

UNIVERZITA KARLOVA V PRAZE
PŘÍRODOVĚDECKÁ FAKULTA
KATEDRA ORGANICKÉ A JADERNÉ CHEMIE

PŘÍPRAVA A CHARAKTERIZACE
KOPLEXŮ POUŽÍVANÝCH V
NUKLEÁRNÍ MEDICÍNĚ

(Preparation and characterization of
complexes for nuclear medicine)

Bakalářská práce
studijního oboru Klinická a toxikologická analýza



PRAHA 2009

ŠÁRKA RAMEŠOVÁ

PROHLÁŠENÍ

Prohlašuji, že jsem tuto bakalářskou práci vypracovala samostatně, pod vedením školitele RNDr. Martina Štíchy .

Jsem si vědoma toho, že případné využití výsledků získaných v této práci mimo Univerzitu Karlovu v Praze je možné pouze po písemném souhlasu této univerzity.

V Praze dne 31. 8. 2009

S. Ruzicková
.....
podpis

Úvodem své bakalářské práce bych chtěla poděkovat všem, kteří mi vytvořili podmínky pro její vypracování, zvláště pak RNDr. Martinu Štíchovi za jeho trpělivost a ochotnou pomoc při překonání nesčetných problémů spojených s řešením zadaného úkolu.

Šárka Ramešová

Seznam klíčových slov

Předmětová hesla: nukleární medicína, hmotnostní spektrometrie, kapalinová chromatografie

Klíčová hesla: radiofarmaka, komplexy rhenia, komplexy technecia

OBSAH

	Seznam použitých zkratk	7
1	Úvod	8
2	Cíl práce	9
3	Teoretická část	10
3.1	Radiofarmaka	10
3.2	Parametry hodnotící kvalitu radiofarmak	10
3.3	Mechanismus biologického účinku	11
3.4	Výroba a získávání radionuklidů	11
3.4.1	Výroba radionuklidu v cyklotronech	12
3.4.2	Výroba radionuklidu v jaderném reaktoru	12
3.4.3	Získávání radionuklidu z generátoru	12
3.5	Příprava radiofarmak	13
3.5.1	Příprava značených sloučenin	14
3.5.1.1	Metody značení	14
3.5.1.1.1	Chemická syntéza	14
3.5.1.1.2	Izotopová výměnná reakce	15
3.5.1.1.3	Biochemická syntéza	15
3.6	Detekce záření	15
3.6.1	Scintilační detektory	15
3.7	Diagnostické metody	16
3.8	Chemie některých radioaktivních prvků	16
3.8.1	Technecium	16
3.8.1.1	Izotopy	17
3.8.1.2	Chemická charakteristika	17
3.8.2	Rhenium	17
3.8.2.1	Izotopy	17
3.8.2.2	Chemická charakteristika	18
3.9	Komplexní sloučeniny technecia a rhenia	18
3.9.1	Vybrané komplexní sloučeniny technecia	19
3.9.1.1	Komplexy na bázi sloučenin fosforu	19
3.9.1.1.1	Komplexy HEDP	19

3.9.1.1.2	<i>Komplexy MDP a DPD</i>	19
3.9.1.2	<i>Komplexy s ligandy merkptoacetylglycinu</i>	20
3.9.1.3	<i>Komplexy s DMSA</i>	20
3.9.2	<i>Vybrané komplexní sloučeniny rhenia</i>	21
3.9.2.1	<i>Komplexy HEDP</i>	21
3.9.2.2	<i>Komplexy MDP</i>	21
3.9.2.3	<i>Komplexy s MAG3</i>	22
3.9.2.4	<i>Komplexy s DMSA</i>	22
3.10	<i>Příprava komplexu $[\text{Re}^{\text{V}}\text{O}(\text{DMSA})_2]^-$ pomocí $[\text{ReOCl}_3(\text{PPh}_3)_2]$</i>	23
3.11	<i>Příprava komplexu $[\text{Tc}^{\text{V}}\text{O}(\text{DMSA})_2]^-$</i>	24
4	<i>Experimentální část</i>	25
4.1	<i>Chemikálie</i>	25
4.2	<i>Přístroje</i>	25
4.3	<i>Podmínky měření MPLC / MS</i>	25
5	<i>Výsledky a diskuze</i>	26
5.1	<i>Charakterizace komplexů pomocí ES-MS + UV spekter</i>	26
5.1.1	<i>Hmotnostní spektra (MS) komplexu $[\text{Re}^{\text{V}}\text{O}(\text{DMSA})_2]^-$</i>	26
5.1.2	<i>Hmotnostní spektra $[\text{Tc}^{\text{V}}\text{O}(\text{DMSA})_2]^-$</i>	29
5.2	<i>UV spektra</i>	31
6	<i>Závěr</i>	32
	<i>Seznam literatury</i>	33
	<i>Přílohy</i>	

Seznam použitých zkratek

α	alfa částice
API – MS	hmotnostní spektrometrie s ionizací za atmosférického tlaku
CT	počítačová tomografie
d	deuteron
DMSA	dimerkaptojantarová kyselina
DNA	deoxyribonukleová kyselina
ES-MS+	elektrosprejová ionizace – kladné hmotnostní spektrum
FSA	formamidin sulfinová kyselina
γ	gama záření
GM detektor	Geiger-Müllerův detektor
GPC	gelová permeační chromatografie
HPLC	vysokoúčinná kapalinová chromatografie
IRMA	immunoradiometric essay
MAG1	merkptoacetylglycin
MAG2	merkptoacetyldiglycin
MAG3	merkptoacetyltriglycin
MS	hmotnostní spektrum
p	proton
PC	papírová chromatografie
PET	pozitronová emisní tomografie
RIA	radioimmunoassay
SPECT	single proton emission computed tomography
TLC	chromatografie na tenké vrstvě
TPP	trifenyl fosfin

1 Úvod

Nukleární medicína je obor zabývající se diagnostikou a léčbou pomocí otevřených radioaktivních zářičů aplikovaných do vnitřního prostředí organismu. Jedná se převážně o zobrazovací diagnostiku, v menší míře o laboratorní diagnostiku a léčbu. Zobrazovací metody, které se využívají, jsou scintigrafie (dle scintilačního detektoru tvořícího základ klasické scintilační kamery) a gamagrafie (podle záření gama emitovaného radionuklidu používanými v diagnostice) [1].

Metody nukleární medicíny jsou založeny na tzv. indikátorovém nebo stopovacím principu, který objevil maďarský chemik György Hevesy v roce 1913. Jeho podstatou je shodné chemické chování izotopů: radioaktivní izotopy reagují chemicky stejně jako stabilní izotopy téhož prvku. Na rozdíl od stabilních izotopů jsou však radionuklidy „viditelné“ prostřednictvím pronikavého záření, které vzniká při radioaktivních přeměnách jejich atomových jader a je vyzařováno do okolí. Sloučeniny označené radioaktivním prvkem lze proto sledovat a jejich množství měřit detektory záření gama [1].

Při radionuklidové diagnostice in vivo se pacientovi aplikuje (většinou intravenózně nebo perorálně) malé množství vhodné γ – radioaktivní látky, tzv. radioindikátoru nebo radiofarmaka. Použitý radioindikátor je specifický pro jednotlivé orgány a druhy vyšetření. Aplikovaná látka vstoupí do metabolismu organismu a distribuuje se tam podle svého chemického složení – fyziologicky či patologicky se hromadí v určitých orgánech a jejich částech a následně se vylučuje nebo přeskupuje. Z míst depozice radioindikátoru vychází záření gama, které díky své pronikavosti prochází tkání ven z organismu. Pomocí citlivých detektorů měříme toto záření a zjišťujeme tak distribuci radioindikátoru v jednotlivých orgánech a strukturách těla [2].

Použitím těchto technik se běžně hodnotí srdce, štítná žláza, plíce, játra, žlučník a kostra jako celek. Nukleární medicína je užitečná v zobrazování fyziologických funkcí, avšak zobrazení anatomických detailů je při použití této techniky omezené [3].

Vývoj nových radiofarmak je v současné době soustředěn více na komplexy, jejichž ligandy jsou vybírány s ohledem na předpokládanou stabilitu a další důležité vlastnosti. Čím dál větší uplatnění v nukleární medicíně nacházejí radiofarmaka obsahující krátkodobý radionuklid ^{99m}Tc nebo ^{186}Re . Pro syntézu radiofarmak je potřeba důkladná redukce $^{99m}\text{TcO}_4^-$ případně $^{186}\text{ReO}_4^-$ za přítomnosti žádaného ligandu. Pro redukci je možno využít širokou škálu redukčních činidel. Nejpoužívanějším redukčním činidlem při přípravě radiofarmak obsahující rhenium nebo technecium je chlorid cínatý [4].

2 Cíl práce

Cílem předkládané bakalářské práce bylo připravit a charakterizovat komplexy využívané v nukleární medicíně pomocí vysokoúčinné kapalinové chromatografie (HPLC - High performance liquid chromatography) a hmotnostní spektrometrie s ionizací za atmosférického tlaku (API - MS – atmospheric pressure ionization mass spectrometry). Úkolem byla příprava komplexů rhenia a technecia s dimerkapto-jantarovou kyselinou (DMSA).

3 TEORETICKÁ ČÁST

3.1 Radiofarmaka

Radiofarmakum je jakýkoliv léčivý prostředek, který obsahuje jeden nebo více radionuklidů (radioaktivních izotopů) a je použit pro lékařské účely. Důležitou charakteristikou radionuklidu je jeho poločas přeměny, druh a energie ionizujícího záření. Většina dnes používaných radiofarmak obsahuje radionuklidy s krátkým poločasem přeměny, které je nutné připravovat přímo v nemocnicích [1,5].

3.2 Parametry hodnotící kvalitu radiofarmak

Důležitými parametry pro hodnocení kvality radiofarmak jsou chemická čistota, radionuklidická čistota a radiochemická čistota.

Pod pojmem chemická čistota rozumíme sledování obsahu jiných neradioaktivních sloučenin v radiofarmaku. Za chemicky čisté můžeme považovat takový radiofarmaceutický preparát, ve kterém nelze analytickými metodami dokázat jiné sloučeniny než vlastní chemické individuum [6].

Aby se splnil požadavek na vysokou chemickou čistotu radiofarmaka, je třeba volit vhodné metody přípravy. Látky, které se používají při výrobě radionuklidů a při syntéze značených sloučenin, musí být maximálně čisté.

