénius-186 és a cellulóz mikrogömbök közötti kötés stabilitásának vizsgálatára in vitro tesztet végzünk.

A keveréket humán szérumalbuminnal /HSA/ (20 mg/ml) 37°C-on inkubáljuk. A következő eredményeket kapjuk:

Inkubálási idő	0	2 óra	6 óra	24 óra	48 óra
RCP	92 %	92 %	91 %	89 %	90 %

Ezek az eredmények tehát arra mutatnak, hogy a cellulóz mikrogömbök rénius-186-tal való jelölése igen stabil és maguk a mikrogömbök nagyon stabilak a HSA-val szemben.

A szakember számára könnyen belátható, hogy ezek az eredmények extrapolálhatók a rénius-188 alkalmazására is.

19. példa

Kb. 200 g tömegű Sprague-Dawley patkányokat narkotizálunk és 0,2 ml, a 18. példa szerint Re-186-tal jelzett cellulóz mikro-



gömböket tartalmazó oldatot /azaz 0,2 mc-t/ injektálunk. Az állatokat ezután gamma sugár kamrába helyezzük és 48 órán át felvételeket készítünk.

Az egyes zónákban jelen levő radioaktivitást a 14. példa szerint számítjuk ki.

Az injektálás után eltelt idő	1 óra	2 óra	6 óra	24 óra	48 óra
aktivitás a tüdőben, %	80 %	85 %	85 %	85 %	90 %
aktivitás a májban, %	< 5 %	< 5 %	< 5 %	< 5 %	< 5 %

Ezek az eredmények tehát arra mutatnak, hogy az aktivitás a tüdő szintjén legalább 48 órán át blokkolva marad. Ezért az ilyen típusú mikrogömb terápiás célokra használható.

A legfontosabb klinikai alkalmazás a májrák kezelése lehet olyan injekcióval, amelyet nem intravénásan, hanem közvetlenül a máj artériába /metabolikus sugárterápia/ adunk be.

Egy másik lehetséges alkalmazás ennek a speciális részecske-típusnak s.c., emlőrák esetében való injektálása. A nyirokrendszeren keresztül vándorló részecskék lehetővé teszik a ráksejtek által megszállt őrző nyirokcsomók kezelését.



SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. Sugárterápiai termék, amelyre jellemző, hogy egy poliszacharid, komplexképző csoportokkal, amelyek kovalens kötésekkel kapcsolódnak a poliszacharidhoz; ilyen az R-NH-, R-N= vagy R-N/R'/-N= csoport, ahol

R jelentése szénhidrogén vagy aromás csoport, legalább 1 kén-atommal és

R' jelentése hidrogénatom vagy alkilcsoport, pl. metilcsoport, mi mellett a komplexképző csoportok kelát típusú komplexet képeznek egy radioaktív fémmel, amilyen a technécium, rénum, réz, ittrium, erbium, gallium és a szamárium és ebben a komplexben a poliszacharid mikrorészecskék alakjában van jelen.

2. Az 1. igénypont szerinti sugárterápiai termék, amelyben a komplexképző csoport az a₁, a₂, a₃, a₄, a₅ vagy a₆ képletű csoport, amelyekben az R helyettesítők jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, adott esetben telítetlen szénhidrogén csoport, karboxil-csoport vagy aromás csoport, az a₄-ben szereplő gyűrűs csoport aromás, adott esetben egy vagy több heteroatommal, és n értéke 1-5 közötti egész szám.

3. A 2. igénypont szerinti sugárterápiai termék, amelyben a komplexképző csoportok az a₄₁ - a₅₄ képlettel írhatók le.

4. Az 1.-3. igénypontok bármelyike szerinti sugárterápiai termék, amelyben a poliszacharid természetes keményítő, cellulóz vagy térhálósított amilopektin.

5. Az 1.-4. igénypontok bármelyike szerinti sugárterápiai termék, amelyben a mikrorészecskék 0,01-100 μm méretűek.

6. Az 1.-5. igénypontok bármelyike szerinti sugárterápiai termék, amelyben a komplexképző csoportok mennyisége - a poliszacharid szacharid vázához képest - 0,1-50%.

7. Az 1.-6. igénypontok bármelyike szerinti sugárterápiai termék, amely alakját tekintve egy mikrogömbökből álló szuszpenzió egy fiziológiailag elfogadható folyadékban, vagy egy liofilizátum.

8. Az 1.-6. igénypontok bármelyike szerinti sugárterápiai termék, amelyben, ha diagnózis céljából alkalmazzuk, a radioaktív fém $^{99\text{m}}\text{Tc}$ vagy ^{67}Ga .

