



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU

K AUTORSKÉMU OSVEDČENÍU

215155

(11)

(B1)

(61)

(23) Výstavná priorita

(22) Prihlášené 19 05 80

(21) PV 3478 - 80

(51) Int. Cl.³ C 01 G 57/00

(40) Zverejnené 31 12 80

(45) Vydané 15 10 82

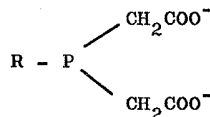
(75)

Autor vynálezu VILČEK ŠTEFAN ing., MACHÁŇ VLADIMÍR ing., KALINČÁK MIROSLAV prom.ped., KOŠICE
PODLAHOVÁ JANA RNDr. CSc., PODLAHA JAROSLAV RNDr., PRAHA

(54)

Spôsob výroby technéciových komplexov

Vynález sa týka chemického spôsobu výroby technéciových komplexov vo vodnom prostredí. Podstata výroby spočíva v tom, že východiskový produkt technécia, technecistan, je redukovaný roztokom, ktorý obsahuje derivát kyseliny fosfindioctovej. Vzniklý redukčný produkt technécia je komplexovaný redukčným činidlom. Reakcia prebieha rýchle v oblasti pH 0 až 4, pri vyšších hodnotách pH sa vyžaduje zvýšená teplota 50 až 180°C po dobu 10 až 90 minút. Pripravené technéciové komplexy je možné napr. využiť v analytickej chémii, alebo pri použití rádionuklidu technécia -99m ako rádiofarmaká k diagnostickým vyšetreniam v nukleárnej medicíne.



I.

v ktorom R s výhodou znamená

- CH_2COO^-
- C_6H_5 alebo
- $\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{P}-(\text{CH}_2\text{COO}^-)_2$

Vynález sa týka chemického spôsobu výroby technéciových komplexov, ktoré môžu byť použité k diagnostickým účelom v nukleárnej medicíne.

V súčasnej dobe sa pre účely nukleárnej medicíny využíva niekoľko rádionuklidov, z ktorých dominujúce postavenie si udržiava technécium -99m. Jeho výhodné nukleárne, chemické a biologické parametre sklbujú v sebe vlastnosti, ktoré ideálne vyhovujú pre použitie v tomto obore. Zlúčeniny technécia, využívané v nukleárnej medicíne svojim fyzikálno-chemickým charakterom sú buď ióny, komplexy, koloidy alebo agregáty. Zvlášť významné miesto pri vyšetreniach rôznych orgánov našli technéciové komplexy. Tieto zlúčeniny sú vhodné ako rádiofarmaká pre dynamické a statické vyšetrenie obličiek, kostí, mozgu, akútnych infarktov myokardu, nádorov, žlčových ciest a inde.

Technécium -99m generované z technéciového generátora sa získava vo forme technecistanu. V tejto chemickej forme zväčša nemôže byť komplexované a preto sa redukuje do nižšieho oxidačného stavu. K tomuto účelu sa dnes používajú rôzne redukčné činidlá anorganickej a organickej povahy. Širšie použitie našli predovšetkým ióny dvojmocného cínu, dvojmocného železa, sústava trojmocné železo - kyselina askorbová, jednomocná meď a experimentálne ióny trojmocného titanu, dvojmocného chrómu, hydrazín, hydroboritan sodný, kyselina chlorovodíková a iné.

V súčasnej dobe prevažná väčšina technéciových rádiofarmák sa pripravuje tak, že redukcia východzieho produktu - technecistanu - sa prevádza iónmi dvojmocného cínu. Prípravy technéciových zlúčenín založené na tomto princípe sú tak preparované, že zlúčeniny sú dodávané na trh vo forme tzv. kitov. To značne zjednodušuje ich prípravu. Do fľaštičky, ktorá obsahuje lyofilizovanú zmes označovanej zlúčeniny a redukčného činidla o danom pH sa pridá už len technecistan vo fyziologickom roztoku priamo z generátora. O niekoľko minút môže byť preparát použitý k vyšetreniu.