Radionuklidová čistota je definována jako poměr aktivity *i*-té značené sloučeniny (tj. daného radiofarmaka) k celkové aktivitě všech radionuklidů přítomných v analytu. Znečištění představují další radionuklidy téhož prvku nebo i jiných prvků. Významnější výskyt nečistot je možné očekávat u radionuklidů izolovaných ze štěpných produktů nebo vznikajících ozařováním na cyklotronu. Jejich množství závisí na použitém terči a na způsobu izolace [4,6,7].

Radiochemickou čistotu lze definovat jako poměr koncentrace *i*-tého komplexu ke koncentraci všech komplexů ve vzorku. Žádná z reakcí, jimiž jsou radiofarmaka vyráběna, neproběhne se stoprocentním výtěžkem, a proto se v nich vždy vyskytuje malé množství nežádoucích složek, které nejsou nositeli diagnostické informace nebo terapeutického účinku. Radiochemickou čistotu komplexu lze zjistit pomocí TLC (chromatografie na tenké vrstvě) nebo HPLC [4,6].

3.3 Mechanismus biologického účinku

Při průchodu fotonů gama nebo rentgenového záření tkání může dojít v závislosti na jejich energii buď ke ztrátě jen části energie při Comptonově rozptylu na elektronech atomového obalu. Pak se jedná o částečnou absorpci. Nebo může dojít k předání veškeré své energie elektronům atomového obalu. Potom hovoříme o úplné absorpci fotoefektem. A třetí možností je projít tkání bez interakce, tzn. nedojde k jejich rozptylu ani k absorpci [1,2].

Absorpce energie ionizujícího záření se děje v procesech ionizace a excitace atomů a molekul. Proběhne-li ionizace přímo v molekule kyseliny deoxyribonukleové či v jiné makromolekule, pak se mluví o přímém účinku záření. Jestliže při radiolýze vody vznikají radikály H^{\bullet} a OH^{\bullet} , jež interagují s biologicky důležitými molekulami, z nichž nejzávažnější následky má poškození molekuly DNA. Jedná se o nepřímý účinek záření. V biologickém stadiu se molekulární změny projevují v podobě morfologických a funkčních změn zjizvitelných na různé úrovni organizace biologického systému [1].

Velké poškození molekuly DNA může vést k narušení buněčného dělení. Je možné způsobit reprodukční smrt buňky, která se uplatňuje jako rozhodující mechanismus časných poškození z ozáření. Dalším typem poruchy DNA je změna genetické informace buňky – dojde k mutaci. Mutace jsou náhlé, náhodné, neusměrněné změny genetického materiálu a jejich nositelů (zejména chromosomů) [8].

3.4 Výroba a získávání radionuklidů

Základním předpokladem přípravy všech radiofarmak je získání vhodného radionuklidu. Získaný radionuklid pak slouží jako výchozí surovina pro přípravu radiofarmaka, které může mít formu buď prvku, anorganické nebo organické sloučeniny (tab 1) [6].

V zásadě existují tři základní druhy výroby radionuklidů. Výroba v cyklotronech, jaderných reaktorech a v radionuklidových generátorech.

3.4.1 Výroba radionuklidů v cyklotronech

V cyklotronu se kladně nabitě částice jako například protony (p), deuterony (d) nebo alfa částice (α) urychlují elektrickým polem a jejich dráha se zakřivuje magnetickým polem tak, že se pohybují po spirále se zvětšujícím se poloměrem, až narazí na připravený terč specifického složení. Jadernými reakcemi vznikají požadované radionuklidy. Po ozáření se terč rozpouští nejčastěji v kyselinách nebo alkalických rozpouštědlech a vyrobené radionuklidy se potom oddělují různými chemickými metodami (kapalinovou extrakcí, srážením, iontovou výměnou, destilací, chromatografií, aj.) [1,7].

3.4.2 Výroba radionuklidu v jaderném reaktoru

V jaderných reaktorech se vyrábějí radionuklidy aktivací neradioaktivních látek ozařováním neutrony, nebo se získávají separací ze štěpných produktů uranu ^{235}U .

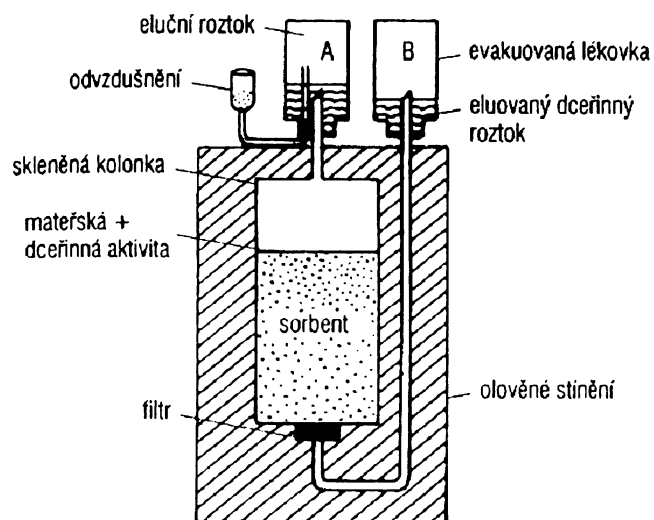
Neutrony nemají elektrický náboj, nemusí překonávat potenciálovou bariéru a mohou lehce vniknout do jádra. Proto jsou jaderné reakce s tepelnými neutrony využívány k výrobě umělých radionuklidů. Při reakci jádro atomu terčového radionuklidu zachycuje jeden tepelný neutron a emituje záření γ . Při tom vzniká radioaktivní izotop stejného prvku. Vzniklý radionuklid je chemicky shodný s ozařovaným prvkem, a proto se nedá jednoduše oddělit. Protože takto vyrobený radionuklid je „zředěný“ stabilními atomy terčového prvku, má nízkou měrnou aktivitu [1].

3.4.3 Získávání radionuklidů z generátorů

Generátor radionuklidu je zařízení obsahující dva geneticky příbuzné radionuklidy. Z něho je možné jednoduše získat v čisté beznosičové formě požadovaný radionuklid s krátkým poločasem přeměny (tzv. dceřiný), který v generátoru vzniká radioaktivní přeměnou radionuklidu s delším poločasem přeměny (tzv. mateřský). Generátory umožňují přípravu radiofarmak značených krátkodobými radionuklidy přímo na diagnostických pracovištích nukleární medicíny [1,6].

Podle konstrukce se generátory rozlišují na chromatografické, extrakční a sublimační. Nejrozšířenější, s nejmenšími rozměry a nejméně náročný na obsluhu je chromatografický typ. Příkladem generátoru tohoto typu je generátor $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$. Z ^{99}Mo vzniká β -rozpadem nestabilní radionuklid $^{99\text{m}}\text{Tc}$, který s poločasem 6 hodin vysílá paprsky γ a izomerním přechodem se mění na ^{99}Tc . Eluované technecium se získává v chemické formě iontu $^{99\text{m}}\text{TcO}_4^-$. Po eluci se tvoří v kolonce další technecium, přirozeně v postupně se zmenšujícím

množství, jak ubývá mateřského prvku. Generátor je dobře použitelný minimálně po dobu dvou poločasů mateřského prvku, tedy asi jeden týden [6].



Obr. 1: Generátor[7]

3.5 Příprava radiofarmak

Radiofarmakum lze výjimečně připravit z chemicky jednoduchých anorganických sloučenin tak, že se vystaví toku neutronů, který aktivuje některý atom substance. Nejčastěji se radiofarmaka připravují tak, že některý atom připravovaného radiofarmaka se vymění za radionuklid z jiné sloučeniny s použitím jednoduchého chemického procesu. Na složitější organické látky se někdy navazuje radioaktivní atom v průběhu některého stupně jejich chemické syntézy. Látky, které by se vzhledem ke své složité struktuře mohly chemickými procesy poškodit, lze označit a tak změnit na radiofarmakum jen pomocí biosyntézy. Tento postup je však složitější.

V poslední době se velmi rozšířilo značení generátorovými radionuklidy pomocí jejich jednoduchého chemického navázání přímo na substanci připravovaného radiofarmaka. Volí se takové látky, které se koncentrují ve vyšetřovacím orgánu a tuto vlastnost si zachovávají, i když se na ně naváže radionuklid. Je to například osteotropní metylendifosfonát, značený ^{99m}Tc [9].

3.5.1 Příprava značených sloučenin

Jednotlivé radionuklidy jsou v převážné většině aplikovány ve formě vhodných značených sloučenin. Tyto sloučeniny se obecně připravují náhradou jednotlivých neradioaktivních atomů nebo skupin atomů radioaktivními atomy, nebo se tvoří komplexy některých kationů radioaktivních prvků s různými sloučeninami. Mohou vznikat jak izotopicky značené sloučeniny, takové, kde radioaktivní atom nahrazuje atom téhož prvku, tak neizotopicky značené sloučeniny, kde radioaktivní atom nahrazuje atom jiného prvku, skupiny atomů, nebo vytváří zcela novou sloučeninu. V prvním případě nedochází ke změně struktury nebo vlastností molekuly a v organismu se tato látka chová jako její neradioaktivní analog. Ve druhém případě vždy vzniká nová sloučenina, i když její chování může být v mnoha případech značně podobné chování neznačené sloučeniny, existují vždy určité rozdíly a je nutné je při jejím používání respektovat [6].

3.5.1.1 Metody značení

Mezi nejrozšířenější metody značení patří chemická syntéza, izotopová výměnná reakce a biochemická syntéza.

3.5.1.1.1 Chemická syntéza

Chemická syntéza je nejčastějším způsobem přípravy značených sloučenin. Značení probíhá podle reakčního schématu používaného i pro neradioaktivní látku, přičemž, jedna z komponent reakční směsi je radioaktivní. Pro dosažení co nejvyššího výtěžku, omezení ztrát radioaktivity a z hlediska bezpečnosti práce je nejvhodnější, aby reakční stupeň, při kterém je použito radioaktivní látky, byl co možná nejbližší konci celého reakčního schématu. Z tohoto důvodu zejména tam, kde jde o rutinní opakovanou přípravu např. sloučenin značených krátkodobými generátorovými radionuklidy, je trvalá snaha vyvíjet nové postupy, kde syntéza probíhá jednostupňově [10].