9. Az 1.-6. igénypontok bármelyike szerinti sugárterápiai termék, amelyben a radioaktív fém rénium-186, réz-64 vagy -67, ittrium-90, erbium-169 vagy szamárium-153, alkalmazása gyógyszer előállítására.

10. Az 1.-6. igénypontok bármelyike szerinti sugárterápiai termék, amelyben a radioaktív fém $^{99\text{m}}\text{Tc}$, alkalmazása a tüdő szcintigráfiához felhasználható termék előállítására.

11. Eljárás az 1.-6. igénypontok bármelyike szerinti sugárterápiai termék előállítására, amelyre jellemző, hogy

i) egy poliszacharidot egy perjodát alkalmazásával oxidációnak vetünk alá,

ii) az oxidált poliszacharidot reagáltatjuk egy primer amin funkciót tartalmazó vegyülettel, vagy egy R-NH_2 vagy $\text{R-N/R}^1\text{-NH}_2$ általános képletű hidrazinnal - e képletekben R jelentése egy szénhidrogén csoport vagy egy legalább 1 kénatomot tar-



talmazó aromás csoport és R' jelentése hidrogénatom vagy alkilcsoport, pl. metilcsoport - kovalens kötések kialakítására a poliszachariddal és

iii) a komplexképző csoportokat tartalmazó poliszacharidot reagáltatjuk egy radioaktív fémmel, amilyen a technécium, réni-um, réz, ittrium, erbium vagy szamárium, egy sójával.

12. A 11. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy a primer amin funkciót tartalmazó vegyületként egy



általános képletű vegyületet alkalmazunk, amelyben

n értéke 1-5 közötti egész szám,

és ezt a vegyületet az ii) és iii) lépés között nátrium-bórhid-riddel reagáltatjuk.

13. A 11. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy oxidált poliszacharidként a b1-b9 képletű vegyületek egyikét állítjuk elő.

14. A 11.-13. igénypontok bármelyike szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy a poliszacharidon rögzített komplexképző csoportok mennyiségét a poliszacharid oxidációs szintjének az i) lépésben való ellenőrzésével szabályozzuk.

15. A 14. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy a poliszacharid oxidációs szintjét 10-50% közötti értékre állítjuk be.

16. A 14. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy a komplexképző csoportok mennyiségét 2-15%-ban határozzuk meg.

17. A 11.-16. igénypontok bármelyike szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy az iii) lépésben a komplexképző csoportokat



tartalmazó poliszacharid mikrorészecskéket redukálószer jelenlétében $^{99m}\text{TcO}_4^-$ oldattal hozzuk érintkezésbe.

18. Diagnosztikus készlet, tüdő szcintigráfiában való felhasználáshoz, amely egy első lombik és ez a poliszacharidot tartalmazza, a komplexképző csoportokkal, amelyek kovalens kötésekkel kapcsolódnak a poliszacharidhoz; ilyen az R-NH-, R-N= vagy R-N/R'/-N= csoport, ahol

R jelentése szénhidrogén vagy aromás csoport, legalább 1 kén-atommal és

R' jelentése hidrogénatom vagy egy alkilcsoport, amilyen a metilcsoport,

és amelyben a poliszacharid liofilizált mikrorészecske alakú vagy egy gyógyászatiilag elfogadható folyadékban van szuszpendálva.

19. A 18. igénypont szerinti készlet, amely egy második lombikot és ebben liofilizált ón/II/kloridot tartalmaz.

20. A 18. igénypont szerinti készlet, amely az első lombikban a liofilizált poliszacharid mikrorészecskéit tartalmazza és ebbe az első lombikba mértük be a liofilizált ón/II/kloridot is.

