



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU

K AUTORSKÉMU OSVEDČENIU

209 962

(11) (B1)

(61)

(23) Výstavná priorita
(22) Prihlásené 22 09 79
(21) PV 6400-79

(51) Int. Cl.³ B 01 D 15/08

(40) Zverejnené 31 03 81
(45) Vydané 31 08 82

(75)

Autor vynálezu KOPRDA VASIL ing. CSc., ŠČASNÁR VLADIMÍR RNDr., BRATISLAVA

(54) Spôsob opakovanej prípravy ^{137}mBa

Vynález sa týka spôsobu opakovanej prípravy ^{137}mBa z materského rádionuklidu ^{137}Cs .

Podstata spôsobu opakovanej prípravy ^{137}mBa spočíva v tom, že ^{137}mBa sa oddelí od ^{137}Cs extrakčnou chromatografiou na zrnitom nosnom materiáli, s výhodou polytetrafluoroetyléne alebo polytrifluorochloroetyléne, na ktorom je zakotvené v nitrobenzéne rozpustné extrakčné činidlo zo skupiny dikarbolidových zlúčenín, s výhodou polyhedrálных komplexov prechodných kovov a karboranov, elúciou roztokmi kyseliny dusičnej, dusičnanu barnatého, chloridu vápenatého, chloridu sodného a ich zmesí.

Význam vynálezu spočíva v použití v medicíne k diagnostickým účelom, pri hemodynamických vyšetreniach srdca, cerebiálnej angiografii a vo forme ^{137}mBa - rádiofarmak, ďalej ako rádioaktívneho stopovača pri štúdiu kinetiky a dynamiky systémov, pri vyšetrovaní účinkov a prienikov uzatvorených systémov, stanovení prietokových rýchlostí a štúdiu absorpčných procesov.

Vynález sa týka spôsobu opakovanej prípravy ^{137m}Ba .

U doteraz známych spôsobov opakovanej prípravy preparátov ^{137m}Ba z materského rádio-nuklidu ^{137}Cs sa využívajú absorpčné a ionovymenné vlastnosti málo rozpustných zlúčenín, ktoré sú schopné zachytávať dostatočne pevne cézium a javia malú afinitu k báryu. Na takýchto zlúčeninách sa absorpčným alebo ionovymenným mechanizmom zakotví materský rádionuklid ^{137}Cs . Elučným roztokom, často vodným roztokom minerálnych kyselín, hydroxidov a) alebo solí sa dcérsky rádionuklid ^{137m}Ba , tvoriaci sa rádioaktívnym rozpadom ^{137}Cs , prevedie do eluátu. Množstvo vznikajúceho dcérskeho rádionuklidu sa riadi zákonom rádioaktívnej rovnováhy pri následnom rádioaktívnom rozpade. Množstvo ^{137m}Ba , prípadne ^{137}Cs v eluáte závisí od hodnôt rozdeľovacích pomerov týchto rádionuklidov medzi elučný roztok a pevnú fázu, obvykle pri dynamických podmienkach kolónového usporiadania.

Uvedeným spôsobom zodpovedajú svojou konštrukciou tiež príslušné zariadenia, nazývané generátory ^{137m}Ba . Vo všeobecnosti sú vytvárané zvisle umiestnenými generátorovými kolónami, obvykle valcovitého alebo kužeľovitého tvaru, sklenenými alebo z umelej hmoty s dierovaným dnom, nad ktorým je umiestnený stípec absorpčného alebo ionovymenného materiálu, na ktorom sa príslušným fyzikálno-chemickým mechanizmom zakotví ^{137}Cs . Kolóna býva opatrená zvrchu uzáverom s prírodným vedením elučného roztoku a zospodu vývodným vedením eluátu, obvykle ukončenými injekčnými ihlami. Pružina medzi vrchom stípca a uzáverom kolóny zabraňuje vzniku vzduchových bublín v stípci. Do prívodového a vývodového vedenia sa zaraďujú miliporové filtre pre zaistenie aseptičnosti eluátu. Generátorová kolóna je umiestnená v masívnom olovenom tienení. Eluát sa privádza na kolónu obvykle injekčnou striekačkou luer lock, alebo z fľaštičiek pod tlakom inertného plynného média opatrených gumovým uzáverom. Náplň kolóny sa pripravuje osobitne. Pripravená náplň sa obvykle umiestni vo forme suspenzie do kolóny a odsatím prebytočnej kvapaliny sa dosiahne zhutnenie náplne. Rádioaktívny izotóp ^{137}Cs sa privedie vo vhodnom roztoku na vrch stípca náplne generátorovej kolóny a po zakotvení rádionuklidu sa zbytok roztoku odsaje a stípec sa premyje elučným roztokom.