Chemickou syntézou se připravují především specifické (tj. na definovaném místě molekuly) značené látky s radionuklidy ^3H , ^{14}C , ^{35}S , ^{75}Se , $^{99\text{m}}\text{Tc}$, $^{113\text{m}}\text{In}$, ^{186}Re a další.

3.5.1.1.2 Izotopová výměnná reakce

Při této reakci dochází za vhodných podmínek k výměně radioaktivního atomu nebo celé skupiny obsahující radioaktivní atom za neradioaktivní analog v molekule. Její výhodou je, že značení probíhá vždy v jednom reakčním stupni a získané produkty lze připravovat ve vysoké čistotě. Umožňuje zpracovávat minimální množství látek a většinou u ní neprobíhá boční reakce, a nevznikají proto ani nežádoucí vedlejší produkty. Bývá ji proto zejména při přípravě radiofarmak dávana přednost před dalšími metodami značení tam, kde je možné ji provést [10].

3.5.1.1.3 Biochemická syntéza

Biochemické syntézy se ke značení preparátu používají v těch případech, kdy je značení obtížné nebo nemožné připravit je jiným způsobem. Je použitelná pouze u látek, které se vyskytují v živých organismech [10].

3.6 Detekce záření

Pro měření ionizujícího záření v různých oborech vědy, techniky a zdravotnictví se používá řada detektorů lišících se principem a provedením. V nukleární medicíně se nejvíce uplatňují scintilační detektory, podstatně méně již Geiger-Müllerovy (GM) detektory [6,11].

3.6.1 Scintilační detektory

Scintilační detektory se vyznačují svou vysokou citlivostí při měření záření gama nebo rentgenového záření. Jsou základem většiny detekčních zařízení používaných v nukleární medicíně při vyšetřeních in vivo a in vitro.

Scintilační detektor se skládá z luminiscenčního krystalu a fotonásobiče. Detekční látkou v krystalech používaných v nukleární medicíně jsou anorganické scintilátory, obvykle jodid sodný aktivovaný thaliem NaI(Tl).

Funkce takového zařízení v postati spočívá v tom, že fotony vzniklé v scintilačním krystalu dopadají na katodu fotonásobiče a uvolňují z ní elektrody, jejichž počet po průchodu systémem dynod vzrůstá geometrickou řadou [1, 6,11].

3.7 Diagnostické metody

Metabolické děje probíhající v jednotlivých tkáních nebo orgánech bývají často pro příslušnou tkáň do značné míry specifické. Vyšetřením takových specifických metabolických pochodů se vlastně zajišťuje funkční stav příslušného orgánu, proto se metody dají shrnout jako funkční diagnostické vyšetřovací metody.

Všechny tyto metody mají určitý společný princip. Do organismu se vpraví vhodné radiofarmakum, které je substrátem pro nějaký metabolický děj probíhající ve vyšetřovacím orgánu. Po podání se sleduje pravidelně měřením *in vivo* průchod radiofarmaka příslušným orgánem. Obvykle se sleduje rychlost a množství nebo časový průběh jeho hromadění, respektive vylučování. Měření se často doplňuje zjišťováním rychlosti úbytku radiofarmaka v krvi, kam se po podání obvykle dostává nejdříve [6].

V diagnostice slouží vnitřní radionuklidové zdroje k funkčnímu zobrazení řady orgánů a chemických pokusů i ke stanovení rozsahu a polohy nádorových onemocnění. Využívá se přitom prostých gama zářičů (klasické zobrazení gama kamerou nebo velmi kvalitní prostorový obraz distribuce radionuklidu na SPECT kameře), tak pozitronických zářičů, jejichž pomocí lze ve srovnání se SPECTem výrazně zlepšit poměr signálu a šumu díky koincidenčnímu zapojení protilehlých detektorů v pozitronové emisní tomografii (PET). Nejnovější metoda je kombinace PET-CT, která spojuje výhody lepšího rozlišení CT a funkčního zobrazování PET. Do kategorie diagnostika pomocí radionuklidů je možné zařadit také *in vitro* diagnostiku tělních vzorků na obsah různých látek (hormony, protilátky, nádorové markery) pomocí RIA (radioimunoanalýza), IRMA (imunoradiometrická analýza [3,10]).

3.8 Chemie některých radioaktivních prvků

3.8.1 Technecium

Existence technecia byla předpovězena již roku 1871 D.I. Mendělejevem, který je nazval eka-mangan. Skutečný důkaz existence tohoto prvku však podali teprve roku 1937 Carlo Perrier a Emilio G.Segré, kteří připravili ^{99}Tc (91 d) a některé další izotopy nového prvku ozařováním molybdenu deuterony a neutrony vyrobenými v cyklotronu. Podle jejich návrhu byl pro prvek přijat roku 1949 název „technecium“, zdůrazňující umělý způsob přípravy [5,12].

3.8.1.1 Izotopy

Až dosud byly připraveny izotopy technecia hmotnostních čísel 92 a 107 o poločasu řádů několik sekund až 10^6 roků. Nejdůležitější je dlouhodobý ^{99}Tc , který vzniká jako produkt jaderného štěpení uranu. Je měkkým zářičem β a má poločas rozpadu $2,12 \cdot 10^5$ let. Vzhledem k dlouhému poločasu, a tedy i malé měrné aktivitě lze s ním pracovat chemicky jako se stabilní látkou. Jako indikátory ke stanovení chemického chování slouží např. izomery $^{97\text{m}}\text{Tc}$ (91 d) a $^{99\text{m}}\text{Tc}$ (6,04 h), vysílající měkké záření γ [11].

3.8.1.2 Chemická charakteristika

Technecium náleží do VII. vedlejší skupiny periodického systému a je homologem manganu a rhenia. Zejména s rheniem jeví úzkou příbuznost, a proto se tento prvek běžně používá jako nosič při práci se stopovými množstvími technecia. Podobně jako rhenium je i technecium nejstálější v sedmimocenském stavu, kdy poskytuje např. těkavý oxid Tc_2O_7 , sulfid Tc_2S_7 a ve vodných roztocích anion TcO_4^- .

Technecium může vystupovat i ve všech nižších oxidačních stavech až do 1+, převážně ve formě komplexních sloučenin. O jeho chování v těchto nižších oxidačních stupních z nichž relativně nejstálější je čtyřmocství, je dosud známo jen málo [11,12].

3.8.2 Rhenium

Stejně jako existence technecia bylo rhenium předpovězeno již samotným Mendělejevem, již v roce 1871, který jej nazval jako dvimangan. Avšak skutečný důkaz přinesli až v roce 1925 vědci Walter Noddack, Ida Tackeová a Otto C.Berg. Prvek pojmenovali podle názvu řeky Rýn – rhenus [3,12].

3.8.2.1 Izotopy

Na trhu jsou k dispozici dva izotopy ^{186}Re a ^{188}Re . Oba izotopy jsou smíšené zářiče beta a gama. Rhenium se také vyskytuje v přírodě jako směs dvou neradioaktivních izotopů ^{185}Re (37,4%) a ^{187}Re (62,6%). ^{185}Re je stabilní a ^{187}Re má poločas rozpadu $4,35 \cdot 10^{10}$ let [3].

3.8.2.2 Chemická charakteristika

Rhenium náleží do VII. vedlejší skupiny periodické soustavy prvků. Vyskytuje se převážně v mocenství od Re^{-1} po Re^{VII} . Ve sloučeninách s jinými prvky jsou známy v oxidačním stupni -1 ($[\text{Re}(\text{CO})_5]^-$), 0 ($\text{Re}_2(\text{CO})_{10}$), 1 ($[\text{Re}(\text{CN})_6]^{5-}$), 2 ($[\text{Re}(\text{CN})_5]^{4-}$), 3 (Re_3Cl_9), 4 (ReF_4), 5 (ReOF_3), 6 (ReO_3), 7 (KReO_4). Nejstálější jsou však sloučeniny rhenia v mocenství Re^{-1} , Re^{IV} , Re^{VI} a Re^{VII} [12].

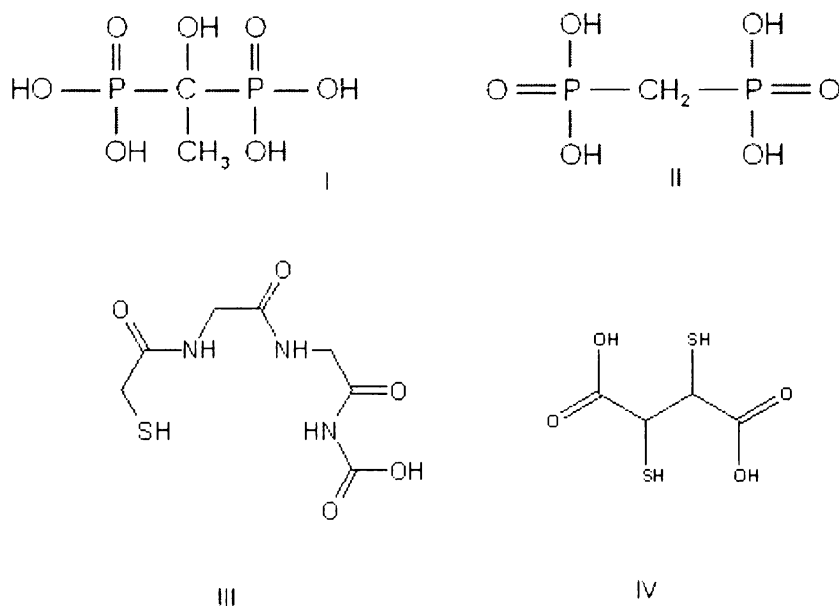
3.9 Komplexní sloučeniny technecia a rhenia

Komplexy rhenia a technecia mají podobné fyzikální vlastnosti (lipofilita a velikost). Nicméně chemie rhenia je do jisté míry odlišná od chemie technecia, a proto často nemůže být chování radiofarmak rhenia předpovězeno ze známého chemického a biologického chování technecia [4].

Závažné chemické rozdíly zahrnují vyšší stabilitu vyšších oxidačních stavů rhenia a vyšší substituční schopnost redukováných Re komplexů [13].

Komplexy technecia se používají v diagnostice funkce hlavních orgánů a existuje několik případů obdobných komplexů rhenia, které mají požadovanou specifiku pro využití v léčení nádorů a jiných terapiích [13].

Mezi nejvíce rozšířené komplexy technecia a rhenia v radiofarmacii patří forsfonátové komplexy (MDP, HEDP), komplexy s *meso*-1,2-dimerkaptojantarovou (DMSA) a merkaptoacetyltriglycinem (MAG3) [4]. Strukturální vzorce těchto ligandů uvádí obr. 2.