33 oldal leírás

4 oldal rajz

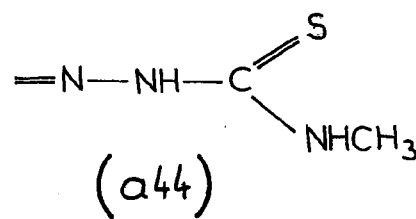
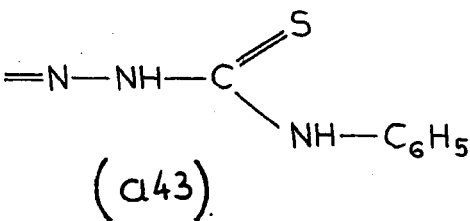
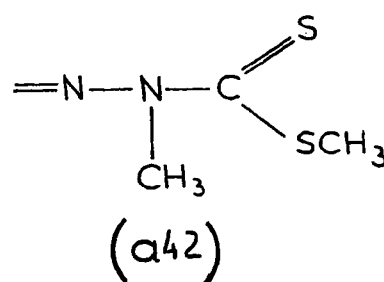
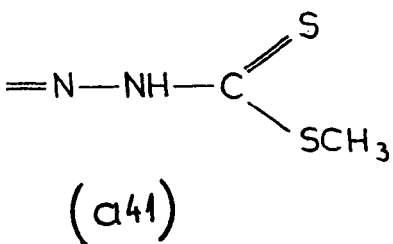
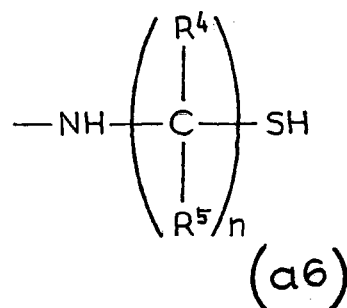
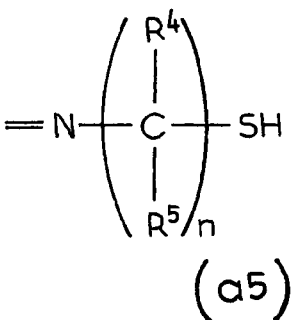
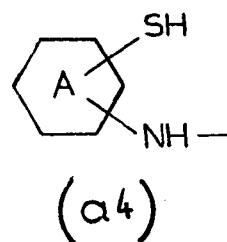
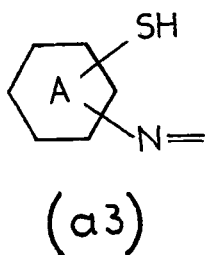
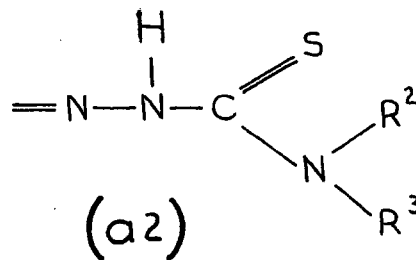
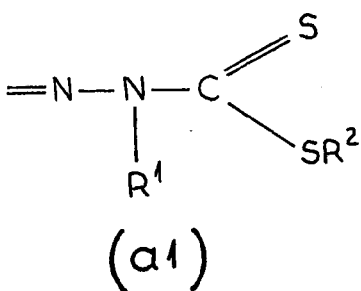
37 oldal

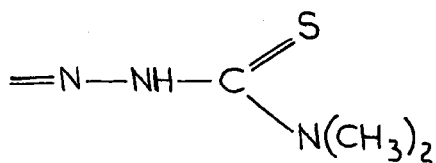
Z. P. K. A.

A meghatalmazott:

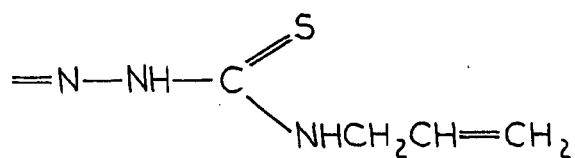
Barbara P. K.

Barbara P. K.
 1000 North 1st Street
 St. Paul, MN 55101
 (612) 291-1111

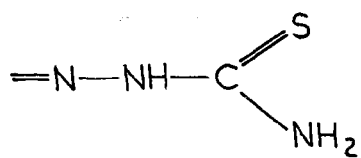




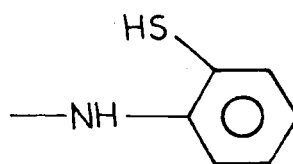
(a45)



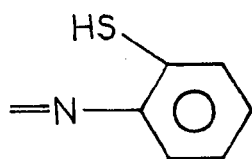
(a46)



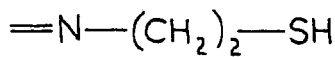
(a47)



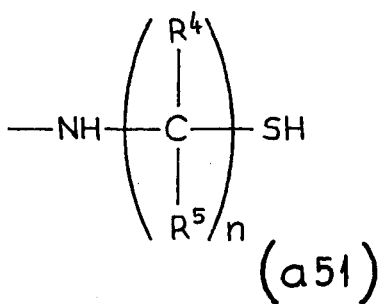
(a48)



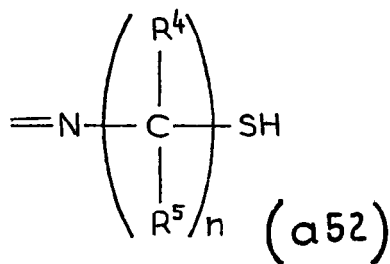
(a49)



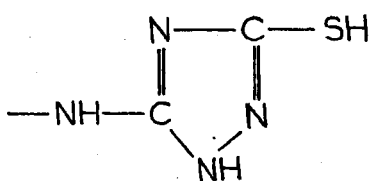
(a50)



