



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU

K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

225 406

(11)

(B1)

(61)

(23) Výstavní priorita
(22) Přihlášeno 12 02 82
(21) PV 982 - 82

(51) Int. Cl.³ A 61 K 49/02
C 25 B 3/04
C 01 G 57/00

(40) Zveřejněno 24 06 83
(45) Vydáno 01 10 84

(75)
Autor vynálezu

RÍŠA VLADO ing., KRALUPY NAD VLTAVOU

(54)

Způsob elektrochemické výroby injekčních roztoků organických derivátů
kyseliny octové značených radioaktivním izotopem technecia 99 m

Vynález řeší způsob elektrochemické výroby injekčních roztoků organických derivátů kyseliny octové značených radioaktivním izotopem technecia-99m, používané v nukleární medicíně k diagnostickým účelům.

Tyto značené látky se v současné době nejčastěji připravují chemickou redukcí sedmimocného technecia cínatými ionty a následnou reakcí níže valentních domů technecia s komplexotvornou složkou. Tak například postupoval Ruddock, C. F. v DOS 3,007.402. Tento způsob není zcela vyhovující zejména pro přítomnost cínu ve výsledném injekčním roztoku. Cín je poměrně značně toxický a přítomnost těchto iontů může ovlivňovat jak distribuci preparátů, tak i jeho stabilitu. Pomocí železnatých iontů a kyseliny askorbové připravoval komplexy C. L. De Ligny (Int. J. Appl. Radiat. Izot. 1976 (27), 251 - 4). Redukci technecia dále popsal Hunter, W. W. pomocí chloridu titanitého, chloridu chromatého, chloridu železnatého v DOS 2, 708, 324. Tetrahydroboritanem sodným redukoval technecium J. Y. GUENEC (Radiochem. Radioanal. Lett. 1962 (13) 33 - 38). Téhož redukovadla použil k přípravě komplexu i V. I. Levin (Int. J. Appl. Radiat. Izot. 1980, 31, 382 - 5). Redukci pomocí železitých iontů a kyseliny askorbové použil R. B. R. Person (IAEA VIENA 1973), (STI/PUB 344, 169 - 186).

Elektrochemicky připravovali různé preparáty: K. Kothari, redukce probíhala pomocí Sn drátků (3. Radioanal. Chem. 59 (1), 229 - 37). CH. D. Russel (Int. J. Appl. Radiat. Izot. 1977 (28) 241 - 9) značil techneciem - 99m EDTA (etylendiamintetraoctová kyselina) redukcí sedmimocného technecia na Pt, Au, Hg elektro-

dách. H. P. HEBESTREIT v patentu GER. 2, 428, 702 prováděl redukci technecistanu zirkoniovými elektrodami. J. Steigman (J. Nucl. Medn. 15 (1974), 75 - 80) zkoušel různé druhy elektrod, avšak měřitelné výsledky získal pouze se zirkoniovými a hliníkovými elektrodami. CH. D. Russel (Int. J. Appl. Radiat. Izot. 1979 (29) 109-114) připravoval komplexy technecia-99m a EDTA, redukci prováděl na kalomelové anodě a platinové, nebo rtuťové katodě.

Většina postupů, které mají vysoké výtěžky, popisuje použití cínových, zirkoniových, eventuálně rtuťových elektrod. Všechny tyto postupy mají určité nevýhody. Při použití cínových elektrod se sice sníží množství cínu v roztoku oproti běžně používané chemické redukci cínatými solemi, ale sníží se také stabilita preparátu. U zirkoniových elektrod může docházet ke vzniku hydratovaných kysličníků zirkonia a redukce na rtuťové elektrodě musí probíhat v silně kyselém prostředí, aby elektroda byla inertní.

Všechny tyto nevýhody odstraňuje způsob výroby injekčních roztoků organických derivátů kyseliny octové značených radioaktivním techneciem 99m, vyznačující se tím, že roztok technecistanu sodného ^{99m}Tc v nádobce s organickým derivátem kyseliny octové o koncentraci 10 - 40 mg/ml a roztokem chloridu sodného o koncentraci 10 - 90 mg/ml, po úpravě pH (pH = 4 - 9) se roztok elektrolyzuje při napětí 2 - 5 V po dobu 1 - 12 minut, přičemž se použijí měděné elektrody. Měď je podstatně méně jedovatá, než používaný cín a zirkonium, netvoří nerozpustné sloučeniny a vznik organických derivátů značených radioaktivním techneciem 99m probíhá v širokém rozmezí pH (pH = 4 - 9).