Obr. 2: Strukturální vzorce ligandů (I-HEDP, II-MDP, III-MAG3, IV-DMSA)

3.9.1 Vybrané komplexní sloučeniny technecia

3.9.1.1 Komplexy na bázi sloučenin fosforu

Difosfonátové komplexy značené ^{99m}Tc se používají jako radiofarmaka pro diagnostiku kostního skeletu. Nejužívanější jsou methylen difosfonát (MDP), 1-hydroxyethyliden-1,1,-difosfonát (HEDP) a 2,3-dikarboxylpropan-1,1-difosfonát (DPD) [4].

3.9.1.1.1 Komplexy HEDP

Příprava komplexu redukcí chloridem cínatým poskytuje vysoké výtěžky, které jsou však výrazně ovlivněny experimentálními podmínkami. Výtěžek reakce je obvykle stanovován po separaci reakčních produktů papírovou chromatografií (PC), tenkovrstevnou chromatografií (TLC) nebo gelovou permeační chromatografií (GPC). Gelová permeační chromatografie je časově náročnější avšak dosáhneme vyšší přesnosti [14].

Obecně je známo, že výtěžek technecia vázaného do radiofarmaka je ovlivněn kombinací reaktantů, jejich koncentrací a pH [4].

Komplex ^{99m}Tc -HEDP není stabilní při koncentracích HEDP vyšších než $5 \cdot 10^{-5}$ mol/l. Vliv této nestability je v medicínské praxi pravděpodobně zanedbatelný vzhledem k rychlé adsorpci komplexu v kostní tkáni [4].

Pomocí absorpčních spekter můžeme zpozorovat vznik čtyř různých komplexů. Všechny komplexy ^{99m}Tc -HEDP byly stabilní vůči vzdušné oxidaci minimálně 6 hodin po přípravě [15].

3.9.1.1.2 Komplexy MDP a DPD

Pro stanovení oxidačních stavů technecia v komplexech MDP a DPD se používá redukce chloridem cínatým za přítomnosti komplexačního činidla [16].

Při $\text{pH} > 7$ se technecium v komplexu s DPD vyskytuje ve formě Tc^{III} -DPD, zatímco v kyselém prostředí lze pozorovat formu Tc^{IV} -DPD. Z toho vyplývá, že v ^{99m}Tc -radiofarmaceutických komplexech se technecium vyskytuje pouze ve formě Tc^{III} [4].

Redukce technecistanu pomocí NaBH_4 za přítomnosti MDP vede ke vzniku Tc -MDP několika komplexů. Distribuce těchto komplexů v reakční směsi závisí na celkovém množství přítomného technecia, na přítomnosti vzduchu a také na hodnotě pH [17].

Difosfonáty značené ^{99m}Tc se v nukleární medicíně používají jako činidla pro zobrazování skeletu. Rutinní klinická příprava těchto radiofarmak zahrnuje přidavek $^{99m}\text{TcO}_4^-$ ve fyziologickém roztoku do komerčně dostupné sady, která obsahuje přebytek Sn^{II} a difosfonátového ligandu za přítomnosti antioxidačního stabilizátoru [1].

Moderní chromatografické metody ukázaly, že klinicky používané difosfonáty nejsou čisté chemické látky. Vznikají směsi komplexů, které mají i různou biodistribuci [17].

3.9.1.2 Komplexy s ligandy merkptoacetylglycinu

Přírodní i syntetické aminokyseliny a peptidy obsahující síru patří mezi důležité ligandy pro výzkum radiofarmak technecia a rhenia. Většinou se připravují výměnnou reakcí ligandů Tc^{V} glukonátu a Re^{V} glukonátu s merkptoacetyltriglycinem (MAG3), merkptoacetyl-diglycinem (MAG2), merkptoaceylglycinem(MAG1) a s jejich methylestery [4].

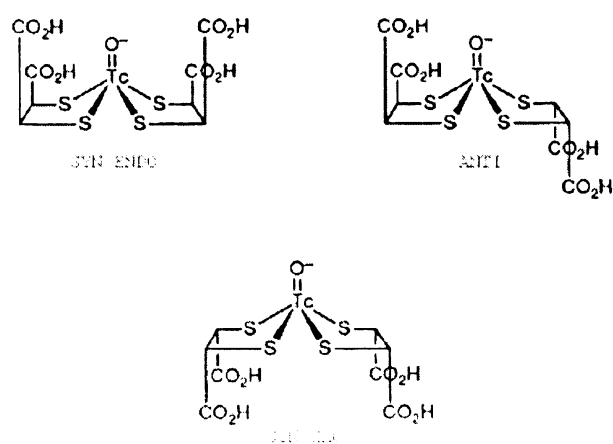
^{99m}Tc -MAG3 je polární, nepolárně nabitý komplex, ve kterém je oxotechneciové jádro vázáno na tři deprotonizované amidy atomu dusíku a jednoho triolu. Komplex se často používá na přímé označování alkalického pH od nechráněných MAG3. Avšak, malé rozdíly v pH během označování mohou mít vliv na radiochemickou čistotu [18].

3.9.1.3 Komplexy s DMSA

Pentavalentní ^{99m}Tc -meso-dimercaptojantarová kyselina $[\text{Tc}^{\text{V}}\text{O}(\text{DMSA})_2]^-$ je vhodná jako radiofarmaceutický preparát pro zobrazování nádorů. Je akumulována medulární rakovinou štítné žlázy, v kostních metastázách a v různých typech karcinomů [4]. Technecium je koordinováno pomocí oxo-ligandu a čtyř thiolátových atomů síry s dvěma DMSA ligandy.

Blower et al. [19] studoval strukturu komplexu pomocí chromatografických a elektroforetických metod.

Vznikají tři izomery s rozdílnou orientací karboxylových skupin v ligandech DMSA a lze je označit syn-endo, syn-exo a anti. Všechny tři izomery patří mezi významné složky radiofarmaka, ale není zatím jasné, který z nich je pro zobrazování nádorů nejdůležitější. Konfigurace stereoizomerů je uvedena na obr.3. Struktura rheniových komplexů je analogická [20]. Fyziologický záchyt byl demonstrován na ledvinách, nosním hlenu a v krvi, byl zaznamenán i záchyt v prsech [4].



Obr. 3: Struktura stereoizomeru $[Tc^V O(DMSA)_2]^-$ [21]

3.9.2 Vybrané komplexní sloučeniny rhenia

3.9.2.1 Komplexy HEDP

Komplexační činidlo velmi často používané v radiofarmacii. ^{188}Re -HEDP je velmi dobrým potenciálním kandidátem pro léčbu kostních metastáz.

Kontrola kvality komplexu se provádí tenkovrstevnou a papírovou chromatografií. Pro dosažení vyššího výtěžku komplexace jsou kritickými faktory inertní atmosféra a přidavek nosiče. Za nepřítomnosti nosiče byla zjištěna pomalá reakční kinetika vzniku komplexu.

Komplex ^{186}Re -HEDP se rovněž uplatňuje jako terapeutické radiofarmakum pro tlášení bolesti vzniklých v důsledku metastáz [22].

Maximálního výtěžku lze dosáhnout při pH 2 (98%) a pak při pH 8 (88%), z čehož lze usuzovat, že se jedná o dvě různé formy komplexů [13].

3.9.2.2 Komplexy MDP

Pro stanovení radiochemického výtěžku dané komplexace se používá tenkovrstevná a papírová chromatografie [13].

Při hledání optimálních podmínek komplexace je potřeba sledovat závislost výtěžku ^{188}Re -MDP na koncentraci redukčního činidla, na reakčním čase, přidavku antioxidantu a na pH reakční směsi a přidavku nosiče [22].

3.9.2.3 Komplexy s MAG3

Komplexy rhenia s MAG3 se připravují podobně jako ostatní komplexy rhenia chloridem cínatým za přítomnosti požadovaného ligandu . Pro zajištění co nejvyššího výtěžku komplexace je potřeba inkubovat reakční směs po dobu minimálně 30 min při teplotě 100°C. Za přítomnosti kyseliny askorbové je výtěžek reakce stabilní po dobu cca 6 hodin.

Značné uplatnění komplexu $^{188}\text{Re-MAG3}$ v současné době nachází rovněž jako konjugáty s monoklonálními protilátkami [13].

3.9.2.4 Komplexy s DMSA

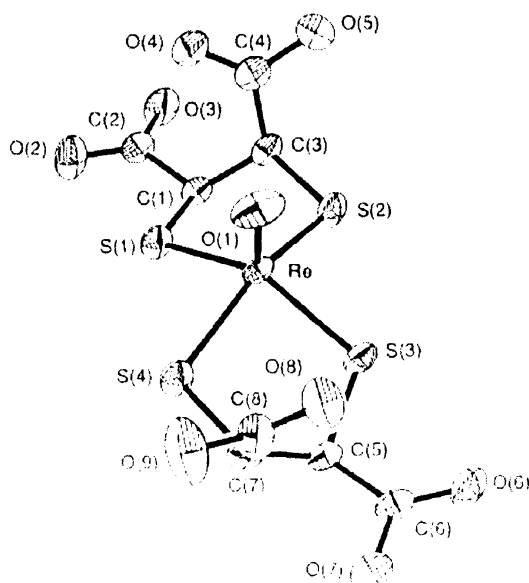
Komplex $[\text{Re}^{\text{V}}\text{O}(\text{DMSA})_2]^-$ se aplikuje při radioterapii rakoviny medulární štítné žlázy. Hlavní nevýhodou při terapii rakoviny je vysoký záchyt v ledvinách a kostech [2].

Tento komplex lze popsat vzorcem $[\text{Re}^{\text{V}}\text{O}(\text{DMSA})_2]^-$. Jedná se o směs tří izomerů, které lze separovat pomocí HPLC [13].

Dosud není jednotné stanovisko, zda je v terapii více využitelný komplex $[\text{Re}^{\text{V}}\text{O}(\text{DMSA})_2]^-$ s ^{186}Re nebo s ^{188}Re . Komplex s radioizotopem ^{186}Re je výhodný v tom, že lze v nádoru deponovat vyšší terapeutickou dávku záření vzhledem k jeho delšímu poločasu rozpadu. Na druhé straně ^{188}Re představuje výhodu beznosičového generátorového radionuklidu. Požadavky na přípravu komplexu s DMSA se pro oba izotopy liší [23].