Opísané spôsoby majú zásadné nevýhody v tom, že vo všeobecnosti vlastnia nízku selektivitu pre cézium a absorpčne-ionovymenná náplň generátorových kolón spôsobuje obvykle ťažkosti pri štandardizácii prietokových rýchlostí eluátu. Ako elučné činidlá sa používajú obvykle roztoky minerálnych kyselín alebo zásad, ktoré vyžadujú pred aplikáciou eluátu ne-utralizáciu, prípadne sa používajú k elúcii roztoky vysoko toxických solí. Elučné roztoky sú obvykle nízke, od 20 do 50 %. Generátorový systém s ^{137}Cs zakotveným na $\text{CuK}_2(\text{FeCo}(\text{CN})_6)_2$ -hexakyano-železnatokobaltnatane (1-) mednato (2-) draselnom umožňuje prakticky kvantitatívnu elúciu ^{137m}Ba fyziologickým roztokom, ale náplň generátorovej kolóny vyžaduje pri príprave prísne definované podmienky a vzhľadom na vysokú toxicitu kyanidových zlúčenín, existuje napriek malej rozpustnosti nosiča neďôvera k humánnej aplikácii takto eluovaného ^{137m}Ba .

Opísané nevýhody odstraňuje spôsob podľa vynálezu, ktorého podstata spočíva v tom, že ^{137m}Ba sa oddelí od ^{137}Cs extrakčnou chromatografiou na zrnitom nosnom materiáli, s výhodou polytetrafluoroetyléne alebo polytrifluorochloroetyléne, vyplňujúcom kolónu, na kto-

rom je zakotvené v nitrobenzéne rozpustné extrakčné činidlo zo skupiny dikarbolidových zlúčenín, s výhodou polyhedrálnych komplexov prechodných kovo a karboranov typu $H^+(\pi-(3)-1,2-B_9C_2H_{11})_2Me^-$ a) alebo halogénderivátov týchto zlúčenín, kde Me označuje atóm prechodného kovu s výhodou kobalt a π -označuje typ chemickej väzby, alúciou roztokmi kyseliny dusičnej, dusičnanu barnatého, chloridu vápenatého, chloridu sodného a ich zmesí.

Výhody uvedeného spôsobu spočívajú v tom, že veľký rozdiel rozdeľovacích pomerov materského a dcérskeho rádionuklidu umožňuje prakticky kvantitatívnu elúciu ^{137m}Ba s vysokou rádionuklidovou čistotou. Elúcia sa dá uskutočniť roztokmi minerálnych látok s takou koncentráciou, ktorá pri podaní do organizmu nenarušuje fyziologické rovnováhy, s výhodou dusičnanom alebo chloridom vápenatým, alebo chloridom sodným. Zrnitý nosič, s výhodou polytetrafluoroetylén alebo polytrifluorochloroetylén je viacnásobne použiteľný, rovnako ako ^{137}Cs . S ohľadom na kinetiku extrakčnej rovnováhy, od ktorej závisí optimálna lineárna prietoková rýchlosť eluátu, je optimálne množstvo elučného roztoku, v ktorom je aktivita ^{137m}Ba v čase ukončenia elúcie najvyššia, pri použití beznosičového ^{137}Cs úmerná pričnému prierezu extrakčnochromatografického stĺpca a počet následných elúcií, pri ktorých tvorí eluované ^{137}Cs menej ako 1/1000 eluovanej aktivity ^{137m}Ba , je úmerný výške použitého stĺpca.

Zariadenie k uskutočňovaniu spôsobu je vytvárané zvisle umiestnenou generátorovou kolónou, obvykle valcovitého alebo kuželovitého tvaru, smerom hore sa rozširujúcou, s výhodou z chemicky inertného materiálu, s dnom priepustným pre kvapalinu, pričom kolóna je naplnená zrnitým nosným materiálom, na ktorom je odherovaná tenká povrchová vrstva dikarbolidom rozpusteného v organickom rozpúšťadle, s výhodou v nitrobenzéne s koncentráciou 0,1 až 0,3 mol.dm⁻³, dôkladne premytá destilovanou vodou, ktorá vytvára extrakčne-chromatografický stípec, na ktorom sa zakotví z nepatrného množstva beznosičového roztoku materský rádionuklid ^{137}Cs o aktivite korešpondujúcej požadovaným aktivitám eluovaného ^{137m}Ba , pre humánne podanie s výhodou od 1 do 100 MBq, pred prvým použitím premytý desaťnásobkom kolónového objemu elučného roztoku, pričom kolóna je opatrená zvrchu oddeliteľným uzáverom a prívodovým vedením elučného roztoku so zarađeným miliporovým filtrom a ukončeným injekčnou ihlou alebo luer lock uzáverom a zospodu je kolóna opatrená vývodovým vedením elučného roztoku, so zarađeným miliporovým filtrom, napojeným na odsávaciu sústavu, ktorá pozostáva z kontajnera pre zhromažďovanie eluátu, ktorý tvorí miniaturizovaná chemická prebublávacia ka opatrená dvomi dvojcestnými kohútmi a vypúšťacím kohútom, napojená tygonovými hadičkami cez odvzdušňovač a poistnú nádobu na vývevu, s výhodou vodnú, ktorá zaisťuje právu celej sústavy pri podtlaku a tým vylučuje nekontrolovaný únik aktivity mimo systém, ktorého ústredná, kolónová časť je umiestnená v olovenom tienení s ohľadom na radiačnú ochranu obsluhujúceho personálu.