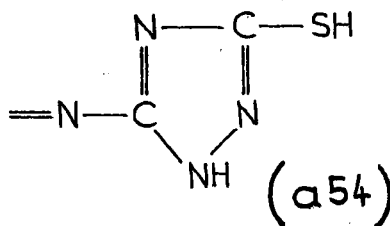
(a51)



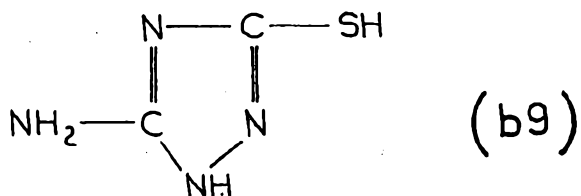
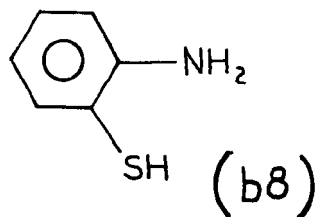
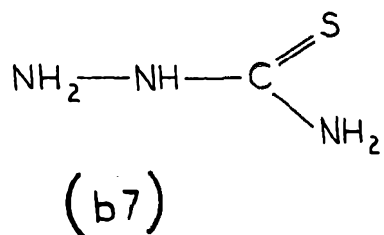
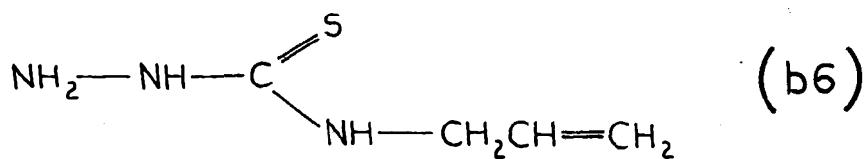
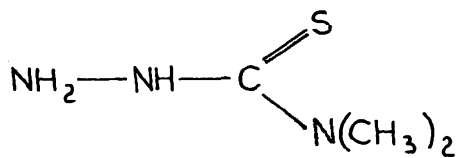
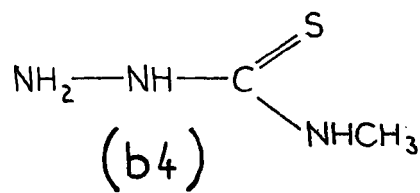
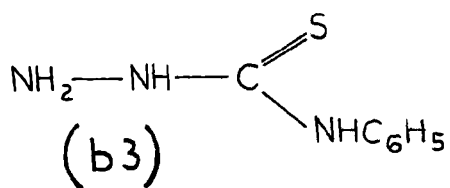
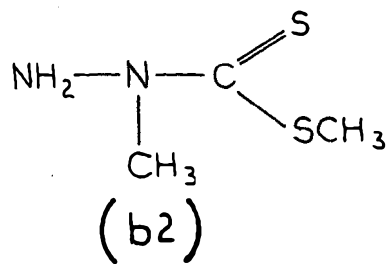
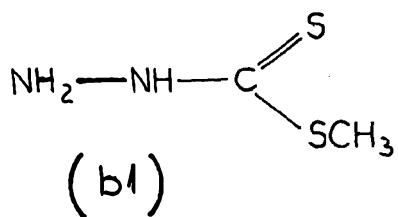
(a52)



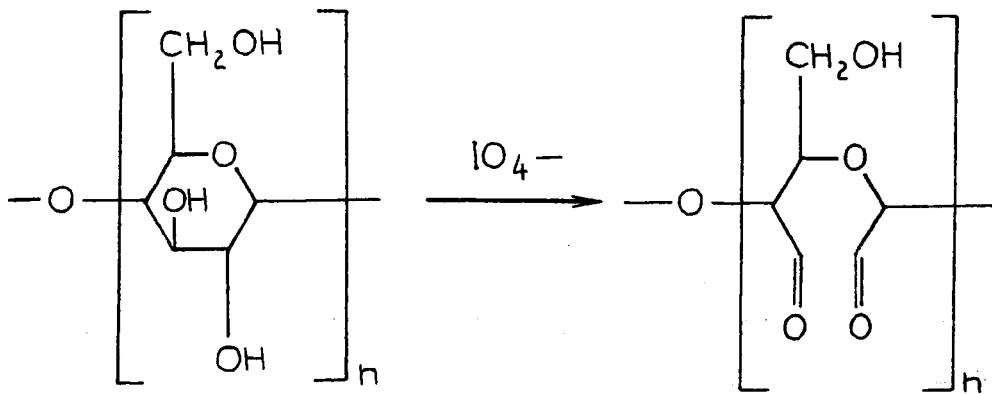
(a53)



(a54)



1. reakcióvázlat



2. reakcióvázlat