Při optimálních podmínkách je možné získat komplex $[\text{Re}^{\text{V}}\text{O}(\text{DMSA})_2]^-$ v alkalickém prostředí a laboratorní teplotě s výtěžkem 93-97% [24].

Výtěžek komplexace rhenia s DMSA lze stanovit kombinací výsledků papírové elektroforézy a tenkovrstevné chromatografie [13]. Komplexní anion zaujímá přibližně konfiguraci čtyřbokého jehlanu, kde kyslíkový atom je umístěn na vrcholu. Krystalová struktura je uvedena na obr.4.

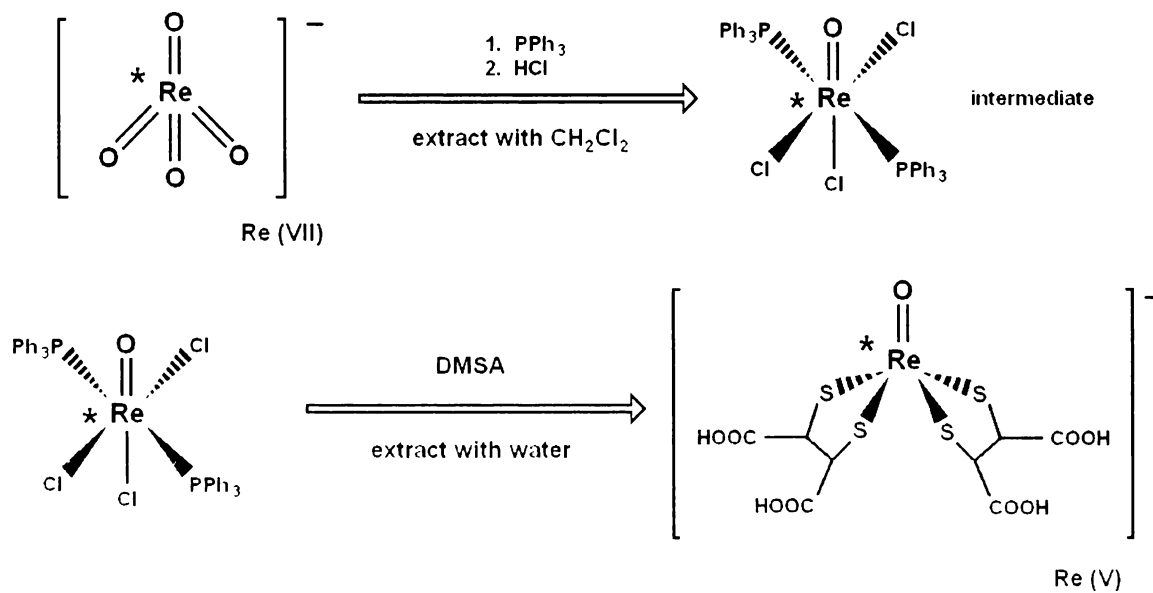


Obr. 4: Struktura syn-endo izomeru $[Re^V O(DMSA)_2]^-$ [21]

3.10 Příprava komplexu $[Re^V O(DMSA)_2]^-$ pomocí $[ReOCl_3(PPh_3)_2]$

Postup přípravy komplexu vychází z práce, kterou uveřejnil *Knapp et al.* [25]. V prvním kroku byl rhenistan redukován trifenylofosfínem a jako zdroj pětimocného rhenia bylo po extrakci do dichlormethanu použito $[ReOCl_3(PPh_3)_2]$ trans-oxotrichlorobis(triphenylphosphine)rhenium. Schéma přípravy je na obr.5.

Do skleněné vialky objem 4ml bylo nejprve naváženo 2mg trifenylofosfínu (PPh_3), k tomu bylo přidáno 100 μ l 5mM roztoku rhenistanu amonného, 500 μ l dichlormethanu a 500 μ l 5M kyseliny chlorovodíkové. Mezitím bylo naváženo do další vialky 1,5 mg DMSA a přidáno 500 μ l 10% ethanolu. Po 5-ti minutovém míchání byla odstraněna horní vrstva a ke spodní organické vrstvě, a bylo přidáno 500 μ l připraveného roztoku DMSA. Vznikající oranžově zbarvený komplex $[Re^V O(DMSA)_2]^-$ byl extrahován do vodné fáze.



Obr. 5: Reakční schéma [25]

3.11. Příprava komplexu $[\text{Tc}^{\text{V}}\text{O}(\text{DMSA})_2]^-$ pomocí $[\text{TcOCl}_3(\text{PPh}_3)_2]$

Postup přípravy komplexu $[\text{Tc}^{\text{V}}\text{O}(\text{DMSA})_2]^-$ byl zcela analogický jako v kapitole 3.10. s tím rozdílem, že jako výchozí látka byl použit technecistan amonný.

4. EXPERIMENTÁLNÍ ČÁST

4.1 Chemikálie

Pro přípravu komplexů bylo použito technecium ^{99g}Tc s dlouhým poločasem rozpadu a rhenium představované směsí stabilního izotopu ^{185}Re a izotopu ^{187}Re s dlouhým poločasem rozpadu v poměru 37,4% : 62,6%

technecistan amonný (UJV Řež)

rhenistan amonný p.a. (Aldrich)

dimerkaptojantarová kyselina (DMSA) p.a. (Fluka)

trifenyl fosfin p.a. (Aldrich)

ethanol p.a. (Fluka)

dichlormethan p.a. (Aldrich)

acetonitril p.a. (Lach – Ner s.r.o.)

kyselina chlorovodíková p.a. (Lach – Ner s.r.o.)

4.2 Přístroje

Kapalinový chromatograf *HP 1100* s UV DAD, Hewlett Packard, USA

Kolona - *MAG 1, C-18*, 150 x 4.6 mm, 7 μm , LABIO a.s., ČR

pH metr – *pH mini LAB Ister IQ125*, IQ Scientific Instruments, Inc., USA

Analytické váhy – *KERN ALJ 220 - 4*, KERN, Německo

4.3 Podmínky měření HPLC / MS

Pro analýzu byla použita vysokoúčinná kapalinová chromatografie HP 1100 s DAD detektorem. Separace byla prováděna isokratickou elucí na koloně *MAG 1, C-18*, 150 x 4.6 mm, 7 μm temperované na 25°C. Mobilní fáze byla složena z acetonitrilu a vody (85:15, v/v). Průtok kolonou byl nastaven na 0,180 ml·min⁻¹, na UV detektoru byla sledována odezva pro vlnovou délku $\lambda = 275 \text{ nm}$, celková doba analýzy byla 15 min.

K detekci byl použit hmotnostní spektrometr Bruker ESQUIRE 3000 s iontovou pastí a elektrosprejovou ionizací (ESI). Vzorky byly měřeny v negativním módu. Jako zmlžovací plyn byl použit dusík (30 psi). Parametry sušícího plynu: průtok 6 l·min⁻¹, teplota 320°C. Napětí na kapiláře bylo 4 kV a měření bylo prováděno v rozsahu 50–700 u.

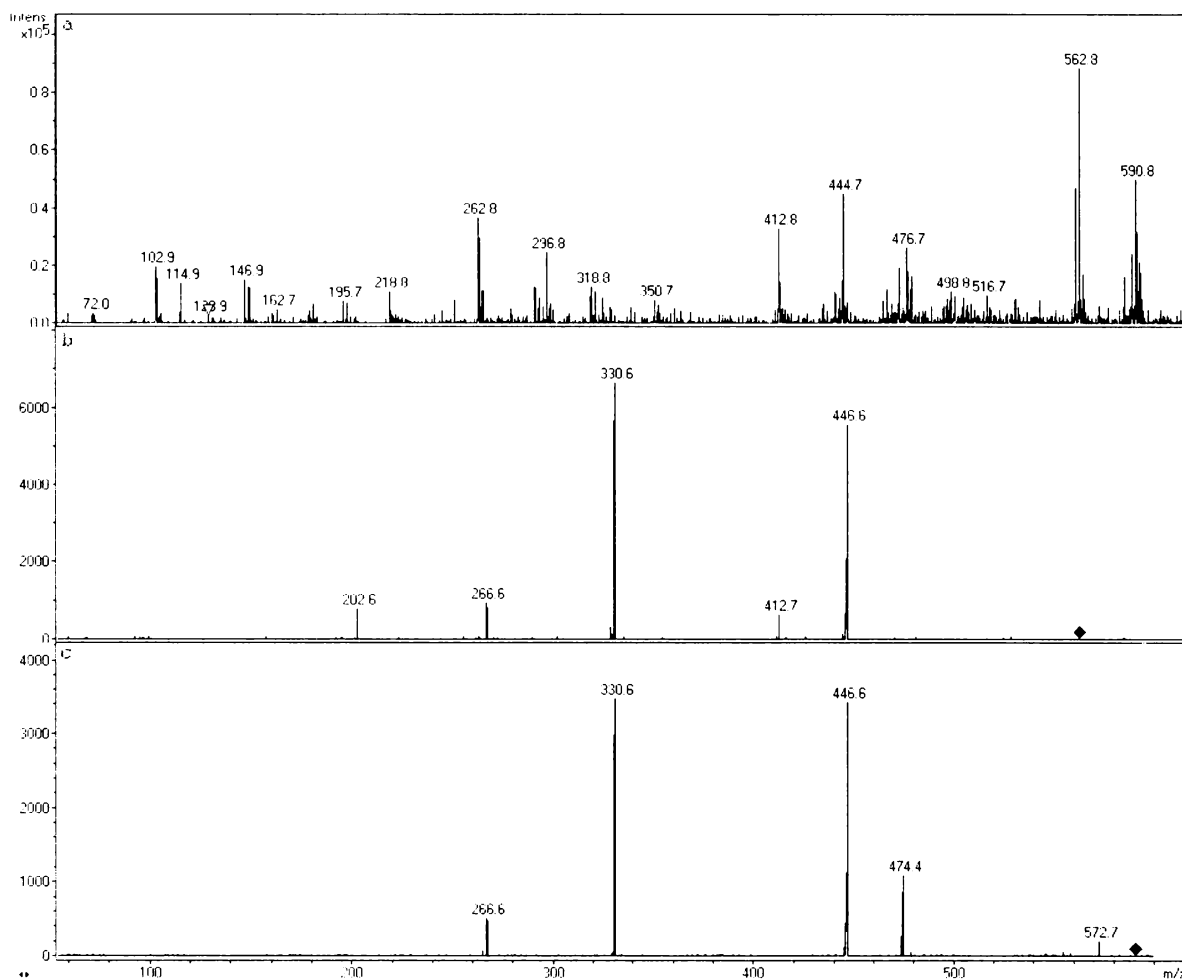
5. VÝSLEDKY A DISKUZE

5.1. Charakterizace komplexů pomocí ES-MS + UV spekter

Komplexy připravené podle 3.10. a 3.11. byly analyzovány pomocí LC-MS za podmínek uvedených v kapitole 4.3.