Vo všeobecnosti výhody ^{137m}Ba ako izotopového indikátora spočívajú v tom, že sa dá aplikovať k riešeniu diagnostických problémov in vivo, pričom doba polovičného rozpadu ^{137m}Ba , 2,6 min. je dostatočne dlhá pre prípadné chemické operácie s eluátom, takže eluáty sa dajú riediť, vhodne pufrovať, chelátovať a upravovať z hľadiska požadovanej iónovej sily, kyslosti a reaktivity priamym zhromažďovaním do vopred pripravených roztokov, pričom akumulované radiačné dávky vo vyšetřovanom objekte sú pri použití ^{137m}Ba , s ultrakrátkou

dobou polovičného rozpadu, omnoho výhodnejšie než pri použití iných rádionuklidov. Ultra-krátka doba polovičného rozpadu a súčasne neprítomnosť beta žiarenia v rozpadovej schéme ^{137}Ba umožňujú aplikáciu až milicuriových množstiev tohoto rádionuklidu vyšetrovanému pri tolerovateľnej radiačnej dávke, čo umožňujú zvýšenú presnosť indikácie, ak sa používajú vysokoúčinné kolimátory s vysokou rozlišovacou schopnosťou. Elúcie ^{137}Ba z generátora môžu po sebe nasledovať v ľubovoľných časových intervaloch, pričom množstvo eluovaného ^{137}Ba je úmerné množstvu aktivity dcérskeho rádionuklidu v generátorovej kolóne, ktoré dosahuje už po 10 minútach od predošlej elúcie takmer 90 % rovnovážneho množstva.

^{137}Ba umožňuje použitie ako rádioaktívny stopovač mnohonásobne za sebou na tom istom objekte, v časových intervaloch väčších ako 30 minút. Množstva izotópného nosiča, ktoré vznikajú dezintegráciou ^{137}Ba nemajú žiadne negatívne dôsledky. Doba polovičného rozpadu materského rádionuklidu ^{137}Cs je tak dlhá, 30,2 roku, že intenzita generovaného ^{137}Ba sa prakticky počas životnosti generátora nemení. Pri technických aplikáciach, ako je tomu pri vyšetrovaní prienikov a účinkov z uzatvoreného systému, vyšetrovaní pohybu látok, indikácii prietokových rýchlostí a niektorých lekársko-biologických aplikáciach, ako meraní obehových časov a vývrhového objemu srdca, sa dajú použiť k indikácii aktivity ^{137}Ba bežné gama scintilačné počítače s kryštálom studňového typu.

Príklady možného praktického uskutočnenia spôsobu podľa vynálezu sú interpretované opisom niekoľkých konkrétnych prevedení:

Príklad 1

Ku príprave extrakčno-chromatografického stĺpca, na ktorom sa uskutočňuje izolácia ^{137}Ba od zakotveného ^{137}Cs sa použil jemne granulovaný nosič, s výhodou polytrifluorochloroetylén alebo polytetrafluoroetylén so strednou veľkosťou guľovitého zrna niekoľko desiatok mikróv, ktorý sa zalial rovnakým objemovým množstvom koncentrovaného, obvykle 0,1 až 0,3 M roztoku dikarbolidu, s výhodou polyhedrálnym komplexným plne disociovaným dikarbolidom kobaltu 3,3'-komo-bis-(undekahydro-1,2-dikarba-2-kobalta-kloso-dodekaborát) rozpusteným v organickom rozpúšťadle, s výhodou v nitrobenzéne, po niekoľkých hodinách sa premiestnil do kolóny, organická fáza, prebytočná, sa odsala a stĺpec sa premyl 50-násobkom kolónového objemu 10^{-3}M kyseliny dusičnej. Na vrch stĺpca sa umiestnil v objeme $0,1\text{ cm}^3$ beznosičový preparát ^{137}Cs v množstve 10 až 100 kGq a stĺpec sa premyl 10-násobkom kolónového objemu príslušným elučným činidlom. Optimálna lineárna prietoková rýchlosť eluátu z hľadiska maximálneho elučného výťažku ^{137}Ba je $8\text{ cm}\cdot\text{min}^{-1}$ pri elúcii objemom elučného roztoku 4 cm^3 . Prietoková rýchlosť sa reguluje hodnotou privádzaného zníženého tlaku do systému. Hodnoty rozdeľovacích pomerov materského a dcérskeho rádionuklidu medzi zakotvenú organickú fázu a príslušné činidlo určujú mieru elúcie týchto rádionuklidov zo stĺpca. Vhodnými elučnými roztokmi sa dá eluovať viac ako 90 % rovnovážnej aktivity ^{137}Ba , ale vzhľadom na krátku dobu polovičného rozpadu nebýva rádioizotopový výťažok ^{137}Ba v čase ukončenia elúcie oveľa vyšší ako 70 %. Množstvo súčasne eluovaného ^{137}Cs je spočiatku nepatrné, ale postupne, s počtom elúcií sa zvyšuje, až dosahuje $1/1000$ aktivity ^{137}Ba v eluáte, čím je obmedzený počet použiteľných elúcií. Vtedy je účelné generátorovú náplň obnoviť alebo zaradiť na vý-

