



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K AUTORSKÉMU OSVEDČENÍU

209637

(11)

(B1)

/22/ Prihlášené 16 06 80
/21/ /PV 4220-80/

(40) Zverejnené 27 02 81

(45) Vydané 15 02 83

(51) Int. Cl.³
C 01 G 57/00

(75)

Autor vynálezu

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

(54) Spôsob prípravy vo vodnom roztoku rozpustných technéciových zlúčenín

Vynález, ktorý zapadá do odboru chémie, sa týka chemického spôsobu prípravy technéciových zlúčenín vo vodných roztokoch.

Podstata novej chemickej prípravy technéciových zlúčenín spočíva v tom, že východiskový produkt technécia, technecistan, je redukovaný trojmocným molybdénom. Za prítomnosti ligandov, ktoré viažu redukované technécium, vznikajú technéciové komplexy. Na príklade ligandov kyseliny dietylentriaminopentaoctovej, kyseliny difosfonovej a glukonanu sodného sú demonštrované prípravy technéciových zlúčenín vo vodných roztokoch v širokom rozmedzí acidity.

Prípravené technéciové zlúčeniny pri použití rádionuklidu ^{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 technéciových zlúčenín, ktoré môžu byť s výhodou využité k diagnostickým účelom v nukleárnej medicíne.

Prvok technécium, ktorý bol objavený v r. 1937 Perrierom a Segré, je širšej verejnosti ešte doteraz pomerne málo známy. Je to preto, že technécium je umelej povahy a vo vážiteľných množstvách bolo len do nedávna ťažko dostupné.

Širšie využívanie jedného z rádionuklidov technécia - ^{99m}Tc - nastalo až v šesdesiatych a sedemdesiatych rokoch nášho storočia, keď bolo zistené, že jadrový-fyzikálne a konečne aj chemické a biologické vlastnosti technécia- 99m sú ideálne vhodné pre použitie v nukleárnej medicíne. Medicínska prax vynútila syntetizovať mnohé dovtedy neznáme technéciové zlúčeniny za účelom získavania technéciových rádiofarmák. Takto boli medzi iným pripravené mnohé komplexy technécia s chelatónmi, citrátom, glukonátom, tetracyklínmi, cukrami, fosfátmi, fosfonátmi a iné. Hoci chemické vlastnosti týchto zlúčenín nie sú takmer vôbec známe, pretože sa pracuje so stopovými množstvami technécia, technéciové zlúčeniny našli použitie v diagnostike obličiek, kostí, mozgu, žľazových ciest, pečene, štítnej žľazy, placenty, infarktách myokardu, nádorov a inde.

Príprava zlúčenín označených technéciom- 99m , komplexov nevímajúc, je doteraz značne empirická. Zpravidla obsahuje spoločný experimentálny krok - redukciu technécistanu, ako východzieho produktu, do nižšieho oxidačného stavu. Hoci v prvopočiatku boli vyskúšané viaceré redukčné činidlá, prax zvýhodnila ióny dvojmocného cínu, ktoré vo veľkej väčšine sú používané pri príprave technéciových rádiofarmák. Ďalšie redukčné činidlá, ako napr. dvojmocné železo, sústava trojmocné železo - kyselina askorbová, jednomocná meď, trojmocný titan, dvojmocný chrom, deriváty kyseliny sulfinovej, hydrazín, hydroboritan, nenašli dodnes širšie použitie.

Technéciové rádiofarmaká, konečne ako všetky biomedicínske preparáty, musia mať fyziologicky vhodné pH, ktoré sa pohybuje v rozmedzí hodnôt pH 3-8. A práve táto podmienka mnohokrát limituje použitie toho-ktorého redukčného činidla na prípravu biomedicínsky vhodných technéciových zlúčenín.

Aj napriek tomu, že ióny dvojmocného cínu našli veľmi široké využitie v praxi, majú viaceré nevýhody. Predovšetkým je to ich značná nestabilita v roztokoch o vyšších hodnotách pH. V neutrálnom prostredí ľahko hydrolyzujú a strácajú redukčné schopnosti. Preto je nutné ich v takomto prípade komplexovať, čo však prináša aj riziko zmeny oxidačno-redukčného potenciálu a prípravy diagnosticky nevhodných technéciových rádiofarmák. Zhydrolyzované cínaté ióny sorbujú časť stôp technécia, pričom sa tento rádioaktívny hydrolyzátny distribuuje do retikuloendoteliálneho systému, takže aktivita technécia zbytočne rádiačne zafarbuje pacienta v orgáne, ktorý nemusí byť predmetom vyšetrovania. Ióny dvojmocného cínu sú dosť stabilné v kyslých roztokoch, ktoré ale nie je vhodné pre značenie niektorých zlúčenín. Aj iné redukčné činidlá /ióny ťažkých kovov/ sú zväčša stabilné iba v kyslých roztokoch, pričom v neutrálnom prostredí veľmi ľahko hydrolyzujú.

Niektoré vyššie uvedené nedostatky sú odstránené spôsobom prípravy vo vodnom roztoku rozpustných technéciových zlúčenín podľa vynálezu, podstata ktorého spočíva v tom, že redukcia technécistanu sa prevádza iónami trojmocného molybdénu za prítomnosti vo vodnom prostredí rozpustnej zlúčeniny, ktorá je schopná viazať vzniklý redukčný produkt technécia.