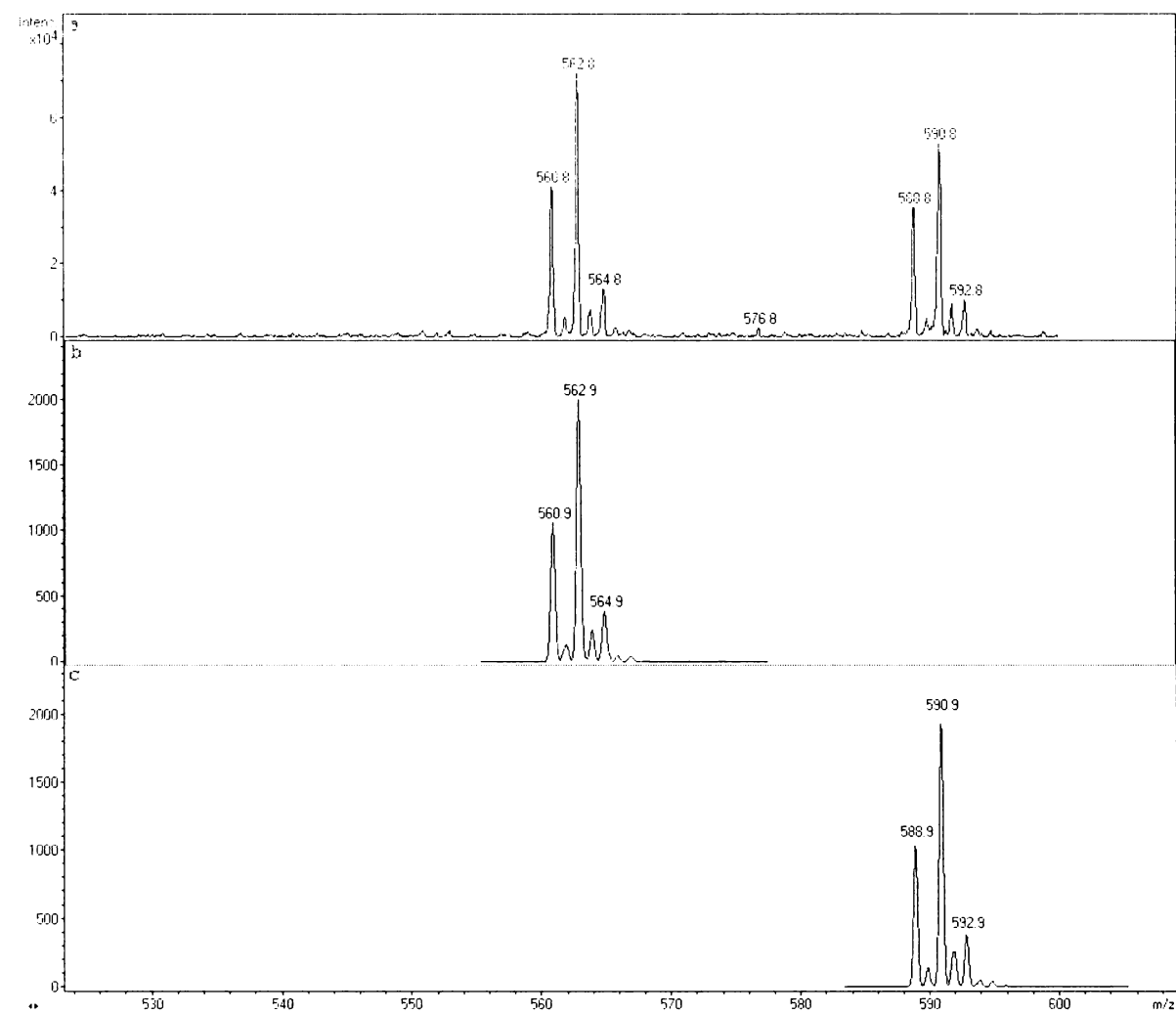
5.1.1 Hmotnostní spektra (MS) komplexu $[\text{Re}^{\text{V}}\text{O}(\text{DMSA})_2]^-$

Na obr. 6a je zobrazeno hmotnostní spektrum připraveného komplexu $[\text{Re}^{\text{V}}\text{O}(\text{DMSA})_2]^-$ jehož molekulární ion je v negativním modu m/z 563. Ve spektru je dále patrný molekulární ion m/z 591. Tato látka se objevuje v reakční směsi po několika dnech stání a její identita není zatím známa. Provedením MS/MS experimentu bylo zjištěno, že po izolaci v iontové pasti a následné fragmentaci poskytují oba prekurzory téměř totožná dceřiná spektra, jak je patrné z obrázků 6b a 6c.



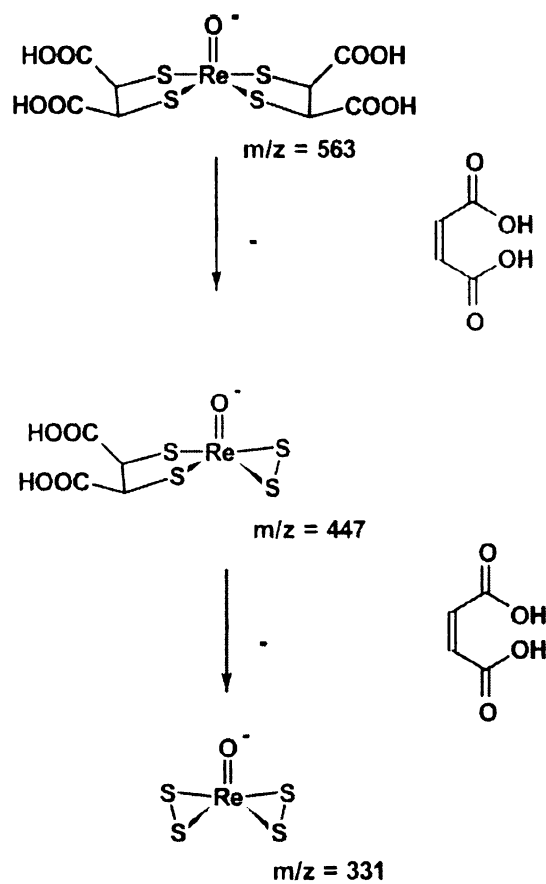
Obr. 6: a) MS komplexu $[\text{Re}^{\text{V}}\text{O}(\text{DMSA})_2]^-$, b) MS² iontu m/z 563, c) MS² iontu m/z 591

Jedná se tedy pravděpodobně o strukturně příbuzné látky lišící se pouze o 28 u, což by mohlo představovat skupinu CO, ale pro toto tvrzení zatím nejsou důkazy. Tuto domněnku částečně podporuje porovnání naměřených a teoreticky vypočítaných izotopických profilů molekulárních iontů na obr.7. Pro teoretický výpočet izotopického zastoupení byly použity sumární vzorce : $\text{Re.C}_8\text{H}_8\text{S}_4\text{O}_9$ ($M_r = 563$ g/mol) a $\text{Re.C}_9\text{H}_8\text{S}_4\text{O}_{10}$ ($M_r = 591$ g/mol). Z obrázku je patrna velmi dobrá shoda mezi naměřenými a vypočítanými hodnotami. Pro potvrzení nebo vyvrácení tohoto tvrzení by bylo nutné použít přístroj s vysokým rozlišením.



Obr. 7: Izotopické profily molekulárních iontů a) naměřené, b,c) teoreticky vypočítané

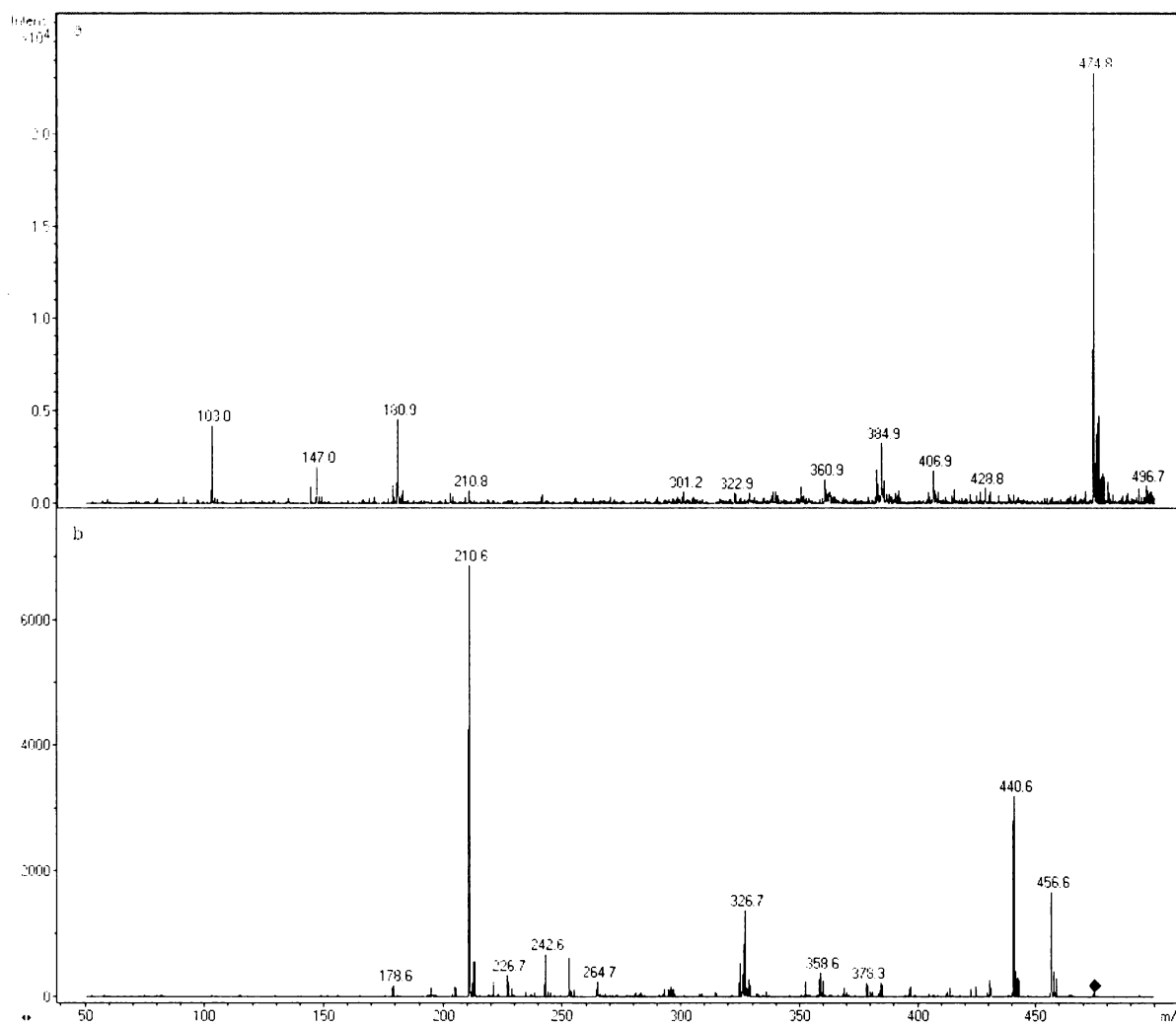
Pravděpodobný průběh fragmentace je naznačen na obr.8. Lze předpokládat, že dochází ke štěpení C-S vazeb a postupné eliminaci dvou molekul kyseliny fumarové. Tak je vysvětlena přítomnost dvou velmi intenzivních píků m/z 447 a m/z 331 v dceřiném spektru.