Napriek tomu, že ióny dvojmocného cínu sú takmer výhradne používané v rutínnej príprave technéciových komplexov, majú aj svoje chemické a biologické nevýhody. Z chemických je to predovšetkým ich ľahká hydrolýza v roztokoch o vyšších hodnotách pH, ktoré je nevyhnutné pre aplikáciu preparátu do biologického systému. Zhydrolyzovaný dvojmocný cín viaže časť aktivity technécia, ktorá rádiochemicky znečisťuje preparát. Ióny dvojmocného cínu ľahko podliehajú vzdušnej oxidácii, čím sú neúčinné pre redukciu technecistanu. Z nepriaznivých biologických vlastností je to predovšetkým fakt, že aktivita viazaná na zhydrolyzovaný cín je distribuovaná do retikuloendoteliálneho systému, čo pri vyšetrení napr. obličiek, mozgu, či iného orgánu, je nežiadúca aktivita, ktorá zbytočne zvyšuje radiačnú záťaž pacienta v ďalšom orgáne. Nedávno bolo zistené, že ióny ťažkých kovov, medzi ktoré patrí aj dvojmocný cín, vykazujú toxické a karcinogénne vlastnosti.

K vyšetreniu obličiek sa používajú technéciové komplexy s týmito ligandami: anióny kyseliny dietyltriaminopentaoctovej, etylendiaminotetraoctovej, citrónovej, glukonovej, glukohexonovej, askorbovej, dimerkaptojangtarovej a iné. Spoločnou nevýhodou väčšiny vymenovaných ligandov je skutočnosť, že komplexujú aj biologicky významné kationy, predovšetkým dvojmocný vápnik. Každý technéciový preparát totiž vždy obsahuje aj voľný ligand.

V literatúre sú popísané aj technéciové komplexy, pri príprave ktorých sa využívajú redukčné vlastnosti samotnej označovanej zlúčeniny. V tomto prípade sa nemusí použiť pri príprave týchto komplexov ďalší chemický komponent - redukčné činidlo. Takto boli využité redukčné vlastnosti kyseliny tiojablčnej, penicilamínu, kyseliny askorbovej, kyseliny dimerkaptojantarovej a iné. Hoci sa u takto pripravovaných technéciových preparátov zlepšila chemická čistota, ich spoločnou nevýhodou je, že redukcia a komplexovanie technécia prebieha napríklad až po neúmerne dlhom čase, alebo nekvantitatívne. Ich biologické chovanie plne nespĺňa kritéria kladené pre praktické využitie. Preto sa pri spomínaných ligandoch k úspešnému komplexovaniu redukovaného technécia v praxi využívajú klasické redukčné činidlá, napr. ióny dvojmoóného oínu.

Niektoré vyššie uvedené nedostatky sú odstránené spôsobom výroby technéciových komplexov podľa predloženého vynálezu, podstata ktorého spočíva v tom, že sa uvedie do styku roztok technecistanu s roztokom obsahujúcim derivát kyseliny fosfindioctovej všeobecného vzorca (I.), pričom sa vzniklý roztok prípadne zahreje po dobu 10 až 90 minút na teplotu 50 až 180°C.

Výhodou uvedeného spôsobu je to, že redukcia technecistanu a komplexovanie vzniklého redukčného produktu sa prevádza tou istou zlúčeninou, čo zlepšuje chemickú čistotu preparátu. Reakcia v oblasti pH 0 až 4 prebieha okamžite a kvantitatívne, pri vyšších hodnotách pH vyžaduje zvýšenú teplotu. Komplexujúce ligandy majú ďalej tú výhodu, že nekomplexujú biologicky významné katióny kovov, predovšetkým dvojmoóný vápnik a horčík.

Prípravené komplexy boli analyzované papierovou chromatografiou s gelom na báze dextranu. Ďalej boli vlastnosti komplexov preverované biologickou distribúciou na samcoch potkana kmeňa Wistar o hmotnosti 220 až 250 g i.v. aplikovaním 0,5 ml rádioaktívneho preparátu vždy 12 zvieratám.

Podrobnosti vynálezu sú zrejmé z ďalej uvedených príkladov, ktoré objasňujú podstatu vynálezu, pričom ho neobmedzujú.