Výroba podle vynálezu snižuje radiační zatížení obsluhy, zajišťuje vysoké výtěžky (100 %) a probíhá za nepřítomnosti iontů

cínu nebo zirkonia.

225 408

Tímto způsobem výroby se odstraní použití toxičtějších látek jako redukčních činidel (cín, zirkonium, rtuť), $DL_{50} = 50 \%$ smrtící dávka;

$CuCl_2 \cdot 2H_2O$	DL_{50}	pro myš	0,190 g/kg
$SnCl_4$	DL_{50}	pro myš	0,021 g/kg
$ZrCl_4$	DL_{50}	pro krysu	1,69 g/kg
$HgCl_2$	DL_{50}	pro krysu	0,037 g/kg

Z toho vyplývá, že chlorid měďnatý je oproti normálně používanému chloridu cínatému (ciničitému) cca 10 x méně jedovatý. Při použití chloridu cínatého $SnCl_2$ jako redukovačla se používá 0,01 až 0,1 mg/ml. Při elektrolytické přípravě se uvolní 0,3 až 1 mg $CuCl_2$ /ml. Pro další použití se však připravovaný komplex ještě řadí, čímž klesá koncentrace Cu iontů minimálně o 1 řád.) Příprava preparátu probíhá velmi rychle. Reakce je v širokém rozmezí nezávislá na pH, což umožňuje nepoužívat v reakční směsi pufrů. Výroba probíhá se stoprocentním výtěžkem nezávisle na aktivitě technecia-99m, což umožňuje provádět výrobu jako laboratorní přípravu (aktivity technecia 0,37 až 3700 MBq) i jako centrální výrobu (aktivity technecia 3700 až 74000 MBq). Pro laboratorní přípravu je možné připravit reakční směs v elektrolyzační nádobce (např. penicilince) jako soupravu potřebných roztoků dodávaných hromadně (kitová forma).

Všechny tyto výhody umožňují snížit radiační zatížení pracovníků připravujících preparáty a tím zvýšit radiační bezpečnost. Také se tímto způsobem výroby značně sníží pracovní zátěž při přípravě preparátů a dosáhne se zjednodušení a unifikace přípravy.

Příklad 1.

225 408

V elektrolyzační nádobce je naváženo 20 mg EDTA (etylendiamintetraoctová kyselina)/ml roztoku a 30 mg NaCl/ml roztoku.

Přidá se 2 ml technecistanu sodného ^{99m}Tc . Upraví se pH = 5.

Jako elektrod je použito měděného plechu. Plocha anody musí být minimálně 3 cm^2 . Napětí se nastaví na 2 V. Doba elektrolýzy je 5 minut. Výsledný roztok se upraví do lékové formy a přefiltrováním do sterilní lahvičky přes miliporový filtr. Vzniká komplex Tc^{99m} - EDTA používaný v nukleární medicíně pro scintigrafii mozku.

Příklad 2.

V elektrolyzační nádobce je naváženo 20 mg DTPA (dietylen-triaminpentaoctová kyselina)/ml roztoku, 40 mg NaCl/ml roztoku a 5 ml technecistanu sodného ^{99m}Tc . Upraví se pH (pH = 5), jako elektrod se použije měděného plechu. Anoda musí mít plochu minimálně 3 cm^2 . Napětí se nastaví na 2 V.

Doba elektrolýzy je 10 minut. Výsledný roztok se upraví do lékové formy přefiltrováním do sterilní lahvičky přes miliporový filtr. Vzniká komplex Tc^{99m} - EDTA používaný v nukleární medicíně pro scintigrafii mozku.

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

225 406

Způsob elektrochemické výroby injekčních roztoků organických derivátů kyseliny octové značených radioaktivním techneciem- ^{99m}Tc , vyznačující se tím, že roztok technecistanu sodného ^{99m}Tc o koncentraci 10^{-13} až 10^{-11} mg/ml se smíchá v elektrolyzační nádobce s organickým derivátem kyseliny octové o koncentraci 10 až 40 mg/ml a roztokem chloridu sodného o koncentraci 10 až 90 mg/ml, následně se upraví pH na hodnotu 4 až 9, potom se roztok elektrolyzuje při napětí 2 až 5 V po dobu 1 až 12 minut, přičemž se použijí měděné elektrody, jejichž plocha je minimálně 3 cm^2 .