209 962

stup miniaturizovanú prečistovaciu kolónku s rovnakou náplňou ako v generátorovej kolóne a túto podľa potreby vymenovať.

Uvedeným postupom sa pripravili extrakčno-chromatografické stĺpce o rozmere 8 x 60 mm, ktoré sa použili ku konkrétnym príkladom uskutočňovania spôsobu podľa vynálezu k opakovanej príprave ^{137}mBa v elučných roztokoch rozdielného zloženia, o objeme 4 cm³.

Príklad 2

Príprava ^{137}mBa bez nosiča v zriedenej kyseline dusičnej.

Elúcia sa uskutočnila 60 mM kyselinou dusičnou. Počet použiteľných elúcií o objeme 4 cm³, s obsahom ^{137}Cs v eluáte nižším ako 0,1 % eluovaného množstva ^{137}mBa , bol 30. Výťažok eluovaného ^{137}mBa bol 30 % rovnovážneho množstva.

Príklad 3

Príprava ^{137}mBa s izotóповým nosičom.

K elúcii sa použil 2,5 mM dusičnan barnatý v 0,1 mM kyseline dusičnej. Počet použiteľných elúcií bol 50. Výťažok eluovaného ^{137}mBa bol vyšší ako 90 % rovnovážneho množstva.

Príklad 4

Príprava ^{137}mBa s neizotópnym nosičom Ca.

K elúcii sa použil 30 mM chlorid vápenatý v 0,1 mM kyseline dusičnej. Počet použiteľných elúcií bol 30. Výťažok eluovaného ^{137}mBa bol vyšší ako 90 % rovnovážneho množstva.

Príklad 5

Príprava ^{137}mBa vo fyziologickom roztoku.

K elúcii sa použil 0,15 M chlorid sodný v destilovanej vode. Počet použiteľných elúcií bol 30. Výťažok ^{137}mBa v eluáte, v čase skončenia elúcie, bol vyšší ako 60 % rovnovážneho množstva.

Spôsob podľa vynálezu je použiteľný hlavne v medicíne k diagnostickým účelom, pri hemodynamických vyšetreniach srdca, cerebrálnej angiografii a vo forme ^{137}mBa - rádiofarmak, ďalej v technike a vo výskume vo všeobecnosti ako rádioaktívny stopovač, hlavne pri štúdiu kinetiky a dynamiky systémov, pri vyšetrovaní účinkov a prienikov z uzatvorených systémov, stanovení prietokových rýchlostí, štúdia absorpčných procesov a.i.

P R E D M E T V Y N Á L E Z U

Spôsob opakovanej prípravy ^{137}mBa z materského rádionuklidu ^{137}Cs vyznačujúci sa tým, že ^{137}mBa sa oddelí od ^{137}Cs extrakčnou chromatografiou na zrnitom nosnom materiáli, s výhodou polytetrafluoroetyléne alebo polytrifluorochloroetyléne, vyplňujúcom kolónu, na ktorom je zakotvené v nitrobenzéne rozpustné extrakčné činidlo zo skupiny dikarbolidových zlúčenín, s výhodou polyhedrálных komplexov prechodných kovov a karboranov typu $\text{H}^{\oplus}(\pi - (3) - 1,2 - \text{B}_9\text{C}_2\text{H}_{11})_2 \text{Me}^{\ominus}$ a) alebo halogénderivátov týchto zlúčenín, kde Me označuje atóm

prechodného kovu, s výhodou kobalt a π označuje typ chemickej väzby, elúciou roztokmi kyseliny dusičnej, dusičnanu barnatého, chloridu vápenatého, chloridu sodného a ich zmesí.