Obr. 8: Pravděpodobné fragmentační schéma komplexu $[Re^V O(DMSA)_2]^-$

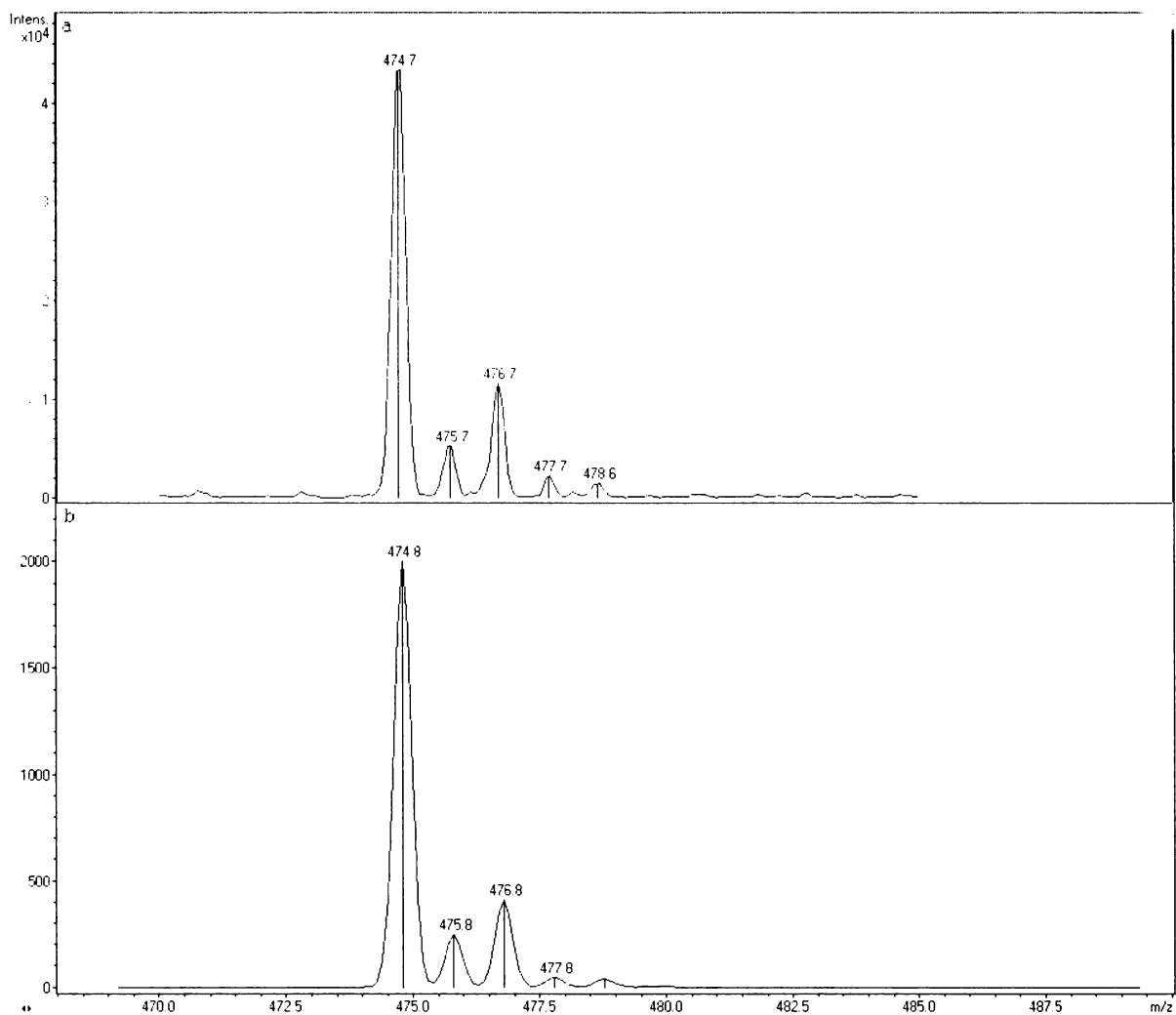
5.1.2 Hmotnostní spektra $[\text{Tc}^{\text{V}}\text{O}(\text{DMSA})_2]^-$

Na obr. 9a je zobrazeno hmotnostní spektrum připraveného komplexu $[\text{Tc}^{\text{V}}\text{O}(\text{DMSA})_2]^-$ jehož molekulární ion je v negativním modu m/z 475. Molekulární ion m/z 475 byl izolován a následně fragmentován v iontové pasti. Dceřiné spektrum je zachyceno na obr.9b. Fragmentace překvapivě probíhá trochu odlišným mechanismem, i když postupnou eliminaci dvou molekul kyseliny fumarové je také možno zaznamenat. Intenzita takto vzniklých iontů je však zřetelně nižší, než tomu bylo v případě rheniových komplexů.



Obr. 9: a) MS komplexu $[\text{Tc}^{\text{V}}\text{O}(\text{DMSA})_2]^-$, b) MS^2 iontu m/z 475

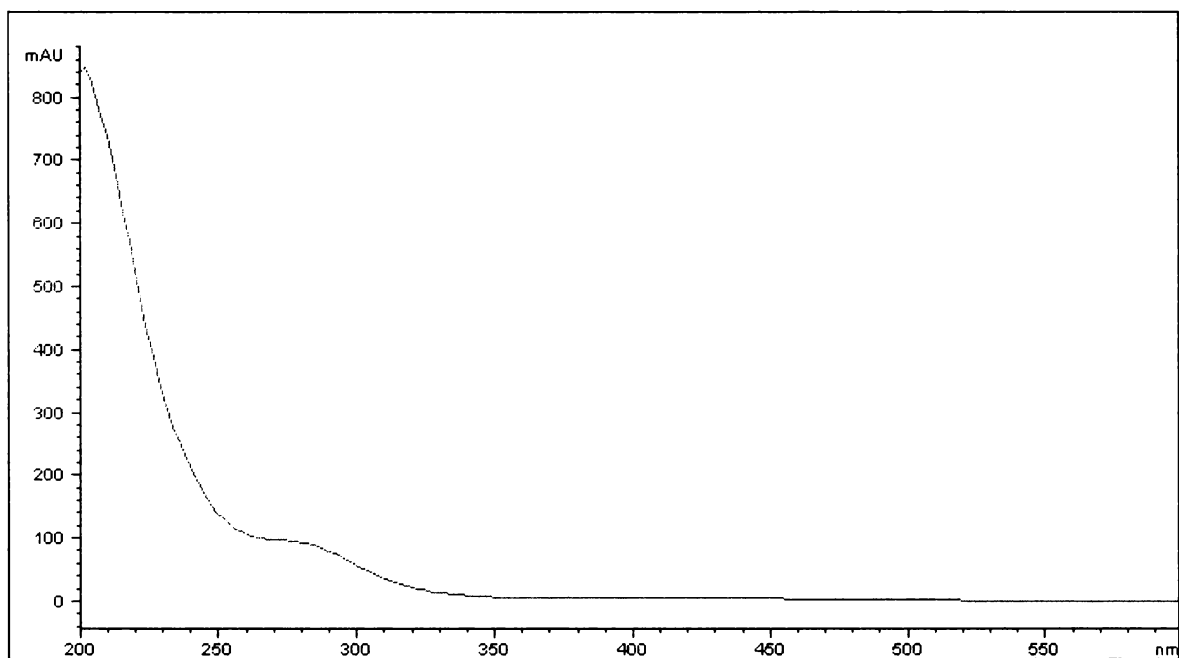
Porovnání naměřeného a teoreticky vypočítaného izotopického profilu molekulárního iontu komplexu $[Tc^V O(DMSA)_2]^-$ je na obr.10. Pro teoretický výpočet izotopického zastoupení byl použit sumární vzorec : $Tc.C_8.H_8.S_4.O_9$ ($M_r = 475 \text{ g/mol}$) Z obrázku je patrna velmi dobrá shoda mezi vypočítaným a naměřeným izotopickým profilem.