Výhodou spôsobu prípravy podľa vynálezu je okrem toho, že rozširuje škálu redukčných činidiel na technécistan aj to, že ióny trojmocného molybdénu s výhodou použijú k redukcii technécistanu v neutrálnom prostredí, čo má výhodu predovšetkým pri príprave biomedicínskych preparátov, označených rádioaktívnym technéciom. Zároveň tento spôsob je vhodný aj pre značenie zlúčenín, ktoré vzhľadom na svoje chemické vlastnosti neznášajú drastické podmienky kyslých roztokoch /napr. bielkoviny/. Ióny trojmocného molybdénu redukujú technécistan prakticky v celom rozmedzí pH. Pripravené technéciové preparáty boli analyzované papierovou chromatografiou v acetóne a gelovou chromatografiou s použitím gelu na báze dextranu. Zároveň bola prevedená

biodistribúcia technécia po i. v. aplikovaní 0,5 ml technéciového preparátu na samcoch potkanov kmeňa Wistar o hmotnosti 180-250 g vždy s 10 zvieratami v intervale.

Podrobnosti vynálezu sú objasnené v dole uvedených príkladoch.

P r í k l a d 1

Preparát ^{99m}Tc -glukonát

30 mg glukonátu sodného sa rozpustí v 3 ml eluátu technécia- 99m , pričom vznikne roztok o pH 5,5. Po prebublanií dusíkom sa k tomuto roztoku pridá 0,2 ml roztoku K_3MoCl_6 /5 mg K_3MoCl_6 , sa rozpustí v roztoku o pH 5 zloženého z 1 mol/l HCl a 0,2 mol/l Na_2CO_3 /. Preparát je možné aplikovať už za 2 minúty.

Analýzou pomocou papierovej chromatografie bolo zistené iba 2 % aktivity technécia- 99m vo forme nenaviazaného technecistanu. Biologickou distribúciou bolo potvrdené, že preparát sa kumuluje v obličkách. Za 2 h sa v obličkách kumulovalo 20 % aplikovanej aktivity technécia- 99m .

P r í k l a d 2

Preparát ^{99m}Tc sodná soľ kys. 1-hydroxy-1,1-etyléndifosfonovej

10 mg sodnej soli kyseliny 1-hydroxy-1,1-etyléndifosfonovej sa rozpustí v 4 ml eluátu technécia- 99m , pričom vznikne roztok o pH 6. Po prebublanií dusíkom sa pridá 0,1 ml K_3MoCl_6 o koncentrácii ako je uvedená v príklade 1.

Rádiochemickou analýzou bolo zistené, že až 99 % aktivity ^{99m}Tc sa nachádza vo forme technéciového komplexu. Biologická distribúcia preparátu naznačila, že za 1 h po jeho podaní sa v kostiach kumuluje až 45 % aplikovanej aktivity ^{99m}Tc .

P r í k l a d 3

Technéciový komplex so sodnou soľou kyseliny 1-hydroxy-1,1-etyléndifosfonovej je možné pripraviť aj v alkalickom prostredí.

10 mg výše uvedenej soli sa rozpustí v 3 ml eluátu technécia- 99m a pridá sa 2 ml 0,05 mol/l Na_2CO_3 . Vzniklý roztok o pH 9,5 sa prebuble plynným dusíkom a pridá sa 0,1 ml K_3MoCl_6 o koncentrácii ako je uvedená v príklade 1. Gelovou chromatografiou bolo zistené, že všetká aktivita ^{99m}Tc sa objavuje vo forme technéciového komplexu s uvedenou sodnou soľou.

P r í k l a d 4

Preparát ^{99m}Tc - kyselina dietyléntri Aminopentaoctová

8 mg kyseliny dietyléntri Aminopentaoctovej sa rozpustí v 3 ml eluátu technécia- 99m a pH roztoku sa upraví na hodnotu 4,5 s 0,05 mol/l Na_2CO_3 . Po prebublanií roztoku dusíkom sa pridá 0,1 ml K_3MoCl_6 o koncentrácii, ktorá je uvedená v príklade 1. O 20 minút je možné rádiochemickou analýzou potvrdiť, že 100 % aktivity ^{99m}Tc sa nachádza vo forme komplexu s výše uvedenou kyselinou.

Preparát je veľmi rýchle vylučovaný do moča, pričom za 2 h zostáva v obličkách potkanov iba 1 % aplikovanej aktivity.

P r í k l a d 5

Technéciový komplex s kyselinou dietyléntriaminopentaoctovou je možné pripraviť aj v kys-
lom prostredí.

10 mg výše uvedenej kyseliny sa rozpustí v 3 ml eluátu technécia-99m a po prebublání du-
síkom sa pridá 0,2 ml K_3MoCl_6 / 5 mg K_3MoCl_6 sa rozpustí v 1 ml destilovanej vody/. Analýzou
preparátu o pH 2 20 minút po príprave bolo potvrdené, že dochádza k 100% redukcii technecis-
tanu, pričom vzniká komplex technécia s uvedenou kyselinou.

Technéciové preparáty pripravené podľa vynálezu je možné s výhodou použiť ako rádiofar-
maká k rôznym vyšetreniam v nukleárnej medicíne, napr. pri vyšetrení obličiek, kostí, mozgu,
detekcii akútnych infarktů myokardu, nádorů a inde.

P R E D M E T V Y N Á L E Z U

Spôsob prípravy vo vodnom roztoku rozpustných technéciových zlúčenín vyznačený tým, že
redukcía technecistanu sa prevádza iónami trojmocného molybdénu za prítomnosti vo vodnom roz-
toku rozpustnej zlúčeniny, ktorá má schopnosť viazať vzniklý redukčný produkt technécia.