



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU

K AUTORSKÉMU OSVEDČENÍU

203837

(11) (B1)

(51) Int. Cl.³
C 01 G 57/00

/22/ Prihlášené 11 07 79
/21/ /PV 4853-79/

(40) Zverejnené 30 06 80

(45) Vydané 15 11 82

(75)

Autor vynálezu

VILČEK ŠTEFAN ing., MACHÁN VLADIMÍR ing. a KALINČÁK MIROSLAV prom. ped.,
KOŠICE

(54) Spôsob prípravy vo vodnom roztoku rozpustných zlúčenín označených technécium

1

Vynález sa týka spôsobu prípravy vo vodnom roztoku rozpustných zlúčenín označovaných technécium, ktoré môžu byť použité pre diagnostické účely v nukleárnej medicíne.

Príprava vo vodnom prostredí rozpustných zlúčenín technécia, ktoré sa doteraz využívajú v nukleárnej medicíne ako technéciové rádiofarmaká, spočíva v redukcii technecistanu, získaného priamo z technéciového generátora, do nižšieho oxidačného stavu a jeho okamžitej väzbe s rôznymi zlúčeninami. V súčasnej dobe sa k tomuto účelu používajú jednak redukčné systémy obsahujúce katióny ťažších kovov, jednak nekovové zlúčeniny.

Najčastejšie používaným redukčným činidlom k tomuto účelu sú katióny dvojmocného cínu. Úspešné používanie tohoto redukčného činidla spočíva v tom, že ióny Sn^{2+} vo väčšine prípadov redukujú technecistan do takého mocenského stavu, ktorý je viazaný s veľkým množstvom zlúčenín. Jeho nevýhodou je, že značenie zlúčenín technécium sa uskutočňuje prevažne v kyslej oblasti, pričom v neutrálnej oblasti acidity môžu vzniknúť koloidné formy cínu, ktoré in vivo strhávajú časť aktivity technécia do retikuloendoteliálneho systému. Katióny ťažkých kovov tiež vykazujú toxické vlastnosti.

Ani ďalšie katióny tejto skupiny redukčných činidiel /napr. Ti^{3+} , Cr^{2+} a Cu^{+} / nemajú z tohto pohľadu výhodnejšie vlastnosti.

Nekovové redukčné systémy nenašli doteraz širšie použitie pre prípravu technéciových rádiofarmak. Dôvod spočíva v tom, že buď sú málo úspešné pri redukcii technecistanu /kyselina askorbová/, vyhovujú iba pre prípravu niektorých komplexov technécia /hydrazín/, alebo sú príliš biologicky drastické /kyselina chlorovodíková/. Istú perspektívu snád možno očakávať od využitia redukčných vlastností kyseliny sulfinovej a jej derivátov, s ktorými boli už pri-

pravené viaceré komplexy technécia s výhodnými biologickými vlastnosťami. Ditioničitanové anióny boli doteraz použité len pri príprave technécium-99m označených mikrosfér, teda vo vodnom prostredí nerozpustných zlúčenín. Využitie redukčných vlastností samotnej označovanej zlúčeniny /pyridoxal, kyselina tiojablčná, penicilamín/ je limitované jej vhodnosťou použitia k biologickým experimentom.

Niektoré vyššie uvedené nedostatky sú odstránené spôsobom prípravy vo vodnom roztoku rozpustných zlúčenín, označených technécium, redukcii vodného roztoku technecistanu v prítomnosti označovanej vo vodnom roztoku rozpustnej zlúčeniny, ktorá má schopnosť viazať získaný redukčný produkt technecistanu, podľa vynálezu, podstata ktorého spočíva v tom, že redukcia sa prevádza vo vodnom roztoku rozpustným ditioničitanom pri hodnote pH 2 až 13. Výhodou spôsobu podľa vynálezu je to, že preparát pri tomto spôsobe prípravy neobsahuje ťažké kovy, väzba redukovaného technécia sa prevádza v širokom rozmedzí pH, s výhodou v neutrálnej oblasti. To má výhodu vtedy, keď označovaná zlúčenina a/ vytvára s niektorými kationmi kovov, používanými ako redukčné činidlo na technecistan, nerozpustnú zlúčeninu, b/ neznáša kyslé prostredie, alebo c/ v kyslom prostredí sa biologicky inaktivuje.

