



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU

K AUTORSKÉMU OSVEDČENIU

215164

(11)

(B1)

(61)

(23) Výstavná priorita
(22) Prihlášené 06. 06. 80
(21) PV 4001 - 80

(51) Int. Cl. ³ C 01 G 57/00

(40) Zverejnené 27 02 81
(45) Vydané 15 10 82

(75)

Autor vynálezu VILČEK ŠTEFAN ing., MACHÁŇ VLADIMÍR ing., KALINČÁK MIROSLAV prom.ped., KOŠICE
CÍFKA JIŘÍ RNDr. CS., PRAHA

(54) Spôsob prípravy vo vodnom roztoku rozpustných zlúčenín označených rádioaktívnym technéciom.

Vynález, ktorý zapadá do odboru chémie, sa týka chemického spôsobu prípravy vo vodnom roztoku rozpustných zlúčenín označených rádioaktívnym technéciom. Podstata novej chemiokej prípravy technéciom označených zlúčenín spočíva v tom, že východzí produkt technécia, technecistan, je redukovaný do nižšieho oxidačného stavu zlúčeninami trojmoóného antimónu. Za prítomnosti ligandov, ktoré viažu redukované technécium, vznikajú technéciové komplexy. Na príklade ligandov kyseliny vinnej, DTPA, glukonátu sodného, pyrofosfátu sodného sú demonštrované prípravy technéciových zlúčenín vo vodných roztokoch. Pripravené technéciové zlúčeniny pri použití rádioaktívu ^{99m}Tc môžu byť s výhodou využité napr. ako rádiofarmaká k diagnostickým vyšetreniam v nukleárnej medicíne.

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

Technéciové zlúčeniny sa využívajú v nukleárnej medicíne k statickému a dynamickému vyšetrovaniu orgánov. Za týmto účelom sa s technéciom veľmi často vytvárajú komplexy, ktoré podľa charakteru ligandu a oxidačného stavu komplexovaného technécia vykazujú rôzne biologické chovanie. Aktivita rádioaktívneho technécia sa napríklad kumuluje v kostiach, žľoníku, obličkách, alebo je rýchle vylučovaná do moče.

V súčasnej dobe sa technéciom označené zlúčeniny pripravujú redukciou technecistanu získaného z technéciového generátora rôznymi redukčnými činidlami za prítomnosti zlúčeniny, ktorá viaže vzniklé redukované technécium.

Najčastejšie používaným redukčným činidlom na redukciu technecistanu do nižšieho oxidačného stavu sú ióny dvojmocného cínu. Z ďalších redukčných činidiel sa používajú napríklad dvojmocné železo, systém trojmocné železo - kyselina askorbová, hydroboritan sodný, trojmocný titán, dvojmočný chróm, jednomocná meď, hydrazín a iné. Spoločnou nevýhodou uvedených redukčných činidiel je ich nestabilita, predovšetkým vo vodných roztokoch, ktorá spôsobuje, že vo viacerých prípadoch nie je možné vopred pripraviť ich zásobné roztoky. Iba v niektorých prípadoch / predovšetkým s dvojmocným cínom / sa podarilo za použitia zmrazenia, lyofilizácie a práce v dusíkovej atmosfére vyvinúť dlhodobo stále prípravky, slúžiace k ľahkej príprave zlúčenín obsahujúcich technécium. Nestabilita redukčného prostredia má čiastočne vplyv aj na stabilitu vzniknutých zlúčenín technécia. To je dôležité preto, že zmeny oxidačného stavu technécia spôsobujú podstatné zmeny v biologickom chovaní pripraveného preparátu.

Niektoré vyššie uvedené nedostatky sú odstránené spôsobom prípravy vo vodnom roztoku rozpustných zlúčenín označených rádioaktívnym technéciom redukciou vodného roztoku technecistanu podľa vynálezu, podstata ktorého spočíva v tom, že redukcia sa prevádza trojmocným antimónom v prítomnosti označovanej vo vodnom roztoku rozpustnej zlúčeniny, ktorá má schopnosť viazať vzniknutý redukčný produkt technecistanu.