Príklad 1

5 mg štvorsodnej soli kyseliny etylendifosfintetraoctovej sa rozpustí v 3 ml eluátu technécia -99m, okyslí sa 0,3 ml 1 mol/l HCl. O 3 až 5 minút sa pH roztoku upraví z hodnoty 1,7 na hodnotu 5,5 s 0,2 mol/l Na₂CO₃. Roztok sa sterilne prefiltruje. Vo forme komplexu bolo zistené 100% aktivity technécia -99m.

Preparát je veľmi rýchle vylučovaný do moče. Biologickou distribúciou bolo zistené, že za 2h po podaní rádioaktívneho preparátu je vylúčené takmer 83% aktivity technécia -99m do moče, pričom v obličkách zostáva 2,5 % aplikovanej aktivity.

Príklad 2

6 mg štvorsodnej soli kyseliny etylendifosfintetraoctovej sa rozpustí v 4 ml eluátu technécia -99m a vzniklý roztok o pH 5 sa zahreje po dobu 45 minút na teplotu

120°C. Po vychladnutí sa roztok sterilne prefiltruje. Vo forme komplexu bolo zistené 100% aktivity technécia -99m.

Biologické chovanie pripraveného preparátu je zhodné s preparátom uvedeným v príklade 1.

Príklad 3

8 mg štvorsodnej soli kyseliny etylendifosfintetraoctovej sa rozpustí v 4 ml eluátu technécia -99m a pridá sa 0,5 ml 0,2 mol/l Na_2CO_3 . Vzniklý roztok o pH 9,8 sa zahreje 60 minút pri teplote 130°C. Chromatograficky bolo zistené, že vo forme komplexu sa viaže 90% technécia - 99m.

Príklad 4

5 mg hydrochloridu kyseliny fosfintriocetovej sa rozpustí v 4 ml eluátu technécia -99m. Roztok sa okyslí s 1 mol/l HCl na hodnotu pH 2 a o 5 minút sa pH upraví s 0,2 mol/l Na_2CO_3 na hodnotu 6. Roztok sa sterilne prefiltruje. Ligandom je komplexované 100% aktivity technécia -99m.

Preparát je veľmi rýchlo vylučovaný do moče. Biologickou distribúciou bolo zistené, že za 2 h po podaní preparátu je vylúčené takmer 70% aktivity technécia -99m do moče, pričom v obličkách zostáva 10% aplikovanej aktivity.

Príklad 5

6 mg draselnej soli kyseliny fenylfosfindioctovej sa rozpustí v 5 ml eluátu technécia -99m a vzniklý roztok o pH 5 sa zahreje po dobu 40 minút na 115°C. Komplexovanie technécia ligandom je 100%.

Príklad 6

6 mg draselnej soli kyseliny fenylfosfindioctovej sa rozpustí v 4 ml eluátu technécia -99m. Roztok sa okyslí s 1 mol/l HCl na hodnotu 1,8 a o 5 minút sa pH upraví na hodnotu 5,2 s 0,2 mol/l Na_2CO_3 . Komplexovanie technécia ligandom je 100%.

Preparát sa prechodne kumuluje v obličkách. Biologickou distribúciou bolo zistené, že za 2 h po podaní preparátu sa v obličkách kumuluje 19% aplikovanej aktivity technécia -99m.

Pripravené komplexy technécia podľa vynálezu je možné využiť ako rádiofarmaká k rôznym vyšetreniam v nukleárnej medicíne: napr. pri vyšetrení obličiek, zobrazení mozgových lézií, detekcii akútnych infarktů myokardu, nádorov a inde. Technéciové komplexy môžu byť využité tiež v analytickej chémii.

P R E D M E T V Y N Á L E Z U

Spôsob výroby technéciových komplexov vyznačený tým, že sa uvedie do styku roztok technecistanu s roztokom, obsahujúcim derivát kyseliny fosfindioctovej všeobecného vzorca (I.), pričom sa vzniklý roztok prípadne zahreje po dobu 10 až 90 minút na teplotu 50 až 180 °C.