Prípravné zlúčeniny technécia sú in vitro stabilné niekoľko hodín po príprave. Po i. v. aplikácii týchto zlúčenín u potkanov neboli pozorované žiadne vedľajšie alebo alergické účinky.

P r í k l a d 1

Preparát ^{99m}Tc -DTPA /kyselina dietyltriáminopentaoctová/

10 mg DTPA sa rozpustí v 3 ml eluátu technécia-99m a pH roztoku sa upraví na hodnotu 7. Potom sa pridá 0,1 ml roztoku obsahujúceho ditioničitanové anióny /10 mg $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ v 1 ml 0,05 M roztoku Na_2CO_3 /. Výsledná acidita preparátu je pH = 7,5. Roztok sa sterilne prefiltruje.

Biologická distribúcia na 5 potkanoch kmeňa Wistar /hmotnosť 160-220 g/ dve hodiny po intravenózne aplikácii preparátu:

Orgán	Percento aplikovanej aktivity	
	na celý orgán	na gram orgánu
krv	0,36 $\pm$ 0,04	0,03 $\pm$ 0,01
sval	0,75 $\pm$ 0,18	0,01 $\pm$ 0,00
pečeň	0,34 $\pm$ 0,06	0,04 $\pm$ 0,01
obličky	1,23 $\pm$ 0,13	0,85 $\pm$ 0,09
žalúdok	0,14 $\pm$ 0,08	0,07 $\pm$ 0,05
pľúca	0,05 $\pm$ 0,00	0,03 $\pm$ 0,00
kosť	0,92 $\pm$ 0,48	0,05 $\pm$ 0,02

P r í k l a d 2

Preparát ^{99m}Tc -citrát

50 mg kyseliny citrónovej sa rozpustí v 3 ml eluátu technécia-99m a acidita roztoku sa upraví na pH = 6,5. Potom sa pridá roztok obsahujúci ditioničitanové anióny o koncentrácii, ako je uvedená v príklade č. 1. Roztok sa sterilne prefiltruje.

Biologická distribúcia na 5 potkanoch 2 hodiny po i. v. aplikácii preparátu:

Orgán	Percento aplikovanej aktivity	
	na celý orgán	na gram orgánu
krv	1,11 ± 0,07	0,10 ± 0,01
sval	2,37 ± 0,44	0,03 ± 0,01
pečeň	0,47 ± 0,02	0,06 ± 0,00
obličky	5,16 ± 0,45	3,78 ± 0,31
žalúdok	1,55 ± 0,90	0,74 ± 0,40

Pr í k l a d 3

Preparát ^{99m}Tc -HEDSPA /sodná soľ kyseliny 1-hydroxy-1,1-difosfonovej/

10 mg HEDSPA a 3 mg kryštalického ditioničitanu sodného $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ sa rozpustí v eluáte technécia- 99m . Po 10 minútach sa získa preparát o výslednom pH 6,5.

Biologická distribúcia na 5 potkanoch 1 hodinu po intravenózne aplikácii preparátu:

Orgán	Percento aplikovanej aktivity	
	na celý orgán	na gram orgánu
krv	2,31 ± 0,35	0,21 ± 0,03
sval	2,35 ± 0,43	0,03 ± 0,01
pečeň	1,48 ± 0,04	0,19 ± 0,01
obličky	1,91 ± 0,26	1,39 ± 0,13
žalúdok	0,33 ± 0,15	0,09 ± 0,06
kosť	54,36 ± 3,16	2,92 ± 0,19

Vo všetkých uvedených prípadoch bolo in vitro papierovou chromatografiou v acetóne zistené vždy menej než 1 % aktivity technécia- 99m vo forme voľného nena viazaného technecistanu.

Zlúčeniny označené technéciom, pripravené podľa vynálezu, je možné použiť ako rádiofarmaká k rôznym vyšetreniam v nukleárnej medicíne. Napr. pri zobrazení mozgu, obličiek, kostí, vyšetrení glomerulárnej filtrácie, detekcie akútnych infarktov myokardu, nádorov a inde.

P R E D M E T V Y N Á L E Z U

Spôsob prípravy vo vodnom roztoku rozpustných zlúčenín, označených technéciom, redukciou vodného roztoku technecistanu v prítomnosti označovanej vo vodnom roztoku rozpustnej zlúčeniny, ktorá má schopnosť viazať získaný redukčný produkt technecistanu, vyznačený tým, že redukcia sa prevádza vo vodnom roztoku rozpustným ditioničitanom pri hodnote pH 2 až 13.