Výhodou spôsobu podľa vynálezu je to, že zlúčeniny trojmocného antimónu sú stabilné voči vzdušnej oxidácii, dokonca v niektorých prípadoch je možné pripravené roztoky pred použitím uskladňovať niekoľko mesiacov. Ďalšia výhoda je v tom, že aj pripravené zlúčeniny technécia sú dostatočne stabilné po príprave a nemení sa ich biologické chovanie.

U zlúčenín technécia pripravených redukciou pomocou trojmocného antimónu bolo zistené papierovou chromatografiou v acetóne vždy menej než 1 % aktivity technécia -99m vo forme voľného neviazaného technecistanu. Táto hodnota sa nezmenila ani pri uskladňovaní preparátov 24 hodín po príprave pri teplote 24 °C. Vlastnosti uvedených zlúčenín boli preverované biologickou distribúciou na potkanoch kmeňa Wistar o váhe 160 - 220 g.

Zlúčeniny označené rádioaktívnym technéciom pripravené podľa vynálezu je možné využiť ako rádiofarmaká k rôznym vyšetreniam v nukleárnej medicíne: napríklad pri vyšetrení obličiek, kostí, mozgu, detekcii akútnych infarktov myokardu, nádorov a inde.

Podrobnosti vynálezu sú zrejmé z ďalej uvedených príkladov.

Príklad 1

Preparát ^{99m}To - vinan

Prípraví sa roztok obsahujúci 0,5 g vinanu sodného a 0,05 g vinanu antimonylo - draselného v 100 ml vody pre injekcie a sterilizuje sa. V čase prípravy sa zmieša za sterilných podmienok 1 ml tohto roztoku so 4 ml eluátu z generátora technécia - 99m . Za päť minút je možné preparát intravenózne aplikovať.

Preparát sa rýchlo vylučuje do moče za prechodného hromadenia aktivity v obličkách. Biologickou distribúciou na potkanoch bolo zistené za 1 hodinu po aplikácii 21 % aktivity technécia - 99m v obličkách.

Príklad 2

Preparát ^{99m}To - kyselina dietylntriaminopentaoctová

5 mg kyseliny dietylntriaminopentaoctovej a 3 mg SbCl_3 sa rozpustí v 3 ml eluátu technécia - 99m . O 10 minút sa pH roztoku upraví na hodnotu 4,5 s 0,05 M Na_2CO_3 . Roztok sa sterilne prefiltruje.

Preparát je veľmi rýchlo vylučovaný do moče. Biologickou distribúciou na potkanoch bolo zistené, že už za 1 hodinu je vylúčené takmer 90% aktivity technécia do moče a v obličkách ostáva už len 2,6% aplikovanej aktivity.

Príklad 3

Preparát ^{99m}To - glukonát

25 mg glukonátu sodného a 3 mg SbCl_3 sa rozpustí v 3 ml eluátu technécia - 99m okyseleného s 0,1 ml 1N HCl. O 10 minút sa pH roztoku upraví s 0,2 M Na_2CO_3 na hodnotu 6. Roztok sa sterilne prefiltruje.

Biologická distribúcia na potkanoch naznačila, že aktivita je rýchlo vylučovaná do moče, pričom za 1 hodinu po i. v. aplikácii preparátu bolo zistené v obličkách 20 % aplikovanej aktivity technécia - 99m .

Príklad 4

Preparát ^{99m}To - pyrofosfát

20 mg $\text{Na}_4\text{P}_2\text{O}_7$ a 6 mg SbCl_3 sa rozpustí v 5 ml eluátu technécia - 99m , ktorý bol okyselený 0,75N HCl. O 5 minút sa pH roztoku upraví s 0,2M Na_2CO_3 na hodnotu 3,2. Roztok sa sterilne prefiltruje.

Aktivita po i.v. aplikácii preparátu sa rýchlo akumuluje v kostiach. Biologickou distribúciou na potkanoch bolo zistené, že za 2 hodiny sa v kostiach akumuluje 40% aplikovanej aktivity technécia - 99m .

P R E D M E T V Y N Á L E Z U

Spôsob prípravy vo vodnom roztoku rozpustných zlúčenín označených rádioaktívnym technéciom, redukciou vodného roztoku technecistanu vyznačujúci sa tým, že redukcia sa pre-
vádza trojmoonným antimónom za prítomnosti označovanej, vo vodnom roztoku rozpustnej zlúče-
niny, ktorá má schopnosť viazať vzniknutý redukčný produkt technecistanu.