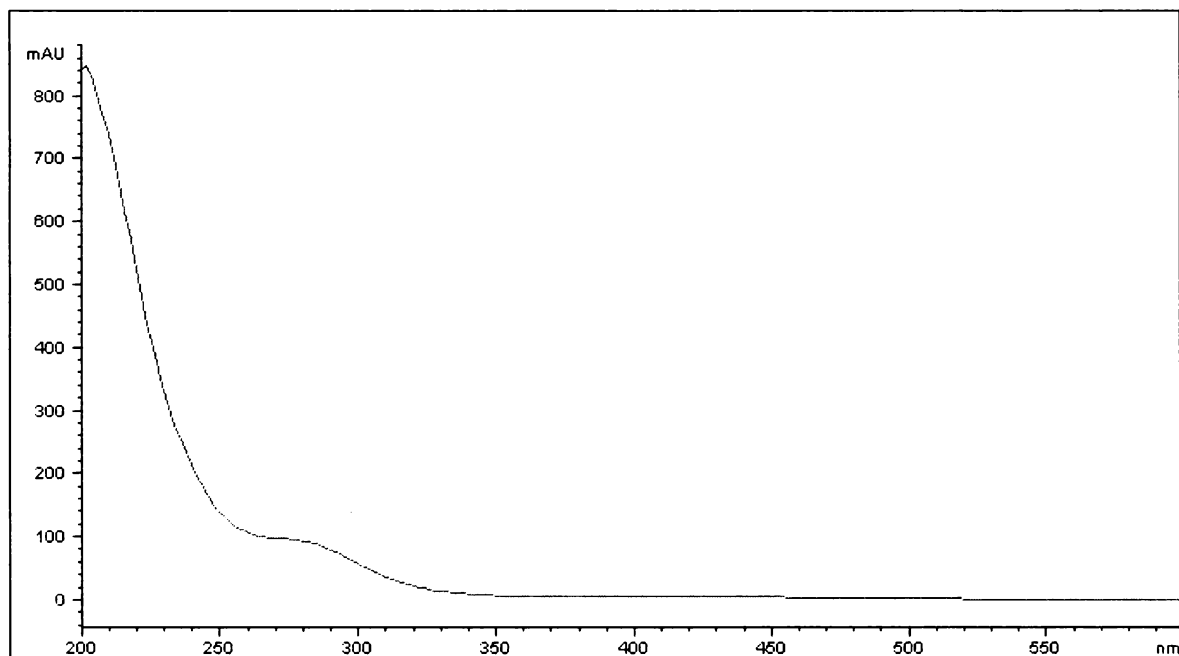
Obr. 10: Izotopický profil molekulárního iontu a) naměřený, b) teoreticky vypočítaný

5.2 UV spektra

U obou komplexů byla rovněž naměřena UV spektra v intervalu 200 až 600 nm, jak ukazují obr.11 a 12. Obě látky vykazují velmi podobná UV spektra s maximy kolem vlnové délky $\lambda = 200$ nm a 275 nm.



Obr. 11: UV spektrum $[Re^V O(DMSA)_2]^-$ komplexu



Obr. 12: UV spektrum $[Tc^V O(DMSA)_2]^-$ komplexu

6 Závěr

Tato bakalářská práce se zaměřovala na přípravu a charakterizaci komplexů používaných v nukleární medicíně.

Podářilo se mi připravit jak komplex $[\text{Re}^{\text{V}}\text{O}(\text{DMSA})_2]^-$ tak $[\text{Tc}^{\text{V}}\text{O}(\text{DMSA})_2]^-$ a charakterizovat jej pomocí MS a UV spekter.

SEZNAM LITERATURY

- [1] Kupka K, Kubinyi J., Šámal M. a kol., *Nukleární medicína*, Příbram, P3K 2007
- [2] K.Bakos, V Hušák, *Nukleární medicína*, Praha, Avicenum 1985
- [3] Dilworth J.R., Parity S.J., *Chemical Society Reviews*, **27**, str.43-55, 1998
- [4] Kohlíčková M., Jedináková-Křížová V., Melichar F, *Chemické listy*, **92**, 643 – 655, 1998
- [5] Český lékopis 2002, Evropská část I, 1.díl, str.1033-1034
- [6] Blažek O. a autorský kolektiv, *Radiologie a nukleární medicína*, Praha, AVICENUM/OSVETA 1989
- [7] Melichar F.. Radiofarmaka pro mediky – přednáška
(<http://old.lf3.cuni.cz/nuklearnimedicina/radiofarmaka.ppt>)
- [8] Kolektiv autorů, *Biochemie – základní kurz*, Praha, Karolinum 2005
- [9] H.Remy, *Anorganická chemie 2*, Praha, SNTL, 1971
- [10] Dienstbier Z. a kolektiv, *Diagnostika metodami nukleární medicíny*, Praha, AVICENUM 1989
- [11] V. Majer a kol., *Základy jaderné chemie*, 2.přepřac. vyd. Praha, SNTL/Alfa 1981
- [12] J. Bína a kol., *Malá encyklopédia Chémie*, Bratislava, OBZOR 1980
- [13] Kohlíčková M, Jedináková – Křížová V., Melichar F.: *Chemické listy* **94**, 151-158, 2000
- [14] Van den Brand J.A., Das H.A., Dekker B.G., De Ligny C.L.: *Int. J. Appl. Radiat. Isot* **30**, 185, 1979
- [15] Inoue O., Yamaguchi T., Ikeda L.: *Nuclear Medicine* **21**, 227, 1982
- [16] Vanlic-Razumenic N., Nikolic V., Veselinovic D.: *J. Radioanal. Nucl. Chem.*, Articles **173**, 261, 1993
- [17] Tanabe S., Zodda J.P., Deutsch E., Heineman W.R.: *Int. J. Appl. Radiat. Isot.* **34**, 1577-1585, 1983
- [18] Verduyck T., Kreffer D., Huyghe D., Cleynhens B., Verbeke K., Verbruggen A., Bormans G.: *J. Pharm Biomed. Anal* **32**, 669-678, 2003
- [19] Blower P.J., Singh J., Clarke S.E.M.: *J. Nucl. Med.* **32**, 845, 1991
- [20] Bisunadan N.M, Blower P.J., Clarke S.E.M., Singh J, Went M.J.: *J. Appl. Radiat. Isot.*, **42**, 167-171, 1991
- [21] Singh J., at al: *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 115-117, 1991
- [22] de Klerk J.M.H., van het Schip A.D., Zonnenberg B.A., van Dijk A., Quirijnen J.M.S.P., Blijham G.H., van Rijk P.P.: *J. Nucl. Med.* **37**, 244-245, 1996

- [23] Singh J., Reghebi K., Lazaru C.R., Clarke S.E.M., Calahan A.P., Knapp F.F., Blower P.J.:
Nucl. Med. Commun **14**, 197-203, 1993
- [24] Horouchni- Suzuki K., Arano Y., Saji H., Yokoyama A.: *International Symposium on
Modern Trends in Radiopharmaceuticals for Diagnosis and Therapy*, Lisabon, 1998
- [25] Knapp F.F., *Nuclear Medicine Program Progress Report*, Oak Ridge National
Laboratory 1991

Tabulka 1
Přehled diagnostických terapeutických radionuklidů

PŘÍLOHA A

Radionuklid	poločas přeměny	chemická forma	použití
^{11}C	20,4min	oxid uhličitý organické sloučeniny	diagnostika plicní ventilace metabolické studie
^{13}N	10 min	amonný kationt	diagnostika srdečního prokrvení
^{15}O	2,05 min	oxid dusíku oxidy	plícní ventilace diagnostika plicní ventilace metabolické studie
^{18}F	110 min	fluorid sodný	diagnostika kostí
^{32}P	14,3 dní	fosforečnan sodný	diagnostika očních tumorů terapie krevních nádorových onemocnění terapie metastáz v tělních dutinách
^{51}Cr	27,8 dní	fosforečnan chromitý (koloidní) chroman sodný sérumalbumin	stanovení doby přežívání erytrocytů ztráta proteinů v trávicím ústrojí
^{52}Fe	8,2 h	citrát železitý	hematologická diagnostika
$^{57}\text{Co}/^{58}\text{Co}$	270 dní/71dní	kyanokobalamin	diagnostika perniciózní anémie
^{59}Fe	45 dní	citrát železitý chlorid železnatý	hematologická diagnostika
^{60}Co	5,2 roků	jehly, drátky	terapeutická implantace do tumorů
$^{67}\text{Ga}/^{68}\text{Ga}$	78 h/68 min	citrát galitý	diagnostika tumorů
^{75}Se	120 dní	selenomethionin	diagnostika pankreatu
^{90}Y	64 h	koloid Pentetan ytria edetan ytria	terapie tumorů a nádor. onemocnění krve terapie tumorů a nádor. onemocnění krve terapie tumorů a nádor. onemocnění krve
$^{99\text{m}}\text{Tc}$	6h	technecistan sodný pentetan technecia edetan technecia fosfátové sloučeniny deriváty iminodictové kys. sérumalbumin koloid síry makroagregáty albuminu červené krvinky	diagnostika : mozku, štítné žlázy ledvin, mozku ledvin, mozku kostí, ischemie srdce žlučových cest oběhové studie RES, rejeckce transplantovaných orgánů plícní prokrvení oběhové studie

Tabulka 1
Přehled diagnostických terapeutických radionuklidů

^{111}In	2,8dní	chlorid inditý oxid inditý pro značení trombocytů	hematologická diagnóza diagnostika trombů rejekce transplantovaných orgánů doba přežívání trombocytů
$^{113\text{m}}\text{In}$	100min	chlorid inditý	diagnostika oběhového systému
^{123}I	13h	pentetan inditý edetan inditý koloid india makroagregáty albuminu	diagnostika mozku diagnostika ledvin diagnostika RES diagnostika plicní perfuze
		o-jódhippuran bromsulfoftalein bengalská červen jodid sodný sérumalbumin	diagnostika ledvin jater jater štítné žlázy mozkových tumorů, oběhové studie
^{125}I	60dní	mastné kyseliny organické sloučeniny sérumalbumin jodid sodný	prokrvení srdce metabolická studie oběhové studie diagnostika štítné žlázy
^{127}Xe	36,4dne	plyn fyziologický roztok	plicní diagnostika běhová studie
^{131}I	8dní	o-jodhipuran bromsulfoftalein bengalská červen jodid sodný sérumalbumin	diagnostika ledvin jater jater štítné žlázy mozkových tumorů, oběhové studie
		mastné kyseliny organické sloučeniny jodid sodný plyn fyziologický roztok	prokrvení srdce metabolická studie terapie štítné žlázy diagnostika plic oběhová studie
^{133}Xe	5,3dní	edetan ytterbia	diagnostika ledvin
^{169}Yb	32dní	rhenium-etidronát disodný	terapie kostních metastáz
^{186}Re	89,3 h	koloid	diagnostika RES, lymfatických cest terapie metastáz v tělních dutinách
^{198}Au	2,7dne	zrna, drátky chlorid thalný	terapie tumorů diagnostika prokrvení srdce